




Анемия при ХБП: в поисках безопасности и стабильности

Вишневский Константин Александрович - к.м.н.,
заведующий отделением гемодиализа СПбГБУЗ
"Городская больница №15" .

31.05.19. XIII Общероссийская научно-практическая
конференция РДО и XVIII Северо-Западная
нефрологическая школа. Гостиница «Азимут»,
Лермонтовский проспект, 41

Презентация подготовлена при поддержке АО «Р-Фарм».





Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчика, которая не обязательно отражает точку зрения компании АО «Р-Фарм».

30 мая - 01 июня 2019 г.

Доклад Вишневого К.А.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.

В поисках безопасности: история целевых значений

NKF-DOQI	1997	Целевой уровень Hgb 11–12 г/дл
FDA	2007	Предупреждение («Black box») о поддержании Hgb у пациентов с ХБП на уровне 10–12 г/дл
ERBP	2010	Целевой Hgb 11–12 г/дл для пациентов с ХБП, не превышать 13 г/дл
FDA	2011	Удален целевой диапазон 10–12 г/дл; рекомендовано использование самой низкой дозы ЭПО, чтобы уменьшить потребность в гемотрансфузиях
KDIGO	2012	Для пациентов с ХБП с концентрацией Hgb $\geq 10,0$ г/дл не следует начинать терапию ЭПО. Верхний целевой предел 11,5 г/дл. Индивидуализация терапии может быть необходима, т.к. у некоторых пациентов может быть улучшение качества жизни при концентрациях Hgb выше 11,5 г/дл, и они будут готовы принять риски
NICE	2015	Целевой уровень Hgb 10–12 г/дл
Renal Association	2017	Целевой уровень Hgb 10–12 г/дл

Многоликость анемии при ХБП

- Потенцирование анемии при ХБП:

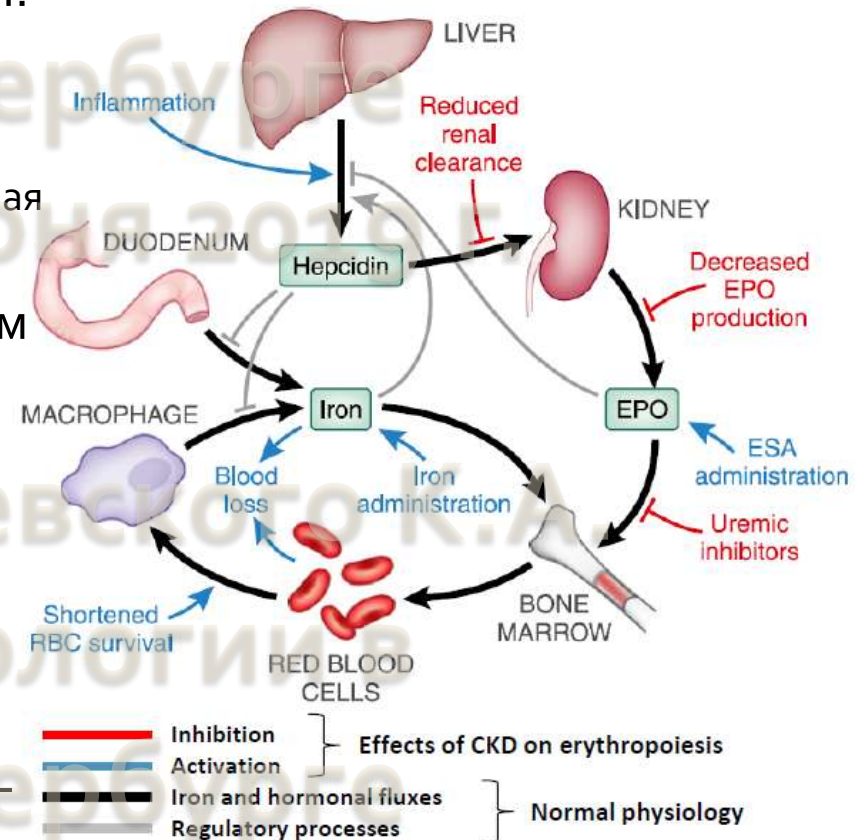
- Дисрегуляция продукции ЭПО
- Дисрегуляция метаболизма железа
- Провоспалительные состояния, включая «уремию» как таковую

- У пациентов с прогрессированием ХБП:

- Уменьшение продукции ЭПО
- Ингибирование эритропоэза
- Уменьшение времени жизни эритроцитов
- Кровопотери

- Повышение уровня гепсидина из-за уменьшения почечного клиренса и воспаления

- ограниченный по железу эритропоэз

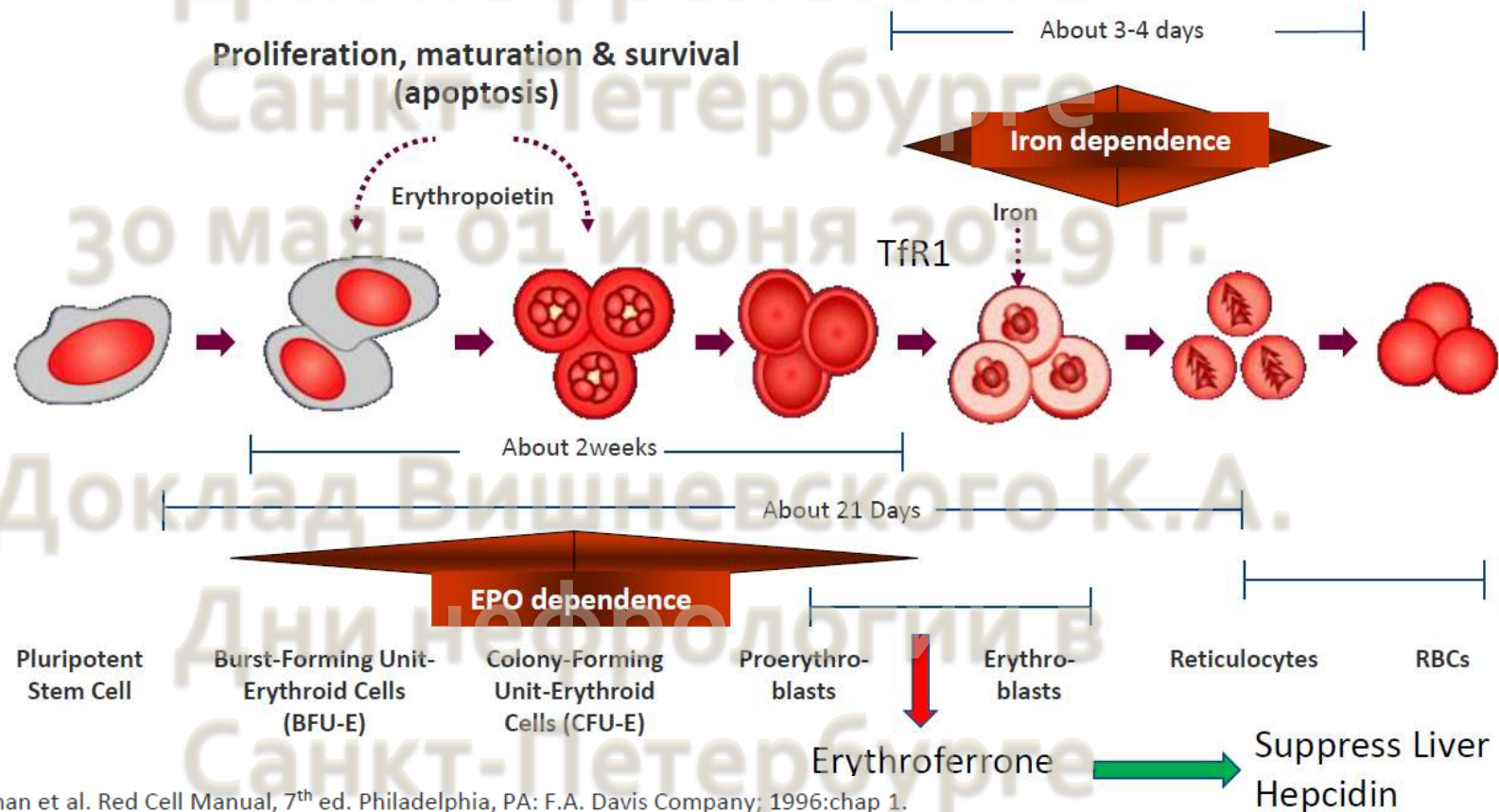


Lerma et al. (2013) Medscape Reference.
Babitt et al. (2012) J Am Soc Nephrol 23:1631-34.
Rivera et al. (2006) Blood 106:2196-9.

В поисках стабильности: история ЭПО и не только

- До 1989 – рутинные переливания крови
- 1989 – начало эры эритропоэтинов с внедрения ЭПО- α
- 1990 – появление ЭПО- β
- 2001 – появление дарбэпоэтина- α
- 2007 – появление CERA
- 2007 – появление биоаналогов
- 2019 – появление стабилизаторов HIF

Основные субстанции стабильности: ЭПО + Fe



Hillman et al. Red Cell Manual, 7th ed. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company; 1996:chap 1.

