Let op: Deze richtlijn is geldig op de datum van afdruk. Raadpleeg steeds de meest recente versie via het officiële platform op de NfN website

PDF gemaakt op: 05-11-26 17:29
Inititatiefnemer: NFN
Autorisatiedatum: 2023-04-18
Geautoriseerd door:

Richtlijninformatie

Verantwoording

Onderwerp

Deze position statement bevat aanbevelingen van algemene aard op basis van de huidige inzichten, die in dit nieuwe veld op korte termijn kunnen veranderen.

Het is verder mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of dit advies in de praktijk toepasbaar is. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, van dit advies moet worden afgeweken.

Gebaseerd op onder andere onderstaande literatuur:

- Recommendations by the Asian Pacific society of nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors. Nephrology 2021;26:105-118
- Review ‘treatment of anemia in kidney disease: beyond erythropoietin’. Kidney Int Rep 2021; 6:2540-53
- Review ‘Evolving strategies in the treatment of anaemia in chronic kidney disease: the HIF-prolyl hydroxylase inhibitors’. Drugs 2022; 82: 1565-1589

Samenstelling werkgroep

Auteurs:

Dr. H.W. (Henk) van Hamersvelt

Dr. M.F. Eisenga

Verantwoordelijk lid van de Richtlijnencommissie
NFN:

Dr. H.W. van Hamersvelt

Belangenverklaringen

Michele Eisenga heeft presentaties gehouden over HIF-PHIs voor Astellas, heeft plaatsgenomen in de Advisory Board voor GlaxoSmithKline en is betrokken geweest bij de “KDIGO Controversies Conference on Novel Anemia Therapies in CKD” in december 2021.

Samenvatting

Algemeen

Aanbevelingen voor mogelijke toepassing van HIF-PHIs bij chronische nierschade

1. HIF-PHIs kunnen als alternatief beschouwd worden voor ESA in het corrigeren/behouden van adequaat hemoglobine niveau in de behandeling van renale anemie.
2. HIF-PHIs kunnen specifiek overwogen worden bij patiënten waarbij de voordelen van orale toediening groter lijken dan de mogelijke nadelen van deze nieuwe middelen.
3. HIF-PHIs kunnen specifiek overwogen worden bij ESA resistentie waarbij ondanks hoge dosis ESA het streef Hb niet bereikt kan worden en verdere verhoging van ESA dosis niet mogelijk of gewenst is zoals bij een deel van de patiënten met ernstige chronische inflammatie.
4. HIF-PHIs hebben geen vaste plaats bij dialysepatiënten die momenteel stabiel zijn onder ESA behandeling. Verder is bij hemodialyse patiënten het voordeel van orale toediening van HIF-PHIs niet van toepassing. Mogelijke indicaties bij dialysepatiënten:
    a. Bewezen of mogelijke ESA geïnduceerde Pure Red Cell Aplasia (PRCA).
    b. ESA resistentie, vooral als lage tot middelmatig hoge dosis HIF-PHIs effectief zijn.
5. HIF-PHIs dienen terughoudend toegepast te worden gezien theoretische risico’s en/of (grotendeels) ontbreken van onderzoeksgegevens bij patiënten met chronische nierschade:
    a. Jonger dan 18 jaar.
    b. Adult polycystic kidney disease (ADPKD).
    c. Proliferatieve retinopathie of oogziekten die behandeld worden met VEGF remmers.
    d. Pulmonale hypertensie.
    e. Niertransplantatie of andere reden voor zeer langdurig gebruik van immuunsuppressie gezien de mogelijk verhoogde kans op infecties en maligniteit(en) bij HIF-PHIs en hun mogelijke interactie met immuunsuppressiva.
6. HIF-PHIs zijn (relatief) gecontra-indiceerd bij patiënten met chronische nierschade:
    a. Acuut coronair syndroom, CVA, epileptisch insult of trombotisch event in voorafgaande 12 weken.
    b. Actieve of recente maligniteit of sterk (genetisch bepaald) verhoogd risico op maligniteit zoals Von Hippel Lindau.
    c. Epilepsie onvoldoende onder controle met anti-epileptica.
    d. Fors verhoogd risico op trombose of recidiverende trombose bij patiënten die niet goed ingesteld kunnen worden op vitamine K antagonisten (en niet omgezet kunnen worden naar een DOAC).

