

Novinky v léčbě renální anémie – erythropoetin vs. inhibitory prolylhydroxylázy?

Romana Ryšavá^{1,2}

¹Klinika nefrologie, 1. LF UK a VFN, Praha

²Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Anémie je velmi častou komplikací chronického onemocnění ledvin (CKD) a renálního selhání. Pohled na léčbu anémie se od doby zavedení ESA (erythropoézu stimulujících látek) do klinické praxe dosti změnil a nyní se upřednostňuje zejména bezpečnost této léčby před kompletní normalizací hodnot hemoglobinu (Hb). Základem léčby i u této skupiny nemocných je podávání železa, kdy jeho intravenózní aplikace se jeví jako účinnější, a přitom bezpečná, a to jak u jedinců v predialýze, tak podstupujících dialyzační léčení. Kromě již dlouho používaných ESA se ke korekci anémie v poslední době zkoušela celá řada nových látek vyvinutých s cílem příznivě ovlivnit erythropoézu. Mezi ty s největším potenciálem patří HIF-stabilizátory (roxadustat, molidustat, vadadustat a daprodustat), které působí prostřednictvím stimulace genů pro erythropoézu a představují tak zcela nový mechanismus v léčbě anémie. V klinických studiích fáze 3 prokázaly tyto látky stejnou účinnost na zvýšení hladin Hb jako ESA, velký důraz se ale v poslední době klade zejména na jejich bezpečnostní profil. Jde o látky podávané perorálně a některé z nich jsou již schválené a používají se v klinické praxi. První z nich, roxadustat, získal v současné době úhradu i v České republice. I další molekuly ovlivňující anémii, jako sotatercept, potvrdily svoji účinnost v klinických studiích fáze 1 a 2 a čekají na výsledky z větších randomizovaných studií.

Klíčová slova: anémie, hemoglobin, chronické onemocnění ledvin, dialýza, ESA, HIF-stabilizátory.

New developments in anaemia treatment – erythropoietin versus prolyl hydroxylase inhibitors?

Anaemia is a very common complication of chronic kidney disease (CKD) and renal failure. The view of the treatment of anaemia has changed considerably since the introduction of ESAs (erythropoiesis-stimulating agents) into clinical practice, and the safety of this treatment is now prioritised over complete normalisation of haemoglobin (Hb) values. Iron administration is the mainstay of treatment in this group of patients, with intravenous administration proving to be both more effective and safer in both predialysis and dialysis patients. In addition to the long-used ESAs, a number of new agents developed to favourably influence erythropoiesis have recently been tested for the correction of anaemia. Among those with the greatest potential are the HIF-stabilizers (roxadustat, molidustat, vadadustat and daprodustat), which act through stimulation of erythropoiesis genes and thus represent a novel mechanism of action in the treatment of anaemia. In phase 3 clinical trials, these agents have shown the same efficacy in increasing Hb levels as ESAs, but much emphasis has recently been placed on their safety profile. They are orally administered agents and some of them are already approved and used in clinical practice. The first of these, roxadustat, is currently reimbursed also in the Czech Republic. Other molecules affecting anaemia, such as sotatercept, have also been confirmed to be effective in phase 1 and 2 clinical trials and are awaiting results from larger randomised trials.

Key words: anaemia, haemoglobin, chronic kidney disease, dialysis, ESA, HIF-stabilizers.

Úvod

Prevalence anémie ($Hb < 135 \text{ g/l}$ u mužů a $< 120 \text{ g/l}$ u žen) stoupá se stadiem CKD, ale je závislá také na věku, pohlaví a rase. Až 75 % nemocných s CKD stadia 5 (glomerulární filtrace, $GFR < 0,25 \text{ ml/s}$) má $Hb < 120 \text{ g/l}$ a 27 % z nich má $Hb < 100 \text{ g/l}$ (1). Vztah mezi poklesem GFR a anémií má exponenciální závislost. U diabetiků se anémie vyskytuje 2–3× častěji než u nediabetiků s renálním postižením. Hlavní příčinou anémie u CKD je snížená produkce erythropoetinu (EPO) v selhávajících ledvinách. Nezanedbatelnou roli zde hrají i další faktory, jako je deficit železa (např. při jeho ztrátách krví během hemodialýzy), jeho špatná využitelnost pro erytropoézu z důvodu vysoké koncentrace hepcidinu (hormon zodpovědný za vstřebání železa v enterocytech a jeho uvolňování ze zásob v retikuloendotelovém systému [RES] a makrofázích), malnutrice a zánět. Pro adekvátní erytropoézu je také nezbytná správná koncentrace kyseliny listové a vitamínu B_{12} v séru (Obr. 1).