Papayannopoulou T, et al. In: Hoffman et al. eds. Hematology: Basic Principles and Practice, 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:chap 20. Brock. Iron Metabolism in Health and Disease. W.B. Saunders Co; 1994

Kautz et al. (2014) Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet. 46:678-84.

Первостепенно: железо

Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.



Доклад Вишневого К.А.

Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.

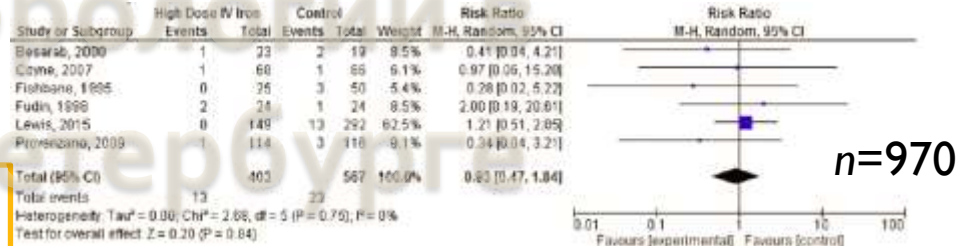
Высокая vs низкая доза в/в железа

РКИ

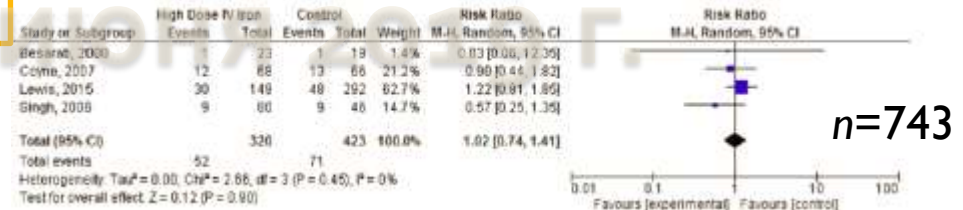
Смертность

Высокая: 400 мг в месяц и более

Низкая: меньше 200 мг в месяц



Инфекции

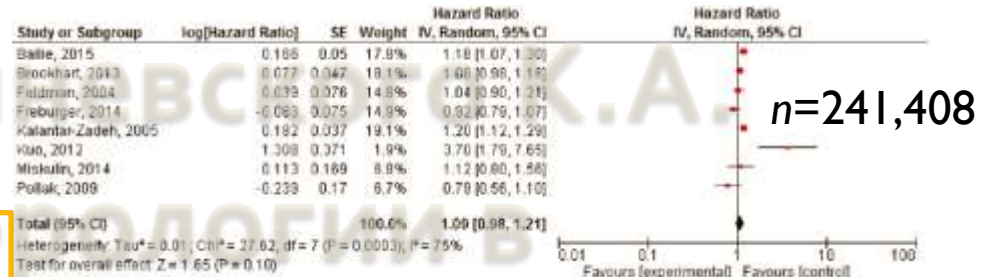


Обсервационные

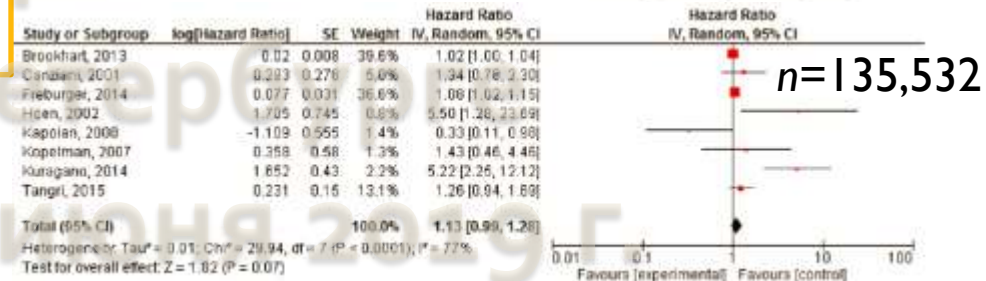
Смертность

Высокая: 200 мг в месяц и более

Низкая: меньше 200 мг в месяц



Инфекции

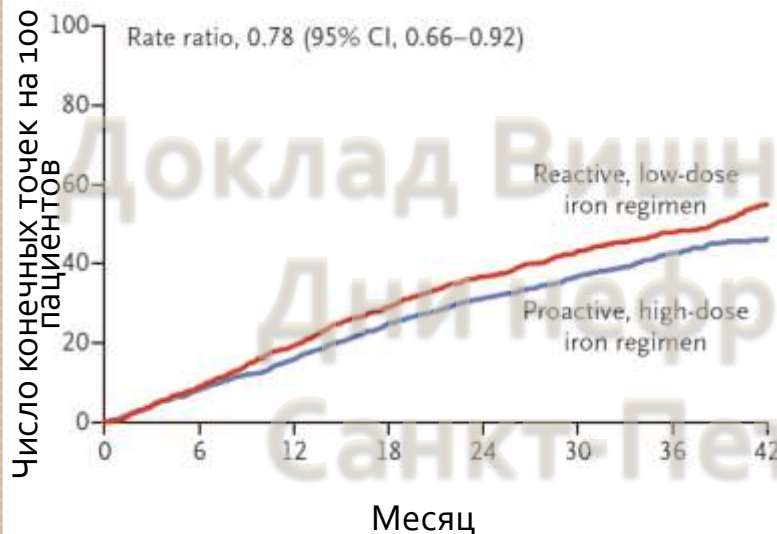


no
difference

«Высокие» дозы в/в препаратов железа могут быть лучше низких

- N=2141
- Группа высоких доз (Proactive): 400 мг в месяц, верхние лимиты - FER=700 мкг/л, TSAT=40%
- Группа низких доз (Reactive): от 0 до 400 мг в месяц, нижние лимиты - FER=200 мкг/л, TSAT=20%

Высокая доза:
400 мг в месяц



	Высокие дозы, N=1093	Низкие дозы, N=1048	Расчетный эффект лечения (95%ДИ)
Вторичные конечные точки - кол-во (%)	456 (20.6)	538 (26.1)	0.78 (от 0.66 до 0.92)
Доза ЭПО в месяц, IU	29,757 (от 18,673 до 48,833)	38,805 (от 24,377 до 60,620)	-7539 (от -9485 до -5582)

Fe: в поисках безопасной стратегии

Стратегия дозирования	Доза железа, мг			
	2 недели	Назначение		
Болюс	>500	100 мг 10 сессий ГД подряд		
Половина болюса	201-500	100 мг 5 сессий ГД подряд		
Поддерж.	101-200	100 мг в неделю		
Низкая поддерж.	1-100	25-50 в неделю		
Нет	0	0		
Strategy 4	<30	<800	800-1200	>1200
	30-50	Bolus	Half bolus	None
	>50	Low maintenance	Low maintenance	None
Strategy 5	<30	None	None	None
	30-40	<1200	≥1200	
	41-49	Bolus	None	
	≥50	Half bolus	None	
		Maintenance	None	
		None	None	

Быстрое достижение
высокого уровня
ферритина и TSAT

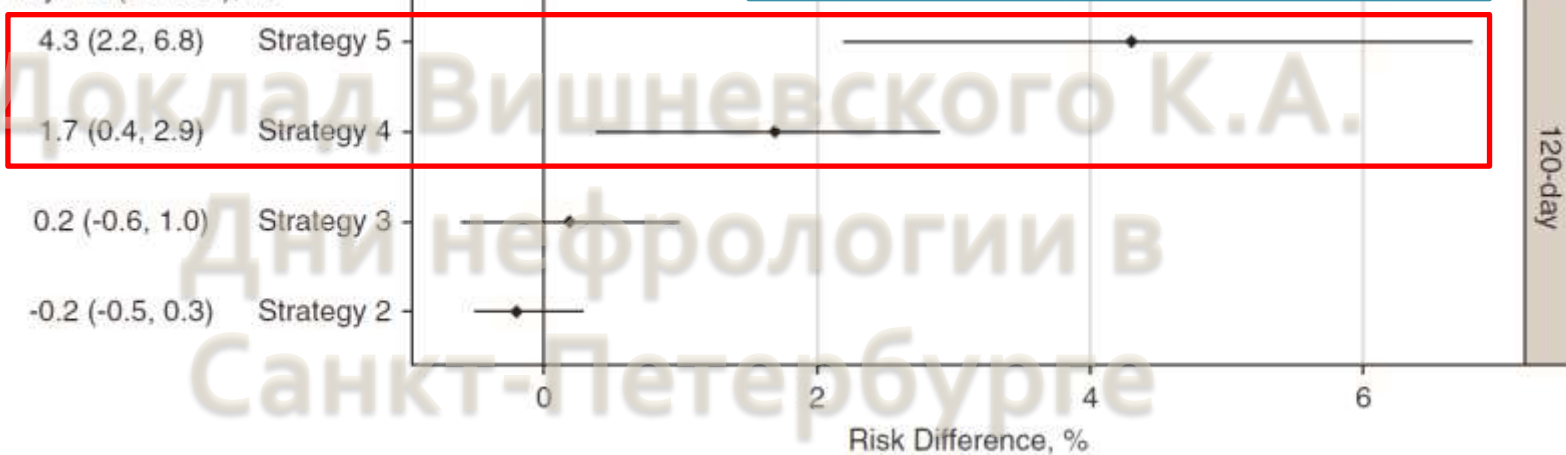
N=13,249

Высокие дозы = увеличение риска смерти и инфекционных осложнений

60-day RD (95% CI), %



120-day RD (95% CI), %



Препараты железа: перспективы

Новые пероральные препараты железа

Цитрат железа	Разрешен в США и Японии, нет в Европе
Мальтол железа	Одобен для применения у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника
Гем-полипептид железа	Ограниченные данные при ХБП
Липосомное (сукросомальное) железо	Ограниченные данные при ХБП

