

Nuove strategie terapeutiche nel trattamento dell'anemia nell'MRC: gli inibitori della prolil-idrossilasi del fattore ipossia-indotto

Articoli originali

Marco Taurisano¹, Paolo Protopapa², Silvia Barbarini², Andrea Mancini¹, Cosma Cortese³, Marcello Napoli²

1 UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Di Venere", Bari
2 UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Vito Fazzi", Lecce
3 UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto Policlinico di Bari



Marco Taurisano

Corrispondenza a:

Marco Taurisano
UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Di Venere", Bari.
Via Ospedale di Venere 1 - 70131 Bari (BA)
Cell. +39 3801843301
E-mail: taurisanomarco@tiscali.it

ABSTRACT

Il link che intercorre tra malattia renale cronica e anemia è ormai noto da più di 180 anni impattando negativamente sulla qualità di vita, sul rischio cardiovascolare, sulla mortalità e sulla morbilità dei pazienti con malattia renale cronica (MRC). Tradizionalmente la gestione dell'anemia in corso di MRC si è basata sull'uso di terapia marziale di rimpiazzo, vitaminica e sull'uso di agenti stimolanti l'eritropoiesi (erythropoiesis-stimulating agents ESAs). Negli ultimi anni, accanto a queste consolidate terapie, si sono affacciate nuove molecole note come inibitori della prolil-idrossilasi del fattore indotto dall'ipossia (HIF-PHIs). Il meccanismo d'azione si esplica mediante un'incrementata attività trascrizionale del gene HIF con aumento della produzione di eritropoietina. I farmaci attualmente prodotti sono rappresentati dal roxadustat, daprodustat, vadadustat, molidustat, desidustat, ed enarodustat; tra questi solo il roxadustat è attualmente approvato e utilizzabile in Italia. La possibilità di assunzione per via orale, l'attività pleiotropica sul metabolismo marziale e lipidico e la non inferiorità rispetto alle eritropoietine rendono questi farmaci una valida alternativa nell'armamentario del nefrologo per il trattamento dell'anemia associata a malattia renale cronica.

PAROLE CHIAVE: MRC, anemia, eritropoietina, HIF, roxadustat

Introduzione

Il link che intercorre tra malattia renale cronica (MRC) e anemia è ormai noto da più di 180 anni [1]. La Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) definisce l'anemia come la presenza di valori di emoglobina sierica (Hb) < 13,0 g/dl per gli uomini e < 12,0 g/dl per le donne non in stato di gravidanza.

Ad oggi è ormai consolidato come al progredire della malattia renale incrementi anche la prevalenza di anemia, condizione che impatta negativamente sulla qualità di vita, sul rischio cardiovascolare, sulla mortalità e sulla morbilità di pazienti già con rischio aumentato per tutte queste condizioni [2–4].

L'anemia associata a malattia renale cronica è determinata da differenti meccanismi patogenetici. Oltre alla diminuita capacità del rene di produrre l'eritropoietina (EPO), si è visto come l'attività delle tossine uremiche sia capace di inibire i meccanismi deputati all'eritropoiesi e diminuire la sopravvivenza degli eritrociti. Accanto a questi meccanismi si aggiungono le alterazioni del metabolismo marziale, dove l'eccesso di epcidina risulta il principale attore impattando negativamente sull'assorbimento dietetico del ferro e sulla mobilizzazione dei suoi depositi corporei [5].

Tradizionalmente la gestione dell'anemia in corso di MRC si è basata sull'uso di terapia marziale di rimpiazzo e sull'uso di agenti stimolanti l'eritropoiesi (erythropoiesis-stimulating agents, ESAs) [6–8]. È proprio da questi ultimi agenti che, a partire dagli anni '80, i pazienti hanno avuto il maggior beneficio tramite una riduzione dei sintomi relativi all'astenia e la liberazione dalla dipendenza di emotrasfusioni e delle correlate complicanze, tra cui sovraccarico marziale, infezioni e sensibilizzazioni che potenzialmente inficiavano le possibilità di trapianto. Secondo le principali linee guida, in pazienti con MRC, la presenza di valori di emoglobina compresi tra 9-10 g/dl necessita di correzione mediante la somministrazione di eritropoietine, fino al raggiungimento i valori compresi tra 11-12 g/dl, con una personalizzazione della terapia a seconda dei casi [2].

Se da un lato i benefici derivanti da tali terapie sono molteplici, bisogna considerare la presenza di effetti avversi. I pazienti sottoposti a terapia con ESAs presentano un aumentato rischio di ipertensione, convulsioni e coagulazione dell'accesso vascolare per emodialisi [9, 10]. Inoltre, gli ESAs non si sono dimostrati efficaci nel ridurre gli eventi avversi correlati all'anemia (mortalità, eventi cardiovascolari non fatali, ipertrofia ventricolare sinistra e progressione della malattia renale) in studi prospettici controllati e randomizzati [11–13].

Recenti studi in pazienti affetti da CKD in emodialisi e pre-dialisi dimostrano un aumento del rischio di morte, di eventi avversi cardiovascolari ed ictus [14, 15]. Infine, questi agenti sono stati associati a progressione di malattie maligne e a morte in pazienti affetti da neoplasia [16].

La terapia marziale si colloca accanto alla terapia con ESAs nel trattamento dell'anemia secondaria a CKD. Il ferro è fondamentale non solo per implementare i depositi, ma anche per rendere più efficace l'azione degli ESAs [17, 18].

La progressiva riduzione di efficacia degli ESAs parallelamente alle preoccupazioni relative ai potenziali eventi avversi di questi farmaci, hanno progressivamente portato allo sviluppo di nuovi farmaci che presentassero una migliore sicurezza generale e cardiovascolare, superando l'iporeattività degli ESAs associata all'infiammazione.

Tra i nuovi approcci terapeutici compaiono gli inibitori del *dominio proil idrossilasi del fattore inducibile da ipossia* (HIF-PHIs).

