

30. McCully K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111–128.
31. Perutelli P., Amato S., Minniti G., Bottini F., Calevo M.G., Ceroni R., Molinari A.C. Von Willebrand factor multimer composition is modified following oral methionine load in women with thrombosis, but not in healthy women. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16 (4): 267–273.
32. Queffeuilou G., Michel C., Vrtovsniik F. et al. Hyperhomocysteinemia, low folate status, homozygous C677T mutation of the methylene tetrahydrofolate reductase and renal arterial thrombosis. *Clin Nephrol* 2002; 57 (2): 158–162.
33. Raije T.J., Lentz S.R., Atkinson B.S. et al. Factor V Leiden: a genetic risk factor for thrombotic microangiopathy in patients with normal von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Blood* 2002; 99: 437–442.
34. Remondino G.I., Mysler E., Pissano M.N. et al. A reversible bilateral renal artery stenosis in association with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2000; 9: 65–67.
35. Rosen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Thromb Haemost* 1997; 78: 523–526.
36. Ryšava R., Žabka J., Peregrin J. Acute renal failure due to bilateral renal artery thrombosis associated with primary antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2645–2647.
37. Sauls D.L., Lockbart E., Warren M.E. et al. Modification of fibrinogen by homocysteine thiolactone increases resistance to fibrinolysis: a potential mechanism of the thrombotic tendency in hyperhomocysteinemia. *Biochemistry* 2006; 45 (8): 2480–2487.
38. Sekkari M.A., Port F.K., Wolfe R.A. et al. Recovery from end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1990; 15 (1): 61–65.
39. Sberman G.G., Munster M., Govendrageloo K. et al. Low molecular weight heparin in the successful treatment of a spontaneous aortic thrombosis in a neonate. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17 (5): 409–413.
40. Shokeir A.A., Shoma A.M., Abubieb E.A. et al. Recoverability of renal function after relief of acute complete ureteral obstruction: clinical prospective study of the role of renal resistive index. *Urology* 2002; 59 (4): 506–510.
41. Sokimbi D.O., Miller F., Wadbuwa N.K., Nord E.P. Reversible renal failure in the primary antiphospholipid syndrome – a report of two cases. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 28–35.
42. Theriault J., Agbarazzi M., Dumont M. et al. Atheroembolic renal failure requiring dialysis: potential for renal recovery? A review of 43 cases. *Nephrol Clin Pract* 2003; 94 (1): 11–18.
43. Tsai J.C., Perrella M.A., Yoshizumi M. et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6369–6373.
44. Welch G.N., Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042–1050.
45. Welch G.N., Upchurch G.R.J., Loscalzo J. Homocysteine, oxidative stress, and vascular disease. *Hosp Pract* 1997; 32: 81–82.
46. Yune H.Y., Klatte E.C. Collateral circulation to an ischaemic kidney. *Radiology* 1976; 119: 539–546.

## Низкомолекулярный декстран железа и сахарат железа обладают сравнимыми параметрами безопасности при хронических заболеваниях почек\*

**М. Ауэрбах<sup>1</sup>, К.Ал. Талиб<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> **Центр гематологии и онкологии Ауэрбаха, Балтимор, Мериленд, США,**

<sup>2</sup> **Медицинский центр Франклина, отделение нефрологии, Балтимор, Мериленд, США**

Тяжелые побочные реакции, встречавшиеся при применении декстрана железа, были обусловлены препаратами с высокой молекулярной массой. Суждения о том, что сахарат и глюконат железа более безопасны, чем декстран железа, преждевременны. Проанализированы опубликованные сравнения данных о безопасности доступных препаратов парентерального железа. Встречаются неоптимальные схемы применения препаратов железа у пациентов на додиализной стадии хронических заболеваний почек. Мы рекомендуем инфузию общей дозы низкомолекулярного декстрана железа как метод выбора для восполнения железа.