Новые парентеральные препараты железа

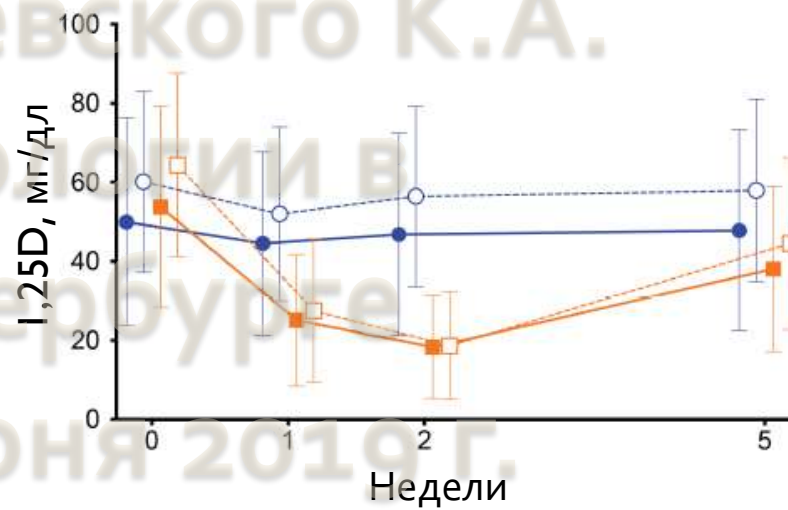
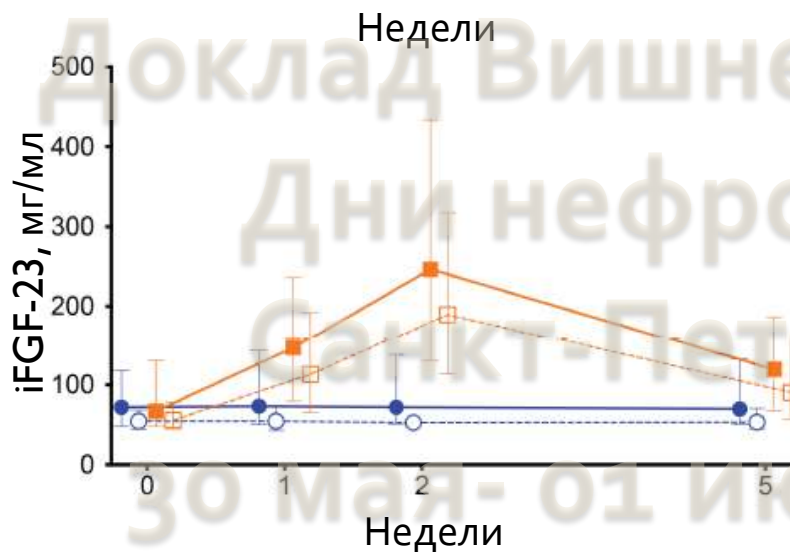
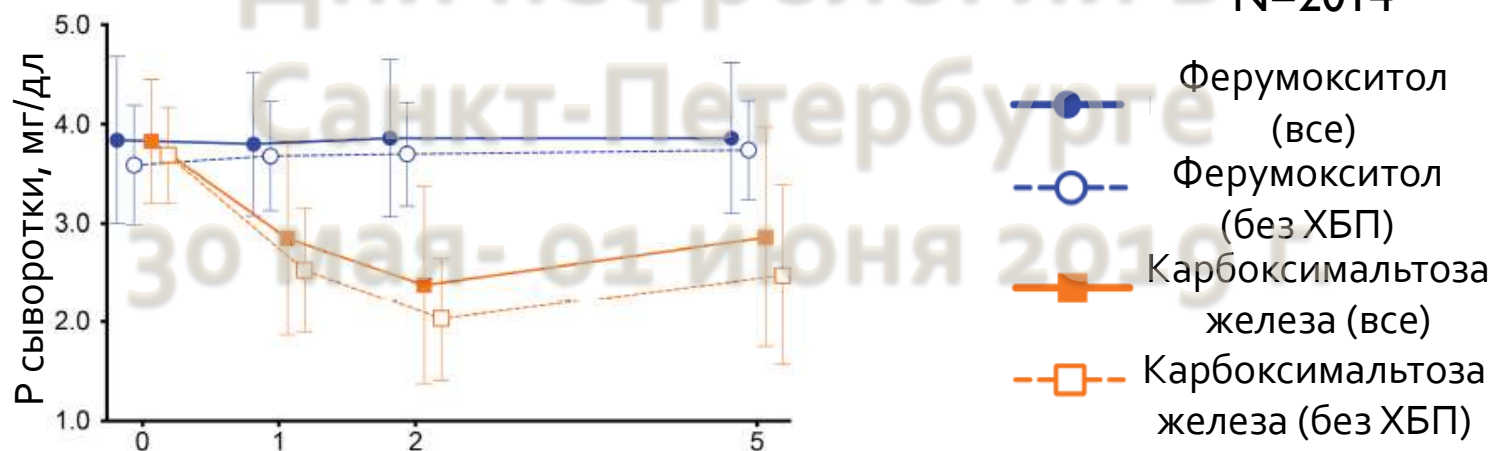
Ферумокситол	Разрешен в США (Feraheme), нет в Европе
Карбоксимальтоза железа	Разрешен в Европе (Ferinject) и в США (Injectafer)
Железа (III) гидроксид полиизомальтозат	Разрешен в Европе (Monofer)

Новые стратегии в терапии железодефицита

Цитрат пирофосфата железа (Triferric)	Приблизительно 7 мг железа вводят через диализат; одобрено только в США
Стабилизаторы HIF	Например, roxadustat, daprodustat, vadadustat, molidustat. 3 фаза клинических исследований
Антигепсидиновые стратегии	В клинических исследованиях

