

DOI: 10.19538/j.nk2022110108

《罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识》解读

李作林, 刘宏, 刘必成

摘要:肾性贫血是慢性肾脏病患者常见且重要的并发症,近年来肾性贫血治疗取得重要进展。作为机制全新的新一代肾性贫血治疗药物,全球首个低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂——罗沙司他(Roxadustat)在中国首先上市使用,国内外众多证据已表明,它能显著改善肾性贫血患者血红蛋白水平,成为该病临床治疗的新选择。为及时总结罗沙司他临床应用进展,更好地指导该药在临床的合理应用,中国研究型医院学会肾脏病学专业委员会编写《罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识》,文章对该共识进行扼要解读。

关键词:贫血;慢性肾脏病;罗沙司他;专家共识;解读

中图分类号:R692 **文献标识码:**A

Interpretation of the expert consensus on the treatment for renal anemia with Roxadustat in China. LI Zuo-lin, LIU Hong, LIU Bi-cheng. Department of Nephrology, Zhongda Hospital Southeast University, Jiangsu Clinical Research Center of Nephrology, Nanjing 210009, China

Corresponding author: LIU Bi-cheng, E-mail: liubc64@163.com

Abstract: Renal anemia is one of the most common and important complications in patients with chronic kidney disease. In recent years, great progression has been made in the treatment of renal anemia. As a new generation of anti-anemia drug with new mechanism, Roxadustat, the first hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor worldwide, was firstly approved for marketing in China. A lot of evidence has proved that Roxadustat can significantly improve the hemoglobin level in patients with renal anemia, thus becoming a novel strategy for the clinical treatment of the disease. The Nephrology Committee of Chinese Research Hospital Association issued the "Expert consensus on the treatment for renal anemia with Roxadustat in China", which aims to summarize its current clinical application of Roxadustat in China in order to better guide its practical use in clinical practice. This article will briefly introduce the main content of this consensus.

Keyword: anemia; chronic kidney disease; Roxadustat; expert consensus; interpretation

贫血是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者最常见的临床并发症^[1-2]。虽然促红细胞生成刺激剂(erythropoiesis stimulating agents, ESA)和铁剂已广泛应用于肾性贫血的治疗,但由于使用不便和部分患者存在ESA治疗低反应,临床达标率仍较低^[3-4]。罗沙司他(Roxadustat)是全球第一个低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)类药物,作为机制全新的口服小分子肾性贫血

治疗药物,为临床肾性贫血的治疗提供了新选择^[5]。我国在全球首先完成Ⅲ期临床试验并批准上市应用,随后全球多个多中心临床试验相继完成,证实该药可显著提高肾性贫血患者血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平^[6]。为了及时总结国内外研究和临床应用经验,更好地指导临床用药,进一步优化肾性贫血治疗策略,由中国研究型医院学会肾脏病学专业委员会组织肾脏病领域知名临床专家,共同制定了《罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识》(简称本共识),现对其主要内容做一解读^[7]。

1 罗沙司他适应治疗人群

1.1 推荐用于透析依赖(包括血液透析和腹膜透析)CKD患者合并肾性贫血的治疗 中国透析依赖

基金项目:国家自然科学基金(82000648, 8203000544, 81720108007);江苏省自然科学基金(BK20200363);东南大学“优青”培育基金(2021ZDYYPY07);江苏省“双创”人才项目

作者单位:东南大学附属中大医院肾脏科 江苏省肾脏病临床研究中心,江苏南京 210009

通信作者:刘必成,电子信箱:liubc64@163.com

CKD患者的多中心、随机对照研究结果显示,罗沙司他提高血液透析与腹膜透析患者的Hb水平非劣效于ESA^[8];日本透析人群的随机、双盲、阳性对照研究也得出相似的结论^[9]。同时,欧美的多项多中心、随机对照Ⅲ期临床研究(HIMALAYA、ROCKIES、SIERRAS和PYRENEES研究)也显示罗沙司他在腹膜透析和血液透析肾性贫血患者中治疗效果非劣效于ESA^[7]。此外,无论既往是否接受过ESA治疗,转换至罗沙司他治疗后均可有效纠正肾性贫血,并维持Hb稳定。同时,罗沙司他治疗的安全性也在临床试验中得到证实^[7]。基于此,本共识将罗沙司他以1A级证据推荐用于透析依赖(包括血液透析和腹膜透析)CKD患者合并肾性贫血的治疗。