Voorzorgen bij behandeling met HIF-PHIs:

1. Bij ESA naïeve patiënten adequate correctie van ijzerdeficiëntie vóór start HIF-PHIs met streef ferritine >100 µg/l en ijzersaturatie >20%.
2. Stijging van Hb na start en streef Hb tijdens behandeling overeenkomstig adviezen voor behandeling met ESA in de anemie richtlijn.
3. Verlaag laagdrempelig dosering van statine bij klachten ivm forse verhoging van AUC van meeste statines.
4. Vermijd gelijktijdige toediening met fosfaatbinders ivm chelaatvorming met multivalente kationen.
5. Regelmatige monitoring van serum kalium.
6. Regelmatige monitoring van leverintegraal vm kleine kans op leverschade,
7. Regelmatige controle van bloeddruk.
8. Monitoring van cystegroei bij patiënten met ADPKD.
9. Bij niertransplantatie patiënten extra monitoring van spiegels van immuunsuppressiva bij start HIF-PHIs
10. Laagdrempelig echocardiogram bij onverwachte verandering in cardiale functie
11. Laagdrempelig oogheelkundig onderzoek bij onverwachte visusstoornissen

- Onderbouwing

Orale Hypoxie-Induceerbare Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitoren (HIF-PHIs) zoals roxadustat, vadadustat en daprodustat remmen reversibel de afbraak van HIF. Deze stabilisatie van HIF leidt tot verhoging van endogene epoëtine (EPO) productie door stimulatie van transcriptie van het erythropoëtine gen in de nieren maar ook in de lever zodat EPO productie ook verhoogd wordt in anefrische patiënten (Bernhardt 2010). Op basis van hun werkingsmechanisme kunnen bij HIF-PHIs veel stabielere en meer fysiologische EPO spiegels verwacht worden dan bij exogene Erythropoiese Stimulerende Agentia (ESA). Anderzijds hebben HIF-PHIs niet alleen effect op genen voor endogene EPO productie, maar ook op vele andere hypoxie-gevoelige genen betrokken bij ijzeropname en -transport, angiogenese, anaerobe glycolyse, mitochondriale functie, immuniteit, celgroei en -overleving.

In meerdere onderzoeken is aangetoond dat HIF-PHIs even effectief (non-inferieur) zijn als ESA in het verhogen en stabiliseren van het Hb in zowel dialysepatiënten als patiënten met CKD stadium 3-5 zonder dialyse. Alhoewel er slechts een klein aantal peritoneaal dialyse patiënten in de verrichte grote RCTs geïncludeerd zijn, lijken de HIF-PHIs even effectief in deze groep patiënten (Locatelli 2022). Aangezien HIF-PHIs oraal toegediend worden lijkt het grootste voordeel qua toedieningsvorm voor de individuele patiënt te bereiken bij patiënten die nog niet dialyseren of met peritoneaal dialyse behandeld worden. Qua veiligheid is er in de meeste grote trials een vergelijkbaar cardiovasculaire risico (MACE) gevonden van HIF-PHIs t.o.v. ESA. Dit was echter niet overal het geval waarbij onder andere vadadustat (PRO_2TECT studie) inferieur was aan ESA qua cardiovasculaire veiligheid bij niet-dialyse patiënten. Kanttekening hierbij is dat dit gevonden werd in de subpopulatie waarbij een hogere hemoglobine streefwaarde gehanteerd werd. Patiënten mochten overigens niet deelnemen aan de grote verrichtte onderzoeken als zij in de voorafgaande 12 weken een acuut coronair syndroom, CVA, epileptische insult of trombotisch event hadden doorgemaakt.

Opvallend genoeg zijn meerdere HIF-PHIs al enkele jaren goedgekeurd in Japan, waar veel minder cardiovasculaire events optreden bij patiënten met CKD en dialyse waardoor het in Japan veel moeilijker te bewijzen is dat HIF-PHIs qua optreden van MACE non-inferieur of zelfs superieur zijn ten opzichte van ESA. In tegenstelling tot de FDA in de USA heeft de EMA roxadustat in Europa wel goedgekeurd en heeft het Zorginstituut deze beslissing in Nederland gevolgd.