В/в препараты железа и гипофосфатемия

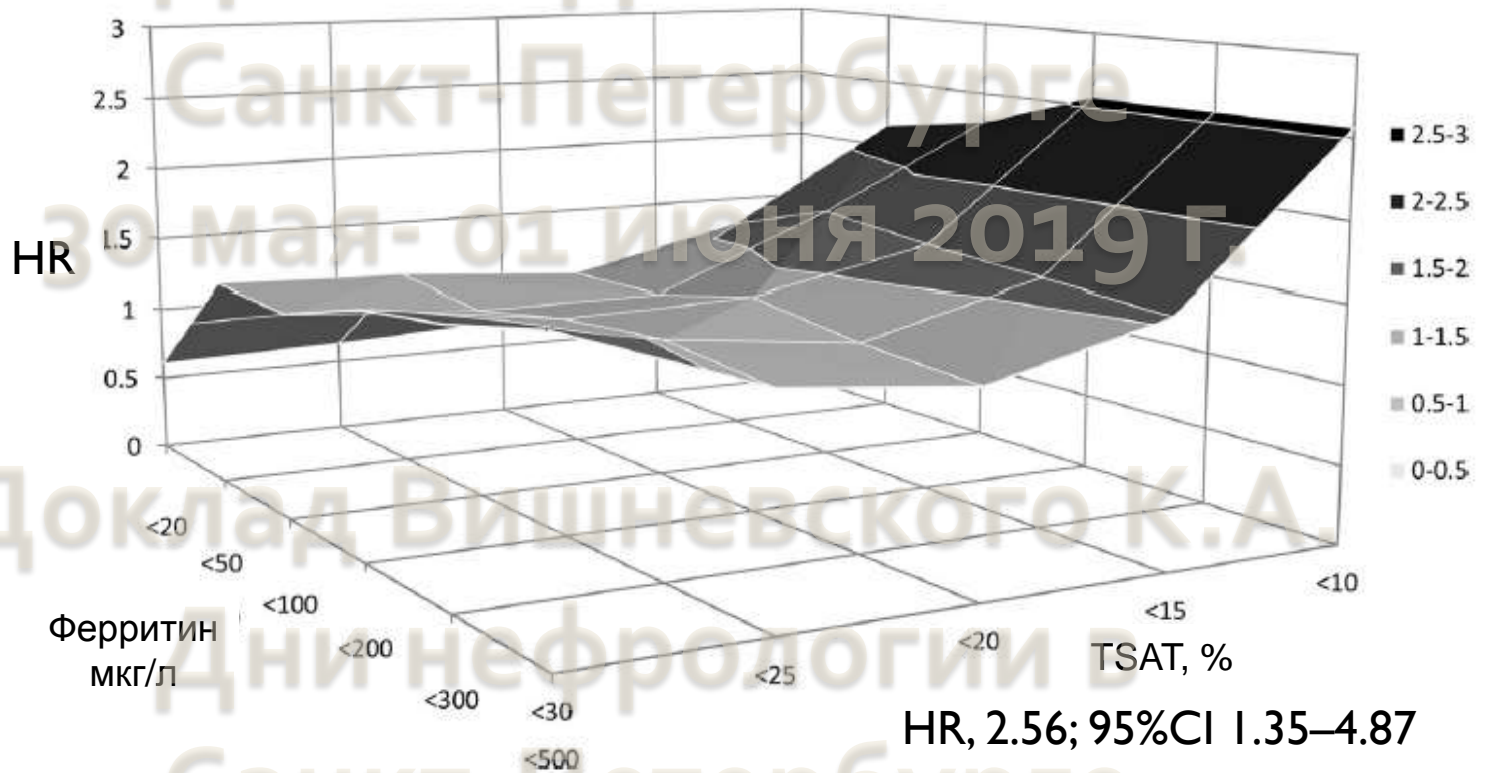
N=2014



Ферритин vs TSAT

Риск смерти

N = 975

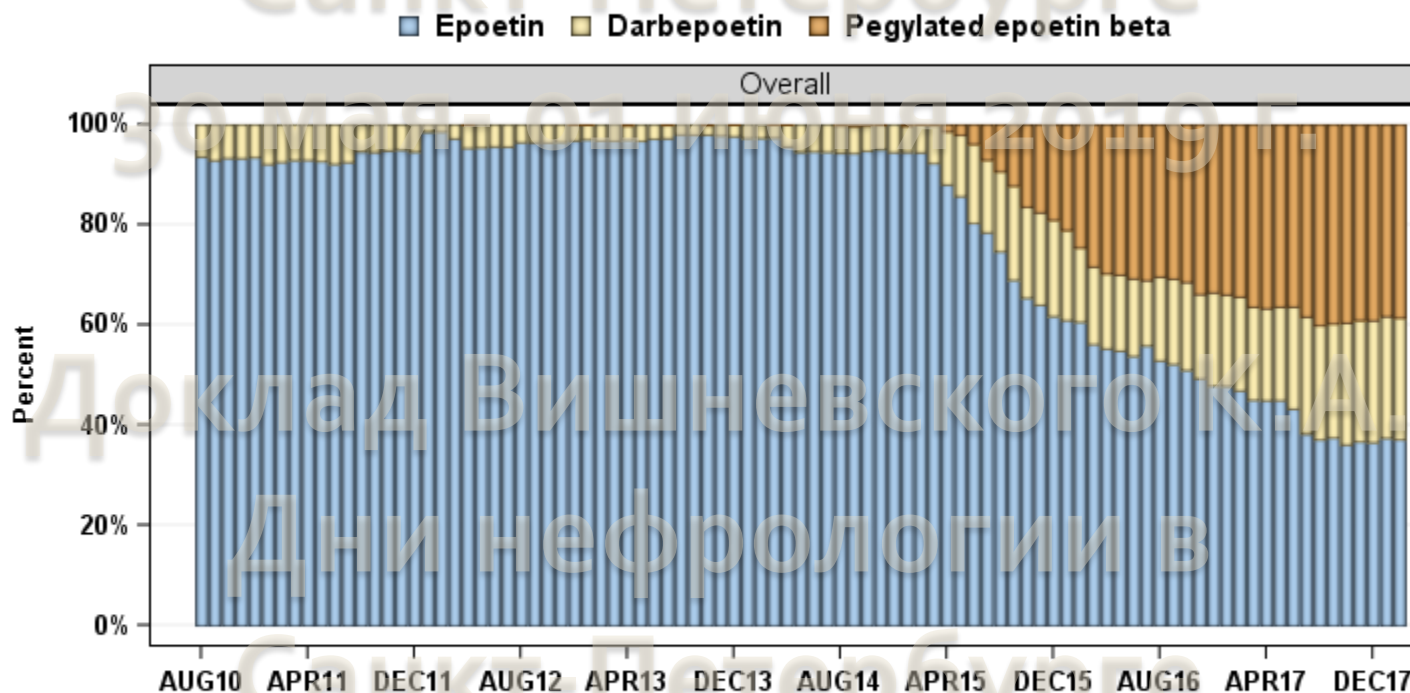


- Снижение TSAT, но не ферритина ассоциировано с увеличением риска.

Стабильный эффект и безопасность ЭПО

ESA use, by type

National sample



С.Е.Р.А.

Дарб-α

ЭПО

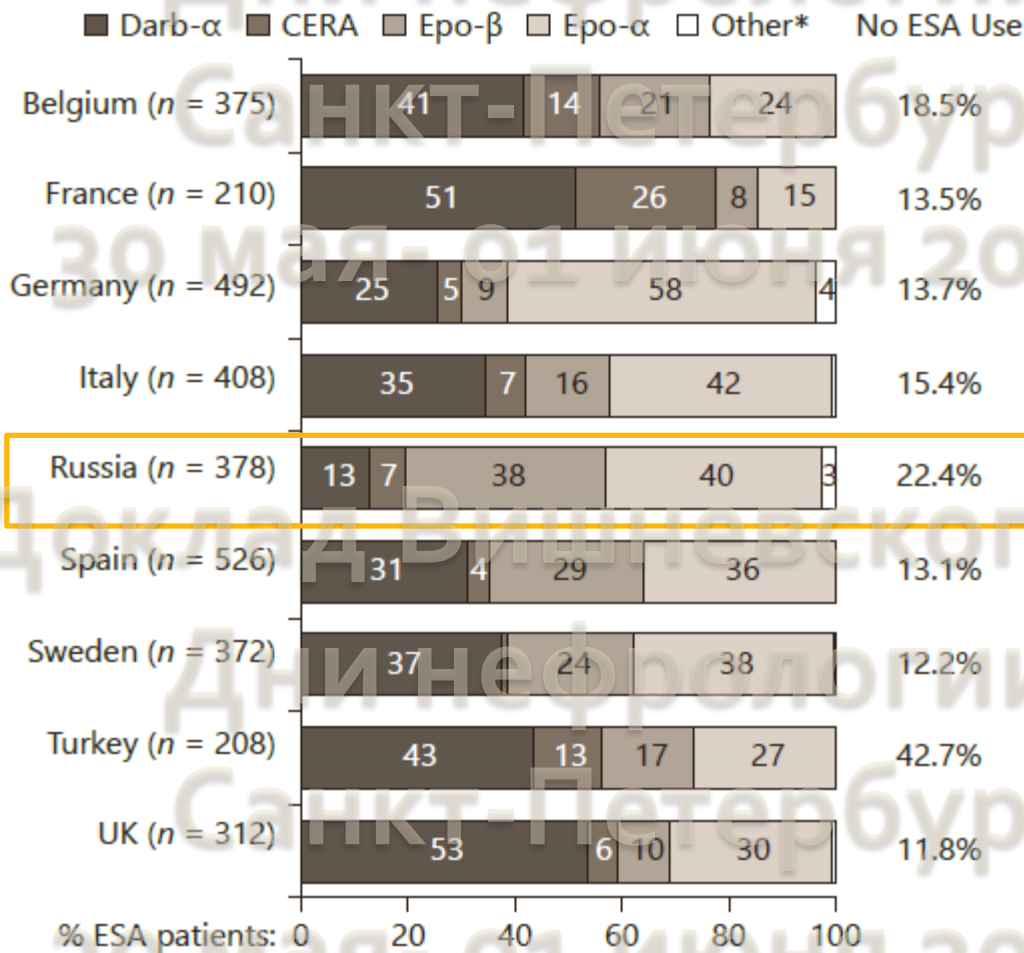
Values for each month reflect prescription among ESA-treated patients

Facility sample transitioned from DOPPS 4 to 5 in Jan-Apr 2012 (see "Study Sample and Methods").

Facility sample transitioned from DOPPS 5 to 6 in Mar-Jul 2015 (see "Study Sample and Methods").