Ačkoli je anémie jedním z hlavních důvodů, který se podílí na zvýšené kardiovaskulární (KV) i celkové mortalitě těchto nemocných, stále zůstává značné procento nemocných, kteří nejsou adekvátně léčeni (2).

Léčba ESA a doporučené cílové hodnoty

Guidelines platná do roku 2012 vesměs doporučovala, aby cílový Hb u nemocných s CKD léčených ESA, včetně těch léčených dialýzou, byl $>110 \text{ g/l}$ (3). Jako horní mez cílového Hb pak byla uváděna hranice 130 g/l (4). Hodnoty vyšší se považují za nebezpečné (neplatí pro nemocné, kteří dosahují těchto hodnot spontánně, bez naší intervence), jelikož mohou být spojeny se zvýšením rizika KV (zejména cévních mozkových příhod) či trombotických komplikací (např. uzávěrem arterio-venózní fistule). U nemocných se známkami těžšího srdečního selhávání (NYHA III a IV) a u diabetiků se pak pro horní mez doporučovaly koncentrace Hb 120 g/l .

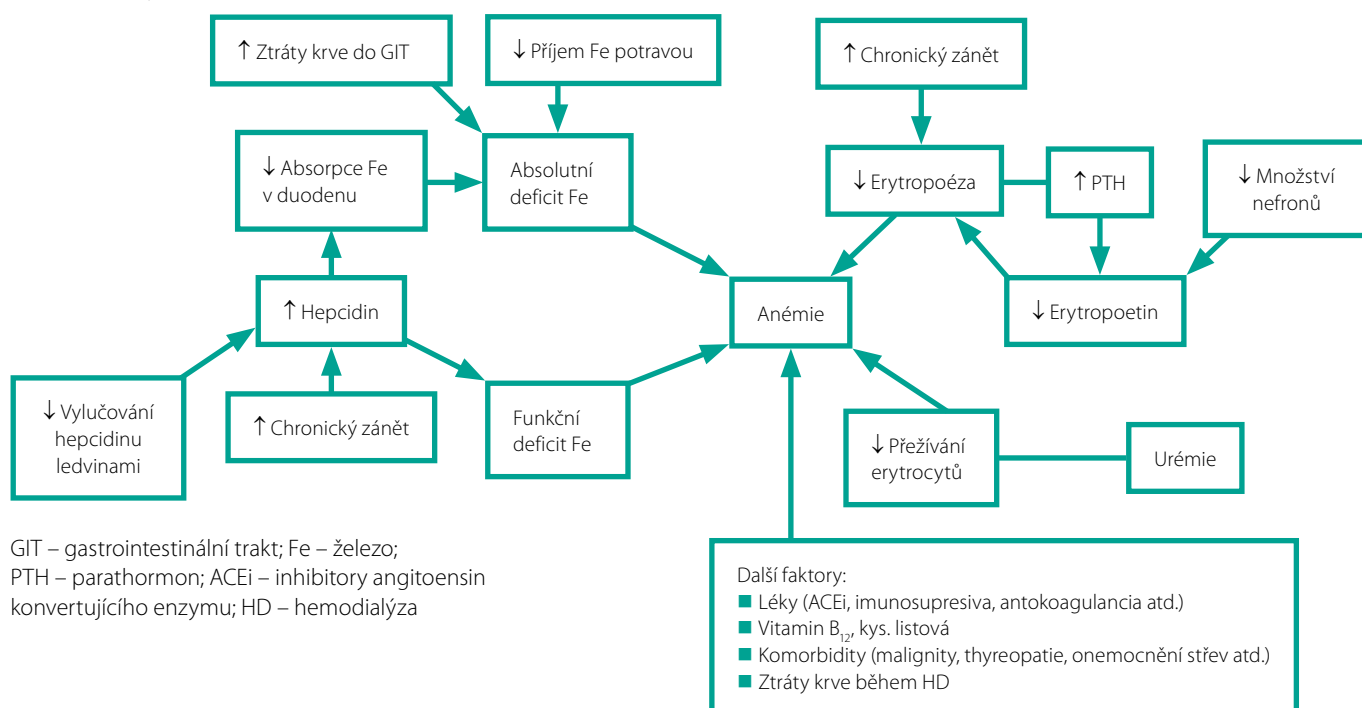
V posledních dvou dekáдах přibýlo dat o tom, že vyšší cílové hodnoty Hb mohou být pro nemocné spíše škodlivé, zejména tam, kde bylo těchto hodnot Hb dosahováno pomocí aplikace vysokých dávek ESA. Tato zjištění se opírala o výsledky řady randomizovaných studií, které probíhaly jak u dialyzovaných (CKD 5D) nemocných (studie NHCT a další), tak zejména u pacientů s pokročilou CKD, kteří zatím nepodstupují dialýzu (CKD ND); zde šlo o studie CHOIR, CREATE a TREAT (5, 6, 7, 8). Doporučené cílové hodnoty Hb se proto snížily s tím, že je vhodná jen částečná korekce anémie, a ne normalizace hodnot. Oproti trendu sníženého užívání ESA preparátů je podávání intravenózního železa ve vzrůstající oblíbenosti. Důvodem je fakt, že takto podané železo je plně využitelné pro erytropoézu a jeho utilizace není ovlivněna vysokou koncentrací hepcidinu, která je u nemocných s CKD běžná. Částečnou rehabilitaci také zaznamenalo podávání krevních transfuzí, zejména u některých skupin pacientů (s aktivními nádory či nádory v anamnéze, po cévní mozkové příhodě), kde se to jeví jako výhodné a méně rizikové než podávání ESA. Na druhou stranu pro mladší nemocné, stejně jako pro všechny, kteří by v budoucnu mohli podstoupit transplantaci ledviny, není tento postup doporučován (zvýšená senzibilizace aloprotilátkami).