Meccanismo molecolare e farmacodinamica

I fattori indotti dall'ipossia (Hypoxia-inducible factors – HIFs) sono dei fattori di trascrizione regolati dalla quantità di ossigeno presente nell'ambiente cellulare. Il fattore HIF fu originariamente identificato nel 1991 da Semenza e collaboratori [19]. HIF è costituito da una subunità α sensibile all'ossigeno e da una subunità β , formando una struttura etero dimerica [20]. In condizioni di normoossigenazione cellulare, la subunità α di HIF viene idrossilata da una prolil-idrossilasi (PHD) con conseguente ubiquitinazione da parte della E3 ubiquitina ligasi (processo facilitato dal legame con la proteina di Von Hippel-Lindau (VHL)) e successiva degradazione proteasomica. In condizioni di ipossia, invece, l'attività di PHD è ridotta e ciò consente la sopravvivenza e la traslocazione nucleare di HIF α dopo la sua dimerizzazione con la subunità β [21] determinando l'attivazione trascrizionale genetica. Sono stati identificati tre distinti sottotipi di HIF- α : HIF-1 α , HIF-2 α e HIF-3 α . HIF-1 α è espresso in quasi tutte le cellule e la sua attività nucleare determina la trascrizione di numerosi geni coinvolti nel metabolismo energetico, glucidico e marziale, nell'angiogenesi e nell'infiammazione [22]. HIF-2 α è principalmente espresso da cellule simil-fibroblastiche presenti nell'interstizio renale e dalle cellule endoteliali, anche se studi successivi hanno dimostrato la sua espressione negli epatociti, cardiomiociti, pneumociti e cellule gliali [23, 24]. Esso è principalmente coinvolto nella regolazione della produzione di eritropoietina (EPO) e nel trasporto marziale [25]. La funzione del sottotipo HIF-3 α non è nota, ma si pensa possa essere coinvolta nella regolazione dell'espressione genica degli altri due sottotipi [23]. Mentre il rene rappresenta la principale fonte fisiologica di produzione di EPO nell'età adulta, il fegato risulta essere il sito principale di sintesi durante lo sviluppo embrionale. In ogni caso, nell'adulto, il fegato mantiene la sua capacità di sintesi in risposta ad una moderata o severa ipossia o in caso di attivazione farmacologica del fattore HIF [26]. Infatti, similmente al rene, il fegato risponde in presenza di ipossia severa incrementando il numero di epatociti EPO secernenti localizzati attorno alle vene centrali [27]. Va inoltre considerato come l'espressione di mRNA per EPO è stata riscontrata anche nelle cellule cerebrali, polmonari, cardiache, nel midollo emopoietico, nella milza e nel tratto riproduttivo [28]. Da quanto suddetto, la capacità dei farmaci che vengono qua descritti di determinare una correzione dei valori di emoglobina nel paziente con malattia renale cronica è legata all'inibizione delle prolil-idrossilasi (PHD) che, non potendo determinare l'ubiquitinazione e conseguentemente la degradazione del fattore HIF, fa sì che quest'ultimo possa traslocare nel nucleo ed avviare i processi trascrizionali descritti (Figura 1).

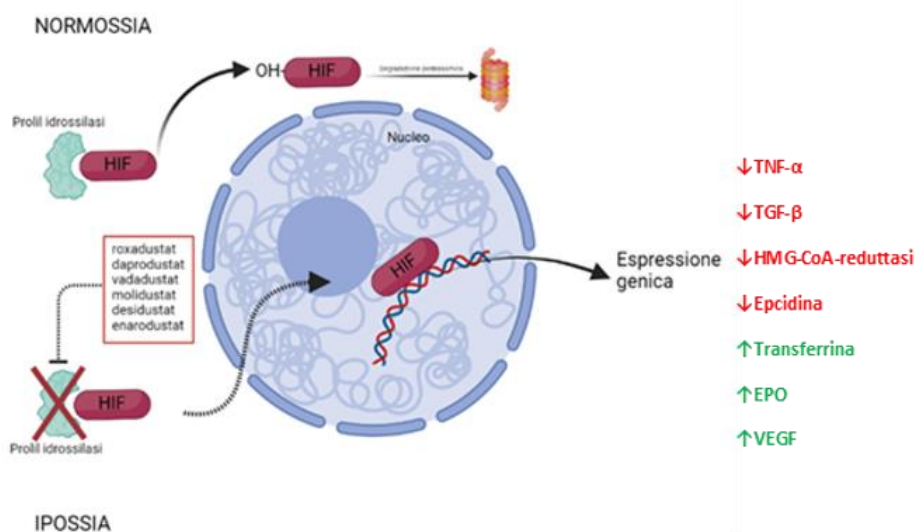


Figura 1. In questa figura è rappresentata la regolazione del fattore HIF in condizioni di normossia e ipossia, modulata dall'azione dei farmaci inibitori la prolil idrossilasi (PH) coinvolta nella degradazione proteasomica del fattore nucleare di trascrizione HIF.

In tal modo si genera un'incrementata produzione di EPO che a livello midollare determinerà lo stimolo all'eritropoiesi. Dagli studi effettuati, l'attività di tali farmaci, però, non si limita solo all'incremento dell'EPO. L'azione sul fegato garantisce anche una soppressione dell'epcidina, un'aumentata espressione di ceruloplasmina, transferrina e recettori della transferrina, con incremento dell'assorbimento e biodisponibilità del ferro [29–32], effetto sinergico con l'incremento dell'EPO nel correggere l'anemia in pazienti con MRC che, com'è noto, presentano uno stato infiammatorio cronico con carenza marziale cronica e frequente resistenza alla terapia con EPO [33].

Allo stato attuale sono disponibili diverse molecole inibitrici della prolil-idrossilasi del fattore ipossia indotto per il trattamento dell'anemia nel paziente con MRC dipendente o non dipendente da emodialisi. Tra queste si annoverano: roxadustat, daprodustat, vadadustat, molidustat, desidustat ed enarodustat. Il roxadustat ha ricevuto l'approvazione dalla EMA e dall'AIFA nel 2021, mentre l'FDA ha approvato il daprodustat nei primi giorni del febbraio 2023.

Farmacocinetica

Questi farmaci vengono assunti per via orale, il loro assorbimento è indipendente dalla presenza di cibo, ma può essere limitato dalla presenza di chelanti a scambio ionico. Dopo l'assorbimento subiscono un metabolismo di primo passaggio a livello epatico ad opera del citocromo P-450 e della uridina difosfato glucuronil transferasi. Il metabolita attivo circola nel plasma legato per il 99% a proteine plasmatiche per cui la sua biodisponibilità non è influenzata dal trattamento emodialitico.

L'eliminazione avviene con urine e feci in massima parte come metaboliti, in minima parte come farmaco non modificato [34].

Effetti collaterali

Al pari degli ESAs, anche gli HIF-PHIs possono presentare potenziali eventi avversi dipendenti da dose e farmacocinetica.

Poiché i fattori responsabili della produzione di eritropoietina sono altamente sensibili all'ipossia rispetto ad altri bersagli HIF (quali ad esempio il VEGF) [35], gli HIF-PHIs sono in grado di ottenere effetti pro-eritropoietici a dosi che non elicitano un più ampio spettro di risposte di HIF nei pazienti con CKD, compresa la stimolazione di pathway VEGF-dipendenti [36].

Gli eventi avversi gravi (SAE), riportati negli studi di fase 3, non sono stati considerati correlati al farmaco e rientravano nell'intervallo delle frequenze attese di SAE nei pazienti con CKD.