1.2 推荐用于非透析依赖CKD患者合并肾性贫血的治疗 中国非透析依赖CKD患者的多中心、随机对照研究结果显示,罗沙司他组Hb水平相对于基线平均增加(19±12)g/L,而安慰剂组Hb水平较基线降低(4±8)g/L,证实罗沙司他可有效提升非透析依赖CKD患者Hb水平^[10]。此外,日本、欧美的多项多中心、随机对照Ⅲ期临床研究[1517-CL-0314(日本)、OLYMPUS、ANDES、ALPS和DOLOMITES研究]也显示,罗沙司他在非透析肾性贫血患者中治疗有效^[7]。同样地,罗沙司他治疗的安全性也得到证实。基于此,本共识也将罗沙司他以1A级证据推荐用于非透析依赖CKD患者合并肾性贫血的治疗。

1.3 建议用于伴有微炎症状态CKD患者贫血的治疗 微炎症是影响CKD患者贫血治疗效果的重要原因,能够引起ESA治疗反应降低,更重要的是,临床上缺乏有效治疗手段。在中国和日本透析依赖CKD患者的随机、对照Ⅲ期临床试验中,微炎症亚组分析结果显示,罗沙司他能显著升高该人群的Hb水平,且ESA需要更高剂量维持Hb水平,罗沙司他治疗不需要增加剂量^[8-9]。因此,本共识建议在伴有微炎症状态的CKD患者中可考虑应用罗沙司他,以获得更优的贫血治疗效果(2B级证据)。

1.4 在其他特殊人群中的使用 肾性贫血患者常常因为合并全身炎症反应、功能性铁缺乏等,导致对ESA治疗低反应,是导致目前该病治疗达标率较低的重要原因之一,也是该病临床治疗的难点。过去几年中,有关罗沙司他在这些特殊患者中的治疗作用进行了探讨,积累了一些经验,本共识对此进

行归纳和总结。

1.4.1 炎症性贫血患者 各种原因引起的炎症反应常常通过升高铁调素引起机体铁稳态的紊乱,而传统的铁剂和ESA治疗往往效果不佳甚至无效,是困扰临床医师的重要问题。国内外随机、对照Ⅲ期临床试验结果显示,罗沙司他改善贫血不受(微)炎症状态的影响^[8,11]。同时,多项临床试验表明,罗沙司他能够显著降低CKD患者的铁调素水平,纠正铁代谢紊乱^[7,12]。因此,对于常规治疗无效的炎症性贫血患者可考虑试用罗沙司他治疗。

1.4.2 功能性铁缺乏患者 铁利用障碍是临床常见问题,罗沙司他能通过多途径调控铁代谢^[13]。因此,该药可能有助于改善合并功能性铁缺乏患者的肾性贫血,值得临床进一步探讨。

1.4.3 ESA低反应患者 ESA低反应是肾性贫血治疗中的一个常见问题,是患者心血管事件和病死率增高的一个重要因素之一。其中,铁代谢紊乱、感染、继发性甲状旁腺功能亢进和透析不充分是引起ESA低反应的重要原因,临床上尚缺乏有效的治疗策略。在中国和日本血液透析患者的ESA抵抗人群亚组分析发现,应用罗沙司他可有效升高Hb水平^[8-9]。同时,越来越多的临床试验表明,罗沙司他对ESA低反应患者有效^[14]。因此,罗沙司他可能是ESA低反应患者的有效治疗方法。

2 罗沙司他如何应用

2.1 治疗时机和治疗靶目标 治疗时机和治疗靶目标是非常重要的临床问题。目前,没有针对罗沙司他起始治疗时机和治疗靶目标的研究,参考罗沙司他临床试验,并结合ESA应用,本共识建议罗沙司他起始治疗时机为Hb<100 g/L(2,未分级),靶目标为Hb≥110 g/L,但不超过130 g/L^[2,8,10]。关于罗沙司他治疗的靶目标是否需要调整未来值得进一步研究。

2.2 起始剂量、剂量优化及个体化 有关罗沙司他的起始剂量,本共识基于2项中国患者的罗沙司他Ⅲ期临床研究结果,建议罗沙司他治疗肾性贫血的起始剂量:透析患者为每次100 mg(体重<60 kg)或120 mg(体重≥60 kg),非透析患者为每次70 mg(体重<60 kg)或100 mg(体重≥60 kg),每周3次,口服给药(2,未分级)。为了避免副反应,需要结合患者年龄、体重、既往使用ESA剂量、基础Hb值、铁代谢、

