



# Anemia na Doença Renal Crônica

Bruno Rodrigues

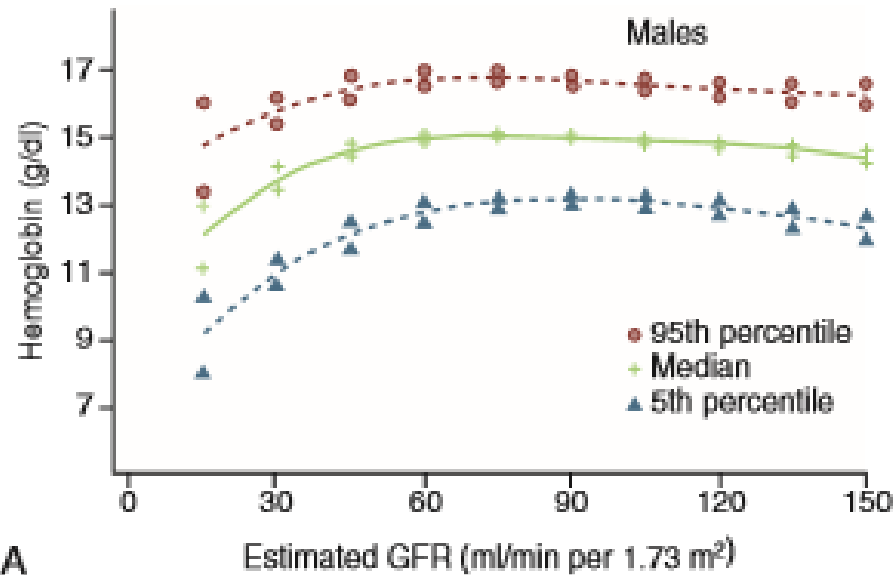
Serviço Nefrologia, Hospital Fernando Fonseca, EPE

# Motivo da escolha do tema

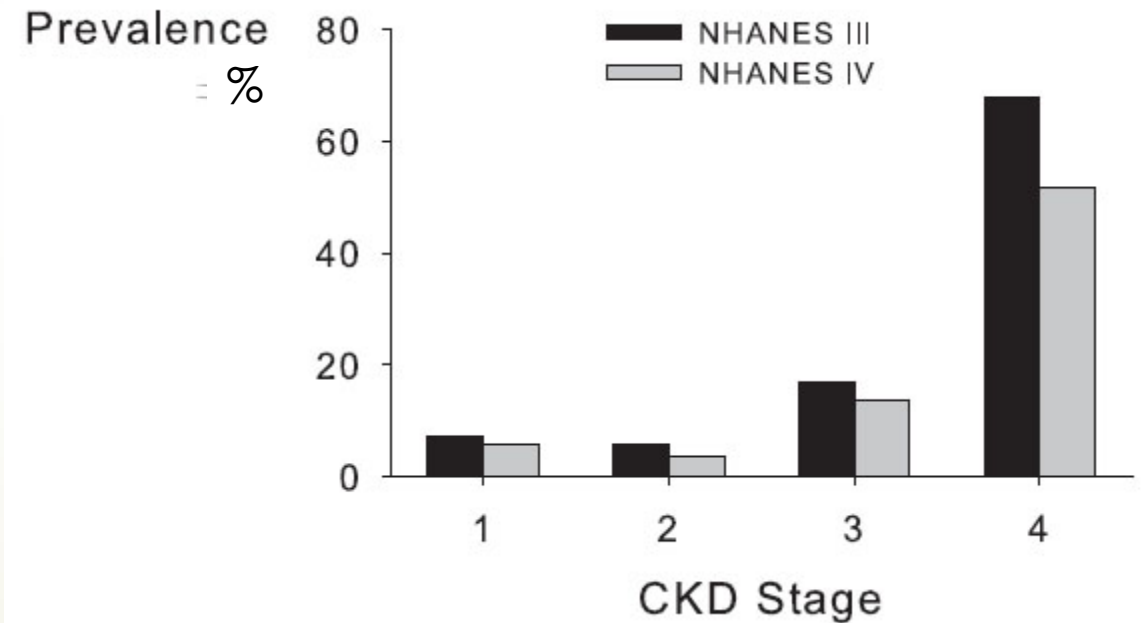
- ▶ Anemia é uma **complicação frequente da DRC**
- ▶ Contribui para a redução da **qualidade de vida** dos doentes
- ▶ Encontra-se relacionada com “**outcomes**” **clínicos adversos** (pe. CV)
  
- ▶ Antes da era da rHuEPO ou epoetina – doentes expostos a **elevado número de transfusões** – Sobrecarga de ferro, exposição a infecções, sensibilização HLA.
- ▶ Advento da epoetina nos anos 80’, permitiu a correcção da anemia, porém a **estratégia óptima de tratamento** ainda não se encontra estabelecida
  
- ▶ São frequentes os **pedidos de observação em consulta interna e externa** por anemia em doentes com DRC.

# Epidemiologia

## Relationship Between Hb and eGFR

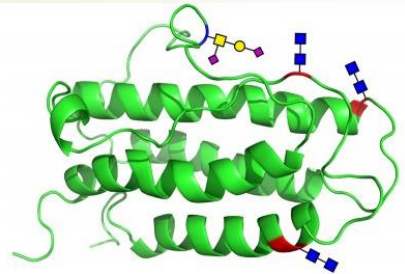
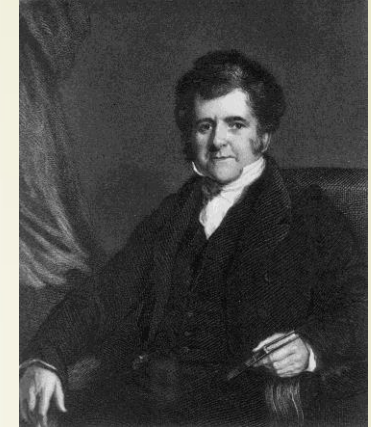


- Aumento progressivo da incidência e gravidade da anemia, com o declínio da TFG.



# Perspectiva Histórica

- ▶ **1836** - Richard Bright – Identifica a anemia como uma complicação de DRC.
  - ▶ Pai da Nefrologia
  - ▶ Doença de Bright



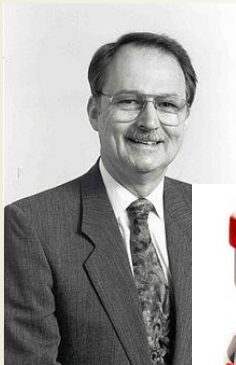
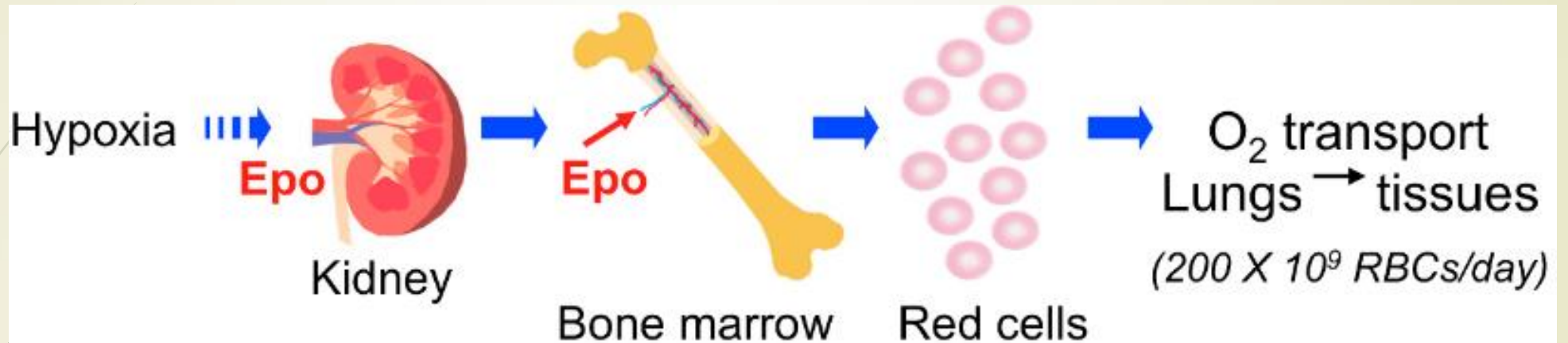
- ▶ **1977** – Miyake – identifica e purifica a eritropetina.

