

Dariusz Szczyra, Mirosław Śnit, Władysław Grzeszczak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet Medyczny

Czy nowe doustne inhibitory hydroksylazy proliłowej to przyszłość w leczeniu niedokrwistości u chorych z przewlekłą chorobą nerek?

Are new oral prolyl-hydroxylase blocking agents the future of treating anemia in patients with chronic kidney disease?

ABSTRACT

In patients with chronic kidney disease, the progression of kidney failure is accompanied by the development of increasing anaemia. Anemia occurs in patients both conservatively treated and undergoing renal replacement therapy (hemodialysis, peritoneal dialysis). Due to persistent anaemia and accompanying chronic inflammation, the risk of cardiovascular events, including myocardial infarctions and strokes, increases repeatedly. Therefore, the treatment of anaemia caused by chronic kidney disease is very important. Currently, iron supple-

mentation, vitamin B12, folic acid and administration of erythropoiesis stimulants, applied parenterally, are used. Research is ongoing on new drugs stimulating erythropoiesis which could be administered orally. The paper presents the results of research on new drugs inhibiting prolyl-hydroxylase (daprodustat, roxadustat, wadadustat, molidustat, desidustat). Will this be a breakthrough in the treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease? We'll find out soon enough.

Forum Nefrol 2020, vol 13, no 1, 1–13

Key words: anemia, chronic kidney disease, prolyl hydroxylase

WSTĘP

Niedokrwistość to obniżenie stężeń hemoglobiny (Hb), hematokrytu (Ht) oraz liczby erytrocytów we krwi o ponad 2 odchylenia standardowe od wartości prawidłowych. Skutkiem zmniejszenia liczby erytrocytów i obniżonego stężenia Hb jest zmniejszenie ilości tlenu transportowanego do tkanek i narządów w całym organizmie, co przekłada się bezpośrednio na ich funkcjonowanie [1].

Gdy dochodzi do niedoboru tlenu, w komórkach zostają uruchomione czynniki regulujące homeostazę tlenową. Do głównych czynników odpowiedzialnych za reakcje

komórek na niedobór tlenu należą czynniki indukowane niedotlenieniem (HIFs, *hypoxia-inducible factors*), wśród których wyróżniamy 2 izoformy: HIF1 α i HIF2 α , hydroksylaza proliłowa (PHD, *prolyl hydroxylase*), która posiada 3 izoformy: PHD1, PHD2, PHD3, hydroksylaza asparaginowa (*asparaginyl hydroxylase*) oraz czynnik blokujący czynnik indukowany niedotlenieniem 1 α (FIH, *factor inhibiting hypoxia-inducible factor 1 α*) [2].

U chorych z przewlekłą chorobą nerek dochodzi do stopniowego rozwoju niedokrwistości, która zależy przede wszystkim od stopnia upośledzenia czynności nerek. Nie-

Adres do korespondencji:

lek. Dariusz Szczyra
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. 3. Maja 13–15, 41–800 Zabrze
e-mail: dszczyra@sum.edu.pl

▶▶ Niedokrwistość występuje u blisko 90% chorych ze schyłkową niewydolnością nerek◀◀

▶▶ Z powodu utrzymującej się stale niedokrwistości oraz towarzyszącego przewlekłego stanu zapalnego wielokrotnie wzrasta ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawałów serca oraz udarów mózgu◀◀

▶▶ EPO wykazuje także działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne, angiogeniczne, zmniejsza obszar niedokrwienia podczas zawału serca oraz hamuje apoptozę◀◀

dokrwistość występuje u blisko 90% chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Wynika przede wszystkim z nieadekwatnej syntezy erytropoetyny przez nerki, ale również z zaburzeń gospodarki żelazowej w organizmie. Z powodu utrzymującej się stale niedokrwistości oraz towarzyszącego przewlekłego stanu zapalnego wielokrotnie wzrasta ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawałów serca oraz udarów mózgu. Z tego względu leczenie niedokrwistości spowodowanej przewlekłą chorobą nerek jest bardzo ważne.

ERYTROPOETyna I JEJ STOSOWANIE W LECZENIU NIEDOKRWISTOŚCI U CHORYCH Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK

Erytropoetyna (EPO) to glikoproteina składająca się ze 165 aminokwasów o masie cząsteczki około 34 kDa. U dorosłego człowieka w warunkach fizjologicznych w nerkach syntetyzowane jest prawie 90% całkowitej ilości tego hormonu (ściślej: w korze nerek przez podobne do fibroblastów komórki okołocewkowe typu I, zlokalizowane w tkance śródmiąższowej wewnętrznej kory nerki) [3]. Erytropoetyna jest syntetyzowana także w wątrobie (w okresie życia płodowego, w warunkach dużego niedotlenienia) [4]. Jednak przy braku adekwatnej syntezy EPO w nerkach jej produkcja w wątrobie jest niewystarczająca do utrzymania właściwego stężenia Hb. Istnieją prace wskazujące, że niewielkie ilości EPO są wytwarzane również w innych narządach, takich jak śledziona, płuca, serce, mózg, ślinianki, jądra, macica i szpik kostny [5].

Główną funkcją EPO jest stymulacja erytropoezy. Erytropoetyna odgrywa również rolę jako czynnik neurotroficzny, neurogeniczny i neuroprotektynny w uszkodzeniach mózgu spowodowanych hipoksją, niedokrwieniem lub krwotokiem podpajęczynówkowym. Wykazuje także działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne, angiogeniczne, zmniejsza obszar niedokrwienia podczas zawału serca oraz hamuje apoptozę [6]. Przeprowadzono badania, w których udowodniono, że EPO oddziałuje też bezpośrednio na mózg, znacznie poprawiając jego funkcjonowanie. Erytropoetyna wywiera swoje działanie poprzez połączenie ze specyficznym receptorem erytropoetynowym (EpoR), wpływając na komórki macierzyste szpiku kostnego, zwiększając produkcję prekursorów komórek szeregu czerwonych krwinek, co prowadzi do wzrostu liczby retikulocytów, erytrocytów i stężenia Hb, nie wpływając na produkcję leu-

kocytów. Erytropoetyna nie wykazuje działania cytotoksycznego na szpik kostny. Głównym bodźcem do produkcji i uwalniania EPO jest zmniejszenie zawartości tlenu we krwi perfundującej korę nerek i/lub wątrobę. Wiadomo, że hipoksja prowadzi do znacznego wzrostu stężenia mRNA EPO i w konsekwencji do wzrostu biosyntezy tego hormonu. Szybkość wydzielania EPO zależy wyłącznie od szybkości jej syntezy, ponieważ nie stwierdzono wewnątrzkomórkowych zapasów tego związku [7].

W praktyce EPO jest stosowana u chorych z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek (głównie leczonych nerkozastępczo, ale może być stosowana również przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego), do stymulacji erytropoezy przed zabiegami z wykorzystaniem autotransfuzji, w onkologii jako lek pomocniczy u pacjentów, u których występuje względny niedobór EPO w trakcie leczenia przeciwnowotworowego, a także jak środek dopingujący u sportowców (ma poprawiać wydolność organizmu poprzez wzrost stężenia Hb, co prowadzi do wzrostu zaopatrzenia mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych w tlen). Erytropoetyna jest katabolizowana w wątrobie tylko częściowo i w większości wydalana jest w formie niezmienionej z moczem [5].

Podawanie środków stymulujących erytropoezę (ESA, *erythropoiesis stimulating agents*) — preparatów rekombinowanej ludzkiej EPO (rhEPO, *recombinant human EPO*) pierwszej generacji, takich jak epoetyna alfa i epoetyna beta, oraz darbepoetyny alfa i epoetyny beta pegol — jest obecnie standardem opieki w przypadku chorych z niedokrwistością nerkową [8, 9]. Leki te skutecznie utrzymują stężenie Hb w docelowym zakresie u większości pacjentów, a ich zastosowanie zmniejszyło potrzebę transfuzji czerwonych krwinek. Mimo sukcesu klinicznego terapia ESA w zaawansowanej przewlekłej chorobie nerek wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Celem niniejszej pracy jest prezentacja wyników badań nad nowymi doustnymi lekami pobudzającymi [4]. Do takich leków należą desidustat, daprodustat, molidustat, wadadustat i roksadustat.

