

LIJEČENJE ANEMIJE U KRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI 2021.

SANJIN RAČKI¹, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ², INGRID PRKAČIN³

¹Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Rijeka;

²Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb; ³Klinička bolnica Merkur, Poliklinika, Interna klinika, Zagreb, Hrvatska

Anemija kronične bubrežne bolesti (KBB) je multifaktorska i uključuje poremećaj željeza (apsolutni ili funkcionalni manjak), nedostatnu proizvodnju eritropoietina, gubitak krvi, stanje kronične inflamacije s povišenim hepcidinom i čimbenike vezane uz prisutno kronično stanje hipoksije (*hypoxia-inducible factor*, HIF). Temelj današnjeg liječenja anemije KBB čini primjena eritropoietina uz liječenje preparatima željeza, no više razine hemoglobina (Hb >130 g/L) povezane su s povišenim rizikom neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja, trombozama vaskularnih pristupa kao i činjenici progresije u završni stadij KBB-a i ukupne smrtnosti. Liječenje anemije u bolesnika s KBB temelji se na postojećim smjernicama KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) iz 2012. godine. Hrvatske smjernice za liječenje anemije KBB-a objavljene su 2014. godine. Od tada do danas, temeljem brojnih istraživanja i kliničkom praksom došlo je do novih izmjena u suvremenom shvaćanju liječenja anemije KBB-a. Hipoksija-inducibilni faktori-inhibitori domene protil hidrosilaze (HIF-PHI) nova su klasa oralno primijenjenih lijekova za liječenje anemije KBB-a, aktivirajući put osjetljivosti na razinu kisika HIF-a. Dokazana je njihova učinkovitost u prekliničkim i kliničkim studijama u korekciji i održavanju razine Hb u predijaliznih/dijaliznih bolesnika smanjujući razinu hepcidina i modulirajući metabolizam željeza, a smatra se da imaju i učinke izvan eritropoeze. Slijedom navedenog, ptikazujemo osvrt i preporuke za liječenje anemije KBB-a prilagođene trenutnim spoznajama 2021. godine.

Ključne riječi: anemija, kronična bubrežna bolest, lijekovi za stimulaciju eritropoeze, željezo, hepcidin, hipoksija, inducibilni faktori (HIF)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Sanjin Rački, dr. med.
Zavod za nefrologiju i dijalizu
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Tome Strižića 3
51000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: sanjin.racki@me.com
Tel: 051/407-487; faks: 051/407-487

UVOD

Kronična bubrežna bolest (KBB) i pridružena joj anemija najčešće se otkrivaju prekasno i u poodmaklom stadiju bolesti, često na tercijarnoj razini zdravstvene zaštite. Internacionalne studije ukazuju na visoku prevalenciju anemije koja progredira s pogoršanjem KBB-a koja poprima pandemijske razmjere, a definirana je sniženom razinom hemoglobina (Hb) <12g/dl u 30 %, 46 % i 72 % u bolesnika sa stadijem KBB G3B, G4 i G5 koji nisu na dijalizi (ND) (1)

S obzirom na javnozdravstveno značenje, neophodno je povećati svijest o toj bolesti te potaknuti skrining na ranu dijagnozu i pravovremeno liječenje već na razini primarne razine zdravstvene zaštite. Liječenje anemije u bolesnika s KBB temelji se na postojećim smjernica-

ma KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) iz 2012. te skupine ERBP (*European Renal Best Practice*), koja je objavila osvrt na smjernice KDIGO iz 2013 (2,3). Posljednja inačica hrvatskih smjernica vezanih uz liječenje anemije KBB-a objavljena je 2014. godine (4). U njima su dane jasne preporuke temeljem tadašnjih spoznaja o važnosti liječenja anemije u KBB, u ukupno 4 poglavlja: Poglavlje 1 se odnosi na dijagnozu i evaluaciju anemije u KBB s preporukom učestalosti pretraga koje su danas od iznimne važnosti u svakodnevici Covid pandemije i nerijetko potrebe telemedicinskog praćenja a to je 1 x godišnje praćenje u bolesnika s KBB stadij G3 a i b, 2 x godišnje u KBB stadij G4-G5 u predijaliznoj fazi odnosno KBB-ND, svaka 3 mj u KBB stadij 5HD (bolesnici na hemodijalizi, KBB-DD) i 5PD (bolesnici na peritonejskoj dijalizi). Poglavlje 2. se