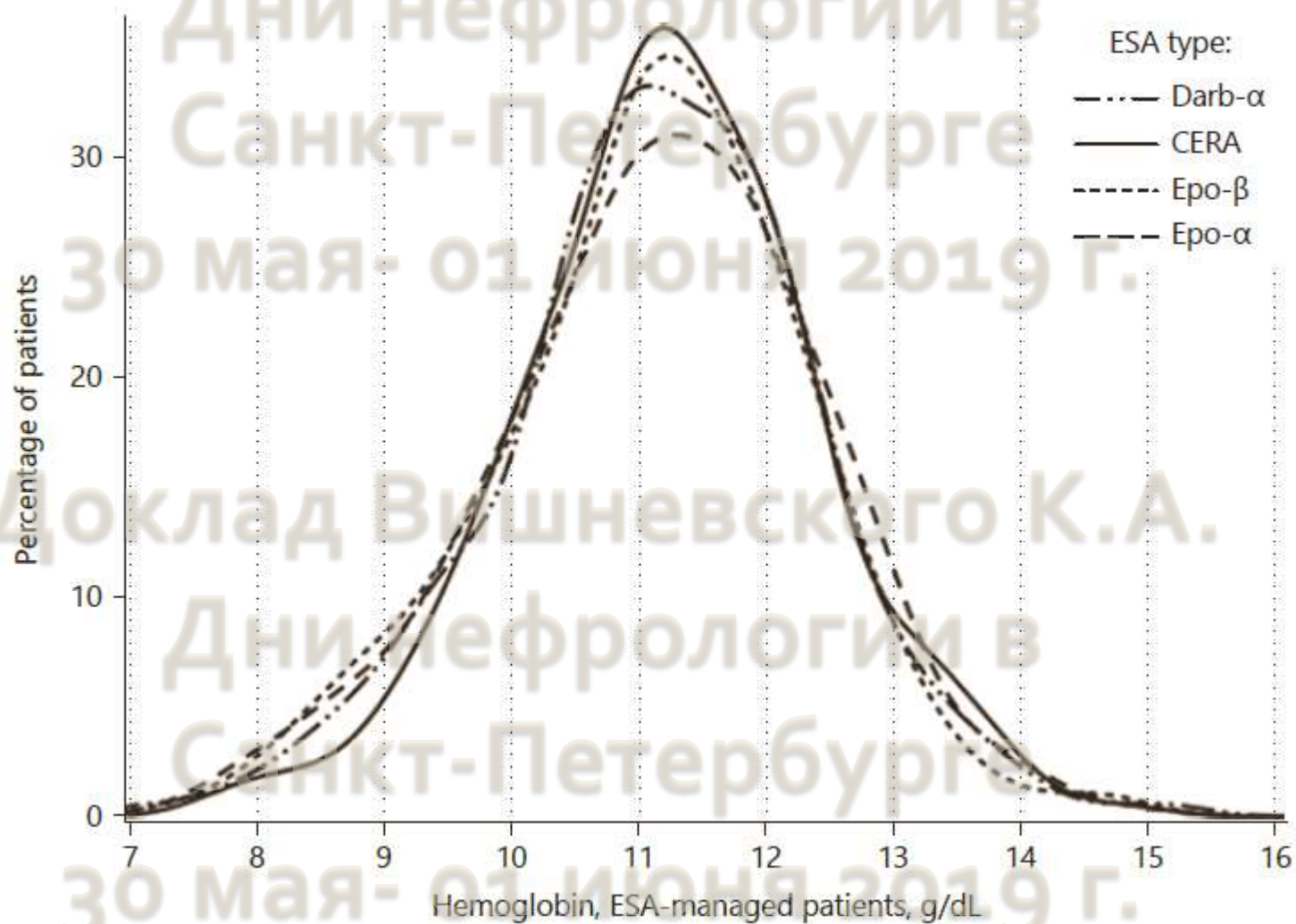
Source: US-DOPPS Practice Monitor, April 2018; <http://www.dopps.org/DPM>

DOPPS 5 и ЭПО в Европе



- Короткие ЭПО: от 22% (Франция) до 78% (Россия)
- Дарб-α – от 13% (Россия) до 53% (UK)
- С.Е.Р.А. – от <3% (Швеция) до 26% (Франция)

Нет достоверной разницы в % пациентов с целевым уровнем Hgb на разных типах ЭПО



ЭПО может потенцировать сосудистую кальцификацию



CKD



CKD+EPO



Депозиты фосфата кальция, окраска по фон Косса

Окраска ализариновым красным



x40

control

EPO 30 IU/ml

EPO 60 IU/ml

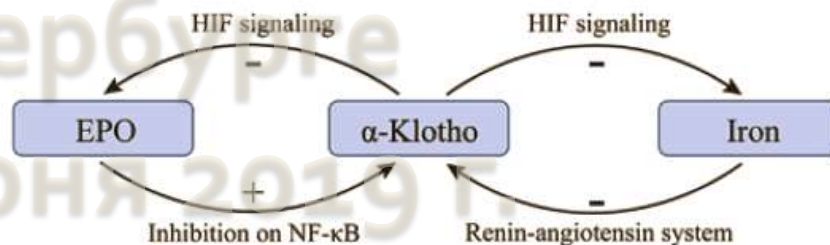
EPO 120 IU/ml

EPO 250 IU/ml

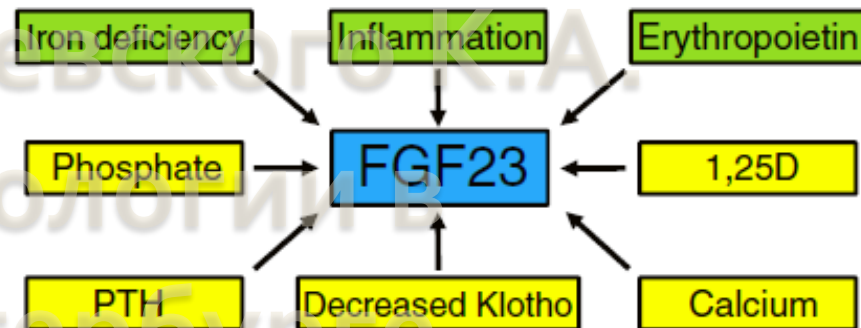
Прямая связь: показатели МКН-ХБП и анемии

ЭПО	Univariate		Multivariate	
	r^a	P	β^b	P
Age (years)	-0.074	0.135	-0.026	0.595
Sex, male	-0.045	0.363	-0.022	0.647
Diabetes	-0.028	0.567	-0.035	0.465
Hypertension	-0.003	0.952	0.049	0.315
GFR (ml/min/1.73 m ²)	0.302	<0.001	0.181	0.016
Albumin (g/dl)	0.068	0.171	-0.079	0.139
Calcium (mg/dl)	0.069	0.161	0.068	0.946
Phosphate (mg/dl)	-0.164	0.001	-0.022	0.691
Total cholesterol (mg/dl)	0.003	0.957	-	-
Body mass index (kg/m ²)	0.022	0.654	-	-
CRP (mg/dl)	0.001	0.986	0.102	0.042
Ferritin (ng/ml)	0.011	0.825	0.039	0.417
Transferrin saturation (%)	-0.021	0.668	-0.027	0.571
1,25(OH) ₂ D (pg/dl)	0.254	<0.001	0.149	0.010
iPTH (pg/ml)	-0.272	<0.001	-0.132	0.057
ACE inhibitor or ARB use	0.058	0.243	0.057	0.251

Kim IY et al. Int Urol Nephrol. 2018 Dec;50(12):2255-2260



Xu Y et al. Exp Ther Med. 2017 Dec;14(6):5691-5695.



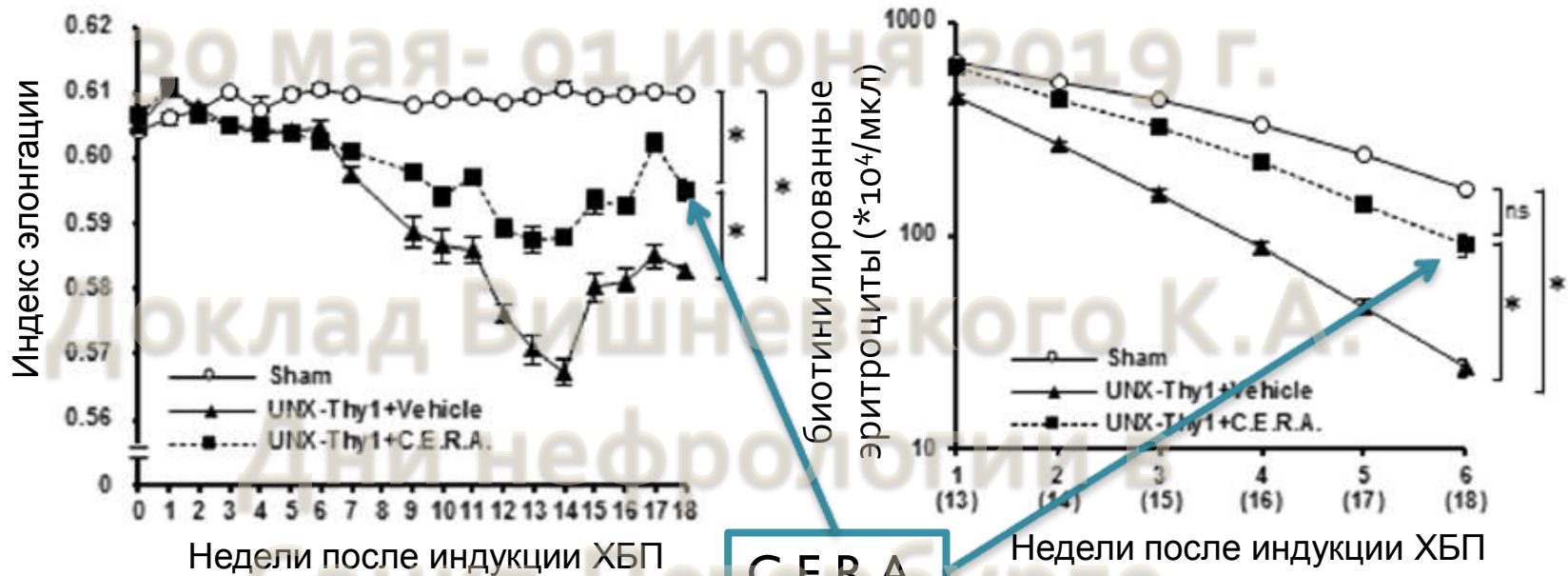
Hanudel MR et al. Curr Osteoporos Rep. 2018 Dec;16(6):724-729.