Různá doporučení pro cílové hodnoty Hb , kterých by nemocní s CKD měli dosáhnout spontánně či po intervenci, jsou uvedena v tabulce 1.

ESA a jejich podávání u malignit

Specifickou skupinu pacientů představují jedinci s CKD a malignitou. U této populace jedinců je podávání zejména ESA preparátů považováno za velmi rizikové a měli bychom ho omezit na co nejkratší dobu (abychom omezili potřebu podávat krevní transfúze). Léčba ESA u nich je spojena s výrazně vyšším rizikem vzniku tromboembolických komplikací, ale i s možností progresu nádoru (ESA významně přispívají

Graf 1. Faktory přispívající k anémii u chronického onemocnění ledvin



k neoangiogenezi nádoru stimulací endotelových progenitorových buněk) a zvýšenou mortalitou. Jednoznačně se nedoporučuje, aby ESA byly podávány nemocným s CKD, kteří současně podstupují radioterapii anebo kteří jsou léčeni chemoterapií s kurativním záměrem. Zvažovat podání ESA lze u nemocných s těžkou anémií, kde jejich malignita je v dlouhodobé remisi a u pacientů s nemyeloidními malignitami léčenými chemoterapií s paliativním záměrem. Cílové hodnoty Hb u těchto jedinců jdou doporučovat kolem 100 g/l a léčba by se nejprve měla zahájit podáním preparátů železa a teprve po dosažení jeho adekvátních zásob zvážit podání ESA.

Léčbu ESA není vhodné vysazovat v době akutních stavů, jako je trauma, operace (akutní i plánované), hospitalizace či nekomplikované infekce. Nevysazujeme ji ani v době jakýchkoli krvácivých komplikací, kde je potřeba nemocného přechodně transfundovat.