Теоретическая озабоченность долгосрочной токсичностью парентерального применения железа при заболеваниях почек не подтверждена последними наблюдательными исследованиями диализных пациентов [1, 2]. В публикациях продолжают обсуждаться проблема анафилаксии, связанная с декстраном железа, и побочные реакции при инфузиях препаратов железа. Недавние публикации в журнале *Kidney International* [3, 4] поднимают вопрос выбора оптимального метода внутривенного введения железа. Предлагается агрессивный режим восполнения сахаратом железа в дозе 500 мг за 3 часа. Эти рекоменда-

ции базируются на двух допущениях: первое, что декстран железа менее безопасен, чем сахарат железа (Венофер; American Regent, США, и Vifor, Швейцария); и, второе, что опасность более высоких, нежели рекомендованных, доз сахарата железа будет нивелирована удобством для пациентов и врачей. Однако важным моментом является, что авторы не сравнивали безопасность этих двух препаратов. К тому же не принимается во внимание значимое отличие между низкомолекулярным декстраном железа (INFeD (Watson, США) и КосмоФер (Pharmacosmos, Дания)) и высокомолекулярными препаратами декстрана железа (Im-

\* *Kidney International* (2008) 73, 528–530. Перевод с английского Д.В. Троцанского по заказу компании «ООО «Космофарм». Перевод печатается с разрешения обладателя авторских прав.

feron (Fisons, Великобритания) и Dexferrum (American Regent, США, и Vifor, Швейцария)). Опубликованные различия в безопасности этих препаратов будут обсуждены ниже.

Нельзя рассматривать режим внутривенного введения 500 мг сахара железа за 3 часа два дня подряд как оптимальный, так как лучшим решением будет введение большего количества железа одной инфузией общей дозы низкомолекулярного декстрана железа [6]. Этот метод внутривенного применения более удобен для пациентов и врачей, менее дорогостоящ, позволяет ввести за один раз до 3000 мг и не более токсичен. Как сахарат, так и глюконат железа могут быть введены в виде 5-минутной инъекции в дозе 200–300 мг, однако большие дозы, даже введенные за длительные промежутки времени, приводят к частым малым раздражающим, дискомфортным вазоактивным реакциям и запрещены [5]. G. Chandler с соавт. сообщили о 249 пациентах, получивших 335 инфузий сахара железа в дозе 200–500 мг за 2 часа [5]. Авторы пришли к заключению, что побочные реакции доз 400 и 500 мг слишком часты, чтобы рекомендовать их к рутинному применению в виде двухчасовых инфузий. От 5 до 12% пациентов, перенесших побочные реакции на инфузии во время исследования [3, 4], продемонстрировали 5–10-кратное превышение таких реакций по сравнению с применением низкомолекулярного декстрана железа либо низких доз сахара железа.

На сегодняшний день многочисленные публикации подтверждают, что анафилаксии и серьезные побочные реакции при применении декстранов железа в подавляющем большинстве случаев связаны с двумя препаратами высокомолекулярного декстрана железа: Imferon, снятый с производства, и Dexferrum, более не рекомендованный к применению [7–15].

Характеристики 4 доступных препаратов железа приведены в табл.

После тестовой дозы часто отмечаются артралгии и миалгии (болезненное напряжение мышц груди и спины) без тахикардии, тахипноэ, гипотензии, обструкции либо ангиоэдемы. Эти побочные реакции самостоятельно проходят через несколько минут и более не регистрируются [7]. Слабовыраженные и самопроходящие реакции на введение низкомолекулярного декстрана железа иногда пытаются купировать внутривенным введением антигистаминных препара-

тов или адреналина, которые самостоятельно способны вызывать вазоактивные реакции, приписываемые впоследствии препаратам железа. Инфузия общей дозы до 1500 мг низкомолекулярного декстрана железа применяется у диализных пациентов без токсичных проявлений [16]. В первом исследовании, продемонстрировавшем синергичность парентерального применения железа с эритропоэтином при химиотерапии пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями [17], у 81 пациента из 157 применялись декстраны железа. 79 пациентов получили низкомолекулярный декстран железа и 2 – высокомолекулярный декстран железа. Ни у одного из 79 пациентов, получивших низкомолекулярный декстран железа, не было отмечено серьезных побочных реакций. У одного из двух пациентов, получивших высокомолекулярный декстран железа, развился анафилактический шок. Несколько месяцев спустя данному пациенту была проведена инфузия низкомолекулярного декстрана железа без каких-либо реакций. Низкомолекулярный декстран железа, сахарат и глюконат железа (Ferrlecit; Watson, США) могут применяться без значимого риска с частотой серьезных побочных реакций менее чем 1 на 200 000 [9]. Описанные [3] серьезные анафилактоидные реакции, несомненно, были вызваны высокомолекулярным декстраном железа.