odnosi na liječenje anemije KBBa željezom i u njemu je jasno navedena ciljna razina vrijednosti Hb između 100-120 g/L, s jasnim individualnim pristupom za liječenje i lijekovima koji stimuliraju eritropoezu (LSE) s posebnim osvrtom na posebne skupine bolesnika (s anginom pektoris i dijabetičare s asimptomatskom anginom pektoris,...). Navedena je jasna preporuka praćenja statusa željeza svakih 3 mjeseca tijekom liječenja LSE, a češće u slučaju promjene doze LSE te praćenja učinka intravenske terapije željezom. Navedena je jasna indikacija kada se ne primjenjuje liječenje intravenskim željezom (stanje sistemske infekcije, feritin > 500 ng/ml i TSAT > 30%). U poglavlju 3 je detaljno dana preporuka o načinu primjene LSE i to subkutana primjena u bolesnika na dijalizi (DD) i to peritonejskoj dijalizi (PD) i KBB-ND bolesnika s anemijom, iv. primjena na programu hemodijaliznih bolesnika (HD) s oprezom kod primjene LSE u visokorizičnoj populaciji (periferna arterijska bolest, moždani udar, asimptomatska ishemijska bolest srca, maligna bolest) u koje je potrebno približavanje donjoj granici preporučene razine Hb (100-120 g/L). U poglavlju 4 i potrebi za transfuzijom krvi jasno su navedene indikacije s posebnim osvrtom na perioperacijsko zbrinjavanje bolesnika s anemijom u KBB i na skupine s rizikom za primjenu LSE.

Od tada 2014. godine do danas, temeljem istraživanja i kliničkom praksom, došlo je do brojnih novih izmjena u suvremenom shvaćanju liječenja anemije KBB povrhu LSE koji omogućuju bolesnicima liječenja anemije uz postizanje stabilne željene razine Hb bez fluktuacija Hb na potpuno novi način djelovanja putem dvije nove skupine lijekova što predstavlja revoluciju u pristupu liječenja anemije u KBB-u posebice što svjedočimo da je anemija u KBB-u prisutna u 60 % ND i 93 % DD bolesnika (5-8).

PROŠLOST-SADAŠNJOST LIJEČENJA ANEMIJE I POSTOJEĆI PROBLEMI

Anemija je često stanje u bolesnika s KBB-om i udružena je sa značajno povišenim rizikom kardiovaskularnih neželjenih događaja i sniženom kvalitetom života, a poznato je da pravovremeno liječenje anemije može usporiti daljnje napredovanje KBB-a (8-11).

Anemija KBB-a se primarno smatrala samo uzrokovana nedostatkom željeza, potom kao jednostavni poremećaj uslijed manjka eritropoietina zbog oštećenja bubrežne funkcije/tkiva i gubitka stanica koje produciraju eritropoietin u bubrežima, no danas je poznata činjenica kako se radi o mnogo složenijem procesu s kroničnim inflamatornim stanjem (5,10).

Do danas kliničke smjernice za liječenje anemije u KBB primarno se vežu za postizanje ciljnih vrijed-

nosti Hb 100-120g/L, a u cilju smanjenja potrebe za transfuzijama krvi kod bolesnika s teškom anemijom (Hb < 90g/L) kao i omogućavanje bolje kvalitete života (2-4).

Anemija u KBB-u je posljedica disregulirane homeostaze željeza, kao i smanjenog preživljenja crvenih krvnih stanica, stoga je dugogodišnji pristup početnog rješavanja anemije u KBB razumljiv.

Primjena željeza kao jednog od uzroka anemije KBBa je jasno definirana: intravenozna primjena željeza ovisi o težini nedostatka željeza, prijašnjem odgovoru i nuspojavama pri terapiji željezom, i.v. primjena željeza po obrascu visoka/ kratka doza indicirana je u bolesnika na hemodijalizi (KBB-DD). Parenteralna (iv. infuzija) primjena željeza kontraindicirana je u bolesnika s aktivnom infekcijom, a smjernice za liječenje transplantiranih bolesnika s KBB-om iste su kao smjernice za liječenje anemije KBB-ND bolesnika (11). Dodatni problem je što višak željeza može dovesti do stvaranja reaktivnih vrsta kisika, što može oštetiti mnoge stanične komponente, stoga je balans liječenja iznimno važan. Realnost svakodnevice i jedan od osnovnih problema je, a što su pokazala i dodatna istraživanja da se još uvijek danas nedostavno liječi anemija KBB-a s deficitom željeza unatoč jasnim preporukama parenteralne primjene iv. željeza a radi bolje učinkovitosti i sniženja kardiovaskularnih incidenata posebno u bolesnika na hemodijalizi (12,13). Razlog je najčešće problem sigurnosti parenteralne primjene željeza s mogućim razvojem (iako rijetkih) hipersenzitivnih ozbiljnih neželjenih štetnih događaja. Bolesnici s KBB imaju značajne dodatne čimbenike koji doprinose rezistenciji u sadašnjem liječenju anemije koja je učestala i u ranijem stupnju KBB-a kod bolesnika posebno s dijabetesom zbog kroničnog inflamatornog odgovora na koji nije moguće utjecati današnjom terapijom anemije KBB-a te neučinkovitosti primjene terapije željezom.