营养状态以及透析方式等因素,个体化并以较小的起始剂量开始使用。有关罗沙司他应用过程中剂量调整问题,本共识也给予原则性指导,建议应用初期应加强对Hb升高速度的监测,并据此给予给药剂量的相应调整^[7]。

2.3 铁剂的监测与使用 罗沙司他治疗期间,铁剂的治疗时机、铁状态指标的监测时机与频率、合适的铁剂治疗靶目标尚未明确。但多项Ⅲ期临床研究结果显示,罗沙司他可降低铁调素和血清铁蛋白(*serum ferritin, SF*)水平,升高转铁蛋白与总铁结合力,提示罗沙司他可增加铁利用而降低铁储备^[8, 10, 15]。因此,本共识建议CKD透析前和腹膜透析患者SF<100 μg/L和(或)转铁蛋白饱和度(*transferring saturation, TSAT*)<20%,血液透析患者SF<200 μg/L和(或)TSAT<20%时应联合铁剂治疗。考虑到罗沙司他治疗对铁代谢的影响,该共识建议对于起始治疗阶段的患者,应定期监测铁状态(TSAT和SF),检测频率至少每月1次,包括开始治疗前;而对于维持治疗阶段或Hb较为稳定的患者,建议至少每3个月检测1次,必要时增加监测铁状态(TSAT和SF)的频率。治疗上,可首选口服铁剂治疗,因为纳入血液透析和腹膜透析患者中的Ⅲ期临床研究发现,口服铁剂与静脉铁剂具有相似的升高Hb疗效^[8, 10]。

3 罗沙司他治疗肾性贫血的优势

3.1 机制全新 罗沙司他是一种小分子化合物,模拟机体低氧环境,可逆性抑制脯氨酰羟化酶活性,短暂并呈剂量依赖性诱导HIF稳定表达,以“生理性浓度”促进下游靶基因促红细胞生成素(EPO)的表达,诱导红细胞生成,改善肾性贫血。此外,罗沙司他不仅能够可逆地促进生理浓度的EPO表达,还可以促进EPO受体表达,纠正贫血。

3.2 可以改善铁吸收和利用 一方面,罗沙司他能够通过促进二价金属离子转运体和十二指肠细胞色素B的表达而增加肠道对铁的吸收;另一方面,罗沙司他还可以降低铁调素水平,促进肝细胞和巨噬细胞释放铁,增加机体可利用铁,改善铁代谢紊乱,这表明罗沙司他能够通过调控铁代谢紊乱,多靶点综合促进Hb的生成^[16]。因此,罗沙司他也为功能性铁缺乏患者提供了有效的治疗策略。

3.3 其他优势 罗沙司他半衰期为12.8 h,胶囊剂

型,每周口服给药2~3次,避免了频繁就医的麻烦。罗沙司他间歇性给药方式可以长期维持治疗效果,不会导致治疗敏感性降低。此外,还具有避免注射痛、保存方便、不受饮食以及血液透析影响的优点^[17-18]。

4 罗沙司他治疗肾性贫血的潜在不良反应和注意事项

目前,罗沙司他已经在20多个国家开展了几十项临床研究,但大多数临床研究随访时间较短。由于受HIF调控的下游靶基因众多,罗沙司他安全性尚需更长时间和更多受试者应用以确定^[19-20]。

目前临床试验结果表明,与对照组(包括安慰剂和ESA)相比,罗沙司他组主要不良心血管事件(定义为全因病死率、心肌梗死或中风)发生率、眼部疾病风险和肿瘤相关的不良事件差异无统计学意义^[21-24]。但罗沙司他治疗患者中血管通路和深静脉血栓形成的发生率高于对照组^[21]。同时,在我国罗沙司他的Ⅲ期临床试验中,罗沙司他治疗期间高钾血症发生率高于对照组(非透析依赖患者:16%比8%;透析依赖患者:7.4%比1%)^[8, 10]。此外,罗沙司他治疗组患者的惊厥发作、严重感染及致死性感染的发生率均高于对照组^[22]。目前,罗沙司他治疗期间高钾血症、惊厥发作和严重感染的发生原因尚不明确。基于以上证据,本共识建议在罗沙司他起始治疗时评估肿瘤风险,治疗期间定期评估高血压、高钾血症、心血管事件、视网膜病变、肿瘤、血栓相关事件、惊厥发作、严重感染和肾囊肿生长等风险(2,未分级)。