CZYNNIKI TRANSKRYPCYJNE

W 1992 roku Semenza i Wang wyizolowali czynnik indukowany hipoksją (HIF) — heterodimerski czynnik transkrypcyjny odpowiedzialny za pobudzenie komórek do

syntezy EPO i do zwiększenia aktywności genów tlenozależnych [10]. Hydroksylacja specyficznych reszt proliny w podjednostce HIF α prowadzi do jego inaktywacji [11]. Dalsze badania doprowadziły do identyfikacji domeny hydroksylazy prolilowej (PHD) 2. Izoforma PHD2 powoduje degradację HIF α w warunkach normoksemii, podczas gdy przy hipoksemii zahamowanie aktywności PHD2 powoduje aktywację HIF w większości typów komórek [12]. PHD/HIF to niezwykle ważny szlak, który pośredniczy w adaptacji tkanek do środowisk o niskiej zawartości tlenu, głównie poprzez transkrypcyjną regulację ekspresji genów.

CZYNNIKI TRANSKRYPCYJNE HIF

Czynniki transkrypcyjne HIF są podstawowymi plejotropowymi czynnikami transkrypcyjnymi, należącymi do rodziny czynników transkrypcyjnych PAS. Składają się one z dwóch podjednostek: podjednostki wrażliwej na tlen α i podjednostki β [13]. Podjednostka HIF α syntetyzowana jest w sposób ciągły, szybko ulega degradacji w obecności tlenu cząsteczkowego. Zidentyfikowano trzy podjednostki HIF α : HIF1 α , HIF2 α (znaną również jako EPAS1) i HIF3 α . W warunkach niedotlenienia HIF α nie ulega już degradacji i przemieszcza się do jądra, gdzie tworzy heterodimer z HIF β i aktywuje transkrypcję różnych genów.

HIF1 i HIF2 to obecnie najszerzej badane czynniki transkrypcyjne. Czynniki HIF ułatwiają dostarczanie tlenu i adaptację komórkową do niedotlenienia poprzez regulację szerokiego spektrum odpowiedzi na niedotlenienie, takich jak angiogeneza, beztlenowy metabolizm glukozy, biogeneza mitochondriów i inne [14]. Lista genów, które są bezpośrednio regulowane przez HIF, jest liczna, a w genomie zidentyfikowano kilkaset wysoce specyficznych miejsc wiążących HIF. Na przykład HIF1 reguluje beztlenową glikolizę [15], podczas gdy produkcja EPO i niektóre geny żelaza są kontrolowane przez HIF2 [16, 17].

HYDROKSYLAZY PROLILOWE HIF

Szlak PHD/HIF odgrywa niezwykle ważną rolę — wykrywa niedobory tlenu i pośredniczy w adaptacji tkanek do środowisk o niskiej zawartości tlenu, przede wszystkim poprzez transkrypcyjną regulację ekspresji genów. Hydroksylazy proliłowe w warunkach normoksemicznych powodują szybką degradację HIF α poprzez hydroksylację określonych reszt proliny. Hydroksylowane HIF α są nieaktywne.

W warunkach niedotlenienia hydroksylacja HIF α ulega zmniejszeniu, HIF α nie jest już degradowany i przemieszcza się do jądra, gdzie heterodimeryzuje z HIF β i aktywuje transkrypcję genów [17].

ZNACZENIE OSI PHD/HIF W ERYTROPOEZIE I METABOLIZMIE ŻELAZA

Oś PHD/HIF koordynuje reakcje niedotlenienia w wielu typach komórek i tkanek [17]. Oprócz nerkowej i wątrobowej produkcji EPO [18, 19] HIF kontroluje pobieranie i wykorzystanie żelaza [20] oraz ułatwia dojrzewanie i proliferację komórek erytroidalnych w szpiku kostnym [21].

NOWE MOŻLIWOŚCI LECZENIA NIEDOKRWISTOŚCI TOWARZYSZĄCEJ PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK HIF-PHI

Inhibitory HIF-PHI (*hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors*, inhibitory hydroksylazy proliłowej) odwracalnie hamują katalizę PHD i indukują przejściowy wzrost ekspresji genów regulowanych przez HIF, w tym EPO nerek i wątroby [17]. Jednak wzrost EPO w osoczu u chorych z krańcową niewydolnością nerek skutecznie leczonych HIF-PHI jest znacznie mniejszy niż u chorych leczonych iniekcjami rhEPO [22]. Terapia HIF-PHI zapewnia zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z konwencjonalną terapią ESA. Leki te mają również korzystny wpływ na homeostazę żelaza, ponieważ obniżają stężenia hepcydyny i ferrytyny i zwiększają całkowitą zdolność wiązania żelaza (TIBC, *total iron binding capacity*) u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek [22]. Inhibitory HIF-PHI mogą się stać terapeutyczną alternatywą dla konwencjonalnej terapii ESA. W badaniach klinicznych wykazano, że leki z tej grupy oprócz pobudzania erytropoezy wywołują liczne efekty nieerytropoetyczne, takie jak obniżenie stężenia cholesterolu i ciśnienia tętniczego [22–24].

Opublikowano zweryfikowane dane kliniczne z randomizowanych badań kontrolowanych dla trzech doustnie podawanych związków: daprodustatu (GSK-1278863), roksadustatu (FG-4592) i wadadustatu (AKB-6548), z których wszystkie przeszły do oceny klinicznej fazy 3. Inne leki są obecnie poddawane badaniom przedklinicznym fazy 1 lub 2 u chorych z niedokrwistością towarzyszącą niewydolnością nerek lub są oceniane pod kątem innych wskazań [23].

DANE KLINICZNE NA TEMAT HIP-PHI

DAPRODUSTAT (GSK-1278863)

Daprodustat to kwas 2-(1,3-dicykloheksylo-6-hydroksy-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidyno-5 karboksamidooctowy). Związek ten jest inhibitorem o niskiej nanomolarności pirymidynotriponoglicynoamidu PHD 1–3, co powoduje zahamowanie rozkładu HIF. Prowadzi to do pobudzenia wydzielania EPO. U zdrowych myszy pojedyncza dawka daprodustatu indukowała znaczący wzrost stężenia EPO w krążącym osoczu oraz niewielki wzrost stężenia czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF-A, *vascular endothelial growth factor A*). W badaniach przedklinicznych daprodustat znacznie zwiększył liczbę krążących retikulocytów i erytrocytów po podaniu doustnym raz dziennie lub wykazał akceptowalny niekliniczny profil toksyczności [26, 27].

Daprodustat został opracowany przez GlaxoSmithKline jako doustny środek zapobiegający rozkładowi HIF do stosowania raz dziennie. Znajduje się on obecnie w fazie 3 badań klinicznych w leczeniu niedokrwistości u chorych z niewydolnością nerek. Przeprowadzono badanie z użyciem daprodustatu u 72 chorych z przewlekłą chorobą nerek niedializowanych i nieleczonych EPO oraz u 82 pacjentów poddawanych hemodializie, wcześniej leczonych rhEPO [22]. Uczestnicy tego 4-tygodniowego badania zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej 0,5 mg, 2 mg lub 5 mg daprodustatu raz na dobę. Podawanie doustne daprodustatu prowadzi do zależnego od dawki wzrostu stężenia Hb. W badanej grupie niedializowanych zaobserwowano wzrost stężenia Hb o 0,95 g/dl przy zastosowaniu 5 mg daprodustatu w porównaniu ze zmniejszeniem stężenia Hb o 0,23 g/dl w grupie placebo. W grupie dializowanych konieczne było podawanie dawki 5 mg daprodustatu w celu utrzymania stężeń Hb w docelowym zakresie, natomiast dawki 0,5 mg i 2 mg były nieskuteczne. Mediana maksymalnych stężeń EPO w osoczu w grupach leczonych daprodustatem była znacznie niższa w porównaniu z chorymi dializowanymi otrzymującymi rhEPO (424,9,8 j./l vs. 24,7 j./l w grupie chorych dializowanych nieleczonych EPO, a otrzymujących 5 mg daprodustatu). Leczenie daprodustatem zwiększało TIBC zarówno w grupie osób niedializowanych, jak i dializowanych, podczas gdy wysycenie transferyny (TSAT, *transferrin saturation*) było obniżone u chorych niedializowanych. Stężenie hepcydyny zmniejszyło się u pacjentów

niedializowanych w sposób zależny od dawki, natomiast nie zaobserwowano żadnej zmiany jej stężenia (< 0,5%) w grupie dializowanych leczonej 5 mg daprodustatu w porównaniu z grupą kontrolną rhEPO. Oprócz wpływu na erytropoezę i metabolizm żelaza stwierdzono zależne od dawki obniżenie stężeń cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (HDL, *high density lipoprotein*) i bezpośrednio mierzonych stężeń cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*). Ogólnie rzecz biorąc, najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były nudności u chorych niedializowanych [22]. Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 5 pacjentów z grupy niedializowanych (hipoglikemia, ostre zapalenie trzustki, ostra niewydolność nerek i azotemia) oraz u 4 pacjentów w grupie dializowanych.