Tuttavia, le informazioni sulla prescrizione della Japanese Pharmaceutical and Medical Devices Agency includono un avviso di sicurezza relativo al rischio potenziale di tromboembolia, infarto cerebrale e miocardico, embolia polmonare e trombosi venosa profonda e degli accessi vascolari con HIF-PHIs [37]. Una maggiore incidenza di eventi tromboembolici (11,3% vs. 3,9%) è stata riportata con roxadustat rispetto a darbepoietina alfa nell'analisi di sicurezza degli studi aggregati di fase 3 nei pazienti in emodialisi [37].

I dati preliminari di 3 studi con roxadustat in pazienti dializzati non hanno riportato alcun aumento del rischio di mortalità per tutte le cause e per roxadustat rispetto a epoietina alfa, mentre il rischio insufficienza cardiaca o angina instabile, che richiede ospedalizzazione, è stato significativamente ridotto per roxadustat vs epoietin alfa [38]. Questo potrebbe essere dovuto ai potenziali effetti pleiotropici da parte di HIF-PHIs quali roxadustat e daprodustat che si sono dimostrati in grado di ridurre i livelli sierici di colesterolo totale, LDL e trigliceridi [39–41]. L'effetto ipolipemizzante

potrebbe essere spiegato dall'aumento dell'assorbimento HIF-dipendente delle lipoproteine e dalla riduzione della sintesi del colesterolo attraverso una maggiore degradazione della 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA reduttasi [42, 43].

L'iperkaliemia è un evento avverso segnalato frequentemente con roxadustat negli studi cinesi di fase 3 sia nei pazienti con CKD non dipendenti da dialisi (NDD-CKD) che in quelli in trattamento emodialitico (DD-CKD) [44–47] e in studi di fase 2 in pazienti trattati con altri HIF-PHIs [48, 49]. Un ulteriore evento avverso segnalato in pazienti in terapia con roxadustat non in dialisi è l'acidosi metabolica, sebbene i meccanismi alla base non siano chiari, riportata nel 12% dei casi [45]. Vi sono poi da prendere in considerazione potenziali eventi avversi correlati agli effetti pro-angiogenici degli HIF-PHIs. In particolare, in pazienti con retinopatia vascolare [48], non vi è stato alcun aumento nell'incidenza di emorragia retinica, edema maculare o cambiamenti nella pressione intraoculare o nell'acuità visiva negli studi clinici con roxadustat o daprodustat [49, 50].

Poiché l'attivazione dell'HIF è evidente in molti tumori (soprattutto quando, in crescita, sperimentano l'ipossia e cooptano la via dell'HIF per l'adattamento metabolico e l'angiogenesi) sono state avanzate preoccupazioni relative alle capacità di questi prodotti di promuovere la crescita tumorale o facilitare le metastasi [51]. Tuttavia, ad oggi, gli studi sugli animali non hanno mostrato alcuna evidenza che l'esposizione prolungata agli HIF-PHI sia pro-oncogenica [52, 53]. A tal proposito sono necessarie osservazioni a lungo termine nell'uomo ed attualmente non ne è raccomandato l'uso in pazienti con storia di neoplasia a causa dell'esclusione negli studi effettuati di pazienti con neoplasie maligne attive o in anamnesi più recente di 2-5 anni.

Altre preoccupazioni includono il potenziale rischio di ipertensione arteriosa polmonare (poiché l'attivazione di HIF aumenta il tono vascolare nelle arterie polmonari [54, 55], eventi tromboembolici che sono stati osservati in pazienti con policitemia di Chuvash [56–58], promozione della crescita delle cisti renali [56], eventi avversi sul metabolismo del glucosio e del fegato [59] e gli eventi avversi sulle calcificazioni vascolari e sui livelli dell'FGF23 [60, 61].

Trial e risultati

Roxadustat

Molteplici sono gli studi che hanno valutato l'efficacia ed il profilo di roxadustat sia in pazienti con malattia renale cronica non dipendenti da dialisi (NDD-CKD) che in pazienti dialisi-dipendenti o incipienti (DD-CKD, ID-CKD), ESA naive o già in trattamento con ESAs.

Nel 2019 Chen N. e collaboratori hanno pubblicato i risultati di due trial clinici condotti in Cina. In uno si valutava l'efficacia in 154 pazienti con MRC non in trattamento dialitico, randomizzati 2:1 a ricevere il farmaco o placebo. Nel gruppo trattamento si osservava un incremento di emoglobina di 1,9 g/dl a differenza del gruppo placebo in cui si osservava una riduzione di 0,4 g/dl. Inoltre, nel gruppo trattato si riducevano significativamente anche i livelli di epcidina e colesterolo [62]. Nel secondo trial invece gli autori hanno avviato terapia con roxadustat in pazienti in trattamento dialitico che da sei mesi effettuavano terapia con epoietina alfa e li hanno confrontati con un gruppo di pazienti che proseguivano terapia con EPO. In questo studio si evidenziava la non inferiorità del roxadustat rispetto all'epoietina alfa nel mantenere valori di emoglobina a target. Paragonato ad epoietina alfa, roxadustat determinava un incremento del valore di transferrina, una stabilità della sideremia ed un minor calo della saturazione della transferrina. In ultimo la riduzione del colesterolo e dell'epcidina era maggiore nel gruppo trattato con roxadustat [63].

Una pooled analysis su studi che hanno coinvolto pazienti in trattamento emodialitico in terapia con ESA randomizzati a proseguire EPO o assumere roxadustat (ROCKIES, PYRENEES, SIERRAS,

HIMALAYAS) ha mostrato come roxadustat non sia inferiore all'eritropoietina nel correggere e mantenere i valori di emoglobina con profilo di sicurezza cardiovascolare simile [64].

Una pooled analysis riguardante gli studi ALPS, ANDES, OLYMPUS, in pazienti con MRC, non in trattamento emodialitico, randomizzati a ricevere roxadustat o placebo, ha evidenziato come il primo sia più efficace del placebo nell'incrementare i valori di emoglobina, con minore frequenza di trasfusioni e con stesso profilo di sicurezza o eventi avversi [65].

Nel 2021 Barratt J. e collaboratori hanno confrontato roxadustat con darbepoietina alfa in uno studio di non inferiorità che ha coinvolto 616 pazienti con MRC non in dialisi (DOLOMITES trial) [66]. I risultati mostravano come roxadustat avesse la stessa capacità della darbepoietina nel mantenere stabile i valori di emoglobina per 104 settimane. Nel 2022 Fishbane e collaboratori in un trial su 2133 pazienti in trattamento dialitico riscontravano una capacità di roxadustat di incrementare i valori di emoglobina con stessa incidenza di eventi avversi quando paragonato ad epoietina alfa (ROCKIES study) [67].

Daprodustat

Anche per questo farmaco vari sono i trial in letteratura che hanno analizzato, in confronto con le molecole di eritropoietina più comunemente usate nella pratica clinica, la capacità di controllare nel tempo i valori di emoglobina e gli eventi avversi correlati.