Molekuly stimulující erytropoézu mimo ESA

Hlavními léky stimulujícími erytropoézu používanými v léčbě anémie stále zůstávají ESA, které všechny stimulují EPO receptor (EPO-R). V současné době máme k dispozici preparáty s krátkým poločasem účinku, které je potřeba aplikovat 2–3× týdně (epoetin alfa, beta, zeta a theta), či preparáty s delším biologickým poločasem, který je zajištěn buď zvýšenou glykosylací EPO molekuly (darbepoetin alfa) či jeho pegylací (metoxy-polyetylglykol-epoetinu beta). Podávání těchto preparátů v doporučených dávkách je bezpečné (Tab. 2). Dosažení cílových hodnot Hb vysokými dávkami ESA může být doprovázeno jejich nežádoucí toxicitou. Ta je způsobena přílišným vzestupem Hb a objemu krve (hypertenze, křeče, trombózy cévního přístupu, cévní mozkové příhody), ale často jde i o projev stimulace dějů nezávislých na aktivaci EPO-R (aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron, stimulace produkce tromboxanu A, endotelinu 1 a asymetrického dimethylargininu, zvýšení koncentrace vonWillebrandova faktoru, stimulace angioneogeneze a proliferace nádorových buněk) (9, 10).

Erythropoetin-mimetic peptidy (EMPs) je skupina látek, jejichž podstatou účinku na erytropoézu je rovněž stimulace EPO-R. Nejnadějnějším zástupcem této skupiny se dlouho jevil peginesatid. Působí jako agonista EPO-R cestou intracelulární aktivace signálních cest JAK-2/STAT-5. V roce 2013 byly publikovány dvě rozsáhlé studie (EMERALD, PEARL) zaměřené na posouzení účinku peginesatidu na ovlivnění anémie a srovnání jeho efektu s jinými ESA (11, 12). Zatímco z hlediska stimulace erytropoézy byla účinnost léčby peginesatidem hodnocena jako

srovnatelná v porovnání s epoetiny, v rámci studie PEARL (nemocní s CKD ND) byl prokázán významný vzestup KV rizika (celková mortalita, výskyt nestabilní anginy pectoris, arytmie) v porovnání s epoetiny. Regulační autority s odůvodněním na výskyt závažných nežádoucích účinků (zvýšené riziko alergických reakcí až anafylaktického šoku po léčbě peginesatidem) a zvýšenou KV mortalitu další léčebné užití peginesatidu proto pozastavily.

Hypoxémie u nemocných s anémií vede ke zvýšené produkci EPO, která je regulována zejména prostřednictvím HIF- α (hypoxia inducible factor) (13). Ty hrají klíčovou roli v kyslíkové homeostáze a v adaptaci organismu na hypoxii. Doposud byly identifikovány 3 isoformy HIF- α (HIF-1 α , HIF-2 α a HIF-3 α). Klíčovou roli ve stimulaci erytropoézy pravděpodobně hraje HIF-2 α , který je exprimován hlavně na povrchu endoteliálních buněk cév a na hepatocytech. V ledvinách ho lze detekovat v endoteliálních buňkách, v glomerulech, ale zejména v peritubulárních fibroblastech, kterým je přisuzována produkce EPO (zatímco HIF-1 α se zde neexprimuje). Ovlivnění HIF-2 α se tedy logicky stává žádoucím terapeutickým cílem v léčbě anémie. Zvýšit jeho koncentraci lze pomocí zablokování procesů, které vedou k jeho přirozené degradaci během normoxémie. Protože pro degradaci všech isoform HIF- α v proteazomu je nejprve nutné, aby došlo k jejich hydroxylaci, může zablokování této hydroxylace pomocí inhibitorů prolyl hydroxylázy (PHI; někdy také označené jako PHD – prolyl-hydroxylase domain-containing protein) vést ke stabilizaci HIF- α . Inhibitory PHI, které označujeme jako HIF stabilizátory, zvýší

Tab. 2. Doporučené iniciační dávky pro podávání erytropoézu stimulujících léků (ESA)