Op basis van hun werkingsmechanisme zouden HIF-PHIs het grote voordeel hebben dat zij ijzeropname en -transport positief beïnvloeden en het hepcidin verlagen. Hierdoor zou men ook verwachten dat HIF-PHIs effectiever zijn dan ESA bij patiënten met inflammatie en ESA resistentie. In de meerderheid van de grote verrichtte studies in niet-dialyse afhankelijke patiënten werd een verlagend effect van HIF-PHIs op hepcidin geconstateerd en positief effect op andere ijzerparameters, maar dit effect was slechts bij ongeveer de helft van de studies met dialyse patiënten aanwezig (Li 2021, Locatelli 2022). Qua effect op verlagen van het ijzergebruik en -dosis zijn de resultaten tot op heden ook niet eenduidig, waarbij alleen in geval van roxadustat in vergelijking met ESA een verlaagd parenteraal ijzergebruik geconstateerd werd bij hemodialyse patiënten in meerderheid van de studies (onder andere Charytran 2021). Voordat hier echter gevolgen aan verbonden kunnen worden, dienen er extra onderzoeken te komen specifiek gericht op ijzerhomeostase en -behoefte, en zijn er head-to-head vergelijkingen tussen HIF-PHIs en ESA nodig.

Gezien hun effect op hepcidin lijkt het vooral interessant om HIF-PHIs in te zetten bij patiënten met ESA resistentie door inflammatie. Verscheidene onderzoeken hebben laten zien dat bij patiënten met hogere CRP waarden dan normaal die gerandomiseerd waren naar HIF-PHIs geen dosisverhogingen

nodig waren i.t.t. patiënten gerandomiseerd naar ESA. In eerdere fase 2 studies werd ook gevonden dat hogere CRP waarden dan normaal significant verbonden waren met hogere dosis ESA, maar dat dit niet meer het geval was na switch naar roxadustat. Tot op heden zijn er helaas geen goede (vergelijkende) studies gedaan bij patiënten met meer uitgesproken vormen van chronische inflammatie zoals reuma en ook niet naar effecten van HIF-PHIs t.o.v. ESA op andere relevante functionele eindpunten voor patiënten waaronder QoL, functionele status, en moeheid.

HIF verhoogt niet alleen de endogene EPO productie maar heeft theoretisch effect op meer dan 4000 target genen waaronder VEGF, Insuline Like Growth Factor 2 en glycolytische enzymen (Wish 2021). Theoretisch gezien zouden de mogelijke nonerythropoiëtische effecten van HIF-PHIs kunnen leiden tot acceleratie van cystegroei in patiënten met ADPKD, die derhalve bij de meeste trials uitgesloten zijn (Locatelli 2022) en ongunstig kunnen zijn voor patiënten met (verhoogde kans op) maligniteit. In de oncologie is de HIF antagonist belzutifan zelfs geregistreerd voor gebruik bij renaal cel carcinoom en tumoren bij von Hippel-Lindau syndroom (Visweswaran 2022). Tot op heden suggereren alle preklinische studies en de meeste verrichte klinische trials geen verhoogd risico op kanker (progressie). De enige studie die aanvankelijk een signaal rapporteerde was de ASCEND-ND studie (daprodustat) waarbij in de originele paper een licht verhoogde incidentie van

rapporteerde was de ASCEND-ND studie (daprodustat) waarbij in de originele paper een licht verhoogde incidentie van kanker-gerelateerde sterfte en tumorprogressie t.o.v. ESA werd beschreven. In een post-hoc analyse in datzelfde artikel en in andere post-hoc analyses bleek dit echter niet het geval en gerelateerd aan de dosering frequentie. Uiteraard dient hierbij opgemerkt te worden dat van alle studies die tot op heden verricht zijn de follow-up periode te kort is om betrouwbaar een verhoogd risico op kanker uit te sluiten en zullen patiënten met actieve maligniteit uitgesloten zijn van deze onderzoeken. Er loopt momenteel wel een onderzoek met roxadustat bij patiënten met laag-risico myelodysplastisch syndroom, die in fase 2 studie geen verhoogd risico op progressie tot acute myeloïde leukemie liet zien (Henry 2022).

Verder zouden HIF-PHIs verergering van pulmonale hypertensie kunnen geven door versterking van vasoconstrictieve reactie op hypoxie (tot op heden niet naar voren gekomen uit studies) en progressie van (diabetische) retinopathie en andere oogziekten zoals maculadegeneratie door toename van angiogenese als gevolg van verhoging van VEGF door HIF-PHIs (tot op heden zijn de studies geruststellend).

Wel dient te worden opgemerkt dat HIF-PHI een verhoogd risico op trombose kunnen geven. In een recente meta-analyse werd geconcludeerd dat het risico 31% hoger is voor HIF-PHI dan bij ESA (Chen 2021). Het verhoogde risico op diep-veneuze trombose en trombosering van shunt is ook een belangrijke reden dat de FDA roxadustat niet toegelaten heeft tot de Amerikaanse markt, waarbij ESA reeds al verhoogd risico op trombose geeft. De FDA heeft daar wel bij laten opmerken dat het tromboserisico verbonden is aan grote schommelingen in de hemoglobine waarden.