Akizawa i wsp. [28] wykazali, że u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek dializowanych po 24 dniach stosowania daprodustatu w dawce 4–10 mg raz na dobę doszło do zależnego od dawki zwiększenia stężenia Hb w porównaniu z grupą placebo. Daprodustat w umiarkowany sposób zwiększał stężenie EPO, nie powodując zmian krążącego VEGF.

Holdstock i wsp. przeprowadzili 24-tygodniowe badanie, które miało określić bezpieczeństwo i skuteczność daprodustatu stosowanego w celu osiągnięcia docelowego stężenia Hb u chorych z przewlekłą chorobą nerek z towarzyszącą niedokrwistością [29]. Badanie objęło 252 chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3–5, z towarzyszącą niedokrwistością, niedializowanych. Badanych podzielono na dwie grupy: nieleczonych wcześniej rhEPO (71%) i leczonych wcześniej rhEPO (29%). Badani nieleczeni wcześniej rhEPO zostali losowo przydzieleni w stosunku 3:1 do grupy przyjmującej daprodustat (1 mg, 2 mg lub 4 mg) lub do grupy kontrolnej (rhEPO według standardu opieki). Stosujący wcześniej rhEPO zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej daprodustat w dawce 2 mg lub do grupy kontrolnej. Dawkę badanego leku dostosowano w celu utrzymania stężenia Hb na poziomie 9–10,5 g/dl (nieleczeni wcześniej rhEPO) lub 10–11,5 g/dl (leczeni wcześniej rhEPO). Stężenie Hb, markery metabolizmu żelaza i parametry bezpieczeństwa oceniano co 4 tygodnie. Średnie stężenia Hb po 24 tygodniach leczenia wyniosły 10,2 g/dl (nieleczeni wcześniej rhEPO) i 10,9 g/dl (leczeni wcześniej rhEPO) w grupie daprodustatu oraz 10,7 g/dl (nieleczeni wcześniej rhEPO) i 11,0 g/dl (le-

czeniu wcześniej rhEPO) w grupie kontrolnej. Uczestnicy badania uzyskali stężenia Hb w zakresie docelowym, mediana 82% i 66% czasu między 12. i 24. tygodniem odpowiednio w grupach daprodustatu i kontrolnej. Profil zdarzeń niepożądanych był zgodny ze zdarzeniami klinicznymi w populacji chorych na przewlekłą chorobę nerek. Po przeprowadzeniu badania autorzy stwierdzili, że w okresie 24 tygodni daprodustat skutecznie utrzymywał docelowe stężenie Hb u chorych z przewlekłą chorobą nerek z towarzyszącą niedokrwistością, którzy nie byli wcześniej leczeni rhEPO lub przeszli na daprodustat z terapii rhEPO [29]. Daprodustat był dobrze tolerowany. Dane te potwierdziły fakt, że daprodustat jest skutecznym lekiem w leczeniu niedokrwistości u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, niezależnie od tego, czy byli wcześniej leczeni rhEPO, czy też nie [29].

W dotychczasowych badaniach klinicznych daprodustat podawano doustnie raz na dobę. W badaniu z podwójnie ślepą próbą, które przeprowadzili Bailey i wsp., określono skuteczność i bezpieczeństwo daprodustatu stosowanego 3 razy w tygodniu u chorych hemodializowanych, leczonych dotychczas rhEPO [30]. Do badania włączono 103 pacjentów poddawanych hemodializie z wyjściowym stężeniem Hb w zakresie 9,0–11,5 g/dl, otrzymujących wcześniej rhEPO lub jej analogi. Średnie wyjściowe stężenie hemoglobiny wynosiło 10,6 g/dl dla grupy placebo i dla grup leczonych daprodustatem. Daprodustat powodował zależny od dawki wzrost średniego stężenia Hb. Lek był ogólnie dobrze tolerowany, a profil jego działań niepożądanych nie różnił się pomiędzy grupami. Autorzy wnioskują, że stosowanie daprodustatu 3 razy w tygodniu jest bezpieczne i skuteczne [30].

Meadowcroft i wsp. przeprowadzili 24-tygodniowe badanie, które miało określić bezpieczeństwo i skuteczność daprodustatu stosowanego w celu osiągnięcia docelowego stężenia Hb w zakresie 9–11,5 g/dl u chorych wcześniej otrzymujących rhEPO [31]. U badanych przerywano podawanie rhEPO, a następnie zostali oni losowo przydzieleni do grupy codziennie przyjmowanego daprodustatu (4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg lub 12 mg) lub do grupy kontrolnej (placebo przez 4 tygodnie, a następnie otwartego badania rhEPO). Po 4 tygodniach dawkę daprodustatu stopniowo zwiększano, aby osiągnąć docelowe stężenie Hb w zakresie 10–11,5 g/dl. Pierwszorzędowym rezultatem była charakterystyka zależności dawka–odpowiedź między daprodustatem i Hb po 4 tygodniach;

dotatkowo oceniano skuteczność i bezpieczeństwo daprodustatu w ciągu 24 tygodni. Autorzy wykazali, że w ciągu pierwszych 4 tygodni średnie stężenie Hb w stosunku do wartości początkowej wzrastało zależnie od dawki daprodustatu od 0,29 (4 mg) do 0,69 g/dl (10 mg i 12 mg). Średnia zmiana w stosunku do wyjściowego stężenia Hb (10,4 g/dl) po 24 tygodniach wyniosła odpowiednio 0,03 i 0,11 g/dl dla połączonych grup daprodustatu i kontrolnej. Mediana maksymalnych obserwowanych stężeń EPO w osoczu w grupie kontrolnej była 14-krotnie wyższa niż w skojarzonej grupie daprodustatu. Daprodustat wykazał profil zdarzeń niepożądanych zgodny ze zdarzeniami w populacji chorych hemodializowanych. Po przeprowadzeniu badania autorzy doszli do wniosku, że daprodustat powodował zależne od dawki zmiany stężenia Hb w ciągu pierwszych 4 tygodni po zmianie z leczenia rhEPO oraz że badany lek utrzymywał docelowe stężenia Hb w okresie 24-tygodniowej obserwacji [31].

Z kolei Xie i wsp. przeprowadzili metaanalizę randomizowanych, kontrolowanych placebo badań dotyczących efektywności i bezpieczeństwa stosowania daprodustatu u chorych z przewlekłą chorobą nerek i niedokrwistością [32]. W metaanalizie uwzględniono cztery badania. W porównaniu z grupami placebo leczenie daprodustatem istotnie zwiększyło stężenia Hb [średnio o 1,29 g/dl; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,96–1,62; $p < 0,00001$] i transferyny (0,67 g/dl; 95% CI 0,45–0,89; $p < 0,00001$) oraz całkowitą zdolność wiązania żelaza (9,97 g/dl; 95% CI 6,07–13,8; $p < 0,00001$). U leczonych daprodustatem doszło do istotnego obniżenia stężeń hepcydyny (–76,1 $\mu\text{g/l}$; 95% CI od –91,8 do –60,3; $p < 0,00001$) i ferrytyny (63,6 $\mu\text{g/l}$; 95% CI od –96,6 do –30,7; $p = 0,0002$) w porównaniu z grupami placebo. Poza tym między obiema grupami nie było znaczącej różnicy w zdarzeniach niepożądanych. Autorzy metaanalizy stwierdzili, że daprodustat poprawia stężenie Hb bez nasilenia działań niepożądanych w krótkim okresie. Lek ten może się stać w przyszłości kolejnym cennym wyborem dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z towarzyszącą niedokrwistością [32].

ROKSADUSTAT (FG-4592)

Roksadustat (FG-4592) to nowy doustny lek należący do HIF, który stymuluje produkcję endogennej EPO, a także wpływa na gospodarkę żelazową organizmu i reguluje ją.