Razmatrajući studije s primjenom eritropoietina nailazimo na probleme: Iako je liječenje **lijekovima koji stimuliraju eritropoezu (LSE)** u početku bilo iznimno obećavajuće, te je postignuto značajno smanjenje transfuzijskog liječenja anemije (problem politransfundiranih bolesnika i povišene senzibilizacije) i omogućena adekvatna priprema bolesnika za transplantacijsko liječenje posebno u preemtivnom transplantacijskom programu te je stoga učinkovito u dijela bolesnika s anemijom KBB-a koji održavaju vrijednosti unutar zadanog raspona (Hb 100-120g/L), na globalnoj razini nije dokazano očekivano smanjenje smrtnosti (10). Ranije studije (npr. CHOIR iz 2008 godine) s LSE pokazale su da je potpuni ispravak anemije KBBa s postizanjem razine Hb > 130g/L povezan sa značajnim neželjenim kardiovaskularnim kliničkim događajima (14).

Dodatni problem s primjenom lijekova iz LSE je da dio bolesnika nije imao nikakav učinak na porast razine Hb i nije bilo jasno radi li se pridruženim komorbiditetnim stanjima ili toksičnosti primjene LSE (hiporesponzivnost) (15).

Postaje jasno posljednjih godina da dio bolesnika unatoč ispravku manjka željeza i primjeni LSE ne uspijeva postići željenu stabilizaciju razine Hb a većinom se radi o bolesnicima sa šećernom bolesti, kardiorenalnom sindromu odnosno pridruženim komorbiditetnim stanjima koji predstavljaju većinu današnje populacije s anemijom u KBB-u (15).

Stoga je razumno bilo težiti pronalasku novih lijekova obzirom na multifaktorijalni uzrok anemije u KBB u podlozi koje je kronična inflamacija s poremećajem željeza (apsolutni ili funkcionalni manjak) kao i nedostatna proizvodnja eritropoietina i rezistencija na liječenje LSE s centralnom ulogom hepcidina i novim igrača vezanih uz stanje kronične hipoksije (16-18).

BUDUĆNOST LIJEČENJA ANEMIJE

Posljednjih godina utvrđeno je da anemiji u KBB najviše doprinose povišena razina hepcidina koji blokira apsorpciju željeza iz crijeva (stoga peroralna terapija željezom ne može biti adekvatna u većine bolesnika s anemijom KBB-a) i čimbenici indukcije hipoksije (hypoxia-inducible factor, HIF) koji imaju mnogostruke značajke (10).

Hepcidin je peptid od 25 aminokiselina, koji se proizvodi u jetri a ima ključnu ulogu u regulaciji razine željeza primarno onemogućavajući prekomjerno nakupljanje, regulirajući eritropoezu i stanje upalnog odgovora (16). Važan je regulator dostupnosti željeza koji dovodi do smanjenog transporta željeza i povećane sekvencije željeza. Regulacija hepcidina posredovana je razinama željeza u plazmi i jetri, potrebom za eritropoezom (Epo) i upalnim stanjem. U normalnim uvjetima prepunim željeza, hepcidin se veže na ferroportin (FPN)-izvoznik željeza koji je potreban za oslobađanje željeza iz enterocita, makrofaga i hepatocita u plazmu ili izvanstanični prostor, te uzrokuje njegovu razgradnju, što dovodi do zadržavanja unutarstaničnog željeza. Proizvodnja hepcidina regulirana je na transkripcijskoj razini putem gena za hepcidin (antimikrobni peptid -HAMP), koji kodira hepcidin, a reguliran je koštanim morfogenetskim proteinom (BMP) koji se veže za receptore tipa I i II BMP-a. Upalni citokin, interleukin-6, izravno se veže na HAMP promotor, čime se potiče ekspresija hepcidina u uvjetima upale, koji veže FPN na površini makrofaga i enterocita, što rezultira internalizacijom i naknadnom degradacijom

FPN-a, čime se smanjuje izvoz željeza u cirkulaciju, ograničavajući dostupnost željeza za ključne biološke procese, uključujući eritropoezu (16,19).