## **Purification of Human Erythropoietin\***

(Received for publication, January 24, 1977, and in revised form, April 11, 1977)

**TAKAJI MIYAKE,‡ CHARLES K.-H. KUNG, AND EUGENE GOLDWASSER**

# Perspectiva Histórica



## ➤ Anos 80 – Dr. Eschbach

- Liderou ensaio clínico da Epogen (Epoetina alfa)
- Em 1987 – comprovaram eficácia Epogen na correcção anemia
- Em 1989 – FDA aprovou o seu uso

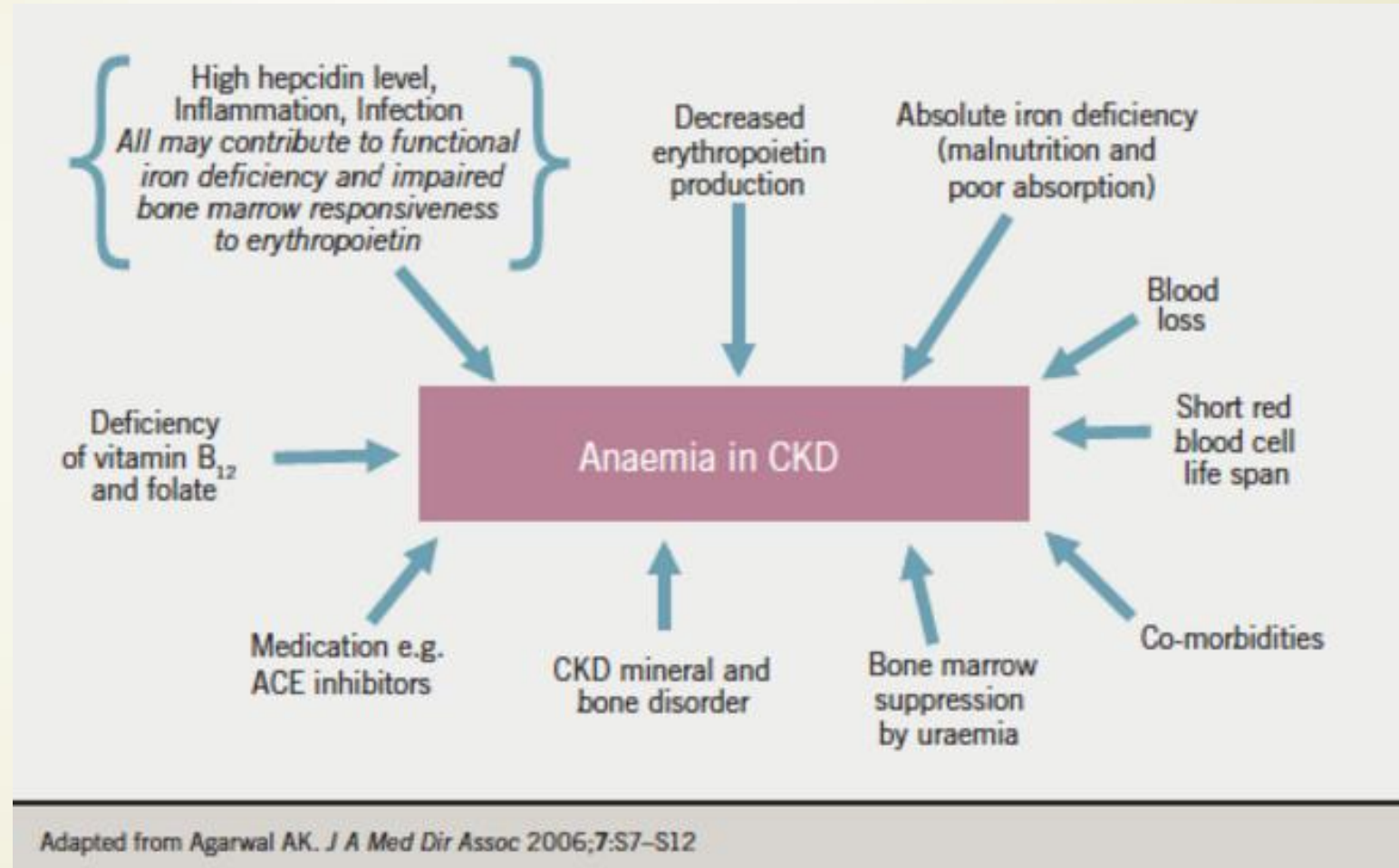




# Anemia da DRC

- ▶ Anemia **normocítica, normocrômica**
- ▶ Sem outras citopénias
  
- ▶ **Diminuição da produção de eritrócitos** → factor mais importante!
- ▶ **Redução da semi-vida** dos eritrócitos – relacionada com a urémia

# Anemia da DRC




# Diagnóstico

- ▶ **Definição de Anemia da DRC (KDIGO/WHO):**
- ▶ Presença Hb <13g/dL ♂; <12g/dL ♀ – em DRC, **diagnóstico exclusão**.
  - ▶ Excluir ferropenia, deficit ácido fólico, vitamina B12, perdas, fármacos, outras patologias mielosupressoras.
  - ▶ A anemia deverá estar de acordo com **gravidade** da DRC
- ▶ Valores de definição do **diagnóstico** de Anemia DRC ≠ **valores alvo** e indicação para tratamento
- ▶ **Doseamento de Epoetina sérico – sem interesse!** O deficit de EPO é relativo e **não absoluto**; Para um determinado valor de Hb vamos encontrar diversas concentrações de EPO, sem correlação com os valores habituais de EPO no adulto saudável.



# Clínica

- ▶ **Na fase pré-EPO** (início dos anos 80) – valores médios de Hb – entre **6 e 7g/dL**.
- ▶ **Fase rHuEPO** valores médios entre **11 e 12 g/dL**.
- ▶ Correção da anemia permitiu:
  - ▶ Melhorar **sintomas tradicionalmente atribuídos à Urémia**
  - ▶ Melhorar performance **cardiovascular**



**The Patient with early stage CKD is 5 to 10 times more likely to die from a cardiovascular event than progress to ESRD.**

*Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, Collins AJ. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. J Am Soc Nephrol 2005; 16:489-95.*



# Clínica

## Secondary Effects of Anemia Correction on the Cardiovascular System

- Reduction in high cardiac output
- Reduced stroke volume
- Reduced heart rate
- Increase in peripheral vascular resistance
- Reduction in anginal episodes
- Reduction in myocardial ischemia
- Regression of left ventricular hypertrophy
- Stabilization of left ventricular dilation
- Increase in whole blood viscosity

## Other Secondary Effects of Anemia Correction

- Reduced blood transfusions
- Increased quality of life
- Increased exercise capacity
- Improved cognitive function
- Improved sleep patterns
- Improved immune function
- Improved muscle function
- Improved depression
- Improved nutrition
- Improved platelet function
- (Hypertension)
- (Vascular access thrombosis)

## Clinical Benefit of Anemia Correction: CHF and CKD

Patients With CHF and Anemia (n = 126, 91% CKD)

Parameter	Before	After
Hgb (g/dL)	10.3	13.1
Serum creatinine (g/dL)	2.4	2.3
$\Delta$ GFR (mL/min/mo)	-0.95	0.27
NYHA class (0-4)	3.8	2.7
Fatigue/SOB index (0-10)	8.9	2.7
Hospitalizations	3.7	0.2
Systolic BP (mm Hg)	132	131
Diastolic BP (mm Hg)	75	76

NYHA class = New York Heart Association classification;

SOB = shortness of breath.

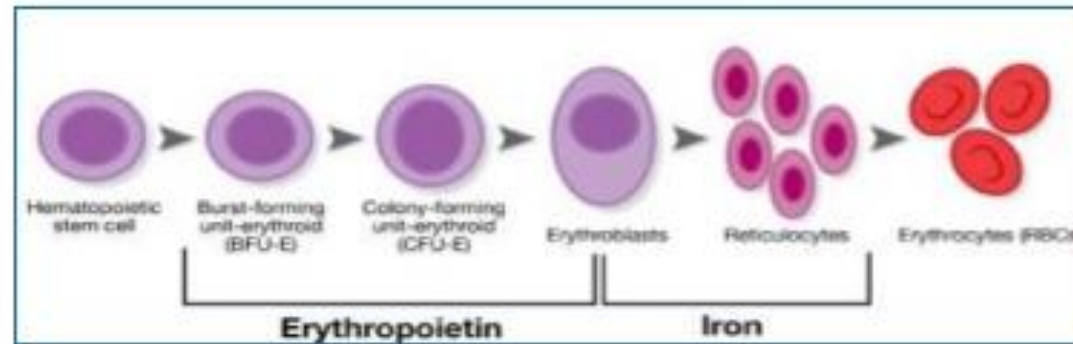
Silverberg et al. *Perit Dial Int.* 2001;21(suppl 3):S236-S240.