Chen i wsp. w okresie od grudnia 2015 do września 2016 roku prowadzili w Chinach fazę 3 randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą nad roksadustatem (FCGL-4592-808) [33].

Badanie zostało podzielone na dwa etapy. Początkowo przez 8 tygodni chorym podawano 3 razy w tygodniu roksadustat lub placebo (stężenie Hb badano w obu grupach pomiędzy 7. a 9. tygodniem), a następnie wszyscy chętni pacjenci otrzymywali roksadustat przez kolejne 18 tygodni. Chorzy o masie ciała większej niż 40 kg i mniejszej niż 60 kg otrzymali lek w dawce 70 mg, a pacjenci o masie ciała większej lub równej 60 kg — w dawce 110 mg. Terapia ratunkowa (przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych, podawanie dożylnych preparatów żelaza, stosowanie rhEPO lub dowolne połączenie tych metod) była stosowana u chorych, u których odnotowano spadek stężenia Hb poniżej 8 g/dl, lub u tych osób, u których stężenie Hb wynosiło powyżej 8 g/dl, jednak w czasie trwania badania odnotowano jego spadek większy niż 1 g/dl [33].

Głównym celem badania było zbadanie zmiany stężenia Hb pomiędzy 7. a 9. tygodniem badania. Pozostałe cele obejmowały m.in. procentowe określenie liczby: chorych, u których nastąpił wzrost stężenia Hb o więcej niż 1 g/dl w 9. tygodniu badania; chorych, u których stężenie Hb wzrosło powyżej 10 g/dl w 9. tygodniu badania; chorych, u których stężenie Hb utrzymywało się powyżej 10 g/dl między 7. a 9. tygodniem badania; chorych ze stężeniem Hb 10 g/dl i wyższym, u których nastąpił wzrost stężenia Hb o co najmniej 1 g/dl przy wyjściowym stężeniu Hb powyżej 8 g/dl i wzrost stężenia Hb o co najmniej 2 g/dl przy wyjściowym stężeniu Hb poniżej 8 g/dl w 9. tygodniu badania; chorych, którzy wymagali zastosowania terapii ratunkowej do 9. tygodnia badania; a także określenie zmiany stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji LDL między 7. a 9. tygodniem badania oraz zmiany stężeń hepcydyny i żelaza w surowicy między 7. a 9. tygodniem badania [33].

Do badania włączono 154 chorych (w wieku 18–75 lat) z przewlekłą chorobą nerek, którzy nie rozpoczęli leczenia nerkozastępczego. Chorych poddano randomizacji 2:1 (102 pacjentów przyjmowało roksadustat, a 52 placebo). Trzech chorych nie zostało zakwalifikowanych do badania. Ostatecznie badanie rozpoczęło 151 pacjentów. Żaden chory nie otrzymywał czynników stymulujących erytropoezę przez co najmniej 5 tygodni, a wyjścio-

we stężenie Hb wynosiło u badanych 7–10 g/dl [33].

Pierwszy etap badania ukończyło 131 pacjentów (87 przyjmujących roksadustat oraz 44 stosujących placebo). Po 9 tygodniach badania średnie stężenie Hb wzrosło o $1,9 \pm 1,2$ g/dl w grupie roksadustatu oraz $0,4 \pm 0,8$ g/dl w grupie placebo. Wzrost stężenia Hb o więcej niż 1 g/dl po 9 tygodniach badania zaobserwowano u 85 na 101 pacjentów przyjmujących roksadustat (84%); takiego wzrostu stężenia Hb nie uzyskał żaden pacjent z grupy placebo. Średnie stężenie Hb na poziomie co najmniej 10 g/dl między 7. a 9. tygodniem badania odnotowano u 68 pacjentów przyjmujących roksadustat (68%) oraz u 3 pacjentów przyjmujących placebo (6%). Stężenie Hb 10 g/dl i wyższe u pacjentów, u których doszło do wzrostu stężenia Hb o co najmniej 1 g/dl (przy wyjściowym stężeniu Hb powyżej 8 g/dl) i wzrostu stężenia hemoglobiny o co najmniej 2 g/dl (przy wyjściowym stężeniu poniżej 8 g/dl), odnotowano u 76 chorych w grupie roksadustatu (75%); takiego wyniku nie uzyskał żaden pacjent otrzymujący placebo. Terapię ratunkową zastosowano u 3 chorych otrzymujących roksadustat (3%) oraz 6 w grupie placebo (12%) [33].

Średnie stężenie hepcydyny wynosiło $95,89 \pm 72,40$ ng/ml w grupie chorych przyjmujących roksadustat oraz $114,71 \pm 85,72$ ng/ml w grupie stosującej placebo (u chorych z niedokrwistością, którzy mają wysokie stężenie hepcydyny w surowicy, obniżenie jej stężenia jest związane z lepszą dostępnością żelaza w surowicy). Po 9 tygodniach uzyskano redukcję stężenia hepcydyny o $56,14 \pm 63,40$ ng/ml w grupie otrzymującej roksadustat oraz $15,10 \pm 48,06$ ng/ml w grupie otrzymującej placebo [33].

Średnie stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło $172,8 \pm 54,8$ mg/dl ($4,5 \pm 1,2$ mmol/l) w grupie chorych otrzymujących roksadustat i $181,4 \pm 49,0$ mg/dl ($4,7 \pm 1,3$ mmol/l) w grupie chorych przyjmujących placebo. W 9. tygodniu badania zaobserwowano obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego o $40,6$ mg/dl ($1,0$ mmol/l) w grupie stosującej roksadustat oraz $7,7$ mg/dl ($0,2$ mmol/l) w grupie przyjmującej placebo. Natomiast średnie stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło $97,8 \pm 34,0$ mg/dl ($2,5 \pm 0,9$ mmol/l) w grupie chorych z grupy roksadustatu i $105,2 \pm 42,2$ mg/dl ($2,7 \pm 1,0$ mmol/l) w grupie chorych z grupy placebo. Po 9. tygodniu badania odnotowano obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o $25,3$ mg/dl ($0,7$ mmol/l) w grupie stosującej roksadustat

oraz 5,8 mg/dl (0,1 mmol/l) w grupie stosującej placebo [33].

Podczas badania co najmniej jedno działanie niepożądane zgłoszono u 69 na 101 chorych z grupy stosującej roksadustat (68%) oraz u 31 na 51 pacjentów w grupie otrzymującej placebo (75%). Hiperkaliemia oraz kwasica metaboliczna były częstsze u chorych w grupie roksadustatu (16 chorych — 16%) niż w grupie placebo (4 chorych — 8%). Hiperkaliemię (> 5,5 mmol/l) w 1. tygodniu zaobserwowano odpowiednio u 19 na 101 pacjentów (19%) w grupie z roksadustatem oraz u 6 na 51 pacjentów (12%) w grupie z placebo. Po 9. tygodniu hiperkaliemia występowała u 17 na 87 pacjentów (20%) z grupy z roksadustatem i u 5 na 45 pacjentów (11%) w grupie przyjmującej placebo. Z powodu hiperkaliemii badanie przerwało 2 pacjentów — po 1 osobie z każdej grupy [33]. U 2 chorych zaobserwowano wzrost stężeń aminotransferaz alaninowej i asparaginowej. U 1 z nich doszło do samoistnej normalizacji stężeń enzymów wątrobowych bez dokonywania zmian w leczeniu [33].

Poważne zdarzenia niepożądane (czyli m.in. niedokrwistość, zaostrzenie przewlekłej choroby niedokrwiennej serca, krwawienie z przewodu pokarmowego, ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica pęcherzyka żółciowego, zapalenie płuc, hiperkaliemia, hipokaliemia, kwasica metaboliczna, postęp przewlekłej choroby nerek, inne zaburzenia czynności nerek, przewlekłe zapalenie kłębuszków nerkowych, krwawienie z pęcherza moczowego, ostra niewydolność oddechowa, wysypka, nadciśnienie tętnicze) odnotowano u 9 pacjentów (9%) w grupie stosującej roksadustat oraz 6 pacjentów (12%) w grupie otrzymującej placebo. Podczas fazy 1 badania (badanie randomizowane z podwójnie ślełą próbą) nie odnotowano żadnego zgonu [33].