Apsolutni nedostatak željeza nastaje kada se željezo iscrpi iz tijela, kao što je gubitak krvi. Nasuprot tome, nedostatak funkcionalnog željeza je stanje u kojem su ukupne zalihe željeza dovoljne, ali željezo nije učinkovito mobilizirano iz rezerva uskladištenja, što se javlja u uvjetima kronične upale čije je obilježje povišena razina hepcidina ili kada se eritropoeza stimulira u velikom, suprafiziološkom stupnju, kao što je to slučaj tijekom liječenja lijekovima LSE (20,21). Smanjenje razine hepcidina u prisutnosti hipoksije i/ili ograničenja željeza omogućuje veću dostupnost željeza za eritropoezu. Izlučivanje hepcidina se smanjuje kako se povećava stupanj KBB-a, dok se proizvodnja hepcidina povećava u upalnim stanjima poput KBB-a. Stoga je KBB stanje kronične inflamacije, gdje je razina hepcidina trajno povišena. Potvrđen je i dodatni *učinak inhibitora SGLT2 u liječenju anemije bolesnika s dijabetesom i KBB-om djelujući na sniženje razine hepcidina* svojim pleomorfnim dodatnim učincima povrh regulacije glikemije (17). Temeljem studije Ghanima i suradnika iz 2020 godine liječenje dapagliflozinom značajno je smanjilo koncentraciju hepcidina i feritina u cirkulaciji bolesnika a uzrokovalo je značajno povećanje razine inhibitora hepcidina, eritroferona uz prolazno povećanje eritropoietina (17). Dodatno je uočeno da liječenje dapagliflozinom povećava razinu transferina u plazmi i ekspresiju transferinskih receptora u mononuklearnim stanicama ispitanika, bez promjene u ekspresiji staničnog transportera željeza, ferroportina. Uočeno je da dolazi i do smanjenja ekspresije faktora-1alfa izazvano hipoksijem u mononuklearnim stanicama, uz povećanje ekspresije njegovog inhibitora, prolil hidroksilaze-2 uz zaključak da liječenje dapagliflozinom osim odlične regulacije dijabetesa i postizanja ciljne razine HbA1c dovodi do povećanje eritropoeze supresijom hepcidina i modulacijom ostalih regulatornih proteina koji utječu na metabolizam željeza (17).

Lijekovi koji djeluju modulirajući aktivnost hepcidina (antagonisti ili inhibitori hepcidina) u budućnosti će zasigurno utjecati na ishode liječenja anemije u KBB i omogućiti dostupnost željeza za eritropoezu. Noliko hepcidinskih antagonista je u razvoju za liječenje anemije KBB-a, od kojih je obećavajući polietilen glikoliran antikalin protein (PRS-080#22) koji se veže i antagonizira hepcidin. U kliničkom ispitivanju faze 1 u bolesnika s anemijom i KBB-DD, povećano serumsko željezo i TSAT te smanjena razina slobodnog hepcidina uočeni su nakon jednog tretmana PRS-080#22 koji se dobro podnosio i u bolesnika s KBB-om kao i kod zdravih dobrovoljaca (22).

Inhibitori HIF-PH

Nekoliko novih terapija anemije KBB-a je iz faze istraživanja danas prešlo u klinički primjenu.

Dobro je poznata činjenica da u stanju hipoksije dolazi do povećanja eritrocita koje je posredovano hormonom Epo. Molekularni mehanizmi regulacije indukcije Epo u stanjima hipoksije s otkičem regulatorne sekvence Epo gena za koji se pokazalo da veže nuklearni faktor hipoksije naziva HIF-1 i koji je od ključne važnosti za razumijevanje hipoksije, otvorio je put istraživanja u tome smjeru i omogućio novi pogled na shvaćanje anemije KBBa i potencijalne terapijske smjerove. HIF je heterodimerni faktor transkripcije s tri podjedinice koji je reguliran HIF-prolil hidroksilazom (PH), koja uzrokuje razgradnju u uvjetima prepunim kisika. U hipoksičnim uvjetima, HIF- α regulira gene koji kodiraju EPO i proteine odgovorne za transport željeza, kao što je feroportin, čime se olakšava eritropoeza i korištenje željeza. Stabilizacija HIF-a inhibitorima HIF- PH jedna je od strategija za povećanje ekspresije EPO- a u bubregu i liječenja anemije KBB-a (22-24).

Svi do sada istraženi inhibitori HIF-PH pokazali su učinke snižavanja razine hepcidina. Naime HIF neizravno smanjuje ekspresiju *HAMP-a*, gena za kodiranja hepcidina, indukcijom eritropoeze, a HIF također modulira homeostazu željeza regulacijom gena (24,25).

U randomiziranim istraživanjima te meta analizama obuhvaćeno je 6 inhibitora HIF-PH.

ROXADUSTAT

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 bolesnika s KBB-ND, veća smanjenja razine hepcidina uočena su u skupini liječenih roxadustatom u odnosu na placebo. Razine željeza u serumu bile su stabilne i slične u obje skupine, dok su se transferin i TIBC povećali, a feritin smanjio u skupini roxadustata (26). Slično tome, u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 u bolesnika s KBB-DD, veće smanjenje razine hepcidina uočena su u onih liječenih roxadustatom u usporedbi s epoetinom alfa. Razine željeza u serumu bile su stabilne, a razina transferina povećana, dok se TSAT smanjio u skupini na roxadustatu (27).