Низкомолекулярный декстран железа может быть введен внутривенно струйно до 200 мг за 2 минуты без опасности анафилаксии либо как инфузия общей дозы до 3000 мг за 4 часа [6]. Тем не менее по-прежнему рекомендована тестовая доза, несмотря на то что величина тестовой дозы не подтверждена ни в одном исследовании. При экономическом анализе инфузий общей дозы низкомолекулярного декстрана железа экономия при применении этого метода введения парентерального железа оценивается в четверть миллиона долларов у 225 000 диализных пациентов в США [16]. В США часто вводится 135 мг метилпреднизолона до либо после инфузии препаратов железа для облегчения самостоятельно проходящих артралгий и миалгий, нечасто наблюдаемых при больших дозах низкомолекулярного декстрана железа [18].

Однако в Европе премедикация широко не применяется [19]. Недавно нами были проведены инфузии у 34 пациентов общей дозы низкомолекулярного декстрана железа от 1000 до 2250 мг за 90 минут без побочных реакций.

Таблица

Доступные на сегодняшний день парентеральные препараты железа

	Низкомолекулярный декстран железа	Сахарат ж
Необходимость тест-дозы	Да	Нет
Объем ампулы	2 мл	5 мл
Содержание железа	50 мг/мл	20 мг/мл
Предупреждающая маркировка	Да <sup>1</sup>	Нет
Инфузия общей дозы	Да	Нет
Премедикация	Только для ИОД <sup>2</sup>	Нет
Консерванты	Нет	Нет
Молекулярный вес, измеренный производителем	165 000 Да	34 000–60 000

<sup>1</sup> Предупреждающая маркировка отменена Европейской комиссией по фармаконадзору с сентября 2007 г. (прим. переводчика).

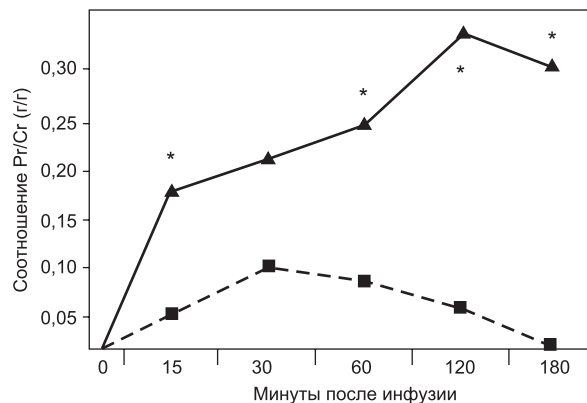
<sup>2</sup> ИОД – инфузия общей дозы.

Сахарат, глюконат железа и низкомолекулярный декстран железа могут применяться без значимого риска анафилаксии, но только последний препарат может быть введен в виде инфузии общей дозы. В нашей практике мы инфузироваи более 80 000 доз (соответствующих 100 мг железа) низкомолекулярного декстрана железа без единой побочной реакции, потребовавшей терапии либо прекращения инфузии железа. Побочные реакции, связанные с инфузией, наблюдались менее чем у 1 из 200 пациентов. В настоящее время опубликованы три сравнительных анализа [19–21] низкомолекулярного декстрана железа и сахарата железа, демонстрирующие одинаковую эффективность и токсичность со значительной экономией и удобством при применении низкомолекулярного декстрана железа.

Опубликованы три исследования пациентов с 3–4-й стадией хронической почечной недостаточности, предполагающие, что декстран железа может быть менее нефротоксичным, нежели сахарат либо глюконат железа [22–24]. R.A. Zager с соавт. [22] продемонстрировали ухудшение восстановления почечных клеток крыс, получивших сахарат железа > глюконат железа >> декстран железа. Эти авторы показали, что сахарат железа отягощает экспериментальный сепсис [25] и в отдельном эксперименте сахарат железа > глюконат железа >> декстран железа усиливают продукцию фактора некроза опухоли- $\alpha$  у животных после инфузии эндотоксина [26].