# Tratar os doentes, mas como?

## Relationship between EPO and Iron

- Erythropoiesis involves the close association between iron and erythropoietin.
- If erythropoietin is the vehicle that drives erythropoiesis, then iron is the fuel needed for production of new red blood cells.
- In the optimal presence of both, red cell production occurs briskly and efficiently. If one component is absent (e.g., iron), anemia develops.

**Eritropoetina**



**Ferro**

Role of erythropoietin and iron in erythropoiesis

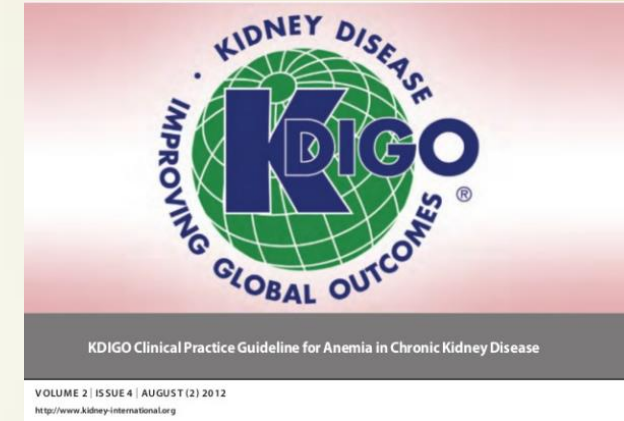
# Tratar os doentes, mas como? - Ferro

Ferro – 1ª Linha Tratamento

Optimizar depósitos antes de iniciar EPO

Objectivos:

- Ferritina sérica > 200 ug/L
- Sat. Transferrina > 20%
- Rever terapêutica se > 500ug/L, suspender se > 800 ug/L.