30 мая - 01 июня 2019 г.

C.E.R.A.: потенциальные плейотропные эффекты

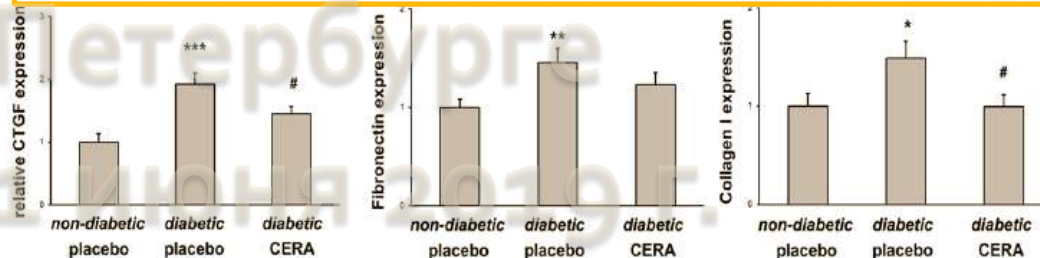
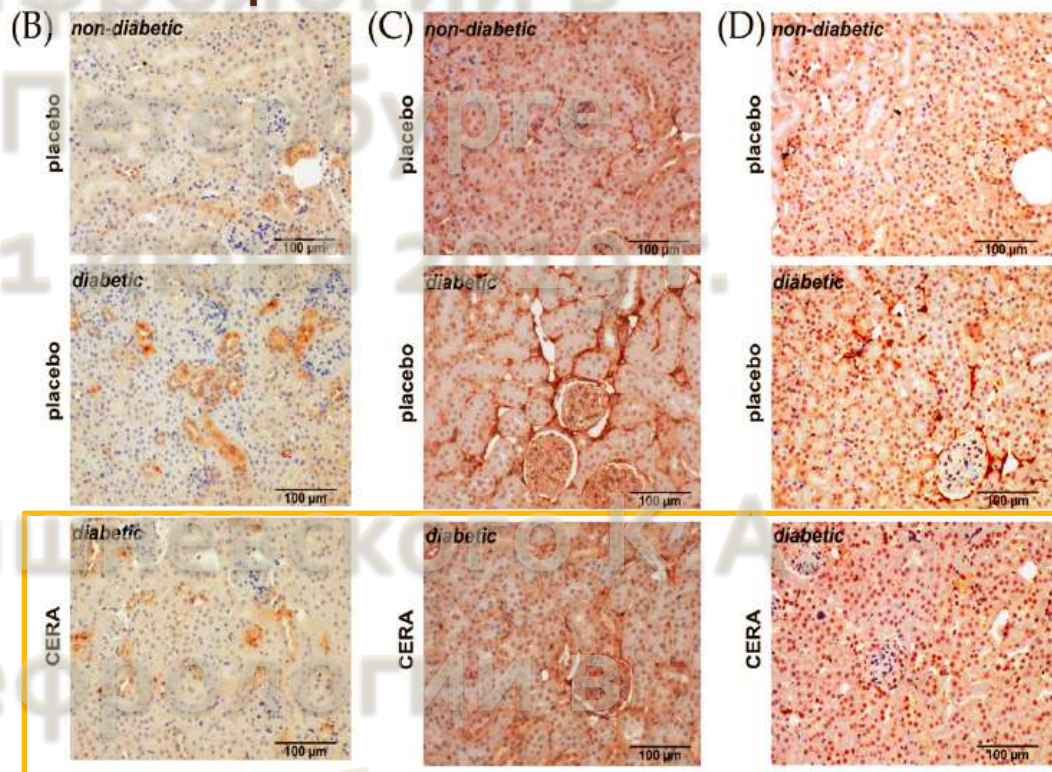
Улучшение индекса деформируемости эритроцитов

Увеличение срока жизни эритроцитов

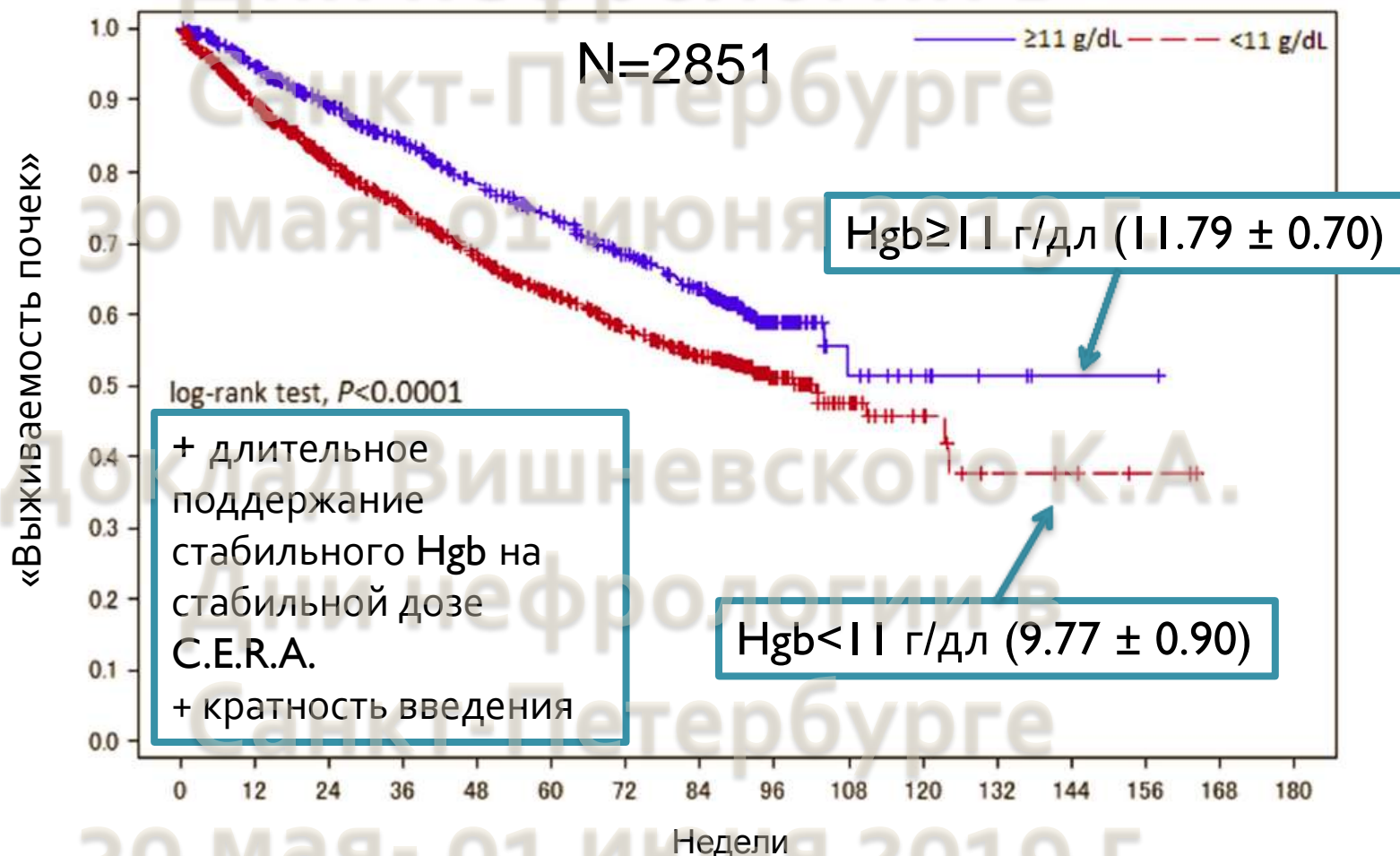


Снижение прогрессии тубулоинтерстициального фиброза при СД2 типа на фоне терапии С.Е.Р.А.

- Ингибирование генерации матрикс-продуцирующих миофибробластов
- Увеличение способности к восстановлению тканей
- Ингибирование почечной экспрессии цитокина TGF-1.