Исследования, проведенные на людях, также демонстрируют, что низкомолекулярный декстран железа может быть менее токсичным для почечных канальцев. A.V. Rai с соавт. показали нарастание не связанного с трансферрином (свободного) железа и маркеров оксидативного стресса после одной дозы сахарата либо глюконата железа по сравнению с декстраном железа [23]. R. Agarwal с соавт. выявили стимуляцию протеинурии и перекисного окисления липидов сахаратом железа у пациентов с хроническими заболеваниями почек [24]. R. Agarwal с соавт. [27] недавно опубликовали результаты сравнительного перекрестного исследования, согласующиеся с данными токсичности на животных моделях [22], у пациентов с хроническими заболеваниями почек, которые получали одну дозу 100 мг сахарата либо глюконата железа за 10 минут. Они обнаружили, что только сахарат железа индуцирует преходящую протеинурию и альбуминурию (рис.). Несмотря на то что клиническая значимость такого преходящего эффекта остается неуточненной, эти исследования поднимают вопросы о правомочности применения высоких доз сахарата железа у пациентов с хроническими заболеваниями почек и решении прекратить рассматривать низкомолекулярный декстран железа как препарат первого ряда у пациентов с анемией при почечных заболеваниях.

Для ряда пациентов, к примеру Свидетелей Иеговы, которые отвергают все человеческие компоненты крови, онкологических пациентов, которым рутинно не имплантируют постоянный венозный доступ, как диализным пациентам артериовенозный шунт, единственная инфузия общей дозы низкомолекулярного декстрана железа за 2 часа обеспечивает суще-



**Рис.** Изменения среднеквадратичных значений соотношения белка в моче/креатинина. Группа с сахаратом железа отображена сплошной линией, глюконата железа – штриховой линией. Звездочками отмечены точки, где разница между двумя группами статистически значима ( $p < 0,05$ ). Значительно большее количество белка выделяется с мочой в первые 15 минут после инфузии сахарата железа. В среднем после инфузии сахарата железа протеинурия больше, чем после глюконата железа ( $p < 0,001$ ) (перепечатано из [27])

ственную экономию и удобство по сравнению с другими режимами введения.

Мы предлагаем использовать инфузию общей дозы низкомолекулярного декстрана железа вместо высоких доз сахарата железа, связанных с высокой частотой (12%) побочных реакций и более дорогих. У онкологических и диализных пациентов, еженедельно либо чаще посещающих больницы, короткие инфузии низкомолекулярного декстрана железа, сахарата либо глюконата железа могут осуществляться без значимого риска. При необходимости введения больших доз предпочтительным методом является инфузия общей дозы низкомолекулярного декстрана железа до 3000 мг за один сеанс без увеличения токсичности. Этот метод введения особенно пригоден как для пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, так и при других состояниях, таких, как беременность, менометроррагиях, кровотечениях в хирургической практике, после операций на желудочно-кишечном тракте, при наследственных телеангиоэктазиях (синдром Ослера–Вебера–Рандю), воспалительных заболеваниях кишечника и синдроме мальабсорбции, которые сопровождаются неосложненным железodefицитом с/или непереносимостью пероральной терапии железом [7].

## Литература

1. Feldman H.I., Joffe M., Robinson B. et al. Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1623–1632.
2. Kalanter-Zadeh K., Regidor D.L., McAllister C.J. et al. Time dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3070–3080.
3. Blaustein D.A., Schwenk M.H., Chattopadhyay J., Avram M.M. Recent experience with high-dose intravenous iron administration. *Kidney Int* 2006; 70: S26–S29.
4. Vikrant S. Optimum dosage regimen for iron sucrose. *Kidney Int* 2007; 72: 225.