5 药物间相互作用

药物间相互作用是罗沙司他应用中需要注意的问题。罗沙司他与他汀类药物联用时可导致他汀类药物曲线下面积和峰浓度增加;与碳酸司维拉姆、醋酸钙和硫酸亚铁合用时,可降低罗沙司他的血药浓度;与丙磺舒和吉非罗齐合用则增加其血药浓度。因此,本共识建议所有可导致罗沙司他血药浓度下降的药物,与罗沙司他服用间隔应超过1 h。

6 结语

我国CKD贫血发生率高,但治疗率与达标率仍较低。近年来肾性贫血治疗取得重要进展。我国

最早上市使用罗沙司他,是临床应用积累病例数最多的国家,取得了一定的临床经验。期待《罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识》的发表将有助于肾性贫血疗效的改善,更好地指导临床用药,优化肾性贫血治疗策略,改善患者预后。

志谢:感谢中国健康促进基金会医疗服务能力建设专项基金之“慧研卓识”期刊战略合作项目的公益支持!

参考文献

- [1] Li Y, Shi H, Wang WM, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: first multicenter, cross-sectional study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24): e3872.
- [2] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性贫血诊治临床实践指南 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(20): 1463-1502.
- [3] Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, et al. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a meta-regression analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(1): 44-56.
- [4] Hung SC, Lin YP, Tarng DC. Erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease: what have we learned in 25 years? [J]. *J Formos Med Assoc*, 2014, 113(1): 3-10.
- [5] Li ZL, Wang B, Wen Y, et al. Disturbance of hypoxia response and its implications in kidney diseases [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, Online ahead of print.
- [6] Wang L, Yin H, Yang L, et al. The efficacy and safety of Roxadustat for anemia in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 779694.
- [7] 中国研究型医院学会肾脏病学专业委员会. 罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(24): 1802-1810.
- [8] Chen N, Hao C, Liu BC, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11): 1011-1022.
- [9] Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, et al. Phase 3, randomized, double-blind, active-comparator (Darbepoetin alfa) study of oral Roxadustat in CKD patients with anemia on hemodialysis in Japan [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(7): 1628-1639.
- [10] Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11): 1001-1010.
- [11] Provenzano R, Shutov E, Eremeeva L, et al. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(9): 1717-1730.
- [12] Yan Z, Xu G. A novel choice to correct inflammation-induced anemia in CKD: oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor Roxadustat [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 393.
- [13] Haase VH. HIF-prolyl hydroxylases as therapeutic targets in erythropoiesis and iron metabolism [J]. *Hemodial Int*, 2017, 21(Suppl 1): S110-S124.
- [14] Weir MR. Managing anemia across the stages of kidney disease in those hyporesponsive to erythropoiesis-stimulating agents [J]. *Am J Nephrol*, 2021, 52(6): 450-466.
- [15] Li ZL, Tu Y, Liu BC. Treatment of renal anemia with Roxadustat: advantages and achievement [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2020, 6(2): 65-73.
- [16] Sanghani NS, Haase VH. Hypoxia-inducible factor activators in renal anemia: current clinical experience [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(4): 253-266.
- [17] Shibata T, Nomura Y, Takada A, et al. Evaluation of food and spherical carbon adsorbent effects on the pharmacokinetics of Roxadustat in healthy nonelderly adult male Japanese subjects [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2019, 8(3): 304-313.
- [18] Provenzano R, Tumlin J, Zabaneh R, et al. Oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor Roxadustat (FG-4592) for treatment of anemia in chronic kidney disease: a placebo-controlled study of pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in hemodialysis patients [J]. *J Clin Pharmacol*, 2020, 60(11): 1432-1440.
- [19] Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(3): 157-168.
- [20] 李作林, 刘必成. 口服HIF稳定剂在肾性贫血治疗中的作用 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(34): 2706-2709.
- [21] Provenzano R, Szczech L, Leong R, et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat for treatment of anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD: pooled results of three randomized clinical trials [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(8): 1190-1200.
- [22] Barratt 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 [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(10): 5345-5360.
- [23] Sepah YJ, Nguyen QD, Yamaguchi Y, et al. Two phase 3 studies on ophthalmologic effects of Roxadustat versus darbepoetin [J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7(4): 763-775.
- [24] Coyne DW, Fishbane S, Pergola PE, et al. Roxadustat is not associated with an increased risk of neoplasm in patients with CKD and anemia. 2020ASN. ABSTRACT: TH-OR04 [EB/OL]. (2020-10-26) [2022-06-22]. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2020/program-abstract.aspx?controlId=3447031>.

2022-08-15收稿