DAPRODUSTAT/ MOLIDOSTAT/ VADADUSTAT/ ENARODUSTAT/ DESIDUSTAT

Podaci ispitivanja za ostale HIF-PH inhibitore, uključujući daprodustat, molidustat, vadadustat, enarodu-

stat i desidustat, u skladu su s nalazima dobivenim za roxadustat. U bolesnika s KBB-ND, liječenje navedenim HIF-PH inhibitorima dovelo je do povećanja razine Hb, TIBC i/ili koncentracije retikulocita, kao i do smanjenja hepcidina, feritina, serumskog željeza i/ili TSAT-a (28-32). Slično tome, u bolesnika na dijalizi koji su prethodno liječeni s LSE-e a potom daprodustatom ili vadadustatom razine Hb su ostale stabilne ili povećane, dok su se hepcidin, feritin i/ili TSAT smanjili, a TIBC povećao (33, 34). U randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 2b u bolesnika koji su primili molidustat i suplementaciju željeza, razine hepcidina, TSAT-a i TIBC-a ostale su stabilne, dok se feritin smanjio a koncentracija željeza se povećala. U bolesnika koji su primali molidustat, ali bez suplementacije željezom, hepcidin i feritin su se smanjili, dok su se koncentracija željeza i TIBC povećali, a TSAT je ostao stabilan (31).

DJELOTVORNOST INHIBITORA HIF-PH

Analiza objavljena 2021.godine koja je uključivala meta analizu 12 istraživanja faze 2 i 3 randomizirana istraživanja učinkovitosti djelovanja inhibitora HIF-PH u bolesnika koji nisu na dijalizi (KBB-ND) u odnosu na placebo pokazala je slijedeće: skupina koja je aktivno liječena stabilizatorima HIF-a pokazala je statistički značajne promjene razine TSAT% (-4.51), feritina (-47.29 ng/ml), hepcidina (-0.94 ng/ml), uz održan TIBC (+9.15 mg/dl), bez promjena u razini željeza u serumu u odnosu na komparativnu skupinu ispitanika (35).

Druga meta-analiza 15 istraživanja faze 2 i 3 pokazala je značajno sniženje razine feritina ($P < 0.01$) u bolesnika na dijalizi u odnosu na kontrolnu skupinu, no ne i kod bolesnika s KBB-ND ($P = 0.11$) (36). Sniženje razine hepcidina ukupno za sve inhibitore HIF-PH u odnosu na kontrolu za bolesnike na dijalizi nije bilo značajno ($P = 0.15$) no dokazana je statistički značajna razlika za bolesnike koji su liječeni roxadustatom ($P < 0.01$). Metanaliza 19 studija učinkovitosti liječenja u bolesnika s KBB-ND pokazala je značajno sniženje razine hepcidina u odnosu na kontrolu u svih 6 skupina ispitivanih HIF-PHs ($P < 0.05$) uz značajan porast razine Hb demonstrirajući neinferiornost u odnosu na LSE (37).

OSVRT NA NAJVAŽNIJE STUDIJE FAZE 3 KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA

Na globalnoj razini navesti ćemo samo najveća istraživanja vezana uz najveći broj ispitanika koji su liječeni roxadustatom i vadadustatom. U fazi 3 istraživanja

s roxadustatom danas postoji 8 studija, 4 s KBB-ND bolesnicima (Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients Not Requiring Dialysis (ALPS), A Study of FG-4592 for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients Not Receiving Dialysis (ANDES), and Safety and Efficacy Study of Roxadustat to Treat Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease, Not on Dialysis (OLYMPUS) u usporedbi s placebo kontrolom; Roxadustat in the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients, Not on Dialysis, in Comparison to Darbepoetin Alfa (DOLOMITES) u usporedbi s LSE kao kontrolom skupinom) uz 4 studije u bolesnika s KBB-DD (Safety and Efficacy Study for Treatment of Anemia in ESRD Newly Initiated Dialysis Patients (HIMALAYAS), Safety and Efficacy Study of Roxadustat to Treat Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease, on Dialysis (ROCKIES), and Evaluation of Efficacy and Safety of Roxadustat in the Treatment of Anemia in Stable Dialysis Subjects (SIERRAS) u usporedbi s kontrolom na epoetinu, i Roxadustat in the Treatment of Anemia in End Stage Renal Disease Patients on Stable Dialysis (PYRENEES) u usporedbi s epoetinom ili darbepoetinom) (10). Rezultati studija su objavljeni 2021. godine uz dokazanu učinkovitost nove skupine lijekova, smanjenje potrebe za transfuzijama za 63 % uz dobar sigurnosni profil s obzirom da je hiperkalemija bila prisutna u 10.9 % ispitanika na roxadustatu u odnosu na 7.1 % u kontrolnoj skupini (38,39)

Vadadustat je u fazi 3 kliničkih istraživanja na globalnoj razini obuhvatio 2 velika programa. Prvi je za bolesnike s KBB-DD: Efficacy and Safety Study to Evaluate Vadadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Subjects with Dialysis-dependent CKD (INNO2VATE) (40). Drugi je za bolesnike s KBB-ND: Efficacy and Safety Study to Evaluate Vadadustat for the Correction of Anemia in Subjects with Nondialysis-dependent CKD (PRO2TECT) u kojima je dokazana neinferiornost vadadustata u odnosu na darbepoetin (41)

Daprodustat je u fazi 3 kliničkih istraživanja obuhvatio 5 studija s KBB bolesnicima: Erythropoiesis Via a Novel Prolyl Hydroxylase Inhibitor (PHI) Daprodustat (ASCEND) studija, uključujući bolesnike s KBB-ND, KBB-DD, uzimajući u obzir kvalitetu života te različito doziranje lijeka s dokazanom učinkovitosti (42).