Sono stati disegnati ed effettuati due trial clinici i cui risultati sono stati pubblicati nel 2021 (ASCEND-D ed ASCEND-ND trial) che si sono rivolti a pazienti in trattamento dialitico e non in trattamento dialitico (MRC G3-G5) rispettivamente.

Nel primo trial venivano randomizzati 2964 pazienti in trattamento dialitico sostitutivo a ricevere daprodustat o ESAs (epoietina alfa in pazienti in trattamento emodialitico, darbepoietina alfa in pazienti in trattamento peritoneo dialitico) per 52 settimane. I valori medi di emoglobina, la somministrazione di ferro endovenoso, gli effetti sulla pressione arteriosa e gli eventi avversi, non differivano nei due gruppi di trattamento [68].

Nel trial ASCEND-ND, che ha arruolato quasi 4000 partecipanti, sono stati randomizzati pazienti con MRC non in trattamento emodialitico e in terapia con eritropoietine, a ricevere daprodustat o darbepoietina alfa. I risultati derivanti dall'indagine garantivano il mantenimento dei valori di emoglobina in entrambi i gruppi con stessi eventi avversi [69].

Nel 2022 è stata pubblicata una metanalisi coinvolgente 8 dei principali trial clinici indaganti daprodustat e 8245 pazienti. I risultati mostrano che, in comparazione con ESAs, daprodustat mantiene la stessa efficacia nell'incrementare i valori di emoglobina, riduce in misura maggiore i livelli di epidina e gli eventi cardiovascolari maggiori [70].

Vadadustat

I due trial clinici principali che hanno valutato vadadustat come farmaco in grado di mantenere adeguati valori di emoglobina sono stati PRO2TECT e INNO2VATE, rivolti rispettivamente a pazienti con malattia renale cronica in trattamento conservativo ed emodialitico.

Il PRO2TECT ha comparato vadadustat con darbepoietina alfa in pazienti con MRC non in dialisi in due gruppi diversi: quelli con valori di emoglobina inferiori a 10 g/dl, non in terapia con EPO, e quelli con valori di emoglobina compresi tra 8 g/dl e 11 g/dl, in terapia con EPO.

In questi due gruppi i rispettivi 1751 e 1725 pazienti sono stati randomizzati a ricevere vadadustat o darbepoietina alfa. Dopo 52 settimane di follow-up i risultati ottenuti mostravano come vadadustat, comparato a darbepoietina alfa, raggiungeva il pre-specificato criterio di non inferiorità per

l'efficacia sull'incremento dell'emoglobina, ma non su quello della sicurezza cardiovascolare, mostrando cioè un numero maggiore di eventi cardiovascolari nel gruppo di trattati con vadadustat [71].

Il trial INNO2VATE è stato eseguito su 3923 pazienti con MRC dipendenti da dialisi, randomizzati a ricevere vadadustat o darbepoetina alfa. In entrambi i gruppi sono stati valutati oltre all'efficacia di controllare i valori di emoglobina, anche gli eventi avversi cardiovascolari. Gli autori concludevano che il vadadustat non risultava essere inferiore alla darbepoietina alfa nel correggere e mantenere la concentrazione emoglobinica, con stesso profilo di sicurezza cardiovascolare [72].

Nel 2022 sono stati pubblicati i risultati di una metanalisi che ha incluso 4 trial randomizzati riguardanti la comparazione tra vadadustat e placebo e 6 trial randomizzati di confronto con eritropoietine per un totale di 8438 partecipanti. In questo lavoro si evidenziava come vadadustat rispetto ai gruppi placebo determinava un incremento dell'emoglobina, comparato con placebo e darbepoietina alfa determinava una riduzione dell'epcidina e della ferritina con aumentata capacità ferro legante. L'uso del vadadustat era invece correlato ad un maggior tasso di effetti avversi lievi-moderati come diarrea e nausea, ma non incrementava il rischio di eventi cardiovascolari maggiori e mortalità per tutte le cause [73].

Molidustat

Questo farmaco è stato testato come gli altri appartenenti alla classe in pazienti con MRC avanzata sia in trattamento dialitico che conservativo, sia in pazienti già in trattamento con eritropoietine, che naïve.

Il trial DIALOGUE comprendeva delle sottosezioni in cui molidustat veniva confrontato con placebo (in pazienti naïve per ESAs), oppure dopo sospensione della precedente terapia con epoietina alfa o darbepoietina alfa (DIALOGUE 1, 2, 4 rispettivamente) [74].

Il MIYABI program ha comparato l'efficacia del molidustat rispetto alla darbepoietina alfa in pazienti in trattamento emodialitico e già in terapia con EPO con un follow-up di 52 settimane [75].

In questi trial si dimostrava la non inferiorità di molidustat rispetto alla terapia standard eritropoietinica, la capacità di correggere l'anemia in pazienti naïve, con profili di tossicità non dissimili.

Desidustat

I due trial principali di investigazione sono stati il DRAEM-D [76] in pazienti con MRC in trattamento emodialitico ed il DREAM-ND [77], in pazienti MRC non in dialisi. Nel primo, sia pazienti in trattamento con EPO che naïve con livelli di emoglobina tra 8 ed 11 g/dl venivano randomizzati a ricevere desidustat o epoietina alfa. Nel secondo invece, pazienti con MRC in trattamento conservativo, con valori di emoglobina tra 7 e 10 g/dl, venivano randomizzati a ricevere desidustat o darbepoietina alfa.

In entrambi i trial si osservava una non inferiorità del desidustat rispetto alla terapia con EPO nel mantenere costanti i valori di emoglobina durante il follow-up, con un maggior tasso di responder nei gruppi desidustat. Nel secondo trial, inoltre si osservavano valori significativamente più bassi di epcidina e LDL nei pazienti trattati con desidustat.

Enarodustat

I trial SYMPHONY-ND [30] e SYMPHONY-HD [78] hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità di enarodustat in due corti di popolazioni giapponesi rispettivamente in MRC conservativa ed in trattamento emodialitico.

Il SYMPHONY-ND ha randomizzato una popolazione di pazienti naïve per ESAs 1:1 ad assumere enarodustat o darbepoietina alfa con follow-up di 24 settimane. Il SYMPHONY-HD condotto su pazienti in emodialisi periodica ha randomizzato 1:1 a ricevere enarodustat o darbepoietina alfa, con follow-up di 24 settimane. In entrambi gli studi si dimostrava la non inferiorità di enarodustat a correggere e mantenere i livelli di emoglobina quando confrontato a darbepoietina alfa, con un profilo di tossicità non differente, con l'aggiunta capacità di migliorare l'assetto marziale [79, 80].