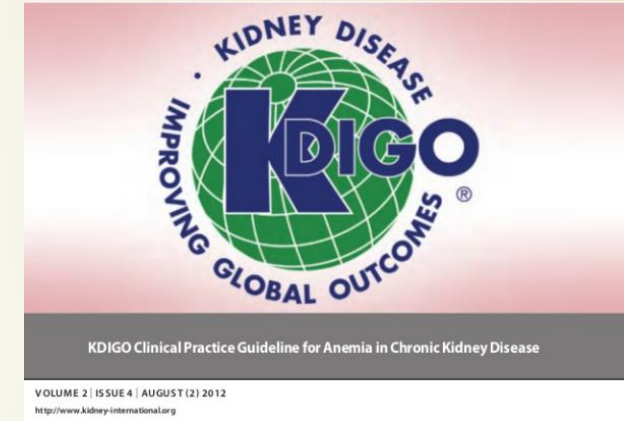
# Tratar os doentes, mas como? - Ferro

**Ferro – Oral vs Endovenoso**

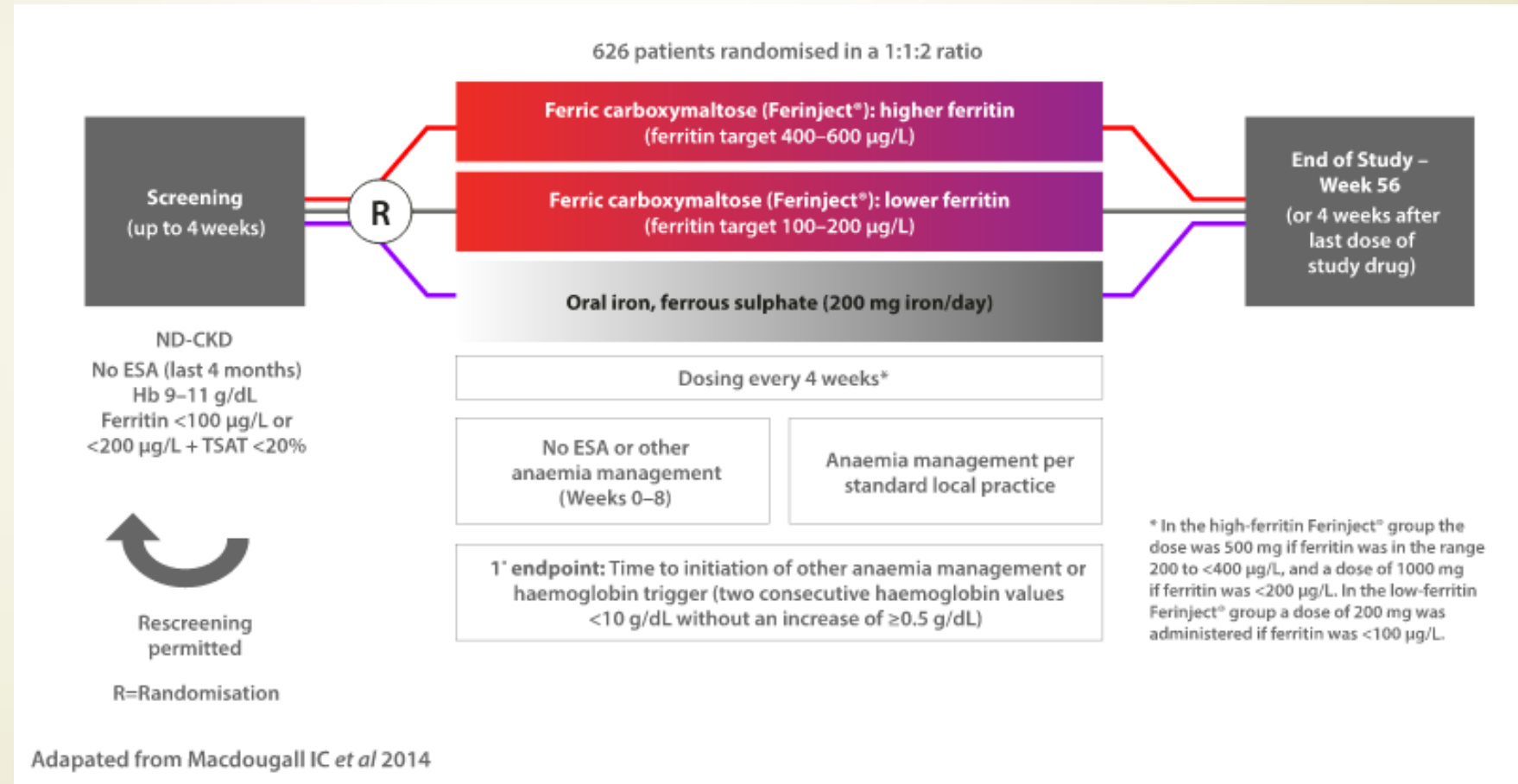
**Oral – menos eficaz**

**Causas:**

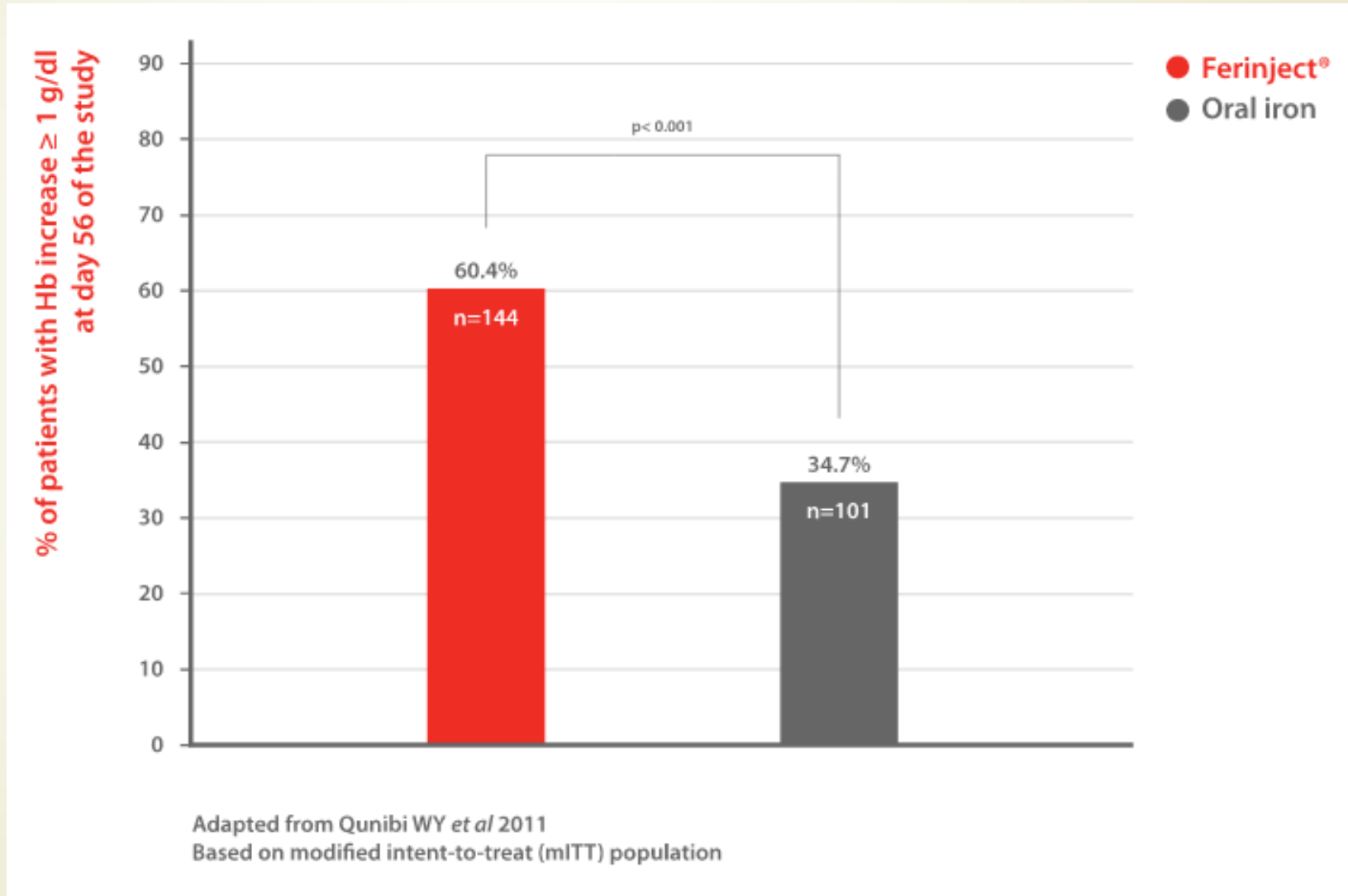
- **Má absorção intestinal**
- **Adesão terapêutica – EA gastrointestinais**



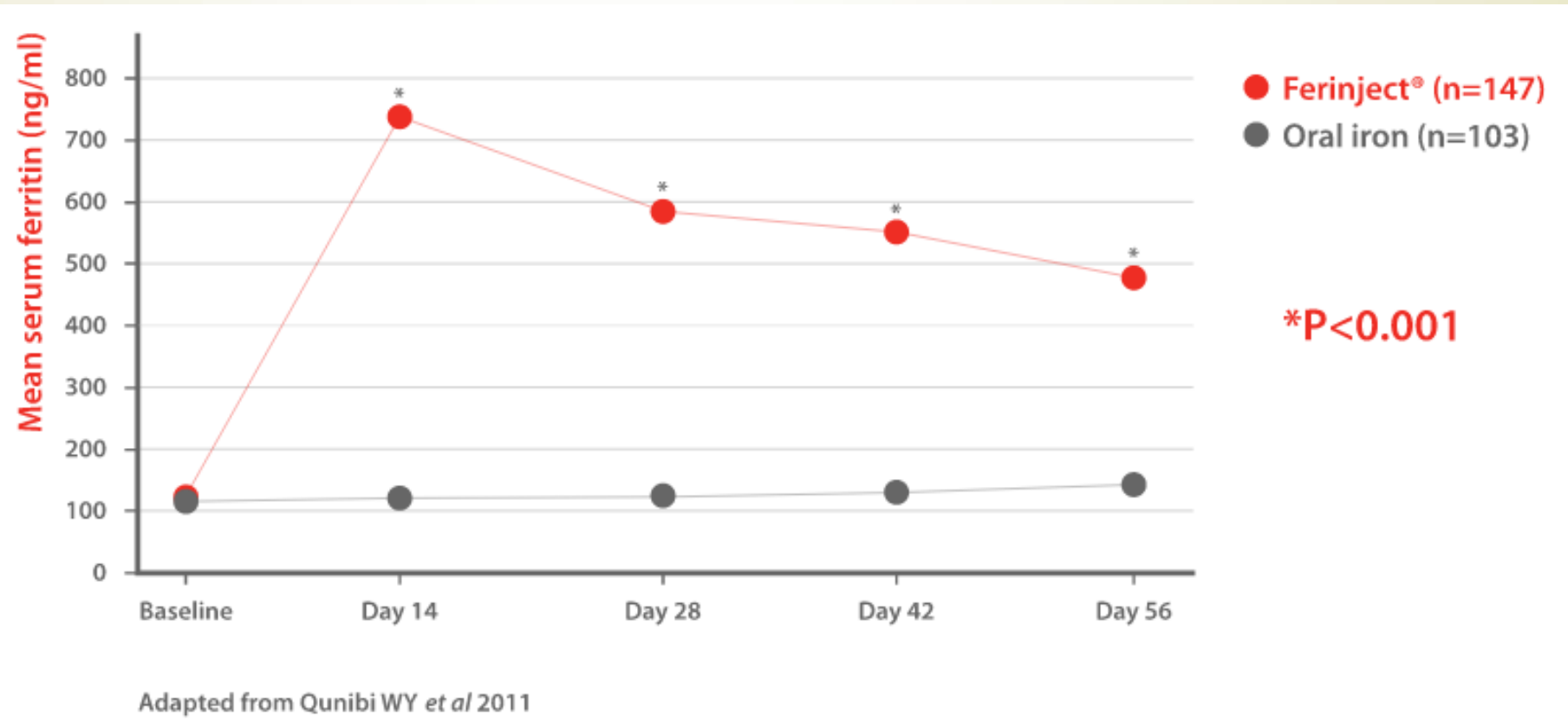
# Tratar os doentes, mas como? - Ferro



# Tratar os doentes, mas como? - Ferro



# Tratar os doentes, mas como? - Ferro



# Tratar os doentes, mas como? - **Ferro**

## DRC estadio 3-5; DP e Tx:

- 1º Ferro oral
- 2ª Ferro EV

## DRC 5d – HD

- Ferro EV no tratamento de HD

## Preocupações Ferro EV:

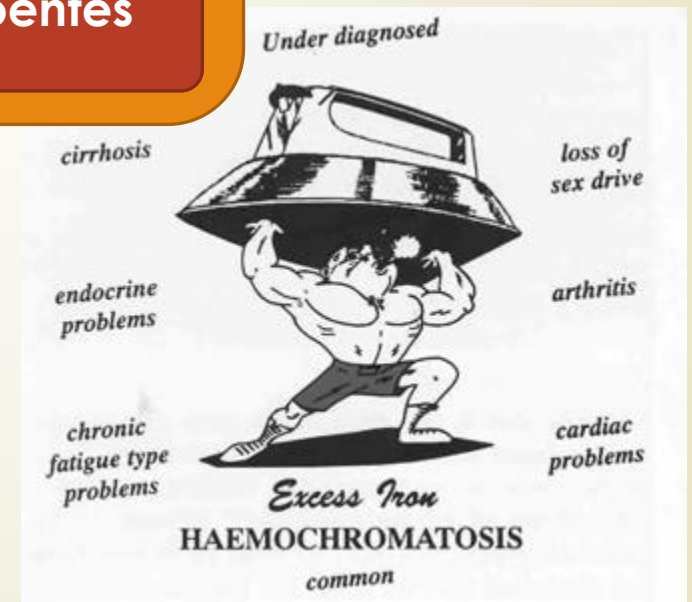
- Reações alérgicas
- Aterosclerose, inflamação e risco CV?
- Hemosiderose secundária
- Inflamação e peroxidação lipídica