Typ ESA	Dávky ESA dle SPC pro korekční (iniciační) fázi léčby	OTTD pro udržovací léčbu (průměrná dávka pro 70 kg člověka)
Epoetin alfa, zeta	50 IU/kg 3× týdně	7000 IU
Epoetin beta, theta	40 IU/kg 2× týdně	7000 IU
Darbepoetin alfa	0,45 ug/kg 1× týdně 0,75 ug/kg 1× za 2 týdny 1,5 ug/kg 1× za měsíc	31,5 μ g
C.E.R.A.	0,6 ug/kg 1× za 2 týdny 1,2 ug/kg 1× za měsíc	28,0 μ g

ESA – Erythropoiesis Stimulating Agents

SPC – souhrn údajů o léku

OTTD – obvyklé týdenní terapeutické dávky (= průměrné dávky aplikované průměrnému nemocnému za týden v udržovací fázi léčby)

C.E.R.A. – Continuous Erythropoietin Receptor Activator

Tab. 1. Doporučení pro cílové hodnoty hemoglobinu při léčbě erytropoézu stimulujícími léky u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (upraveno podle KDIGO guidelineů z roku 2012 a ERBP position statement z roku 2013)

Parametr	KDIGO		ERBP	
	Predialýza	Dialýza	Predialýza	Dialýza
Podávání ESA a doporučené cílové hodnoty Hb při terapii ESA	U Hb \geq 100 g/l terapii ESA nezačínat; U Hb < 100 g/l zahájit léčbu v závislosti na individuálních potřebách nemocného	Zahájit léčbu ESA při Hb mezi 90–100 g/l tak, aby Hb neklesl < 90 g/l; cílové hodnoty Hb 90–115 g/l	Hb by neměl klesnout < 100 g/l; cílové hodnoty Hb 100–120 g/l	Hb by neměl klesnout < 100 g/l; cílové hodnoty Hb 100–120 g/l
Při léčbě ESA nepřekračovat Hb	130 g/l	130 g/l	130 g/l	130 g/l

ESA – erytropoézu stimulující léky

Hb – hemoglobin

transkripci genů závislých na komplexu HIF- α + HIF- β , což vede mimo jiné také ke zvýšení koncentrace EPO. V regulaci HIF- α hraje zásadní roli PHD2, zatímco PHD1 a PH3 se zde příliš neuplatňují. Současně se ukazuje, že HIF hrají významnou roli v regulaci homeostázy železa. Kromě zvýšení koncentrace EPO hepatocyty a ledvinami podporuje HIF-2 transkripci genů důležitých pro vstřebávání železa, jako je gen pro duodenální cytochrom b (DCYTB), gen pro divalentní metalický transportér 1 (DMT1) a gen pro ferroportin (FPN1). HIF-1 a HIF-2 také regulují produkci transferinu, transferinového receptoru a ceruloplasminu a snižují koncentraci hepcidinu, čímž usnadňují utilizaci železa (14). Velkou výhodou těchto látek je, že jsou to malé molekuly, které se podávají perorálně.

V různě pokročilé fázi zkoušení jsou čtyři HIF stabilizátory roxadustat, vadadustat, daprodustat a molidustat (Tab. 3). Souhrnně lze na základě výsledků randomizovaných studií konstatovat, že HIF-stabilizátory jsou z hlediska vzestupu Hb non-inferiorní v porovnání s ESA, v řadě studií se ukázal jejich pozitivní vliv na vzestup počtu retikulocytů a saturace transferinu (TSAT) a současně i pokles koncentrace hepcidinu a ferritinu u léčených pacientů. Některé z těchto látek (daprodustat, molidustat) také pozitivně ovlivňovaly metabolismus tuků, když snižovaly hladinu celkového cholesterolu a triglyceridů (15).