Po zakończeniu tej części badania randomizowanego z podwójnie ślełą próbą 131 chorych (87 przyjmujących roksadustat oraz 44 przyjmujących placebo) kontynuowało badanie. Założeniem było to, aby każdy z nich otrzymywał roksadustat przez 18 tygodni. Drugą część badania ukończyło 98 chorych. Pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali roksadustat, utrzymywali stabilne stężenia Hb, a pod koniec 26. tygodnia badania u 71 na 85 (84%) stężenie Hb było wyższe niż 11,0 g/dl. W grupie przyjmującej wcześniej placebo po włączeniu roksadustatu stężenie Hb powyżej 11,0 g/dl zaobserwowano u 31 na 43 pacjentów (72%) [33]. Obniżeniu uległy także stężenia chole-

sterolu całkowitego i frakcji LDL, szczególnie w grupie która wcześniej otrzymywała placebo. Pod koniec badania u wszystkich badanych odnotowano podobne wyniki stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL [33].

Podczas badania odnotowano 2 zgony: pierwszy przypadek stanowiła 69-letnia kobieta obciążona nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową, po przebytym zawale serca, u której w 129. dniu badania doszło do utraty przytomności (dokładniejsze informacje nie były osiągalne); drugi przypadek to 60-letnia kobieta z obustronną kamicą nerkową, u której wystąpił napad kolki nerkowej (wykonano ureterolitotomię i umieszczono cewniki DJ) i która zmarła w 65. dniu badania z powodu krwawienia do jamy otrzewnej [33].

Chen i wsp. — również w Chinach — prowadzili jednocześnie badanie u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych nerkozastępczo, porównując efektywność stosowania roksadustatu i efektywność stosowania EPO alfa [34]. Do badania zakwalifikowano 305 chorych w wieku 18–75 lat ze schyłkową niewydolnością nerek w trakcie leczenia nerkozastępczego metodą hemodializ lub dializ otrzewnowych przez co najmniej 16 tygodni. Na 6 tygodni przed rozpoczęciem badania zaprzestano podawania EPO alfa. Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej roksadustat doustnie (204 chorych) oraz do grupy stosującej EPO alfa parenteralnie (101 chorych). Dawkę roksadustatu ustalono wyjściowo jako 100 mg dla chorych o masie ciała 45–60 kg i 120 mg dla chorych o masie ciała powyżej 60 kg. Pacjentów przyjmujących EPO alfa podzielono na otrzymujących dawkę poniżej 8000 j.m. na tydzień i na przyjmujących dawkę co najmniej 8000 j.m. na tydzień, a także na leczonych nerkozastępczo metodą hemodializ i metodą dializy otrzewnowej. Dopuszczono stosowanie doustnych preparatów żelaza. Podawanie dożylnych preparatów żelaza, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, dodatkową stymulację erytropoezy (bądź skojarzenie tych metod) dopuszczono tylko jako terapię ratunkową u chorych, u których doszło do spadku stężenia Hb poniżej 8 g/dl lub poniżej 9 g/dl, jeżeli spadek wynosił więcej niż 1 g/dl od założonego punktu startowego 10,4 g/dl. Badanie trwało 26 tygodni. Jego podstawowym celem była analiza zmian stężenia Hb w 23. tygodniu i 27. tygodniu od rozpoczęcia badania. Dodatkowo badano zmiany stężeń lipidów, transferyny, ferrytyny hepcydyny w surowicy oraz

zmiany ciśnienia tętniczego mierzonego przed rozpoczęciem kolejnych zabiegów hemodializy. Pod uwagę wzięto również wpływ leczenia na parametry stanu zapalnego, monitorując stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) [34].

Ostatecznie w badaniu wzięło udział 305 pacjentów (204 otrzymywało roksadustat, a 101 — EPO alfa). Przyjmowanie leków przed zakończeniem badania przerwało 48 chorych (42 stosujących roksadustat i 6 stosujących EPO alfa). Ostatecznie badanie zakończyło 254 pacjentów (162 z grupy roksadustatu oraz 96 z grupy EPO alfa) [34].

W grupie przyjmującej roksadustat wykazano wzrost stężenia Hb o $0,7 \pm 1,1$ g/dl, przy czym wzrost ten był mniejszy niż 1 g/dl u 92,5% (189 badanych); w grupie przyjmującej erytropoetynę alfa wykazano wzrost stężenia Hb o $0,5 \pm 1,0$ g/dl, przy czym wzrost ten był mniejszy niż 1 g/dl również u 92,5% (92 badanych). Stężenie Hb powyżej 10 g/dl udało się uzyskać u 87% (178 pacjentów) w grupie roksadustatu oraz u 88,5% (88 pacjentów) w grupie EPO alfa [34].

W grupie przyjmującej roksadustat stężenie hepcydyny w surowicy wynosiło w 23. tygodniu badania $180,7 \pm 136,8$ ng/ml i zmieniło się o $-30,2 \pm 113,3$ ng/ml, a w grupie przyjmującej EPO alfa wynosiło $148 \pm 105,2$ ng/ml i zmieniło się o $-2,3 \pm 130,7$ ng/ml [34]. Stężenie żelaza w surowicy utrzymywało się w granicy normy. Natomiast w grupie pacjentów otrzymujących roksadustat uzyskano większy wzrost stężenia transferryny w surowicy ($0,43 \pm 0,05$ g/l) w porównaniu z grupą otrzymującą EPO alfa. Czterech pacjentów (3 przyjmujących roksadustat i 1 otrzymujący EPO alfa) zostało poddanych terapii ratunkowej (przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych, dożylnie preparaty żelaza, czynnik stymulujący erytropozę). W grupie przyjmującej roksadustat dostępne preparaty żelaza stosowało 67 pacjentów (32,8%), a w grupie otrzymującej EPO alfa — 43 pacjentów (43%) [34].

W grupie otrzymującej roksadustat bazowe stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy wynosiło $168,2 \pm 42,9$ mg/dl ($4,35 \pm 1,1$ mmol/l), a stężenie cholesterolu frakcji LDL $95,1 \pm 34,8$ mg/dl ($2,45 \pm 0,9$ mmol/l), natomiast w grupie otrzymującej EPO alfa bazowe stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy wynosiło $165,1 \pm 41,4$ mg/dl ($4,25 \pm 1,05$ mmol/l), a stężenie cholesterolu frakcji LDL $90,1 \pm 29,4$ mg/dl ($2,30 \pm 0,75$ mmol/l). W 27. tygodniu badania uzyskano obniżenie

stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL. W grupie stosującej roksadustat w stosunku do grupy stosującej EPO alfa różnica wynosiła: -22 mg/dl ($-0,58$ mmol/l) dla cholesterolu całkowitego oraz -18 mg/dl ($-0,47$ mmol/l) dla cholesterolu frakcji LDL. Uzyskano 14-procentową poprawę stosunku stężenia cholesterolu LDL:HDL u pacjentów w grupie przyjmującej roksadustat w porównaniu z pacjentami otrzymującymi EPO alfa. Różnica obniżenia stężenia triglicerydów w surowicy w grupie roksadustatu w porównaniu z grupą EPO alfa wynosiła $-12,4 \pm 9,7$ mg/dl ($-0,14 \pm 0,11$ mmol/l) [34].

Zmiana ciśnienia tętniczego w grupie z roksadustatem wynosiła $-2,1$ mm Hg i $-0,7$ mm Hg w porównaniu z grupą, która stosowała EPO alfa [34].

Parametry stanu zapalnego oznaczano za pomocą stężenia CRP. W grupie stosującej roksadustat u 46 na 204 chorych stężenie CRP miało wartość powyżej górnej granicy normy. W grupie EPO alfa sytuacja taka miała miejsce odpowiednio u 20 na 100 pacjentów. Podczas kolejnych oznaczeń nie odnotowano istotnych różnic w zmianach stężenia CRP u chorych, u których wyjściowo było ono w normie, oraz u tych, u których było wyjściowo podwyższone [34]. Jednak pacjenci z podwyższonym stężeniem CRP w grupie EPO alfa cechowali się gorszą odpowiedzią na lek i niższym wzrostem stężenia Hb. Potwierdza to tezę, że stan zapalny wpływa depresyjnie na erytropozę. Z kolei podwyższone stężenie parametrów stanu zapalnego nie wpłynęło na wzrost stężenia Hb u chorych leczonych roksadustatem, co sugerowano już po fazie 2 badania leku.