Iako je do sada ukupno 6 inhibitora HIF-PH istraživano u liječenju anemije KBB-a, tri su odobrena za daljnju kliničku primjenu u svijetu.

Roxadustat je dobio regulatorno odobrenje u Kini za liječenje anemije KBB-a u predijaliznih kao i dijaliznih bolesnika s KBB-ND i KBB-DD (43).

U Japanu je roxadustat odobren za bolesnike s anemijom koji se liječe dijalizom (KBB-DD) a vadadustat i daprodustat odobreni su za primjenu u bolesnika s KBB-DD i KBB-ND (44).

DISKUSIJA

Današnje liječenje anemije KBB-a može poremetiti homeostazu željeza uslijed često funkcionalnog nedostatka željeza a i samo liječenje željezom može dodatno povećati razinu hepcidina koji je ključan za anemiju u KBB (20,21).

Nove mogućnosti liječenja anemije KBB-a usmjerene su na druge mehanizme kao što su HIF-PH inhibitori, koji omogućuju povećanu aktivnost HIF puta, poboljšanjem homeostaze željeza uslijed smanjenja razine hepcidina, povećanjem apsorpcije željeza dodatnim reguliranjem duodenalnog citokroma B te povećanjem transporta željeza dodatnom regulacijom transferina i transferinskog receptora (24,26-34). Heparin antagonisti koji su u razvoju izravno ciljaju hepcidin ili komponente njegovog ekspresijskog puta za povećanje dostupnog željeza u bolesnika s anemijom KBB-a (22). Lijekovi iz skupine HIF-PHI aktiviraju put osjetljivosti razine kisika HIF i pokazali su učinkovitost u prekliničkim i kliničkim studijama u korekciji i održavanju razine Hb u liječenju anemije KBB-a (35-39.) Liječenjem lijekovima iz skupine HIF-PHI smanjujemo razinu hepcidina i moduliramo metabolizam željeza, osiguravajući povećanje ukupnog kapaciteta vezanja željeza i razine transferina, smanjujući potrebe primjene željeza, a smatra se da imaju i učinke izvan eritropoeze (25).

Lijekovi iz skupine HIF stabilizatora pokazali su dobar učinak liječenja anemije u slučaju neadekvatnog odgovora na liječenje LSE, stoga je u budućnosti indicirano primijeniti HIF stabilizatore u slučaju upale, kao i neadekvatnog odgovora uz liječenje LSE (hiporesponzivni i rezistentni bolesnici na liječenje LSE). Posebne skupine bolesnika s neodgovarajućim odgovorom na sadašnje liječenje LSE trebale bi obuhvatiti pacijente s teško liječivom anemijom KBB uslijed kronične inflamacije najčešće izraženo kod bolesnika s dijabetesom, kardiorrenalnog sindroma (KRS), te u skupini transplantiranih bolesnika s KBB, obuhvaćajući upravo one vulnerabilne skupine bolesnika koje sadašnjim liječenjem anemije ne mogu postići ciljane vrijednosti Hb.

Također treba razmišljati i o problemu polifarmacije kod bolesnika s KBB te primijeniti one lijekove koji su pokazali učinkovitost i neinferiornost u odnosu na sadašnje liječenje anemije u KBB a primjenjuju se oralno

i nekoliko puta tjedno, misleći prije svega na roxadustat. Zbog različitosti u farmakokinetici za HIF-PH inhibitore, roxadustat se primjenjuje 3x tjedno, dok ostali imaju primjenu jednom dnevno (vadadustat, daprodustat, enarodustat, desidustat, molidustat) (25).

U budućnosti liječenja anemije u KBB najviše obećava primjena upravo ove skupine lijekova, stabilizatora HIF-a koji stimuliraju eritropoezu endogenim putem, reguliraju metabolizam željeza te imaju učinak na sniženje hepcidina, gdje postoje jasne preporuke njihove primjene u Kini i Japanu, no još uvijek su nedostupni u svakodnevnoj praksi zbrinjavanja nefroloških bolesnika unatoč dokazane učinkovitosti i neinferiornosti u odnosu na LSE (45,46).

ZAKLJUČAK

Osnova za nove preporuke liječenja anemije u KBB-u, temelji se na novim istraživanjima i randomiziranim studijama proteklih godina vezanim primarno za lijekove iz skupine inhibitora HIFa, a koje su pokazale sigurnost i učinkovitost liječenja anemije KBB-a u predijaliznih i dijaliznih bolesnika. Stoga postoji veliki potencijal i u Hrvatskoj za uvođenje nove terapije u redovito zbrinjavanje svakodnevne izazova liječenja sve većeg broja bolesnika s anemijom KBB-a. Nove spoznaje nameću potrebu i izrade novih smjernica za liječenje anemije 2021. godine u Hrvatskoj.