Nejbližší použití v klinické praxi v ČR je aktuálně roxadustat. U pacientů, kteří zahajují léčbu anémie a kteří nebyli dříve léčeni ESA, je doporučená počáteční dávka 70 mg roxadustatu třikrát týdně u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 100 kg a 100 mg třikrát týdně u pacientů s tělesnou hmotností 100 kg a více. U nemocných převá-

děných z ESA na roxadustat je potřeba pro stanovení iniciační dávky použít převodní tabulku, která vychází z dosud podávaných dávek ESA (Tab. 4). Následně se dávkování upravuje podle reakce Hb (viz SPC přípravku Evrenzo).

Terapeutické benefity při léčbě HIF-stabilizátory

Na rozdíl od ESA (zejména pokud se ESA podávají intravenózně) nedochází po podání HIF-stabilizátorů k výraznému zvýšení koncentrací EPO v plazmě, což je považováno za rizikový faktor zvýšené KV a celkové mortality (16). Přesto jejich podávání vede ke stejnému zvýšení Hb, a to nespíše přímou stimulací erytroidních progenitorových buněk v kostní dřeni, lepší utilizací železa a pravděpodobně i lepším efektem endogenního EPO v porovnání s rekombinantními formami exogenně podávaných ESA. HIF-stabilizátory také pravděpodobně více ovlivňují extrarenální produkci EPO (hepatální), což ukazují některé studie u anefrických jedinců (17).

Efekt podání HIF-stabilizátorů na metabolismus železa je stále diskutovaným tématem. Je jasná evidence o tom, že podání HIF-stabilizátorů vede ke snížení hladiny hepcidinu a tím ke zvýšenému uvolňování železa z RES a zlepšení jeho vstřebávání ve střevě (18). Zdálo se tedy, že potřeba suplementace železem během léčby HIF-stabilizátory je menší, či dokonce žádná (v některých krátkodobých studiích nemocní nebyli železem vůbec léčeni). S narůstajícím počtem studií a prodloužením jejich trvání se ale ukazuje, že i při léčbě HIF-stabilizátory dochází po 7–12 týdnech léčby k jakémusi plató v hladině Hb a ten se dále nezvyšuje, pokud nemocným současně nepodáme i železo (19). Z toho pravdě-

Tab. 3. Přehled HIF stabilizátorů a některých jejich studií u nemocných s CKD (převzato a upraveno podle: Haase VH. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2021;11:8-25)

Název preparátu	Alternativní označení molekuly	Studie u nemocných s anémií a CKD nedialyzovaných	Studie u nemocných s anémií a CKD dialyzovaných
Daprodustat	GSK1278863	Ano (Kimura et al, 2019)	Ano (Tsubakihara et al., 2019; Akizawa et al, 2019)
Desidustat	ZYAN1	—	—
Enarodustat	JTZ-951	Ano (Akizawa et al., 2019)	Ano (Akizawa et al., 2019)
Molidustat	BAY 85-3934	MIYABI ND-C, MIYABI ND-M	MIYABI HD-M
Roxadustat	FG-4592; ASP1517; AZD9941	ALPS, ANDES, OLYMPUS, DOLOMITES	HIMALAYAS, PYRENEES, ROCKIES, SIERRAS
Vadadustat	AKB-6548; MT-6548	PRO2TECT (ESA naivní) PRO2TECT (ESA léčení)	INNO2VATE (zahajující dialýzu, HD i PD) INNO2VATE (dlouhodobá dialyzační léčba, HD i PD)

HD – hemodialýza

PD – peritoneální dialýza

Tab. 4. Počáteční dávky roxadustatu užívané třikrát týdně u pacientů přecházejících z ESA

Darbepoetin alfa, intravenózní nebo subkutánní dávka (μg /týden)	Epoetin, intravenózní nebo subkutánní dávka (IU/týden)	Methoxy-polyethylenglykol-epoetin beta, intravenózní nebo subkutánní dávka (μg /měsíčně)	Roxadustat, dávka (mg třikrát týdně)
Méně než 25	Méně než 5 000	Méně než 80	70
25 až méně než 40	5 000 až 8 000	80 až 120 včetně	100
40 až 80 včetně	Více než 8 000 až 16 000 včetně	Více než 120 až 200 včetně	150
Více než 80	Více než 16 000	Více než 200	200

ESA – Erythropoiesis Stimulating Agents

podobně vyplývá, že po určité době dochází k „vyčerpání“ zásobního poolu železa v organismu a dále je již potřeba železo suplementovat. Pozitivní zprávou ale je, že nejen intravenózní, ale i perorální cesta suplementace železem je zde efektivní, a to i u nemocných léčených hemodialýzou (14).