W czasie badania działania niepożądane zgłosiło 159 na 204 chorych w grupie z roksadustatem oraz 63 na 100 pacjentów w grupie z eEPO alfa. Najczęstsze były zakażenia górnych dróg oddechowych: 37 osób (18,1%) w grupie roksadustatu i 11 osób (11%) w grupie EPO alfa. Co najmniej jedno poważne powikłanie zgłosiło 29 pacjentów (14,2%) leczonych roksadustatem i 10 (10%) leczonych EPO alfa. Najczęstszym poważnym zgłoszeniem był problem z uzyskaniem dostępu naczyniowego (dysfunkcja przetoki tętniczo-żylniej): 6 pacjentów (2,9%) leczonych roksadustatem oraz 3 pacjentów (3%) leczonych EPO alfa. Nie odnotowano zgonów podczas badania. Ogólnie zgłoszono 39 poważnych zdarzeń niepożądanych: 29 (14,2%) w grupie stosującej roksadustat oraz 10 (10%) w grupie stosującej EPO alfa. U pacjentów przyjmujących roksa-

dustat częściej odnotowywano hiperkaliemię oraz kwasicę metaboliczną. Z powodu działań niepożądanych badanie przed jego zakończeniem przerwała większa liczba chorych stosujących roksadustat, jednak autorzy wnioskują, że część z nich mogła zrezygnować z dalszego udziału w badaniu z obawy przed nieznaną dotychczas terapią, wskazując, że w grupie placebo nie było istotnych różnic pod względem liczby przypadków rezygnacji z dalszego udziału w badaniu przed jego zakończeniem [33].

WADADUSTAT (AKB-6548)

Wadadustat jest związkami ołowiu. Lek ten stabilizuje stężenie HIF2 α w większym stopniu niż HIF1 α i powoduje zależny od dawki wzrost stężenia EPO w osoczu [35]. Utrzymuje stężenie Hb u chorych z przewlekłą chorobą nerek, zwiększa TIBC i obniża stężenia ferrytyny i hepcydyny w osoczu [36]. W 28-dniowym badaniu klinicznym z użyciem wadadustatu przy zwiększaniu stosowanej dawki leku odnotowano nieznaczny spadek średniego ciśnienia tętniczego [36].

Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy 2a z ustalaniem dawki (NCT01381094) u dorosłych z niedokrwistością wtórną do przewlekłej choroby nerek stopnia 3. lub 4. Osoby zakwalifikowane do badania były losowo przydzielone do 5 grup: 240 mg, 370 mg, 500 mg lub 630 mg doustnego wadadustatu raz na dobę albo placebo przez 6 tygodni. Wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie żelazo w małych dawkach (50 mg/d.). Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia bezwzględna zmiana stężenia Hb od wartości początkowej do końca leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wskaźniki żelaza, bezpieczeństwo i tolerancję. Do badania zrandomizowano 93 osoby. W porównaniu z placebo wadadustat istotnie zwiększał stężenia Hb po 6 tygodniach w sposób zależny od dawki (analiza wariancji; $p < 0,0001$). Dodatkowo lek zwiększał całkowitą zdolność wiązania żelaza i obniżał stężenia ferrytyny i hepcydyny. Odsetek pacjentów z co najmniej 1 zdarzeniem niepożądanym występującym w trakcie leczenia był podobny między grupami otrzymującymi wadadustat i placebo. Nie zaobserwowano istotnych zmian ciśnienia tętniczego, VEGF, stężenia CRP ani cholesterolu całkowitego. Ograniczenia tego badania obejmowały małą wielkość próby i krótki czas trwania leczenia. Można stwierdzić, że wadadustat zwiększał stężenia Hb i poprawiał biomarkery

mobilizacji i wykorzystania żelaza u chorych z niedokrwistością wtórną do przewlekłej choroby nerek w stadium 3. lub 4. Trwają globalne wieloośrodkowe, randomizowane badania fazy 3 u pacjentów niepoddawanych dializie i dializowanych [36].

Opublikowano wyniki 20-tygodniowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania fazy 2b u chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3a–5 [37]. Pierwszorzędowym punktem końcowym tego badania był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli lub utrzymali stężenie hemoglobiny co najmniej 11,0 g/dl lub u których nastąpiło zwiększenie stężenia Hb o co najmniej 1,2 g/dl. Populacja badana obejmowała 210 pacjentów: 138 w grupie wadadustatu i 72 w grupie kontrolnej. Wadadustat podawano doustnie raz dziennie w dawce początkowej 450 mg pacjentom wcześniej nieleczonym ESA ze stężeniem Hb maksymalnie 10,5 g/dl, pacjentom, którzy wcześniej otrzymywali ESA, ze stężeniem Hb maksymalnie 10,5 g/dl lub pacjentom aktywnie leczonym ESA ze stężeniem Hb 10,5–12,0 g/l. Wadadustat miareczkowano do 600 lub 150 mg, zgodnie z algorytmem dawkowania, i odstawiano lek przy stężeniu Hb co najmniej 13,0 g/dl. Wadadustat zwiększał i utrzymywał stężenie Hb (pierwszorzędowy punkt końcowy) u 55% chorych w porównaniu z 10% w grupie placebo. Wzrost stężenia Hb do co najmniej 13,0 g/dl stwierdzono u 4% pacjentów. Lek obniżał stężenia hepcydyny i ferrytyny i znacznie zwiększał TIBC. Wartości TSAT i stężenia żelaza w surowicy były porównywalne między grupą wadadustatu i grupą placebo. Stężenia VEGF nie różniły się między obiema grupami, nie stwierdzono zmian stężeń cholesterolu całkowitego w surowicy, cholesterolu frakcji LDL i HDL lub triglicerydów. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna między grupami. W ramieniu wadadustatu odnotowano 3 zgony: 2 spośród nich uznano za niezwiązane z badanym lekiem, a 1 zgonu nie można było poddać dalszej ocenie, ponieważ nastąpił w domu i nie przeprowadzono sekcji zwłok [37].

Wadadustat badano także u chorych hemodializowanych, wcześniej otrzymujących ESA (3 kohorty, dawki początkowe 300 mg raz dziennie, 450 mg raz dziennie i 450 mg 3 razy dziennie). W 16-tygodniowym otwartym badaniu fazy 2 wykazano, że wadadustat utrzymywał stabilne stężenia Hb u chorych z niewydolnością nerek [38]. Nie zaobserwowano korelacji między wyjściowymi stężeniami

CRP na początku badania a odpowiedzią na leczenie wadadustatem. Nie stwierdzono poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z wadadustatem i nie zgłoszono zgonów. Niedawno rozpoczęto dwa główne programy fazy 3 — PRO2TECT i INNO2VATE — w celu zbadania skuteczności wadadustatu w chorych z niewydolnością nerek.

MOLIDUSTAT (BAY 85-3934)

Molidustat różni się strukturalnie od innych HIF-PHI tym, że nie zawiera bocznego łańcucha karbonyloglicyny. Przeprowadzono dwa 16-tygodniowe badania fazy 2. Wykazano, że molidustat skutecznie stymulował erytropoezę u wcześniej nieleczonych EPO chorych z przewlekłą chorobą nerek niewymagających leczenia nerkozastępczego (stałe dawki 25 mg, 50 mg lub 75 mg raz na dobę, 25 mg lub 50 mg 2 razy dziennie) i pacjentów niewymagających leczenia, ale wcześniej leczonych ESA (dawki początkowe 25 mg, 50 mg i 75 mg z planowanym zakresem dawek 15–150 mg; darbepoetyna jako aktywny komparator) [39, 40]. Oprócz wpływu na erytropoezę molidustat wykazywał działanie przeciwnadciśnieniowe i kardioprotekcyjne u szczurów, które przeszły częściową nefrektomię. Działania niepożądane były względnie równomiernie rozmieszczone między grupami molidustatu i kontrolnymi.