Roxadustat: attuali linee guida in Italia

Attualmente, in Italia, l'unica molecola disponibile è il roxadustat. In commercio sono presenti compresse da 20, 50, 70, 100 e 150 mg. La somministrazione deve essere fatta tre volte a settimana, in giorni non consecutivi, indipendentemente dall'assunzione di cibo. Per i pazienti che non assumono eritropoietine, la dose iniziale è di 70 mg 3 volte a settimana per pazienti con peso inferiore ai 100 kg, 100 mg per pazienti con peso maggiore di 100 kg. La dose può essere incrementata fino a 400 mg 3 volte a settimana (in pazienti in trattamento emodialitico) o 300 mg 3 volte a settimana (in pazienti non in dialisi), con controllo dell'emocromo ogni 2 settimane fino al raggiungimento dei valori target e successivamente ogni 4 settimane.

Nei pazienti in trattamento con eritropoietine è disponibile una tabella (Tabella 1) di conversione che permette di evitare un periodo di wash out per la terapia eritropoietinica, facendo assumere la prima compressa di roxadustat al posto della successiva dose di eritropoietina. Per i pazienti in trattamento emodialitico non è necessario un aggiustamento della dose del farmaco [81].

In attesa di nuove evidenze, come avviene per la ormai consolidata terapia con eritropoietine, per valori di emoglobina al di sotto di 9 g/dl si dovrebbe avviare terapia con HIF-PHIs, con raggiungimento di valori di mantenimento tra 11-12 g/dl.

È da considerare inoltre che, in caso di compromissione epatica è consigliato di dimezzare la dose in caso di compromissione moderata (Child Pugh-B) e di evitare la somministrazione in caso di compromissione severa (Child Pugh-C).

Dose di darbepoietina alfa endovenosa o sottocutanea (microgrammi/settimana)	Dose di epoietina endovenosa o sottocutanea (UI/settimana)	Dose di metossipoietylenglicole-epoietina beta endovenosa o sottocutanea (microgrammi/mese)	Dose di roxadustat (milligrammi tre volte a settimana)
Meno di 25	Meno di 5000	Meno di 80	70
Da 25 a meno di 40	Da 5000 fino ad 8000	Da 80 fino a 120 inclusi	100
Da 40 fino ad 80 inclusi	Da più di 8000 fino a 16000 incluse	Da più di 120 fino a 200 inclusi	150
Più di 80	Più di 16000	Più di 200	200

In questa tabella sono riportati i dosaggi e lo schema terapeutico nel passaggio da ESA a roxadustat

Tabella 1. Dosi iniziali di roxadustat da assumere tre volte alla settimana nei pazienti che passano da un ESA a roxadustat.

Dagli studi effettuati si è visto come alcuni chelanti del fosforo quali acetato di calcio e sevelamer carbonato riducono la biodisponibilità della molecola, per tanto roxadustat deve essere assunto almeno un'ora dopo l'assunzione di tali chelanti. Per il lantanio carbonato invece non si sono osservate interazioni significative. Inoltre, roxadustat può determinare un incremento delle concentrazioni sieriche delle statine per cui, in caso di co-somministrazione è necessario valutare la possibilità di ridurre il dosaggio della stessa.

Conclusioni

Questa nuova classe di farmaci, utili al trattamento dell'anemia correlata a malattia renale cronica, dai numerosi studi eseguiti si è dimostrata non inferiore rispetto alla terapia standard con eritropoietine nel correggere e mantenere i valori di emoglobina in pazienti con malattia renale cronica, e potrebbe garantire, nel prossimo futuro, un'alternativa terapeutica. Un punto di forza di queste nuove molecole è rappresentato dagli effetti pleiotropici sul metabolismo lipidico e marziale. Com'è noto i pazienti con malattia renale cronica, a causa di uno stato infiammatorio cronico possono presentare alterazioni del normale metabolismo marziale con difficoltà al trattamento dell'anemia con l'eritropoietina. I farmaci HIF-PHs grazie alla modulazione genica, determinando una soppressione dell'epcidina, un'aumentata espressione di ceruloplasmina, transferrina e recettori della transferrina, facilitano l'assorbimento e la biodisponibilità del ferro. Tale meccanismo potrebbe rendere tali molecole una valida opzione terapeutica alle anemie difficili da trattare a causa della flogosi [82, 83].

Altro vantaggio nell'utilizzo di queste nuove molecole risulta legato alla possibilità di una produzione più "fisiologica" dell'EPO endogena se confrontata ad una possibile disponibilità "sovrafisiologica" di eritropoietina ricombinante esogena necessaria per correggere l'anemia. Questo determinerebbe un minore feed-back negativo endocrino sugli organi eritropoietici con minori effetti collaterali, in particolar modo cardio-vascolari, rispetto alla classica terapia con eritropoietina che, in alcuni casi, per fenomeni di resistenza, necessita incrementi del dosaggio, esponendo il paziente a un maggior rischio di eventi avversi con valori di emoglobina a target [84, 85].

Presentando un buon profilo di sicurezza e limitati effetti avversi, con l'utilizzo su larga scala si potrà in futuro confermare queste iniziali evidenze, ma senza dubbio, questi farmaci andranno ad arricchire l'armamentario farmacologico del nefrologo.

BIBLIOGRAFIA

1. Cases and Observations Illustrative of Renal Disease, Accompanied with the Secretion of Albuminous Urine. *Med Chir Rev*. 1836 Jul 1;25(49):23-35. PMID: 29918407; PMCID: PMC5093576
2. KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2006 May;47(5 Suppl 3):S11-145. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.03.010>
3. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS ONE*. 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084943>
4. Inker LA, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Cirillo M, Collins JF, et al. Relationship of estimated GFR and albuminuria to concurrent laboratory abnormalities: an individual participant data meta-analysis in a global consortium. *Am J Kidney Dis*. 2019. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.08.013>
5. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct 23. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011111078>
6. Coyne DW, Goldsmith D, Macdougall IC. New options for the anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2011. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.09.002>
7. Wong MMY, Tu C, Li Y, Perlman RL, Pecoits-Filho R, Lopes AA, et al. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease stages 3–5 ND patients in the chronic kidney disease outcomes and practice patterns study: often unmeasured, variably treated. *Clin Kidney J*. 2019. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz091>
8. KDIGO: summary of recommendation statements. *Kidney Int Suppl* 2011. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.41>
9. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int*. 1989. <https://doi.org/10.1038/ki.1989.18>
10. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet*. 1986 Nov 22;2(8517):1175-8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)92192-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)92192-6)
11. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med*. 1987 Jan 8;316(2):73-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM198701083160203>
12. Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Masakane I. Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Jun; 30(6):1037-1048. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018101007>
13. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R. TREAT Investigators: A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907845>
14. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, Patel UD, Singh AK. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int*. 2008 Sep. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.295>
15. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, de Zeeuw D, Ivanovich P, Levey AS, Parfrey P, Remuzzi G, Singh AK, Toto R, Huang F, Rossert J, McMurray JJ, Pfeffer MA. Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators: Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005109>
16. Bennett CL, Becker PS, Kraut EH, Samaras AT, West DP. Intersecting guidelines: Administering erythropoiesis-stimulating agents to chronic kidney disease patients with cancer. *Semin Dial*. 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2008.00524.x>
17. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, Rizkala AR; DRIVE Study Group. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Mar;18(3):975-84. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006091034>
18. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, Rizkala AR; DRIVE Study Group. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Mar;18(3):975-84. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006091034>
19. Semenza GL, Neifelt MK, Chi SM, Antonarakis SE. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Jul 1;88(13):5680-4. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.13.5680>
20. Lee JW, Bae SH, Jeong JW, Kim SH, Kim KW. Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein

- stability and biological functions. *Exp Mol Med*. 2004 Feb 29;36(1):1-12. <https://doi.org/10.1038/emm.2004.1>
21. Lee JW, Bae SH, Jeong JW, Kim SH, Kim KW. Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein stability and biological functions. *Exp Mol Med*. 2004 Feb 29;36(1):1-12. <https://doi.org/10.1038/emm.2004.1>
 22. Semenza, G. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cel*. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>
 23. Haase VH. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006 Aug;291(2):F271-81. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00071.2006>
 24. Haase, V. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev*. 2012; 27 (1), 41–53. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.12.003>
 25. Hara, S., Hamada, J., Kobayashi, C., Kondo, Y., and Imura, N. Expression and characterization of hypoxia-inducible factor (HIF)-3alpha in human kidney: Suppression of HIF-mediated gene expression by HIF-3alpha. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2012; 287 (4), 808–813. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5659>
 26. Kapitsinou PP, Liu Q, Unger TL, Rha J, Davidoff O, Keith B, Epstein JA, Moores SL, Erickson-Miller CL, Haase VH. Hepatic HIF-2 regulates erythropoietic responses to hypoxia in renal anemia. *Blood*. 2010 Oct 21;116(16):3039-48. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270322>
 27. Obara N, Suzuki N, Kim K, Nagasawa T, Imagawa S, Yamamoto M. Repression via the GATA box is essential for tissue-specific erythropoietin gene expression. *Blood*. 2008 May 15;111(10):5223-32. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-115857>
 28. Fried W, Kilbridge T, Krantz S, McDonald TP, Lange RD. Studies on extrarenal erythropoietin. *J Lab Clin Med* 1969; 73:244–8. PMID: 5764021
 29. Ogawa, C., Tsuchiya, K., Tomosugi, N., and Maeda, K. A hypoxia inducible factor stabilizer improves hematopoiesis and iron metabolism early after administration to treat anemia in hemodialysis patients. *Int. J. Mol. Sci*. 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21197153>
 30. Rolfs A, Kvietikova I, Gassmann M, Wenger RH. Oxygen-regulated transferrin expression is mediated by hypoxia-inducible factor-1. *J Biol Chem*. 1997 Aug 8;272(32):20055-62. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.32.20055>
 31. Bianchi L, Tacchini L, Cairo G. HIF-1-mediated activation of transferrin receptor gene transcription by iron chelation. *Nucleic Acids Res*. 1999 Nov 1;27(21):4223-7. <https://doi.org/10.1093/nar/27.21.4223>
 32. Tacchini L, Bianchi L, Bernelli-Zazzera A, Cairo G. Transferrin receptor induction by hypoxia. HIF-1-mediated transcriptional activation and cell-specific post-transcriptional regulation. *J Biol Chem*. 1999 Aug 20;274(34):24142-6. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.34.24142>
 33. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Olszewski R, Rysz J. The Influence of Inflammation on Anemia in CKD Patients. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 22; 21(3):725. <https://doi.org/10.3390/ijms21030725>
 34. Czock D, Keller F. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Roxadustat. *Clin Pharmacokinet*. 2022 Mar; 61(3):347-362. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01095-x>
 35. Sandner P, Gess B, Wolf K, Kurtz A. Divergent regulation of vascular endothelial growth factor and of erythropoietin gene expression in vivo. *Pflugers Arch*. 1996 Apr;431(6):905-12. <https://doi.org/10.1007/s004240050084>
 36. Seeley TW, Sternlicht MD, Klaus SJ, Neff TB, Liu DY. Induction of erythropoiesis by hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors without promotion of tumor initiation, progression, or metastasis in a VEGF-sensitive model of spontaneous breast cancer. *Hypoxia (Auckl)*. 2017 Mar 10;5:1-9. <https://doi.org/10.2147/HP.S130526>
 37. PMDA Japanese Pharmaceutical and Medical Devices Agency report on roxadustat. <https://www.pmda.go.jp/files/000234811.pdf>
 38. Provenzano R, Szczech L, Leong R, Saikali KG, Zhong M, Lee TT, Little DJ, Houser MT, Frison L, Houghton J, Neff TB. Efficacy and Cardiovascular Safety of Roxadustat for Treatment of Anemia in Patients with Non-Dialysis-Dependent CKD: Pooled Results of Three Randomized Clinical Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Aug;16(8):1190-1200. <https://doi.org/10.2215/CJN.16191020>
 39. Tsubakihara Y, Akizawa T, Nangaku M, Onoue T, Yonekawa T, Matsushita H, Endo Y, Cobitz A. A 24-Week Anemia Correction Study of Daprodustat in Japanese Dialysis Patients. *Ther Apher Dial*. 2020 Apr;24(2):108-114. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12962>
 40. Chen N, Hao C, Liu BC, Lin H, Wang C, Xing C, Liang X, Jiang G, Liu Z, Li X, Zuo L, Luo L, Wang J, Zhao MH, Liu Z, Cai GY, Hao L, Leong R, Wang C, Liu C, Neff T, Szczech L, Yu KP. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 12;381(11):1011-1022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901713>
 41. Akizawa T, Tsubakihara Y, Nangaku M, Endo Y, Nakajima H, Kohno T, Imai Y, Kawase N, Hara K, Lepore J, Cobitz A. Effects of Daprodustat, a Novel Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor on Anemia Management in Japanese Hemodialysis Subjects. *Am J Nephrol*. 2017;45(2):127-135. <https://doi.org/10.1159/000454818>
 42. Hwang S, Nguyen AD, Jo Y, Engelking LJ, Brugarolas J, DeBose-Boyd RA. Hypoxia-inducible factor 1 α activates insulin-induced gene 2 (Insig-2) transcription for degradation of