HIF-stabilizátory, na rozdíl od ESA, také příznivě ovlivňují hladinu Hb i za přítomnosti infekce/inflamace v organismu. Některé studie dokonce naznačují jeho příznivý anti-inflamatorní efekt u nemocných s akutními formami ischemie či sepse. Tento efekt je velmi komplexní, klíčovou roli zde nejspíše hraje interakce HIF-stabilizátorů a nukleárního faktoru κB (20). Některé studie s roxadustatem či vadadustatem ukazují dobrý efekt těchto molekul na cílové hodnoty Hb i přes zvýšení C-reaktivního proteinu v séru, aniž by bylo potřeba navyšovat jejich původně stanovené dávky (14).

Bezpečnost podávání HIF- stabilizátorů

Určité obavy při použití HIF stabilizátorů vyvolává jejich neselektivita a potenciální ko-stimulace celé řady jiných než cílových genů pro erythropoézu (udává se stimulace až 300 různých genů), např. genu pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a s tím spojenou stimulací procesů angiogeneze či tumorigeneze. V zatím proběhlých klinických studiích se tyto efekty neprokázaly ve zvýšené míře (nutno ale podotknout, že studie byly většinou jen krátkodobé); v menší míře byly zaznamenány i některé další negativní vlivy léčby, jako vzestup tlaku v plicnici, zvýšený růst renálních cyst či progresu vaskulárních kalcifikací. Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby patří nasofaryngitidy, hyperkalemie a vzestup tlaku (nejspíše sekundární při vzestupu Hb), resp. zvýšená potřeba podávání antihypertenzní terapie.

V poslední době se hojně diskutuje KV bezpečnost HIF-stabilizátorů na základě některých varování, která vydala FDA či jí podobná agentura v Japonsku. Tato varování upozorňují na možná bezpečnostní rizika spojená se zvýšeným výskytem KV příhod (zejména akutního infarktu myokardu či trombózy), které byly v některých studiích (především u nemocných s CKD NDD) zaznamenány (14). Nutno však podotknout, že zvýšený výskyt těchto příhod byl zaznamenán hlavně u subpopulace jedinců mimo USA, kteří byli již iniciálně více polymorbidní a hůře či neadekvátně léčeni s ohledem na svůj KV status. Jedna z posledních metaanalýz na toto téma, která zahrnovala 4 studie s roxadustatem (PYRENEES, SIERRAS, HIMALAYAS, ROCKIES) u nemocných podstupujících dialýzu, toto zvýšené riziko nepotvrdila (21). Bezpečnostní data týkající se možného vlivu HIF-stabilizátorů na pokles renální funkce jsou zatím kontroverzní a bude nutné si počkat na další studie.

Další molekuly ovlivňující anémii

Sotatercept je fúzní protein Fc fragmentu IgG1 a receptoru typu IIA pro aktivin (22). Působí jako ligand pro některé proteiny

z TGF- β superrodiny a reguluje pozdní fáze diferenciace a maturace erytrocytů. To vede ke zvýšení erythropoézy, nárůstu erytrocytární řady a k vzestupu Hb. Sotatercept také vede ke zvýšené expresi angiotensinu II, který stimuluje erythropoézu zvýšením produkce EPO jak přímo, tak nepřímými mechanismy. Současně snižuje expresi VEGF (který působí jako inhibitor erythropoézy) a snižuje transkripci hepcidinu v játrech, čímž zlepšuje utilizaci železa u anemických nemocných. Je zajímavé, že má vliv nejen na anémii, ale zejména pak na minerálovou a kostní nemoc při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD) díky tomu, že váže BMP (bone morphogenic protein) 10 a BMP 11, čímž dochází ke snížení ztráty kostní hmoty a k redukci osteoporózy. Tyto jeho účinky byly potvrzeny i ve studiích REN-001 a REN-002 (23).