5. *Candler G, Harchowal J, Macdougall I.C.* Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 988–991.
6. *Auerbach M, Witt D, Toler W* et al. Clinical use of the total dose infusion of iron dextran. *J Lab Clin Med* 1988; 111: 566–570.
7. *Auerbach M, Ballard H, Glaspy J.* Clinical update: intravenous iron for anemia. *Lancet* 2007; 369: 1502–1504.
8. *Case G.* Maintaining iron balance with total-dose infusion of iron dextran. *ANNA J* 1998; 25: 65–68.
9. *Chertow G.M, Mason P.D, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J.* Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 378–382.
10. *Silverstein S.B, Rodger G.M.* Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol* 2004; 76: 74–78.
11. *Mamula P, Piccoli D.A, Peck S.N* et al. Total dose intravenous infusion of iron dextran for iron deficiency anemia in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 286–290.
12. *Coyne D.W, Adkinson F.N, Jr, Nissenson A.R* et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients. II. Adverse reactions in iron dextran sensitive and dextran-tolerant patients. *Kidney Int* 2003; 63: 217–224.
13. *McCarthy J.T, Regnier C.E, Leobertmann C.L, Bergstralb E.J.* Adverse events in chronic hemodialysis patients receiving intravenous iron dextran: a comparison of two products. *Am J Nephrol* 2000; 20: 455–462.
14. *Fletes R, Lazarus J.M, Gage J, Chertow J.M.* Suspected iron dextran related adverse events in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 743–749.
15. *Auerbach M, Rodgers G.M.* Intravenous iron. *N Engl J Med* 2007; 357: 93–94.
16. *Auerbach M, Winchester J, Wabab A* et al. A randomized trial of three iron dextran infusion methods for anemia in EPO-treated dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 81–86.
17. *Auerbach M, Ballard H, Trout J.R* et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1301–1307.
18. *Auerbach M, Chaudbry M, Goldman H, Ballard H.* Value of methylprednisolone in prevention of the arthralgia-myalgia syndrome associated with the total dose infusion of iron dextran: a double blind randomized trial. *J Lab Clin Med* 1998; 131: 257–260.
19. *Moniem K.A, Bbandari S.* Tolerability and efficacy of parenteral iron therapy in haemodialysis patients: a comparison of preparations. *Transfusion Altern Transfusion Med* 2007; 9: 37–42.
20. *Critchley J, Dundar Y.* Adverse events associated with intravenous iron infusion (low-molecularweight iron dextran and iron sucrose): a systematic review. *Transfusion Altern Transfusion Med* 2007; 9: 8–36.
21. *Sav T, Tokgoz B, Sipabioglu M.H.* Is there a difference between allergic potencies of the iron sucrose and low molecular weight iron dextran? *Ren Fail* 2007; 29: 423–426.
22. *Zager R.A, Johnson A.C, Hanson S.Y, Wasse H.* Parenteral iron formulations: a comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 90–103.
23. *Pai A.B, Boyd A.V, McQuade C.R* et al. Comparison of oxidative stress markers after intravenous administration of iron dextran, sodium ferric gluconate and iron sucrose in patients undergoing hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 343–350.
24. *Agarwal R, Vasavada N, Sachs N.G, Chase S.* Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 2279–2289.
25. *Zager R.A, Johnson A.C, Hanson S.W.* Parenteral iron exacerbates experimental sepsis. *Kidney Int* 2004; 65: 2108–2112.
26. *Zager R.A, Johnson A.C, Hanson S.W, Lund S.* Parenteral iron compounds sensitize mice to injury-initiated TNF alpha release. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F295–F297.
27. *Agarwal R, Rizkala A.R, Kaskas M.O* et al. Iron sucrose causes greater proteinuria than ferric gluconate in non-dialysis chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007; 72: 638–642.

## Low-molecular weight iron dextran and iron sucrose have similar comparative safety profiles in chronic kidney disease\*

**M. Auerbach<sup>1</sup>, K.A.I. Talib<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> **Auerbach Hematology and Oncology, Baltimore, Maryland, USA; and**

<sup>2</sup> **Franklin Square Hospital Center, Department of Nephrology, Baltimore, Maryland, USA**

**Serious adverse events that occur with the administration of iron dextran are due to the high molecular weight preparations. Conclusions that iron sucrose and ferric gluconate are safer than iron dextran may be premature. Published literature comparing safety profiles of available parenteral iron products is reviewed. Administration of iron salts to pre-dialysis patients with chronic kidney disease may not be optimal. We recommend the total dose infusion of low molecular weight iron dextran as an option for iron replacement.**

Theoretical concerns about the long-term toxicity of intravenous iron in renal disease have not been supported by recent observational studies of dialysis patients [1, 2]. Publications also continue to raise concerns over anaphylaxis with iron dextran and infusion-related adverse events. Recent publications in *Kidney International* [3, 4] raise questions about the optimal method of administering intravenous iron. They propose an aggressive repletion regimen of iron sucrose given as a 500 mg infusion over 3 hours. Their recommendations are based on two premises: first, that iron dextran is less safe than iron sucrose (Venofer; American Regent, USA, and Vifor, Switzerland) and, second, that the higher-than-recommended dosing of iron sucrose [5] is justified by a considera-

bly increased convenience to patient and physician. However, it is important to point out that the authors do not directly compare the safety of the two agents. Furthermore, there is no mention of the relevant differences between the low-molecular weight iron dextran, INFeD (Watson, USA) and CosmoFer (Pharmacosmos, Denmark), and high-molecular weight preparations of iron dextran, Imferon (Fisons, UK) and Dexferrum (American Regent, USA, and Vifor, Switzerland). The published safety differences among these preparations will be discussed later in this Commentary.