Przeprowadzono badanie wpływu molidustatu na gospodarkę żelazową u chorych z niewydolnością nerek. Autorzy [41] monitorowali parametry metabolizmu żelaza w trzech 16-tygodniowych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach fazy 2, oceniających bezpieczeństwo i skuteczność molidustatu w leczeniu niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek w różnych populacjach: pacjenci wcześniej nieleczeni i wcześniej leczeni ESA niepoddawani dializie oraz pacjenci wcześniej leczeni ESA podczas hemodializy. Uzupełnienie żelaza pozostawiono do decyzji badacza. Autorzy wykazali, że u wcześniej nieleczonych EPO chorych hemodializowanych wartości TSAT, stężenia hepcydyny, ferrytyny i żelaza zmniejszyły się po zastosowaniu molidustatu, podczas gdy TIBC uległo wzrostowi. Podobne wyniki stwierdzono u chorych wcześniej leczonych ESA, którzy nie byli dializowani. U pacjentów wcześniej leczonych ESA poddawanych hemodializie stężenie hepcydyny i TIBC pozostawały stabilne przy stosowaniu molidustatu, podczas gdy TSAT oraz stężenia ferrytyny i żelaza wzrosły. Ogólnie podobne trendy zaobserwowano w analizach wtórnych

podgrup pacjentów nieotrzymujących suplementacji żelaza. Molidustat jest potencjalną alternatywą dla standardowego leczenia niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek, o innym mechanizmie działania. U chorych nieleczonych dializami molidustat zwiększa dostępność żelaza. W odniesieniu do pacjentów poddawanych hemodializie konieczne są dalsze badania w celu pełnego zrozumienia mechanizmów mobilizacji żelaza związanych z molidustatem [41].

Zahamowanie rozkładu HIF przez podanie molidustatu powoduje zależne od dawki zwiększone wydzielanie EPO u zdrowych szczurów Wistar i małą cynomolgus. Przy wielokrotnym doustnym podawaniu molidustatu stężenia Hb wzrastają w porównaniu ze zwierzętami nieleczonymi tym lekiem. Terapia molidustatem była również skuteczna w leczeniu niedokrwistości u szczurów z zaburzeniami czynności nerek i w przeciwieństwie do leczenia rhEPO doprowadziła do normalizacji nadciśnienia tętniczego w szczurzym modelu przewlekłej choroby nerek. W szczególności — w przeciwieństwie do leczenia enalaprylem — osiągnięto normalizację ciśnienia tętniczego bez kompensacyjnej aktywacji układu renina-angiotensyna. Autorzy badania sugerują, że leczenie molidustatem może być zachętą do leczenia niedokrwistości u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, bez zwiększonego ryzyka działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego u chorych leczonych wcześniej rhEPO [25].

Obecnie są prowadzone badania nad stosowaniem molidustatu w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych zachowawczo i hemodializami [42, 43]. Wyniki tych badań (fazy 3) powinny być znane w 2020 roku.

Macdougall i wsp. badali skuteczność i bezpieczeństwo monolidustatu u chorych z przewlekłą chorobą nerek i niedokrwistością leczonych zachowawczo lub hemodializami [44]. Badanych podzielono na niedializowanych (badanie DIALOGUE 1) i dializowanych (badanie DIALOGUE 2) — leczonych wcześniej darbepoetyną oraz leczonych wcześniej EPO (badanie DIALOGUE 4). Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana stężenia Hb po 4 tygodniach leczenia. Autorzy wykazali, że leczenie molidustatem wiązało się z szacowanym wzrostem średnich stężeń Hb o 1,4–2,0 g/dl. W DIALOGUE 2 (n = 124) stężenia Hb utrzymywały się w zakresie docelowym, a po zmianie na molidustat różnica w średnim stężeniu Hb między molidustatem

i darbepoetyną wynosiła aż 0,6 g/dl. W DIALOGUE 4 (n = 199) stężenia Hb były utrzymywane na podobnym poziomie jak wyjściowe, a zmiana leczenia z EPO na monolidustat spowodowała zmianę stężenia Hb wynoszącą od -0,1 do 0,4 g/dl. Molidustat był ogólnie dobrze tolerowany, a większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Autorzy sugerują, że ich wyniki badań mogą być podstawą do rozpoczęcia badań fazy 3 [44].

DESIDUSTAT

Desidustat (ZYAN1) to doustny HIF-PHI, który stymuluje erytropoezę. Stabilizacja HIF poprzez PHI wytycza nowe podejście terapeutyczne w leczeniu niedokrwistości wtórnej do przewlekłej choroby nerek. W jednej z prób oceniono bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność desidustatu u dorosłych pacjentów z PChN z niedokrwistością, którzy nie byli leczeni nerkozastępczo. Było to badanie fazy 2, randomizowane, podwójnie zaślepione, trwające 6 tygodni, kontrolowane za pomocą placebo w zakresie dawek, bezpieczeństwa i skuteczności. Łącznie 117 kwalifikujących się pacjentów zostało losowo przydzielonych do 4 ramion: 100, 150, 200 mg lub placebo. Badany produkt podawano co drugi dzień przez 6 tygodni na czczo. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana stężenia Hb w surowicy po 6 tygodniach w porównaniu z punktem wyjściowym [45].

Odpowiedź wśród pacjentów przyjmujących desidustat (wzrost Hb o ≥ 1 g/dl) wyniosła 66% w przypadku dawki 100 mg, 75% dla dawki 150 mg i 83% dla dawki 200 mg. Odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane u 18 pacjentów, a 5 zgłosiło zdarzenie niepożądane związane ze stosowaniem leku. Nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego ani żadnych zgonów.

W przeprowadzonym badaniu udowodniono, że desidustat wpływa na zwiększenie stężenia Hb, a wzrost ten zależy od dawki stosowanego leku.

PODSUMOWANIE

Stosowanie inhibitorów hydroksylazy prolylowej (daprodustat, roksadustat, wadadustat, molidustat, desidustat) prawdopodobnie stanie się niedługo ważną metodą w leczeniu niedokrwistości u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Hamowanie hydroksylazy prolylowej prowadzi do zwiększenia endogennej sekrecji erytropoetyny i dostępności żelaza dla erytrocytów. Opublikowane wyniki badań klinicznych wskazują na podobną skuteczność inhibitorów hydroksylazy prolylowej w porównaniu z erytropoetyną w leczeniu niedokrwistości. Doustna droga podania inhibitorów hydroksylazy prolylowej może mieć przewagę nad stosowanymi dożylnie/podskórnymi preparatami ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny (rhEPO), szczególnie u chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych zachowawczo lub/i u chorych poddawanych dializie otrzewnowej. Stosowanie inhibitorów hydroksylazy prolylowej może dawać wiele korzyści, lecz należy rozważyć obawy dotyczące bezpieczeństwa. Jedną z poważnych obaw dotyczących długotrwałego stosowania tych leków to możliwy wpływ na nowotworzenie. W oczekiwaniu na odległe wyniki badań porównujące inhibitory hydroksylazy prolylowej i leki pobudzające erytropoezę nie można stwierdzić, czy inhibitory hydroksylazy prolylowej mają przewagę w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego przy porównywalnych docelowych stężeniach Hb. Wyniki trwających badań wyjaśnią krótko- i długoterminowe korzyści stosowania inhibitorów hydroksylazy prolylowej w porównaniu z ryzykiem związanym z przyjmowaniem tych leków.

▶▶ Inhibitory hydroksylazy prolylowej (daprodustat, roksadustat, wadadustat, molidustat, desidustat) staną się niedługo prawdopodobnie ważnym środkiem w leczeniu niedokrwistości u chorych z przewlekłą chorobą nerek ◀◀

STRESZCZENIE

U chorych z przewlekłą chorobą nerek wraz z progresją niewydolności nerek dochodzi do rozwoju narastającej niedokrwistości. Niedokrwistość występuje u chorych zarówno leczonych zachowawczo, jak i poddawanych terapii nerkozastępczej (hemodializa, dializa otrzewnowa). Z powodu utrzymującej się stale niedokrwistości oraz towarzyszącego przewlekłego stanu zapalnego wielokrotnie wzrasta ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawałów serca oraz udarów mózgu. Z tego względu leczenie niedokrwistości spowodowanej przewlekłą chorobą nerek jest bardzo ważne. Obecnie stosuje się su-

plementację żelaza, witaminy B₁₂, kwasu foliowego oraz podawanie środków pobudzających erytropoetę, aplikowanych drogą pozajelitową. Trwają badania nad nowymi lekami pobudzającymi erytropoetę, które mogłyby być podawane doustnie. W pracy przedstawiono wyniki badań nad nowymi lekami hamującymi hydroksylazę prolilową (daprodustat, roksadustat, wadadustat, molidustat, desidustat). Czy będzie to przełom w leczeniu niedokrwistości u chorych z przewlekłą chorobą nerek? O tym przekonamy się już niedługo.