Shrnutí

- Terapie ESA by neměla být zahajována u nemocných s CKD ND, kteří mají Hb ≥ 100 g/l
- U nemocných s CKD 5D by léčba měla být zahájena, je-li Hb mezi 90–100 g/l tak, aby se zabránilo poklesu Hb < 90 g/l
- Individualizace léčby ESA je opodstatněná, jelikož u některých nemocných je potřeba mít Hb ≥ 100 g/l pro zlepšení jejich kvality života
- Nedoporučuje se, aby při podávání ESA v udržovací léčbě byl Hb > 115 g/l
- Hb > 120 g/l není doporučován u nemocných s ICHS (NYHA III a IV) a u diabetiků
- Při léčbě ESA se nedoporučuje úmyslně zvyšovat Hb nad > 130 g/l v jakékoli fázi léčby
- ESA zůstávají klíčovými preparáty v léčbě anémie spojené s CKD
- Není vhodné překračovat doporučené dávky ESA preparátů schválené pro iniciální a udržovací léčbu
- Při nedostatečném efektu léčby ESA je vhodné vždy zvážit jiné příčiny hyporesponzivity na léčbu: Nedostatek železa, krevní ztráty, sekundární hyperparathyreózu, infekci či inflamaci, vliv medikace a další
- HIF-stabilizátory zvyšují koncentraci Hb u nemocných s CKD ND i CKD 5D srovnatelně s ESA preparáty
- Pro své další vlastnosti se léčba HIF-stabilizátory jeví jako vhodná zejména pro:
 - Nemocné s CKD ND a na PD – perorální léčba
 - Nemocné se současnou hyperlipidémií
 - Pro nemocné s infekcí/inflamací a vysokými hodnotami hepcidinu

LITERATURA

1. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1501-1510.
2. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014;9:e84943.
3. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *AJKD* 2006; 47(Suppl 3):S1-S146.
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:283-287.
5. Singh AK, Szczec L, Tang KL et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease (CHOIR). *N Engl J Med.* 2006;355:2085-2098.
6. Drüeke 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. (CREATE study).
7. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen ChY et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (TREAT). *N Engl J Med.* 2009;361:2019-2032.
8. Besarab A, Bollon 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;27;339(9):584-590.

9. Coyne DW, Goldsmith D, Macdougall IC. New options for the anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2017;7:157-163.
10. Fishbane S, Besarab A. Mechanism of increased mortality risk with erythropoietin treatment to higher hemoglobin targets. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:1274-1282.
11. Fishbane S, Schiller B, Locatelli F et al. Peginesatide in patients with anemia undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2013;368(4):307-19.
12. Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A et al. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med.* 2013; 368(4):320-32.
13. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol.* 2011;589:1251-1258.
14. Haase VH. Hypoxia-inducible factor/prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2021;11:8-25.
15. Sanghani NS, Haase VH. HIF-prolyl hydroxylase inhibitors in renal anemia: current clinical experience. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(4):253-266.
16. Wagner M, Alam A, Zimmermann J et al. Endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1573-1579.
17. Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P et al. Inhibition of prolylhydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:2151-2156.
18. Agarwal AK. Iron metabolism and management: focus on chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2021;11:46-57.
19. Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I et al. Roxadustat (FG-4592): correction of anemia in incident dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1225-1233.
20. Taylor CT, Doherty G, Fallon PG et al. Hypoxia-dependent regulation of inflammatory pathways in immune cells. *J Clin Invest.* 2016;126:3716-3724.
21. Barrat J, Sulowicz W, Schömig M et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat in dialysis-dependent chronic kidney disease: pooled analysis of four phase 3 studies. *Adv Ther.* 2021;38:5345-5360.
22. Jelkmann W. The ESA scenario gets complex: from biosimilar epoetins to activin traps. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(4):553-559.
23. Coyne DW, Singh HN, Smith WT et al. Sotatercept safety and effects on hemoglobin, bone, and vascular calcification. *Kidney Int Reports.* 2019;4:1585-1597.