One should not consider optimal a regimen of intravenous iron sucrose given as 500 mg over 3 hours for 2 consecutive days, as higher doses of intravenous iron

\* *Kidney International* (2008) 73, 528–530. doi:10.1038/sjki.5002779.

are best given as a single total-dose infusion of low-molecular weight iron dextran [6]. This method of intravenous iron administration is more convenient to physician and patient, is less expensive, allows the administration of doses up to 3,000 mg in a single setting, and is not more toxic. Both iron sucrose and ferric gluconate can be given as 5-minute infusions of 200–300 mg, but larger doses, even if given over a longer interval, are associated with high incidences of minor, irritating, uncomfortable vasoactive reactions and have been proscribed [5]. Chandler et al. reported on 249 patients who received 335 iron infusions of iron sucrose at doses of 200–500 mg, all administered over 2 hours [5]. The authors concluded that adverse events with the 400 and 500 mg doses were too high to allow recommendation of routine use of these dosage regimens over 2 hours. The description of 5–12% of patients who experienced infusion-related side effects during the study [3, 4] represents a five- to tenfold increase in such reactions compared with those seen with low-molecular weight iron dextran or lower doses of iron sucrose.

Numerous publications now document that anaphylaxis, the serious adverse event associated with iron dextran, is largely due to the two high-molecular weight products, Imferon, which is no longer available, and Dexferum, which is not recommended [7–15]. Characteristics of the four available iron preparations are shown in Table. Arthralgias and myalgias (chest and back tightness) after a test dose without tachycardia, tachypnea, hypotension, wheezing, stridor, or angioedema occur infrequently. This reaction abates within minutes without treatment and does not recur with rechallenging [7]. These minor and self-limiting reactions to low-molecular weight iron dextran are sometimes treated with intravenous antihistamines or epinephrine, which themselves can cause vasoactive reactions incorrectly attributed to the iron product. Total-dose infusions of up to 1,500 mg of low-molecular weight iron dextran have been administered to dialysis patients without toxicity [16]. In the first study to show the benefit of intravenous iron in synergizing with erythropoietin in cancer chemotherapy patients [17], 81 of 157 patients received iron dextran. Seventy-nine patients received low-molecular weight iron dextran, and two received high-molecular weight iron dextran. None of the 79 patients who received low-molecular weight iron dextran experienced a serious acute event. One of the two patients receiving high-molecular weight iron dextran experienced anaphylactic shock. Months later, low-molecular weight

iron dextran was given to this patient uneventfully. Low-molecular weight iron dextran, iron sucrose, and ferric gluconate (Ferlecit; Watson, USA) can be given without significant risk with an incidence of serious adverse events of less than 1 in 200,000 [9]. The severe anaphylactoid reaction described [3] was almost certainly caused by high-molecular weight iron dextran. Low-molecular weight iron dextran has been administered without anaphylaxis as an intravenous push of up to 200 mg over 2 minutes or as a total-dose infusion of doses up to 3,000 mg over 4 hours [6]. Nonetheless, a test dose is still recommended, although the value of the test dose has never been validated in any study. In an economic analysis of the total-dose infusion of low-molecular weight iron dextran, this method of intravenous iron administration has been estimated to save nearly a quarter of a billion dollars in the 225,000 dialysis patients in the United States [16]. In the US, we frequently coadminister 125 mg of intravenous methylprednisolone before and after the infusion, which alleviates the self-limited arthralgias and myalgias infrequently observed with larger doses of low-molecular weight iron dextran [18]. However, in Europe, premedication is not customary [19]. In our practice, we have recently treated 34 patients with total-dose infusions of low-molecular weight iron dextran with doses ranging from 1,000 to 2,250 mg over 90 minutes with no adverse events.

Iron sucrose, ferric gluconate, and low-molecular weight iron dextran can be given without significant risk of anaphylaxis, but only the last agent can be administered as a total-dose infusion. In our practices, we have given over 80,000 doses (one dose equals 100 mg) of low-molecular weight iron dextran without a single event requiring treatment or cessation of therapy. Infusion-related events are seen in less than 1 in 200 patients. There are now three published comparison trials [19–21] of low-molecular weight iron dextran and iron sucrose, which show equal efficacy and toxicity with considerable cost savings and increased convenience with low-molecular weight iron dextran.