L I T E R A T U R A

1. Wong MMY, Tu C, Li Y *et al.* Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease stages 3-5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated. *Clin Kidney J* 2019; 13: 613-24.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; 2: 283-335.
3. Rački S, Bašić-Jukić N, Kes P i sur. Liječenje anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti-stav Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju i osvrt na preporuke KDIGO i ERBP. *Acta Medica Croatica* 2014; 68: 215-20.
4. Locatelli F, Barany P, Covic A *et al.* on behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a Europe - an Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1346-59.
5. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU *et al.* Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016; 89: 28-39.
6. Prkačin I, Martinović M, Hrabar J, Marković D, Raos D, Mandac Rogulj I. Overview of anemia treatment in non-dialysis chronic kidney disease *Acta Med Croatica* 2019; 73: 243-8.
7. Guedes M, Robinson BM, Obrador G, Tong A, Pisoni RL, Pecoits-Filho R. Management of anemia in non-dialysis chronic kidney disease: current recommendations, real-world practice, and patient perspectives. *Kidney* 2020; 1: 855-62
8. Evans M, Bower H, Cockburn E, Jacobson SH, Barany P, Carrero JJ. Contemporary management of anaemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. *Clin Kidney J* 2020; 13(5): 821-7.
9. Covic A, Jackson J, Hadfield A, Pike J, Siritopol D. Real-world impact of cardiovascular disease and anemia on quality of life and productivity in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *Adv Ther* 2017; 34: 1662-72.
10. Wish JB. Treatment of Anemia in Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. *Kidney Int Rep* 2021; 6: 2540-53.
11. Mikhail A, Brown C, Williams JA *et al.* Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol* 2017; 18(1): 345.)
12. Lopes MB, Tu C, Zee J *et al.* A real-world longitudinal study of anemia management in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: a multinational analysis of CKD-ops. *Sci Rep* 2021; 11: 1784.
13. Righini M, Dalmastrì V, Capelli I *et al.* Intravenous iron replacement therapy improves cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *In Vivo* 2021; 35: 1617-24.
14. Drüeke TB. Lessons from clinical trials with erythropoiesis stimulating agents (ESAs). *Ren Replace Ther* 2018; 4: 46.
15. Ogawa T, Nitta K. Erythropoiesis-stimulating hyporesponsiveness in end-stage renal disease patients. *Contrib Nephrol* 2015; 185: 76-86.
16. Agarwal AK, Yee J. Hepcidin. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019; 26: 298-305.
17. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J *et al.* Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e1056-e1063.
18. Tanaka T, Eckardt K-U. HIF Activation against CVD in CKD: novel treatment opportunities. *Semin Nephrol* 2018; 38(3): 267-77.
19. Sonkar K, Singh NK, Sonkar GK *et al.* Association of hepcidin and anemia in early chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2019; 30: 315-24.
20. Agarwal AK, Iron metabolism and management: focus on chronic kidney disease. *Kid Int* 2021; 11(1): 46-58.
21. Sewefy DA El, Farweez BA, Behairy MA, Yassin NR. Impact of serum hepcidin and inflammatory markers on resistance to erythropoiesis-stimulating therapy in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2019; 51: 325-34.
22. Renders L, Budde K, Rosenberger C *et al.* First-in-human phase I studies of PRS-080#22, a hepcidin antagonist, in healthy volunteers and patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. *PLoS One* 2019;14: e0212023.