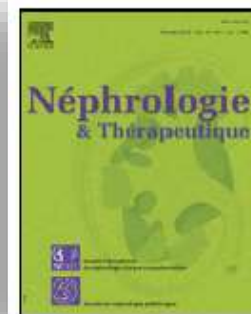
Hgb, функция почек и терапия С.Е.Р.А. на додиализе



Частота инъекций имеет значение

Original article

“Doctor, can I have less frequent injection with highly efficient treatment?” A patient centered study using an electronic choice-based conjoint analysis (ePRO) to assess real world preferences regarding erythropoiesis stimulating agent to treat anaemia in chronic kidney disease (PERCEPOLIS study)



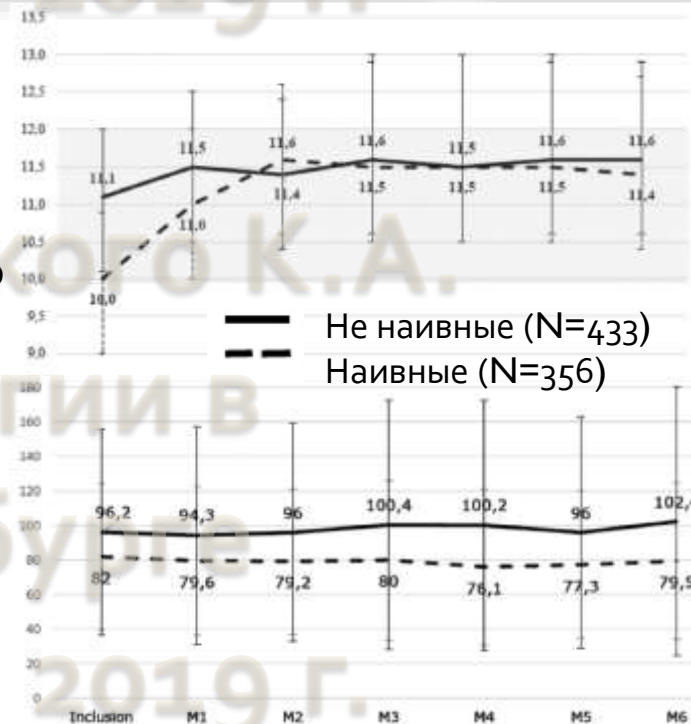
Значение для больного



Доза CERA,

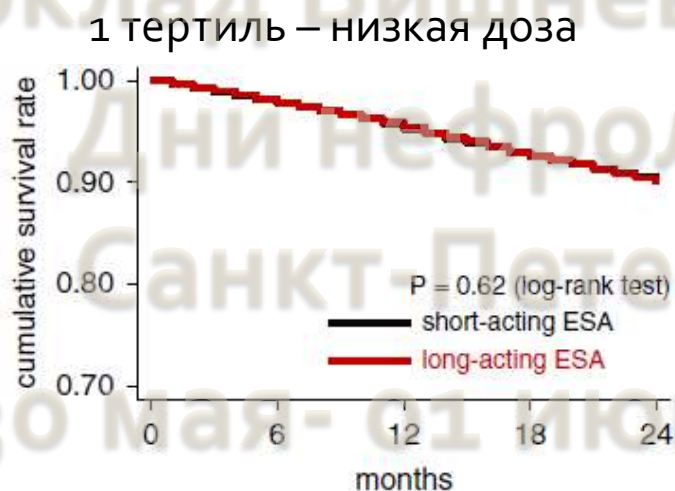
МКГ±SD

Hgb, г/дл±SD



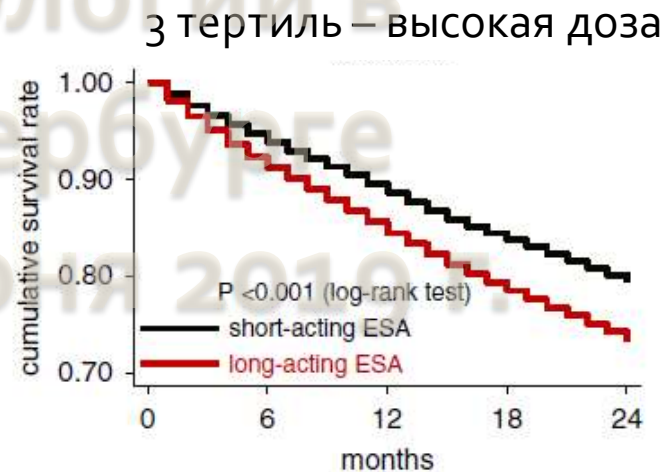
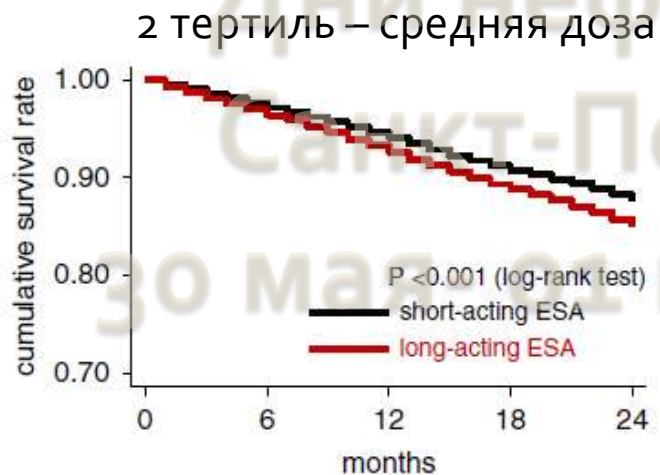
Безопасность long-acting ЭПО

- Япония
- N=194,698 (ГД)
- 2 года наблюдения
- 31,557 смертей
- Короткие: ЭПО α/β или к
- Длинные: Дарб- α или ероетин β pegol



- На низких дозах выживаемость не отличается

Выживаемость: на высоких дозах пролонги проигрывают



Вывод авторов:

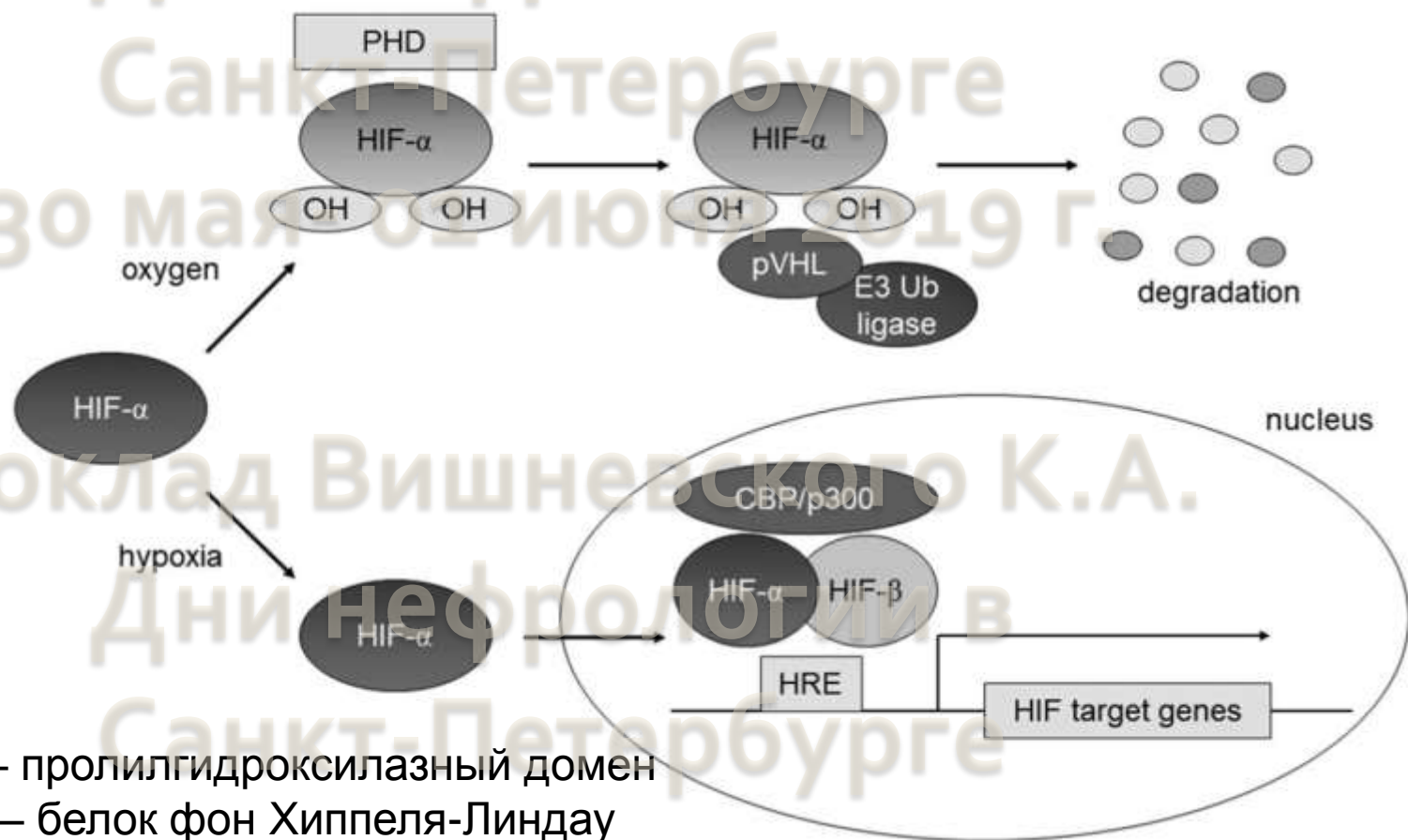
Среди пациентов ГД использование ЭПО длительного действия может быть связано с более высоким риском смерти, чем использование ЭПО короткого действия.