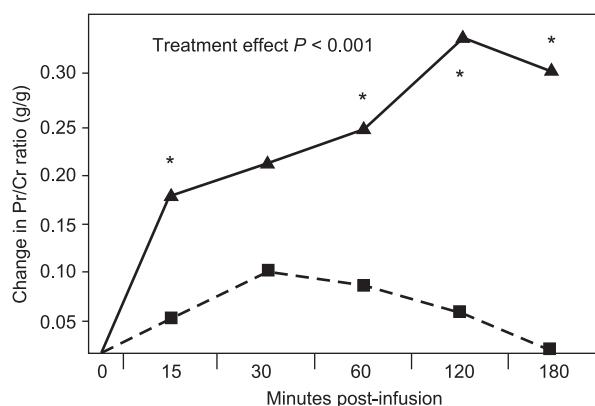
For patients with stages 3 and 4 chronic kidney disease, there are three published studies that suggest that iron dextran may have less nephrotoxicity than either iron sucrose or ferric gluconate [22–24]. Zager et al. [22] showed decreased recovery of kidney cells in rats receiving iron sucrose > ferric gluconate >> iron dextran. That group has also shown that iron sucrose exacerbated experimental sepsis [25], and in separate experiments iron sucrose > fer-

Table

## Currently available intravenous iron preparations

	Low-molecular weight iron dextran	Iron
Test dose required	Yes	
Vial volume	2 ml	
mg iron per ml	50 mg/ml	200
Black-box warning	Yes	
Total-dose infusion	Yes	
Pre medication	TDI only	
Preservative	None	
Molecular weight measured by manufacturer	165,000 Da	34,000

TDI, total-dose infusion.



**Figure.** Change in least-square mean urine total protein/creatinine ratio. Iron sucrose is represented by the solid line, and ferric gluconate is represented by the dashed line. Asterisks denote assessment points where the difference between the two treatments is statistically significant ( $P < 0.05$ ). Significantly greater total protein was excreted in the urine with iron sucrose as early as 15 minutes post-infusion. Overall, iron sucrose resulted in greater excretion of protein in the urine than ferric gluconate ( $P < 0.001$ ). Pr/Cr, protein/creatinine (Reprinted from ref. 27)

ric gluconate  $\gg$  iron dextran enhanced tumor necrosis factor- $\alpha$  production in animals given endotoxin [26].

Studies in humans also suggest that low-molecular weight iron dextran maybe less toxic to the renal tubule. Pai et al. showed increased non-transferrin-bound (free) iron and markers of oxidative stress after a single dose of either iron sucrose or ferric gluconate compared with iron dextran [23]. Agarwal et al. showed stimulation of proteinuria and lipid peroxidation with iron sucrose in chronic kidney disease patients [24]. Consistent with the animal toxicity data [22], Agarwal et al. [27] recently published a comparative crossover study in chronic kidney disease patients who received a single dose of iron sucrose or ferric gluconate given as 100 mg over 10 minutes. They found that only iron sucrose induced transient proteinuria and albuminuria (Figure). Although the clinical relevance of such transient effects of renal tubular protein excretion is uncertain, these studies call into question the wisdom of an even higher-dose infusion of iron sucrose to chronic kidney disease patients and the decision to abandon low-molecular weight iron dextran as first-line therapy in patients with anemias of renal disease.

Finally, in the Jehovah's Witnesses, who refuse all human blood products, permanent venous access is not routinely available as it is in oncology patients with indwelling catheters and dialysis patients with arteriovenous shunts. Therefore, a single total-dose infusion of low-molecular weight iron dextran over 2 hours provides considerable improvements in cost and convenience to a unique population with few other options.

We should consider the use of total-dose infusion of low-molecular weight iron dextran in lieu of high-dose infusions of iron sucrose, which are associated with a high (12%) adverse-event rate and are more expensive. In oncology or dialysis patients requiring weekly or more frequent visits, short infusions of low-molecular weight iron dextran, iron sucrose, or ferric gluconate can be given without risk. If larger doses of intravenous iron are to be

given, the preferred method is a total-dose infusion of low-molecular weight iron dextran with doses up to 3,000 mg administered in a single setting without increased toxicity. This method of administration is particularly useful in patients on home peritoneal dialysis as well as with other conditions such as iron deficiency due to pregnancy, menometrorrhagia, surgical blood loss, gastric bypass surgery, hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu), inflammatory bowel disease, and malabsorption syndromes and in those with uncomplicated iron deficiency who are noncompliant with or intolerant of oral iron [7].