Forum Nefrol 2020, tom 13, nr 1, 1–13

Słowa kluczowe: niedokrwistość, przewlekła choroba nerek, hydroksylaza prolilowa

Piśmiennictwo

1. Podolak-Dawidziak M. Niedokrwistości. W: Interna Szczeklika 2018. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, 1719–1745.
2. Semenza G.L. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu. Rev. Pathol* 2014; 9: 47–71.
3. Noguchi C.T. Where the Epo cells are. *Blood* 2008; 111: 4836–4837.
4. Nowicki M., Rutkowski B. i wsp. Krótko- i długodziałające czynniki pobudzające erytropoetę *Forum Nefrol.* 2010; 3: 132–137.
5. Maiese K., Li F., Chong Z.Z. New avenues of exploration for erythropoietin. *JAMA* 2005; 293: 90–95.
6. Palazzuoli A., Ruocco G., Pellegrini M. i wsp. The role of erythropoietin stimulating agents in anemic patients with heart failure: solved and unresolved questions *Ther. Clin. Risk Manag.* 2014; 10: 641–650.
7. Schuler B., Vogel J., Grenacher B. i wsp. Acute and chronic elevation of erythropoietin in the brain improves exercise performance in mice without inducing erythropoiesis. *FASEB J.* 2012; 26: 3884–3890.
8. Eschbach J.W., Abdulhadi M.H., Browne J.K. i wsp. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 992–1000.
9. Jelkmann W. Recombinant EPO production — points the nephrologists should know. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 2749–2753.
10. Semenza G.L., Wang G.L. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol. Cell. Biol.* 1992; 12: 5447–5454.
11. Jaakkola P., Mole D.R., Tian Y.M. i wsp. Targeting of HIF- α to the von Hippel–Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science* 2001; 292: 468–472.
12. Epstein A.C., Gleadle J.M., McNeill L.A. i wsp. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell* 2001; 107: 43–54.
13. Kewley R.J., Whitelaw M.L., Chapman-Smith A. The mammalian basic helix-loop-helix/PAS family of transcriptional regulators. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2004; 36: 189–204.
14. Semenza G.L. HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2001; 13: 167–171.
15. Hu C.J., Wang L.Y., Chodosh L.A., Keith B., Simon M.C. Differential roles of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) and HIF-2 α in hypoxic gene regulation. *Mol. Cell. Biol.* 2003; 23: 9361–9374.
16. Morita M., Ohneda O., Yamashita T. i wsp. HIF/HIF-2 α is a key factor in retinopathy of prematurity in association with erythropoietin. *Embo. J.* 2003; 22: 1134–1146.
17. Bernhardt W.M., Wiesener M.S., Scigalla P. i wsp. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 2151–2156.
18. Rankin E.B., Rha J., Selak M.A. i wsp. Hypoxia-inducible factor 2 regulates hepatic lipid metabolism. *Mol. Cell. Biol.* 2009; 29: 4527–4538.
19. Minamishima Y.A., Kaelin W.G. Jr. Reactivation of hepatic EPO synthesis in mice after PHD loss. *Science* 2010; 329: 407.
20. Lönnberg M., Garle M., Lönnberg L., Birgegård G. Patients with anaemia can shift from kidney to liver production of erythropoietin as shown by glycoform analysis. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2013; 81–82: 187–192.
21. Chin K., Yu X., Beleslin-Cokic B. i wsp. Production and processing of erythropoietin receptor transcripts in brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2000; 81: 29–42.
22. Holdstock L., Meadowcroft A.M., Maier R. i wsp. Four-week studies of oral hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor GSK1278863 for treatment of anemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27: 1234–1244.
23. Provenzano R., Besarab A., Wright S. i wsp. Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: A phase 2, randomized, 6- to 19-week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study. *Am. J. Kidney Dis.* 2016; 67: 912–924.
24. Provenzano R., Besarab A., Sun C.H. i wsp. Oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) for the treatment of anemia in patients with CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11: 982–991.
25. Flamme I., Oehme F., Ellinghaus P., Jeske M., Keldenich J., Thuss U. Mimicking hypoxia to treat anemia: HIF-stabilizer BAY 85-3934 (molidustat) stimulates erythropoietin production without hypertensive effects. *PLoS One* 2014; 9:e111838.

26. Ariazi J.L., Duffy K.J., Adams D.F. i wsp. Discovery and preclinical characterization of GSK1278863 (Daprodustat), a small molecule hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor for anemia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2017; 363: 336–347.
27. Brigandi R.A., Ariazi J.L., Duffy K.J., Luo L., Adams D.F., Erickson-Miller C.L. The prolyl hydroxylase inhibitor, GS-K1278863A, induced EPO in vitro and efficient erythropoiesis leading to increased hemoglobin in vivo. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 722A.
28. Akizawa T., Tsubakihara Y., Nangaku M. i wsp. Effects of daprodustat, a novel hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor on anemia management in Japanese hemodialysis subjects. *Am. J. Nephrol.* 2017; 45: 127–135.
29. Holdstock L., Cizman B., Meadowcroft A.M. i wsp. Daprodustat for anemia: a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants with chronic kidney disease. *Clin. Kidney J.* 2019; 12: 129–138.
30. Bailey C., Caltabiano S., Cobitz A.R. i wsp. A randomized, 29-day, dose-ranging, efficacy and safety study of daprodustat, administered three times weekly in patients with anemia on hemodialysis. *BMC Nephrol.* 2019; 20: 372.
31. Meadowcroft A.M., Cizman B., Holdstock L. i wsp. Daprodustat for anemia: a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants on hemodialysis. *Clin. Kidney J.* 2019; 12: 139–148.
32. Xie D., Wang J., Wu X., Li M. Effect of daprodustat on anemia in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2018; 50: 2201–2206.
33. Chen N., Hao C., Peng X. i wsp. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1001–1010.
34. Chen N., Hao C., Liu B.C. i wsp. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1011–1022.
35. Shalwitz R., Hartman C., Flinn C., Shalwitz I., Logan D.K. AKB-6548, a novel hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor reduces hepcidin and ferritin while it increases reticulocyte production and total iron binding capacity in healthy adults. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 45A.
36. Hartman C., Smith M.T., Flinn C. i wsp. AKB-6548, a new hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor increases hemoglobin while decreasing ferritin in a 28-day, phase 2a dose escalation study in stage 3 and 4 chronic kidney disease patients with anemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 435A.
37. Pergola P.E., Spinowitz B.S., Hartman C.S., Maroni B.J., Haase V.H. Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016; 90: 1115–1122.
38. Haase V.H., Chertow G.M., Block G.A. i wsp. Effects of vadadustat on hemoglobin concentrations in patients receiving hemodialysis previously treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019; 34: 90–99.
39. MacDougall I.C., Akizawa T., Berns J.S., Lentini S., Bernhardt T. Molidustat increases hemoglobin in erythropoiesis stimulating agents (ESA)-naive patients with chronic kidney diseases not on dialysis (CKD-ND). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31 (supl. 1): i16.
40. MacDougall I.C., Akizawa T., Berns J.S., Bernhardt T., Krüger T. Safety and efficacy of molidustat in erythropoiesis stimulating agent (ESA) pre-treated anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis (CKD-ND). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31 (supl. 1): i193.
41. Akizawa T., Macdougall I.C., Berns J.S. Iron regulation by molidustat, a daily oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, in patients with chronic kidney disease. *Nephron* 2019; 143: 243–254.
42. Yamamoto H., Taguchi M., Matsuda Y. i wsp. Molidustat for the treatment of renal anaemia in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease: design and rationale of two phase III studies. *BMJ Open* 2019; 9: e026704.
43. Akizawa T., Taguchi M., Matsuda Y. i wsp. Molidustat for the treatment of renal anaemia in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease: design and rationale of three phase III studies. *BMJ Open* 2019; 9: e026602.
44. Macdougall I., Akizawa T. Effects of molidustat in the treatment of anemia in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 14: 28–39.
45. Parmar D.V., Kansagra K.A. Outcomes of desidustat treatment in people with anemia and chronic kidney disease: A phase 2 study. *Am. J. Nephrol.* 2019; 49: 470–478.