- 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase in the liver. *J Biol Chem.* 2017 Jun 2;292(22):9382-9393. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.788562>
43. Shen GM, Zhao YZ, Chen MT, Zhang FL, Liu XL, Wang Y, Liu CZ, Yu J, Zhang JW. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) promotes LDL and VLDL uptake through inducing VLDLR under hypoxia. *Biochem J.* 2012 Jan 15;441(2):675-83. <https://doi.org/10.1042/BJ20111377>
 44. Chen N, Hao C, Liu BC, Lin H, Wang C, Xing C, Liang X, Jiang G, Liu Z, Li X, Zuo L, Luo L, Wang J, Zhao MH, Liu Z, Cai GY, Hao L, Leong R, Wang C, Liu C, Neff T, Szczech L, Yu KP. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med.* 2019 Sep 12;381(11):1011-1022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901713>
 45. Chen N, Hao C, Peng X, Lin H, Yin A, Hao L, Tao Y, Liang X, Liu Z, Xing C, Chen J, Luo L, Zuo L, Liao Y, Liu BC, Leong R, Wang C, Liu C, Neff T, Szczech L, Yu KP. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med.* 2019 Sep 12;381(11):1001-1010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813599>
 46. Pergola PE, Spinowitz BS, Hartman CS, Maroni BJ, Haase VH. Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016 Nov;90(5):1115-1122. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.019>
 47. Meadowcroft AM, Cizman B, Holdstock L, Biswas N, Johnson BM, Jones D, Nossuli AK, Lepore JJ, Aarup M, Cobitz AR. Daprodustat for anemia: a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants on hemodialysis. *Clin Kidney J.* 2019 Feb;12(1):139-148. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy014>
 48. Lin M, Chen Y, Jin J, Hu Y, Zhou KK, Zhu M, Le YZ, Ge J, Johnson RS, Ma JX. Ischaemia-induced retinal neovascularisation and diabetic retinopathy in mice with conditional knockout of hypoxia-inducible factor-1 in retinal Müller cells. *Diabetologia.* 2011 Jun;54(6):1554-66. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2081-0>
 49. Akizawa T, Nangaku M, Yonekawa T, Okuda N, Kawamatsu S, Onoue T, Endo Y, Hara K, Cobitz AR. Efficacy and Safety of Daprodustat Compared with Darbepoetin Alfa in Japanese Hemodialysis Patients with Anemia: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Aug 7;15(8):1155-1165. <https://doi.org/10.2215/CJN.16011219>
 50. Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, Majikawa Y, Reusch M. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator (Darbepoetin Alfa) Study of Oral Roxadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Jul;31(7):1628-1639. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019060623>
 51. Chappell JC, Payne LB, Rathmell WK. Hypoxia, angiogenesis, and metabolism in the hereditary kidney cancers. *J Clin Invest.* 2019 Feb 1;129(2):442-451. <https://doi.org/10.1172/JCI120855>
 52. Beck J, Henschel C, Chou J, Lin A, Del Balzo U. Evaluation of the Carcinogenic Potential of Roxadustat (FG-4592), a Small Molecule Inhibitor of Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase in CD-1 Mice and Sprague Dawley Rats. *Int J Toxicol.* 2017 Nov/Dec;36(6):427-439. <https://doi.org/10.1177/1091581817737232>
 53. Adams DF, Watkins MS, Durette L, Laliberté J, Goulet F, Debien E, Frazier KS, Mellal N, Chen L, Shi W, Thomas R, Hu E. Carcinogenicity Assessment of Daprodustat (GSK1278863), a Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-Prolyl Hydroxylase Inhibitor. *Toxicol Pathol.* 2020 Feb;48(2):362-378. <https://doi.org/10.1177/0192623319880445>
 54. Kapitsinou PP, Rajendran G, Astleford L, Michael M, Schonfeld MP, Fields T, Shay S, French JL, West J, Haase VH. The Endothelial Prolyl-4-Hydroxylase Domain 2/Hypoxia-Inducible Factor 2 Axis Regulates Pulmonary Artery Pressure in Mice. *Mol Cell Biol.* 2016 May 2;36(10):1584-94. <https://doi.org/10.1128/MCB.01055-15>
 55. Shimoda LA, Yun X, Sikka G. Revisiting the role of hypoxia-inducible factors in pulmonary hypertension. *Curr Opin Physiol.* 2019 Feb;7:33-40. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2018.12.003>
 56. Kaneko M, Minematsu T, Yoshida M, Nishijima Y, Noguchi H, Ohta Y, Nakagami G, Mori T, Sanada H. Compression-induced HIF-1 enhances thrombosis and PAI-1 expression in mouse skin. *Wound Repair Regen.* 2015 Sep;23(5):657-63. <https://doi.org/10.1111/wrr.12312>
 57. Gordeuk VR, Prchal JT. Vascular complications in Chuvash polycythemia. *Semin Thromb Hemost.* 2006 Apr;32(3):289-94. <https://doi.org/10.1055/s-2006-939441>
 58. Kraus A, Peters DJM, Klanke B, Weidemann A, Willam C, Schley G, Kunzelmann K, Eckardt KU, Buchholz B. HIF-1 α promotes cyst progression in a mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2018 Nov;94(5):887-899. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.06.008>
 59. Sanghani NS, Haase VH. Hypoxia-Inducible Factor Activators in Renal Anemia: Current Clinical Experience. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019 Jul;26(4):253-266. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.04.004>
 60. Mokas S, Larivière R, Lamalice L, Gobeil S, Cornfield DN, Agharazii M, Richard DE. Hypoxia-inducible factor-1 plays a role in phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification. *Kidney Int.* 2016 Sep;90(3):598-609. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.05.020>