Het is nog onduidelijk of HIF-PHIs het infectierisico verhogen en wat hun effect is op de immuunrespons (Locatelli 2022). Waarschijnlijk hiermee samenhangend zijn niertransplantatie patiënten tot nu toe uitgesloten van alle grote klinische RCTs en zijn er alleen zeer beperkte gegevens beschikbaar uit een case serie van 21 niertransplantatie patiënten met niertransplantaat, waarbij Hb respons op roxadustat in ESA-resistente patiënten met 73% even goed was als in de overige transplantatie patiënten (Li 2021). Bij deze patiënten dient ook rekening te worden gehouden met mogelijke interactie met absorptie en/of metabolisme van de gebruikte immuunsuppressiva. Inmiddels lopen er wel onderzoeken met HIF-PHIs in deze groep patiënten.

Al met al is het duidelijk dat voor alle hierboven genoemde punten, grote lange termijn studies en postmarketing surveillance noodzakelijk zijn om hier meer duidelijkheid over te verkrijgen.

In de verrichte onderzoeken bleken HIF-PHIs verder een licht verhoogd risico te geven op kaliumstijging en verstoring van leverenzymen, zodat monitoring hiervan noodzakelijk is.

Een eerst aanzet tot revisie van de KDIGO anemie richtlijn is gemaakt in december 2021 tijdens een “KDIGO controversies conference on novel anemia therapies in CKD”. Het zal echter naar verwachting nog minimaal 1 à 2 jaar duren totdat de KDIGO anemie richtlijn gereviseerd is zodat de NFN de huidige position statement heeft opgesteld om nefrologische behandelaren handvatten te bieden voor de toepassing van deze nieuwe orale alternatieven voor ESA. Hiervoor zijn onder andere de “key recommendations of the Asian-Pacific Society of Nephrology” (tabel 3 in artikel van Yap 2020) gebruikt. Gezien mogelijk nieuwe ontwikkelingen in dit veld zal deze position statement zo nodig aangepast moeten worden.

Referenties

1. Akizawa T , Iwasaki M , Otsuka T et al. Phase 3 Study of Roxadustat to Treat Anemia in Non–Dialysis-Dependant CKD. Kidney Int Rep 2021;6:1810–1828
2. Barratt J, Andric B, Tataradze A et al. 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;36:1616-1628
3. Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, et al. Inhibition of Prolyl Hydroxylases Increases Erythropoietin Production in ESRD. J Am Soc Nephrol 2010;21:2151–2156
4. Charytran C, Manllo-Karim R, Martin ER et al. A Randomized Trial of Roxadustat in Anemia of Kidney Failure: SIERRAS Study. Kidney Int Rep 2021;6:1829–1839
5. Chen H, Cheng Q, Wang J et al. Long-term efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in anaemia of chronic kidney disease: a meta-analysis including 13,146 patients. J Clin Pharm Ther 2021;46:999–1009
6. Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK et al. Vadadustat in Patients with Anemia and Non–Dialysis-Dependent CKD. NEJM 2021
7. Henry DH, Glaspy J, Harrup R et al. Roxadustat for the treatment of anemia in patients with lower-risk myelodysplastic

syndrome: Open-label, dose selection, lead-in stage of a phase 3 study. Am J Hematol 2022;97:174–84.
8. Li J, Xie QH, You L et al. Efects of hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors on iron regulation in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anemia: a systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res 2021;163:105256
9. Li J, Ma K, Wang L et al. Efficacy and safety of roxadustat in the treatment of renal allograft anemia patients: a case series. Ann Palliat Med. 2021;10:11859–67.
10. Locatelli F, Minutolo R, De Nicola L, and Del Vecchio L. Evolving Strategies in the Treatment of Anaemia in Chronic Kidney Disease: The HIF-Prolyl Hydroxylase Inhibitors. Drugs 2022;82:1565–1589.
11. Singh AK, Caroll K, McMurray JJV et al. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Not Undergoing Dialysis. NEJM 2021:385:2313-24
12. Visweswaran V, Pavithran K. Belzutifan: a narrative drug review. Curr Drug Res Rev. 2022;14:88-95
13. Wish JB. Treatment of anemia in kidney disease: beyond erythropoietin. Kidney Int Rep 2021; 6:2540-53
14. Yap DYH, McMahon LP, Hao C et al. Recommendations by the Asian Pacific society of nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors. Nephrology 2021;26:105-118

Bijlagen