23. Locatelli F, Del Vecchio L. A new paradigm in treating patients with chronic kidney disease and anaemia after a journey lasting more than 35 years. *NDT* 2021; 36: 1559-63.
24. Kaplan JM, Sharma N, Dikdan S. Hypoxia-inducible factor and its role in the management of anemia in chronic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19: E389.
25. Haase VH. Hypoxia-inducible factor–prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 2021; 11: 8–25.
26. Chen N, Hao C, Peng X *et al.* Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1001-10.
27. Akizawa T, Ueno M, Shiga T *et al.* Oral roxadustat three times weekly in ESA-naive and ESA-converted patients with anemia of chronic kidney disease on hemodialysis: results from two phase 3 studies. *Ther Apher Dial* 2020; 24: 628-41.
28. Holdstock L, Cizman B, Meadowcroft AM *et al.* Daprodustat for anemia: a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2019; 12: 129-38.
29. Parmar DV, Kansagra KA, . Patel JC *et al.* Outcomes of desidustat treatment in people with anemia and chronic kidney disease: a phase 2 study. *Am J Nephrol* 2019; 49: 470-8.
30. Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T *et al.* A placebo-controlled, randomized trial of enarodustat in patients with chronic kidney disease followed by long-term trial. *Am J Nephrol* 2019; 49: 165-74.
31. Macdougall IC, Akizawa T, Berns JS *et al.* Effects of molidustat in the treatment of anemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 28-39.
32. Martin ER, Smit MT, Maroni BJ *et al.* Clinical trial of vadadustat in patients with anemia secondary to stage 3 or 4 chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2017; 45: 380-8.
33. Haase VH, Chertow GM, Block GA *et al.* Effects of vadadustat on hemoglobin concentrations in patients receiving hemodialysis previously treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 90-9.
34. Meadowcroft AM, Cizman B, Holdstock L *et al.* Daprodustat for anemia: a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants on hemodialysis. *Clin Kidney J* 2019; 12: 139-48.
35. Li J, Xie Q-H, You L *et al.* Effects of hypoxia-inducible prolyl hydroxylase inhibitors on iron regulation in non-dialysis dependent chronic kidney disease patient with anemia: a systemic review and meta-analysis. *Pharmacol Res* 2021; 163: 105256.
36. Li M, Lan J, Dong F *et al.* Effectiveness of hypoxia-induced factor prolyl hydroxylase inhibitor for managing anemia in chronic kidney disease patients: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021; 77: 491-507.
37. Zheng Q, Yang H, Sun L *et al.* Efficacy and safety of HIF prolyl-hydroxylase inhibitor vs epoetin and darbepoetin for anemia in chronic kidney disease patients not undergoing dialysis: a network meta-analysis. *Pharmacol Res* 2020; 59: 105020.
38. Coyne DW, Roger SD, Shin SK *et al.* Roxadustat for CKD-related anemia in non-dialysis patients. *Kidney Int Rep* 2021; 6: 624-35.
39. Provenzano R, Fishbane S, Szczech L *et al.* Pooled analysis of roxadustat for anemia in patients with kidney failure incident to dialysis. *Kidney Int Rep* 2021; 6: 613-23.
40. Chertow GM, Pergola PE, Agarwal R *et al.* Cardiovascular safety and efficacy of vadadustat for the treatment of anemia in non-dialysis-dependent CKD: design and baseline characteristics. *Am Heart J* 2021; 235: 1-11.
41. Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A *et al.* Safety and efficacy of vadadustat for anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2021; 384: 1601-12.
42. Ishii T, Tanaka T, Nangaku M. Profile of daprodustat in the treatment of renal anemia due to chronic kidney disease. *Ther Clin Risk Manag* 2021; 17: 155-63.
43. Dhillon S. Roxadustat: first global approval. *Drugs* 2019; 79: 563-7.
44. Astellas Pharma Inc Evrenzo® (roxadustat) tablets approved in Japan for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease in dialysis patients. Available at: <https://www.astellas.com/en/news/15096>.
45. Zheng O, Yang H, Fu X *et al.* The efficacy and safety of roxadustat for anemia in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *NDT* 2021; 36 (9): 1603-15.
46. Yap DYH, McMahon LP, Hao CM. Recommendations by the Asian Pacific Society of Nephrology (ASPN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors. *Nephrology* 2021; 26: 105-118.

SUMMARY

TREATMENT OF ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE 2021.

S. RAČKI¹, N. BAŠIĆ-JUKIĆ², I. PRKAČIN³

¹Rijeka University Hospital Center, Department of Nephrology and Dialysis, Rijeka; ²Zagreb University Hospital Center, Department of Hypertension, Nephrology, Dialysis and Transplantation, Zagreb; ³Merkur University Hospital, Department of Internal Medicine, Zagreb, Croatia

Multiple factors are involved in the pathogenesis of anemia in chronic kidney disease (CKD), including iron deficiency, inadequate production of erythropoietin (Epo), hepcidin, and hypoxia-inducible factors (HIFs). Renal anemia is the result of CKD and deteriorates with disease progression. Erythropoiesis-stimulating agents administered either subcutaneously (sc.) or intravenously (iv.), along with iron therapy, are currently the cornerstones for treating anemia, but higher hemoglobin (Hb >130 g/L) increases the risk of cardiovascular and cerebrovascular events, vascular access thrombosis, progression to end-stage renal disease, and overall mortality. Treatment of anemia in patients with CKD is based on current guidelines. The latest version of Croatian guidelines for anemia was published in 2014. Since then, on the basis of research and clinical practice, there have been numerous changes in modern understanding the treatment of anemia in CKD. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase domain inhibitors (HIF-PHIs) are a new class of orally administered drugs for the treatment of anemia in CKD. HIF-PHIs activate the HIF oxygen-sensing pathway and are efficacious in correcting and maintaining Hb, reduce hepcidin and modulate iron metabolism, and are predicted to have effects beyond erythropoiesis. Consequently, we hereby publish a review on the recent recommendations for treating anemia in CKD 2021.

Key words: anemia, chronic kidney disease, erythropoiesis stimulating agents, iron, hepcidin, hypoxia-inducible factors