# Tratar os doentes, mas como? - Ferro

É mesmo necessário preencher depósitos?  
Sobrecarga de ferro iatrogénica na DRC

RMN DRC 5 na indução da HD e 12 M

Biopsia hepática e mielograma em doentes  
em HD falecidos no HFF



# Tratar os doentes, mas como? - **Ferro**

## Monitorização

### Ferritina

- Marcador mais utilizado
- Parâmetro de fase aguda
- Reflete sobretudo os depósitos

### TSAT

- Melhor indicador de ferro disponível

### Necessidade de novos marcadores?

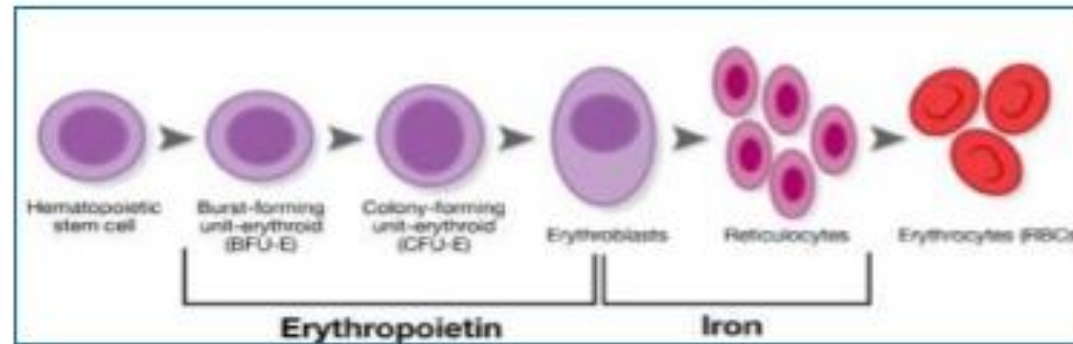
- Conteúdo de Hb dos reticulócitos
- % Reticulócitos hipocrómicos
- Receptores de transferrina solúveis
- Hpcidina

# Tratar os doentes, mas como?

## Relationship between EPO and Iron

- Erythropoiesis involves the close association between iron and erythropoietin.
- If erythropoietin is the vehicle that drives erythropoiesis, then iron is the fuel needed for production of new red blood cells.
- In the optimal presence of both, red cell production occurs briskly and efficiently. If one component is absent (e.g., iron), anemia develops.

**Eritropoetina**



**Ferro**

Role of erythropoietin and iron in erythropoiesis

# Tratar os doentes, mas como? - **Epoetinas**

## **Agentes estimuladores da eritropoiese**

Tal como a EPO endógena a rHuEPO é constituída por 165 aa.

As diferenças entre as várias EPOs são devidas ao **padrão de glicosilação**, que lhes confere **semi-vidas** diferentes.

**Epoetina alfa e EPO beta** – percussoras, diferentes excipientes; EPO alfa – aplasia eritrocitária pura. (Semi-vida 6 a 8 horas)

**Darbepoetina** - 2ª geração; (Semi-vida 26 horas)

**Mircera** – 3ª geração; (Semi-Vida 130 horas)

Podem ser administradas SC ou EV. (Epoetina alfa e beta administração SC redução de 25% da dose necessária, para atingir mesmo valor de Hb, se administradas EV).

# Tratar os doentes, mas como? - Epoetinas

- ▶ **Dose** de EPO inter individual é altamente variável
- ▶ As **doses de EPO** administradas são claramente **supra-fisiológicas**
- ▶ Anemia doença renal misto:
  - ▶ Anemia por deficit de EPO
  - ▶ Anemia por inibidores urémicos da eritropoiese (por identificar, mas dialise melhor a resposta)
  - ▶ Anemia da doença crónica – mediada por citoquinas pro-inflamatórias – Hepsidina

- Erythropoietin Stimulating Agents (ESA)
  - Epoetin alfa
    - Starting dose range is 80-120 units/kg/week
  - Darbepoetin
    - Starting dose is usually 0.45 mcg/kg.week




## Epoetinas – tratamento perfeito?



**Have no fear  
of perfection,  
you'll never  
reach it.**

- Salvador Dali

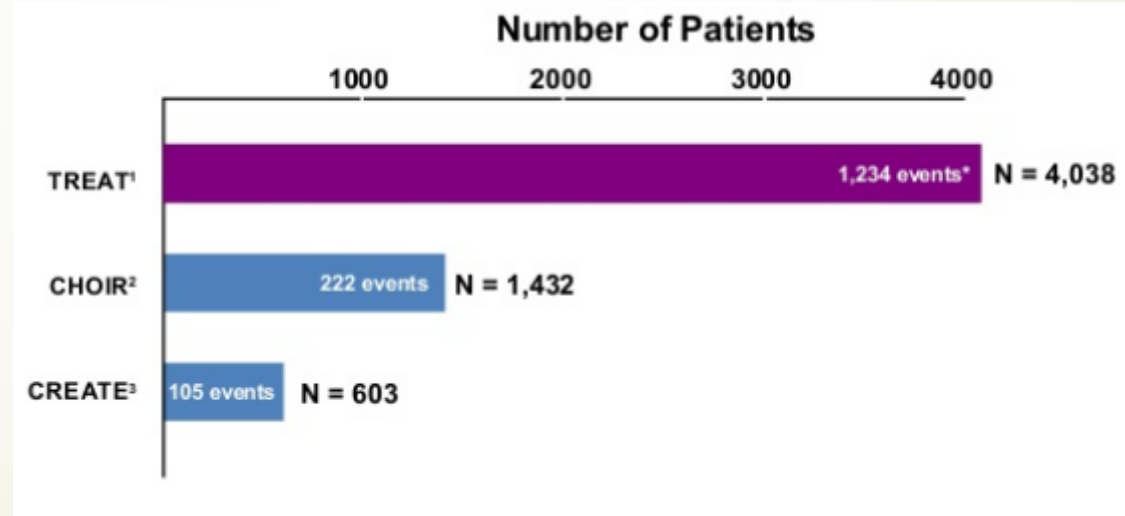


# Tratamento - Epoetinas

- ▶ **Efeitos adversos dos estimuladores da eritropoiese**
  - ▶ **Clássicos:**
    - ▶ Hipertensão
    - ▶ Eventos tromboembólicos
    - ▶ Trombose do acesso vascular
  - ▶ **Questões:**
    - ▶ Trata-se de um efeito do fármaco ou da [Hb]?
    - ▶ Efeito trombogénico vascular e promotor do crescimento tumoral?

# Tratamento - Epoetinas

- ▶ Correção da anemia melhora a qualidade de vida e outcomes clínicos?
- ▶ Qual o objectivo terapêutico?
  - ▶ Normalização do hemograma?
  - ▶ Quanto mais melhor?



# TREAT: Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp® (Darbepoetin alfa) Therapy

## Study Population

- Hb  $\leq$  11 g/dL
- eGFR 20-60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>
- Type 2 DM