Ограничения:

- Обсервационное исследование
- Японцы
- Дарб- α + epoetin β pegol
- Только ГД

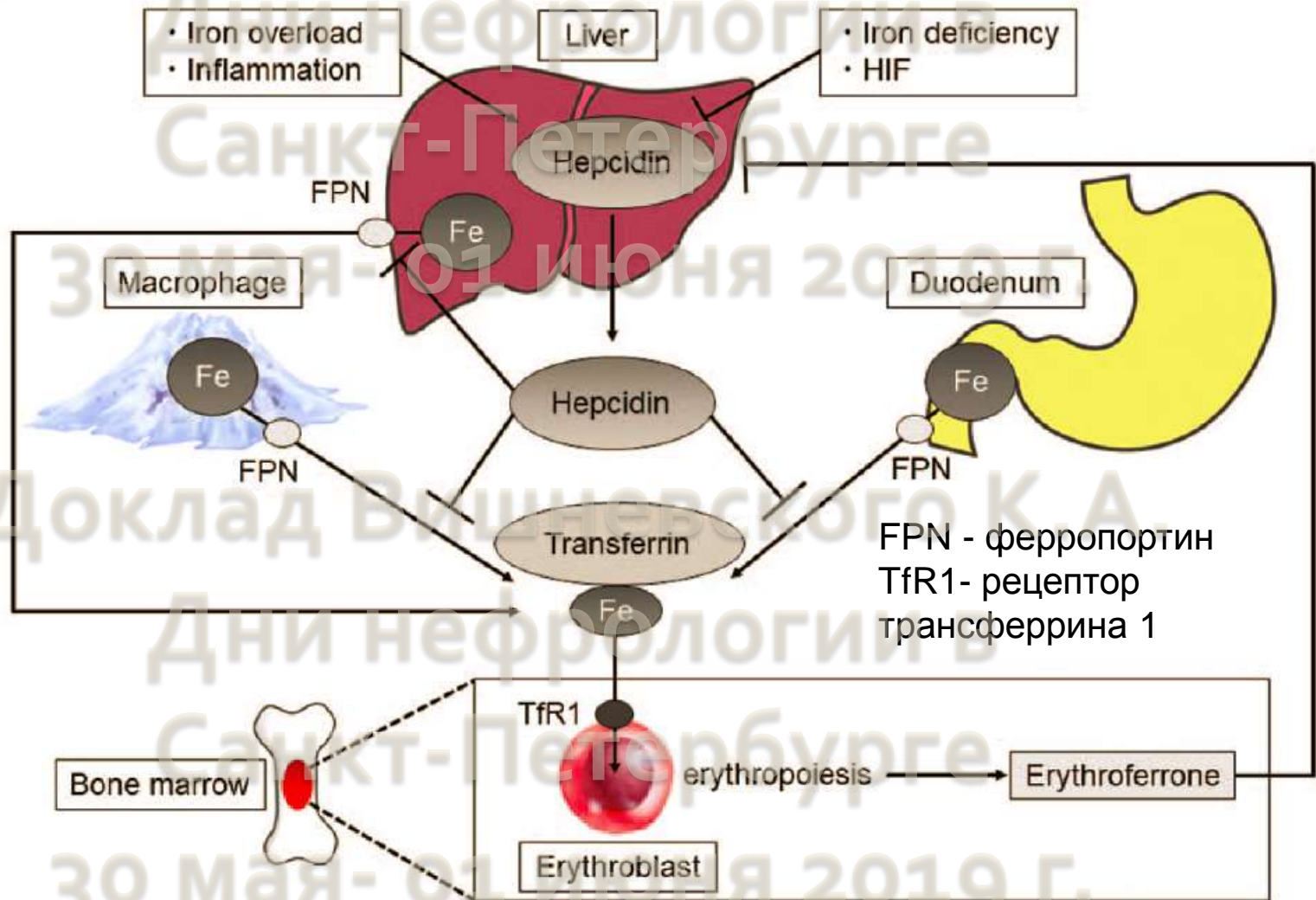


Ингибиторы HIF-пролилгидроксилазы (стабилизаторы HIF): безопасность и стабильность?



PHD – пролилгидроксилазный домен
pVHL – белок фон Хиппеля-Линдау
HRE – элемент ответа на гипоксию

Стабилизаторы HIF и метаболизм Fe



Стабилизаторы HIF: исследования 2 фазы

	CKD	Drug	Follow-up
Besarab, 2015 [53]	ND	Roxadustat	4 weeks
Provenzano, 2016 [50]	ND	Roxadustat	16 weeks
Provenzano, 2016 [54]	HD	Roxadustat	19 weeks
Chen, 2017 [55]	ND	Roxadustat	8 weeks
Chen, 2017 [55]	HD	Roxadustat	6 weeks
Pergola, 2016 [59]	ND	Vadadustat	20 weeks
Martin, 2017 [60]	ND	Vadadustat	6 weeks
Haase, 2018 [75]	HD	Vadadustat	16 weeks
Brigandi, 2016 [64]	ND	Daprodustat	4 weeks
Brigandi, 2016 [64]	HD	Daprodustat	4 weeks
Holdstock, 2016 [65]	ND	Daprodustat	4 weeks
Holdstock, 2016 [65]	HD	Daprodustat	4 weeks
Akizawa, 2017 [67]	HD	Daprodustat	4 weeks

- Roxadustat
- Vadadustat
- Daprodustat
- Molidustat
- Enarodustat
- Desidustat

Отличия ЭПО и стабилизаторов HIF

Фактор	ЭПО	Стабилизаторы HIF
Перегрузка Fe	Возможно при высоких дозах железа и функциональном дефиците железа	Снижение уровня ферритина; снижение доз в/в железа
Уровень ЭПО	Высокий	Низкий
Воспаление	Только высокие дозы	Доза не зависит от СРБ
Долгосрочная эффективность и безопасность	Подтверждена	Неизвестна
Холестерин	Нет эффекта	Снижение
Тип	Биологический	Химический
Цена	Потенциально дороже	Потенциально дешевле
Способ приема	П/к, в/в (сложно для ДД, ПД)	П/о (легко для ДД, ПД)
Хранение	В холодильнике	При комнатной температуре
Риск ПККА	Да	Нет
Гипертензия	Да	Нет

HIF при ХБП: друг или враг?

Hypoxia Induced Factor in Chronic Kidney Disease: Friend or Foe?

Li W, Zhao Y, Fu P. Front Med (Lausanne). 2018 Jan 22;4:259

*Weiyang Li, Yuliang Zhao and Ping Fu**

Nephrology
American Journal of

Am J Nephrol 2019;49:271–280

DOI: 10.1159/000499111

Received: December 4, 2018

Accepted: February 6, 2019

Published online: March 8, 2019

Long-Term Efficacy and Safety of Molidustat for Anemia in Chronic Kidney Disease: DIALOGUE Extension Studies

Tadao Akizawa^a Iain C. Macdougall^b Jeffrey S. Berns^c Thomas Bernhardt^d
Gerald Staedtler^d Megumi Taguchi^e Kazuma Iekushi^e Thilo Krueger^f

Первое одобрение стабилизатора HIF

Drugs

<https://doi.org/10.1007/s40265-019-01077-1>

ADISINSIGHT REPORT

Roxadustat: First Global Approval

Sohita Dhillon¹

В Китае: Ai Rui Zhuo®

Published online: 25 February 2019

© Springer Nature Switzerland AG 2019

Выводы

- **Препараты железа:** необходимы в умеренной дозе, возможно применение альтернатив в/в введению (например, Fe-содержащие P-байндеры)
- **Терапия препаратами ЭПО:** эффективна, но нельзя недооценивать риски
- **Использование продленных препаратов:** удобно и эффективно, в особенности на ДД и ПД, С.Е.Р.А. – потенциальные плейотропные эффекты
- **Стабилизаторы HIF:** потенциально – снижение токсического действия ЭПО, плейотропные эффекты, удобство на ДД и ПД (таблетки), но – III фаза

Поиск пути к безопасности и стабильности продолжается



Все вы идёте к истине различными путями, а я стою на перекрёстке и ожидаю вас.

Будда

Доклад Вишневского К.А.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая - 01 июня 2019 г.