61. Flamme I, Ellinghaus P, Urrego D, Krüger T. FGF23 expression in rodents is directly induced via erythropoietin after inhibition of hypoxia inducible factor proline hydroxylase. *PLoS One*. 2017 Oct 26;12(10):e0186979. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186979>
62. Chen N, Hao C, Peng X, Lin H, Yin A, Hao L, Tao Y, Liang X, Liu Z, Xing C, Chen J, Luo L, Zuo L, Liao Y, Liu BC, Leong R, Wang C, Liu C, Neff T, Szczech L, Yu KP. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 12;381(11):1001-1010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813599>
63. Chen N, Hao C, Liu BC, Lin H, Wang C, Xing C, Liang X, Jiang G, Liu Z, Li X, Zuo L, Luo L, Wang J, Zhao MH, Liu Z, Cai GY, Hao L, Leong R, Wang C, Liu C, Neff T, Szczech L, Yu KP. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 12; 381(11):1011-1022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901713>
64. Barratt J, Sulowicz W, Schömig M, Esposito C, Reusch M, Young J, Csiky B. Efficacy and Cardiovascular Safety of Roxadustat in Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: Pooled Analysis of Four Phase 3 Studies. *Adv Ther*. 2021 Oct;38(10):5345-5360. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01903-7>
65. Provenzano R, Szczech L, Leong R, Saikali KG, Zhong M, Lee TT, Little DJ, Houser MT, Frison L, Houghton J, Neff TB. Efficacy and Cardiovascular Safety of Roxadustat for Treatment of Anemia in Patients with Non-Dialysis-Dependent CKD: Pooled Results of Three Randomized Clinical Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Aug;16(8):1190-1200. <https://doi.org/10.2215/CJN.16191020>
66. Barratt J, Andric B, Tataradze A, Schömig M, Reusch M, Valluri U, Mariat C. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Aug 27;36(9):1616-1628. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab191>
67. Fishbane S, Pollock CA, El-Shahawy M, Escudero ET, Rastogi A, Van BP, Frison L, Houser M, Pola M, Little DJ, Guzman N, Pergola PE. Roxadustat Versus Epoetin Alfa for Treating Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis: Results from the Randomized Phase 3 ROCKIES Study. *J Am Soc Nephrol*. 2022 Apr;33(4):850-866. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020111638>
68. Singh AK, Carroll K, Perkovic V, Solomon S, Jha V, Johansen KL, Lopes RD, Macdougall IC, Obrador GT, Waikar SS, Wanner C, Wheeler DC, Więcek A, Blackorby A, Cizman B, Cobitz AR, Davies R, Dole J, Kler L, Meadowcroft AM, Zhu X, McMurray JJV; ASCEND-D Study Group. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med*. 2021 Dec 16; 385(25):2325-2335. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113379>
69. Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, Solomon S, Jha V, Johansen KL, Lopes RD, Macdougall IC, Obrador GT, Waikar SS, Wanner C, Wheeler DC, Więcek A, Blackorby A, Cizman B, Cobitz AR, Davies R, DiMino TL, Kler L, Meadowcroft AM, Taft L, Perkovic V; ASCEND-ND Study Group. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Not Undergoing Dialysis. *N Engl J Med*. 2021 Dec 16; 385(25):2313-2324. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113380>
70. Fatima K, Ahmed W, Fatimi AS, Mahmud O, Mahar MU, Ali A, Aamir SR, Nasim MT, Islam MB, Maniya MT, Azim D, Marsia S, Almas T. Evaluating the safety and efficacy of daprodustat for anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022 Dec; 78(12):1867-1875. <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03395-y>
71. Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, Agarwal R, Arnold S, Bako G, Block GA, Burke S, Castillo FP, Jardine AG, Khawaja Z, Koury MJ, Lewis EF, Lin T, Luo W, Maroni BJ, Matsushita K, McCullough PA, Parfrey PS, Roy-Chaudhury P, Sarnak MJ, Sharma A, Spinowitz B, Tseng C, Tumlin J, Vargo DL, Walters KA, Winkelmayr WC, Wittes J, Eckardt KU; PRO2TECT Study Group. Vadadustat in Patients with Anemia and Non-Dialysis-Dependent CKD. *N Engl J Med*. 2021 Apr 29; 384(17):1589-1600. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035938>
72. Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, Awad A, Block GA, Bacci MR, Farag YMK, Fishbane S, Hubert H, Jardine A, Khawaja Z, Koury MJ, Maroni BJ, Matsushita K, McCullough PA, Lewis EF, Luo W, Parfrey PS, Pergola P, Sarnak MJ, Spinowitz B, Tumlin J, Vargo DL, Walters KA, Winkelmayr WC, Wittes J, Zwiech R, Chertow GM. Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med*. 2021 Apr 29; 384(17):1601-1612. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025956>
73. Xiong L, Zhang H, Guo Y, Song Y, Tao Y. Efficacy and Safety of Vadadustat for Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 18; 12:795214. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.795214>
74. Macdougall IC, Akizawa T, Berns JS, Bernhardt T, Krueger T. Effects of Molidustat in the Treatment of Anemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Jan 7; 14(1):28-39. <https://doi.org/10.2215/CJN.02510218>
75. Akizawa T, Yamada T, Nobori K, Matsuda Y, Hayashi Y, Hayasaki T, Yamamoto H. Molidustat for Japanese Patients With Renal Anemia Receiving Dialysis. *Kidney Int Rep*. 2021 Jul 23; 6(10):2604-2616. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.07.015>

76. Gang S, Khetan P, Varade D, Chinta VR, Mavani S, Gupta U, Reddy SVK, Rajanna S, Jeloka T, Ruhela V, Kansagra K, Kanani P, Bhatt J, Zala K; Study Investigator Group. Desidustat in Anemia due to Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: A Phase 3 Study (DREAM-D). *Am J Nephrol.* 2022; 53(5):343-351. <https://doi.org/10.1159/000523949>
77. Agrawal D, Varade D, Shah H, Nazar A, Krishnan J, Shukla V, Ramakrishna C, Bandara Galahitiyawa MC, Mavani SB, Rajanna S, Jikki P, De Silva S, Ruhela V, Koradia P, Kansagra K, Kanani P, Sharma N, Zala K, Parmar D; Study Investigator Group. Desidustat in Anemia due to Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: A Phase 3 Study (DREAM-ND). *Am J Nephrol.* 2022; 53(5):352-360. <https://doi.org/10.1159/000523961>
78. Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, Koretomo R, Maeda K, Miyazawa Y, Hirakata H. A Phase 3 Study of Enarodustat in Anemic Patients with CKD not Requiring Dialysis: The SYMPHONY ND Study. *Kidney Int Rep.* 2021 May 12; 6(7):1840-1849. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.04.037>
79. Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, Koretomo R, Maeda K, Miyazawa Y, Hirakata H. A Phase 3 Study of Enarodustat (JTZ-951) in Japanese Hemodialysis Patients for Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease: SYMPHONY HD Study. *Kidney Dis (Basel).* 2021 Jul 5; 7(6):494-502. <https://doi.org/10.1159/000517053>
80. Fujikawa R, Nagao Y, Fujioka M, Akizawa T. Treatment of anemia associated with chronic kidney disease with the HIF prolyl hydroxylase inhibitor enarodustat: A review of the evidence. *Ther Apher Dial.* 2022 Aug; 26(4):679-693. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13820>
81. Provenzano R, Tumlin J, Zabaneh R, Chou J, Hemmerich S, Neff TB, Yu KP. 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 Clin Pharmacol.* 2020 Nov; 60(11):1432-1440. <https://doi.org/10.1002/jcph.1648>
82. Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, Kshirsagar AV, Levin A, Locatelli F, Małyszko J, Swinkels DW, Tarrng DC, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayr WC, Drüeke TB; Conference Participants. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2021 Jun;99(6):1280-1295
83. aichoudhury R, Spinowitz BS. Treatment of anemia in difficult-to-manage patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl (2011).* 2021 Apr;11(1):26-34. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2020.12.006>
84. Haase VH. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl (2011).* 2021 Apr;11(1):8-25. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2020.12.002>
85. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne).* 2021 Mar 26;8:642296. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.642296>