*N* = 2000

Design – randomized (1:1), double blind, placebo-controlled

*N* = 2000

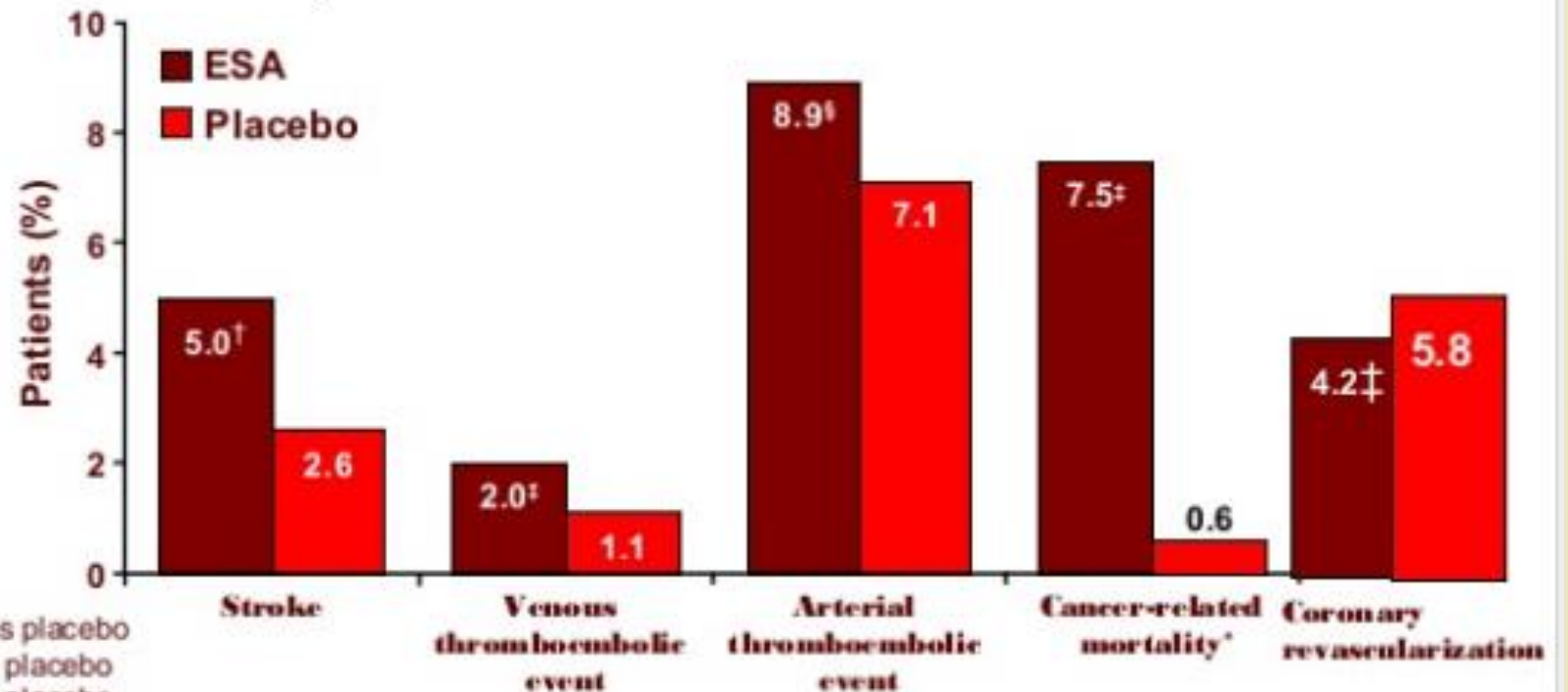
Aranesp®  
(Target Hb 13 g/dL)

Placebo  
(rescue if Hb < 9 g/dL)

*Event-driven: ~1,203 patients with cardiovascular primary endpoint*

# Safety Concerns in the TREAT Study

- Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT)
  - Randomized, placebo-controlled, double-blind trial: 623 sites, 24 countries, 4038 patients (2012 darbepoetin alfa)
  - Primary endpoint: composite outcomes of death or a cardiovascular event and of death or end-stage renal disease



†, p<0.001 versus placebo

‡, p=0.02 versus placebo

§, p=0.04 versus placebo

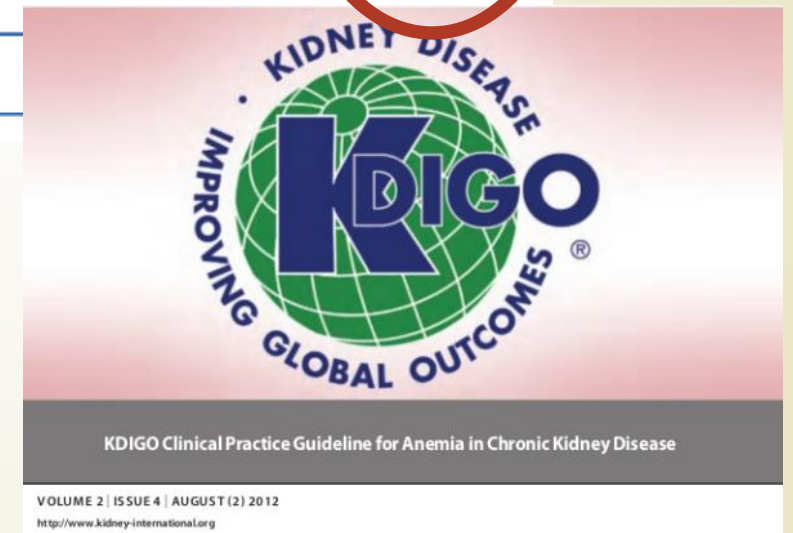
\*Amongst patients with a history of malignancy at baseline

Pfeffer MA et al. *N Engl J Med* 2009;361:2019–2032

# Tratar os doentes, mas como?

	K/DOQI 2000	EBPG 2004	K/DOQI 2006	K/DOQI 2007 Update	<b>KDIGO 2012</b>
General Target	11-12g/dl	>11g/dl	11-13g/dl	11-12g/dl	11.5g/dl
Hb level		<14g/dl	no>13	no>13	no>13
For CVD <sup>a</sup>		11-12g/dl			
For DM <sup>b</sup>		11-12g/dl			

*Diagnóstico (<13)*  
**≠**  
*Indicação para tratamento (<10)*  
**≠**  
*Alvo do tratamento (10-12)*





# Tratamento

## **FDA Black Box Warning**

**Issued 3/9/07**

- Use the lowest dose of ESA that will gradually increase the Hgb concentration to the lowest level sufficient to avoid the need for RBC transfusion.
- ESAs increase the risk for death and serious CV events when administered to target a Hgb > 12 gm/dL.

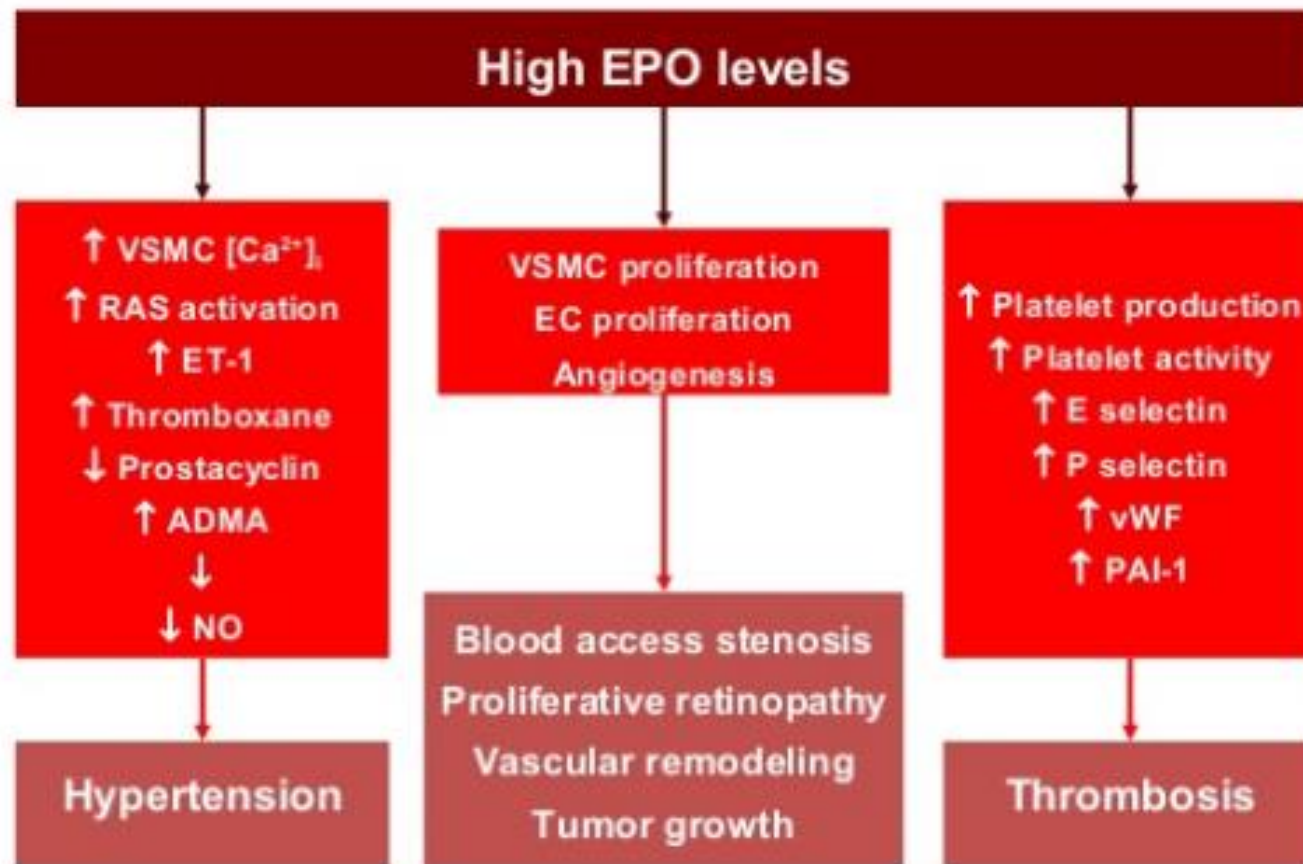
# Conclusão transversal a todos os estudos