## References

1. Feldman H.J., Joffe M., Robinson B. et al. Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1623–1632.
2. Kalanter-Zadeh K., Regidor D.L., McAllister C.J. et al. Time dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3070–3080.
3. Blaustein D.A., Schwenk M.H., Chattopadhyay J., Avram M.M. Recent experience with high-dose intravenous iron administration. *Kidney Int* 2006; 70: S26–S29.
4. Vikrant S. Optimum dosage regimen for iron sucrose. *Kidney Int* 2007; 72: 225.
5. Chandler G., Harchboul J., Macdougall I.C. Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 988–991.
6. Auerbach M., Witt D., Toler W. et al. Clinical use of the total dose infusion of iron dextran. *J Lab Clin Med* 1988; 111: 566–570.
7. Auerbach M., Ballard H., Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anemia. *Lancet* 2007; 369: 1502–1504.
8. Case G. Maintaining iron balance with total-dose infusion of iron dextran. *ANNA J* 1998; 25: 65–68.
9. Chertow G.M., Mason P.D., Vaage-Nilsen O., Ahlmen J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 378–382.
10. Silverstein S.B., Rodger G.M. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol* 2004; 76: 74–78.
11. Mamula P., Piccoli D.A., Peck S.N. et al. Total dose intravenous infusion of iron dextran for iron deficiency anemia in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 286–290.
12. Coyne D.W., Adkinson F.N. Jr., Nissenson A.R. et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients. II. Adverse reactions in iron dextran sensitive and dextran-tolerant patients. *Kidney Int* 2003; 63: 217–224.
13. McCarthy J.T., Regnier C.E., Leobertmann C.L., Bergstralb E.J. Adverse events in chronic hemodialysis patients receiving intravenous iron dextran: a comparison of two products. *Am J Nephrol* 2000; 20: 455–462.
14. Fletes R., Lazarus J.M., Gage J., Chertow J.M. Suspected iron dextran related adverse events in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 743–749.
15. Auerbach M., Rodgers G.M. Intravenous iron. *N Engl J Med* 2007; 357: 93–94.
16. Auerbach M., Winchester J., Wabab A. et al. A randomized trial of three iron dextran infusion methods for anemia in EPO-treated dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 81–86.
17. Auerbach M., Ballard H., Trout J.R. et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1301–1307.
18. Auerbach M., Chaudhry M., Goldman H., Ballard H. Value of methylprednisolone in prevention of the arthralgia-myalgia syndrome associated with the total dose infusion of iron dextran: a double blind randomized trial. *J Lab Clin Med* 1998; 131: 257–260.
19. Moutem K.A., Bbandari S. Tolerability and efficacy of parenteral iron therapy in haemodialysis patients: a comparison of preparations. *Transfusion Altern Transfusion Med* 2007; 9: 37–42.
20. Critchley J., Dundar Y. Adverse events associated with intravenous iron infusion (low-molecular weight iron dextran and iron sucrose): a systematic review. *Transfusion Altern Transfusion Med* 2007; 9: 8–36.

21. *Sav T, Tokgoz B, Sipabioglu M.H.* Is there a difference between allergic potencies of the iron sucrose and low molecular weight iron dextran? *Ren Fail* 2007; 29: 423–426.
22. *Zager RA, Johnson AC, Hanson SY, Wasse H.* Parenteral iron formulations: a comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 90–103.
23. *Pai AB, Boyd AV, McQuade C.R.* et al. Comparison of oxidative stress markers after intravenous administration of iron dextran, sodium ferric gluconate and iron sucrose in patients undergoing hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 343–350.
24. *Agarwal R, Vasavada N, Sachs N.G, Chase S.* Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 2279–2289.
25. *Zager RA, Johnson AC, Hanson SW.* Parenteral iron exacerbates experimental sepsis. *Kidney Int* 2004; 65: 2108–2112.
26. *Zager RA, Johnson AC, Hanson SW, Lund S.* Parenteral iron compounds sensitize mice to injury-initiated TNF alpha release. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F295–F297.
27. *Agarwal R, Rizkala AR, Kaskas M.O.* et al. Iron sucrose causes greater proteinuria than ferric gluconate in non-dialysis chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007; 72: 638–642.