- ▶ **INDEPENDENTEMENTE DO VALOR DE HB ATINGIDO, AS ALTAS DOSES DE EPOETINA ESTÃO ASSOCIADAS A MAIOR RISCO CV**

**EFEITO DIRECTO DA EPOETINA ?**

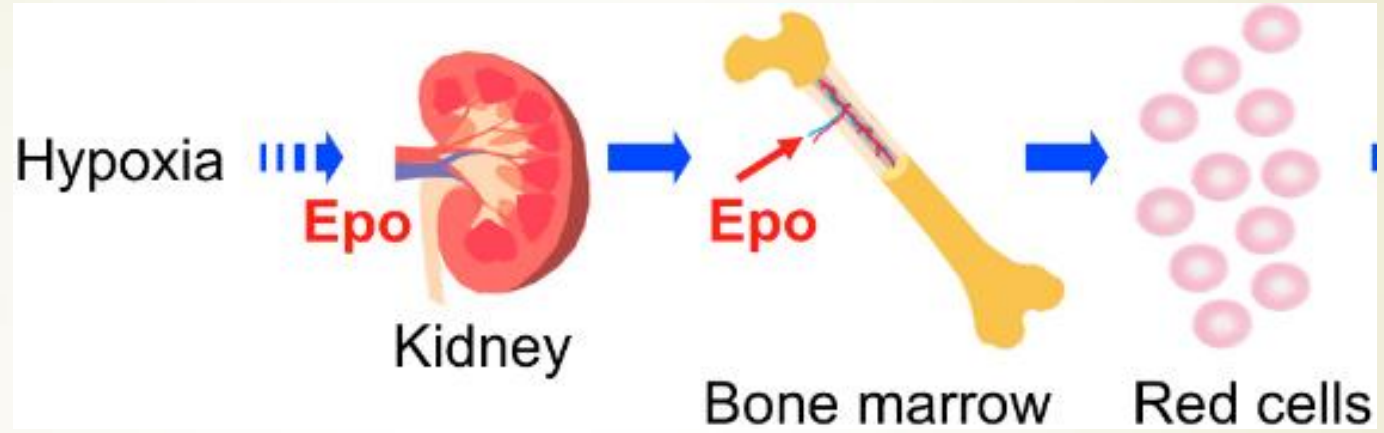
**EFEITO DOS INIBIDORES DA ERITROPOIESE ?**

# EPO has Non-erythropoietic Actions

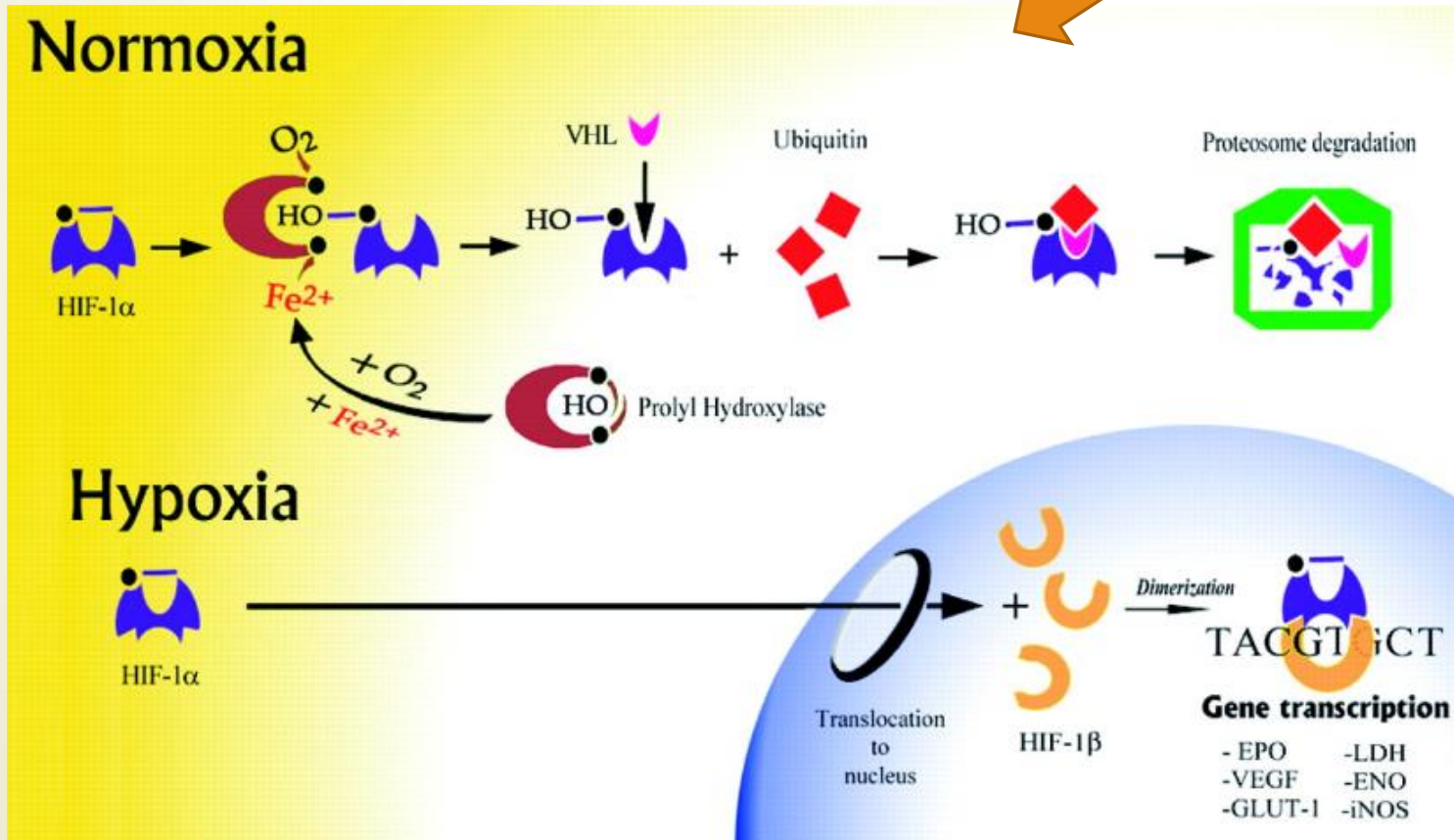
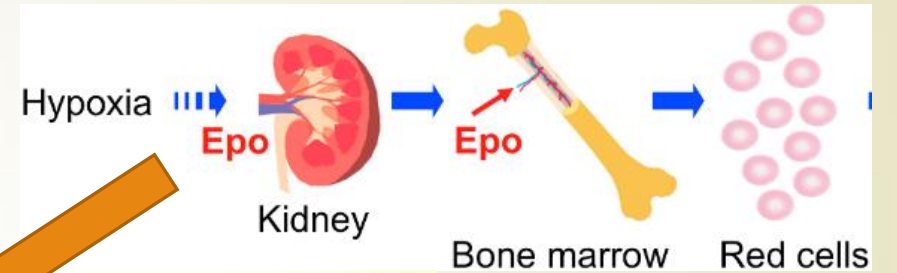


VSMC, vascular smooth muscle cell; RAS, renin-angiotensin system;  
EC, endothelial cell; ADMA, asymmetrical dimethylarginine;  
PAI-1, plasminogen activator inhibitor; vWF, von Willebrand factor;  
NO, nitric oxide; ET-1, endothelin-1

# Alternativas às Epoetinas?



# Alternativas às Epoetinas?



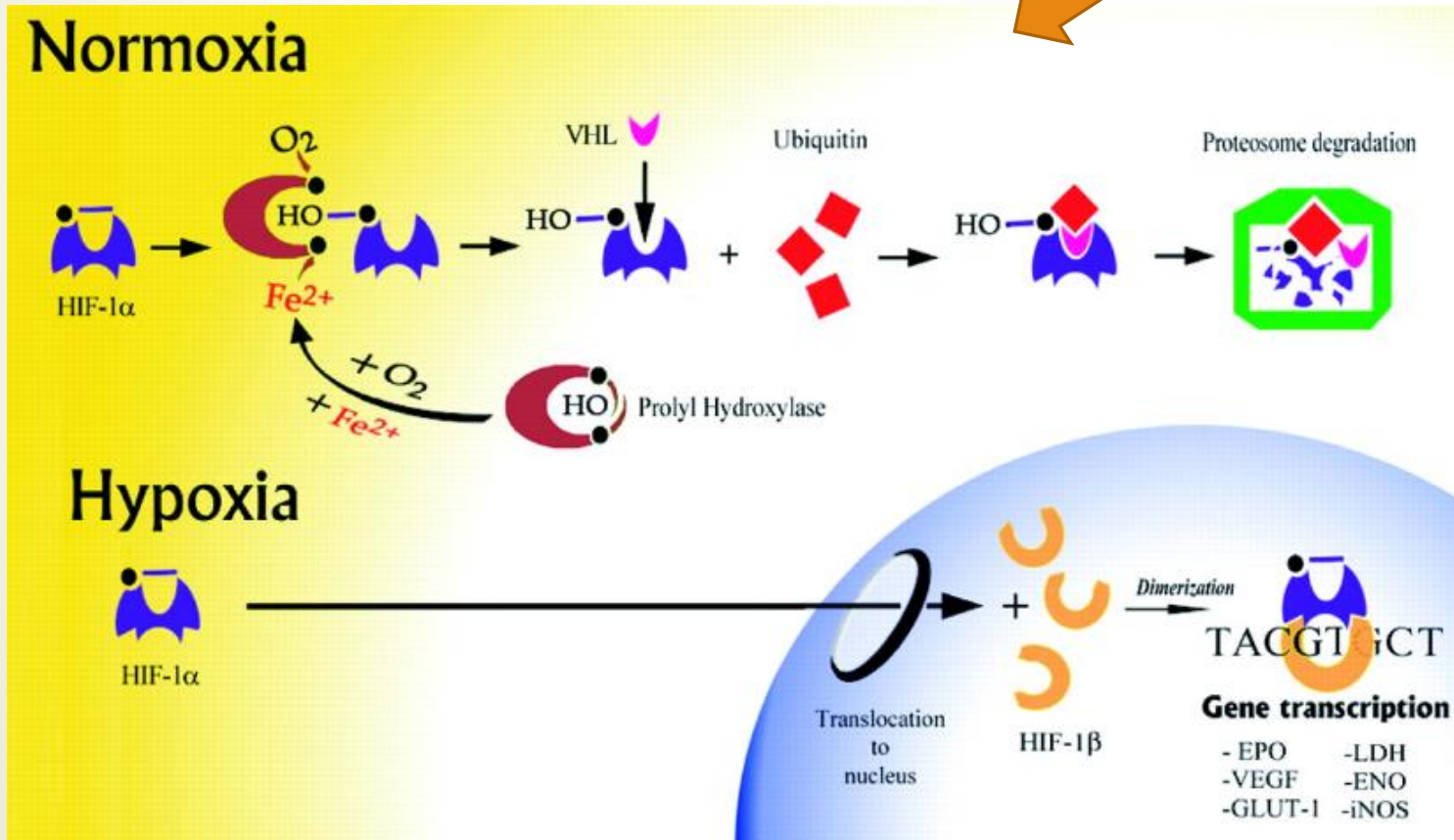
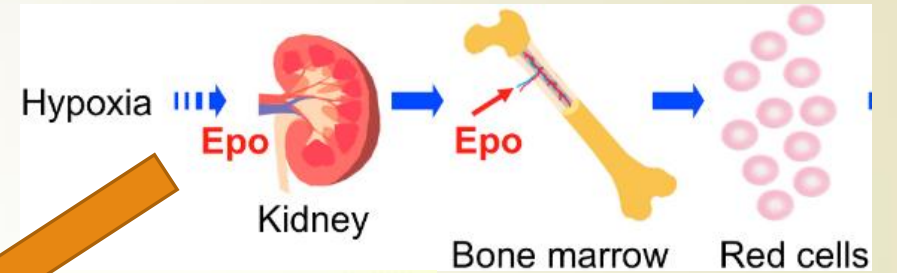
# Hypoxia Inducible transcription factors (HIFs)

- ▶ Alterações subtis no **conteúdo de oxigénio**, derivadas de:
  - ▶ Anemia
  - ▶ Altitude
- ▶ Conduzem a **activação** de um **sistema de expressão de genes dependentes de oxigénio**
- ▶ Central a este processo encontra-se uma família de genes → ***Hypoxia-inducible transcription factors HIFs***

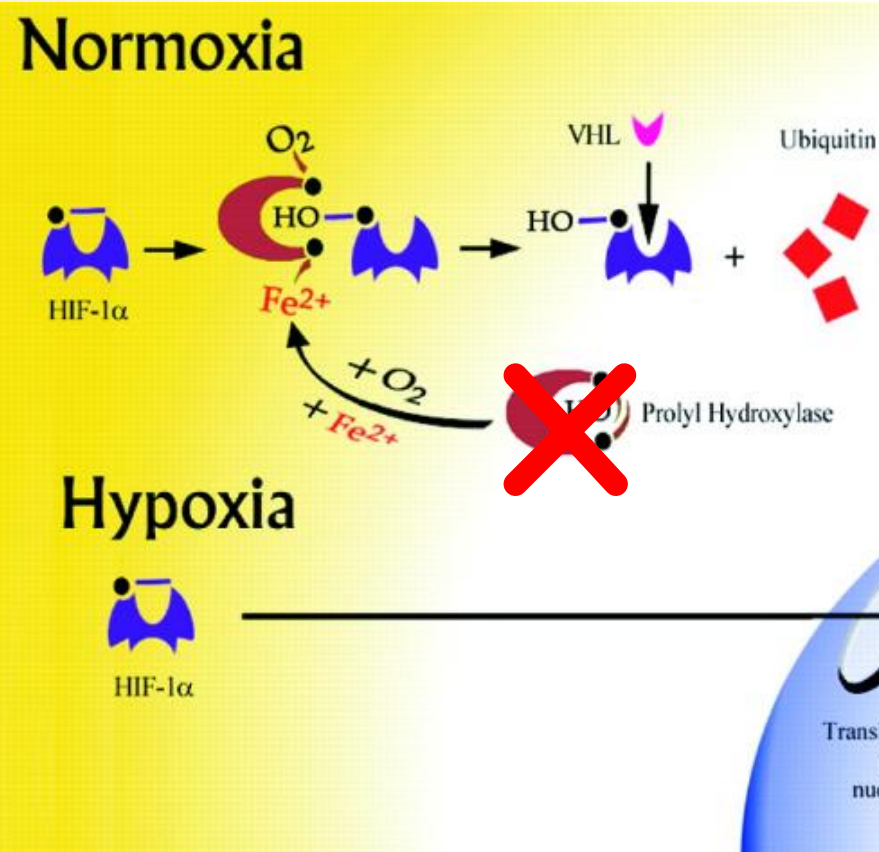
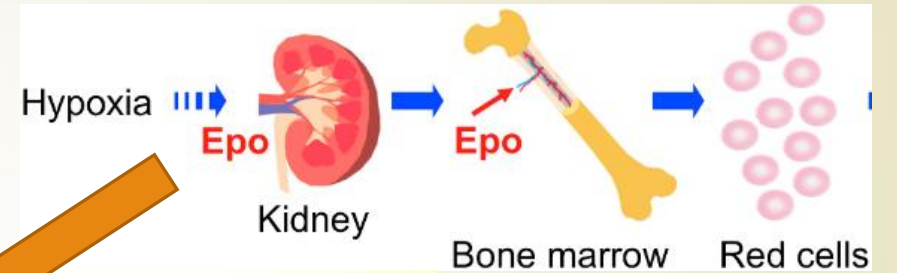
# Hypoxia Inducible transcription factors (HIFs)

- ▶ Estes factores de transcrição induzidos pela hipoxia, são constituídos por duas sub-unidades
  - ▶ **Sub-unidade  $\alpha$**  – regulada pelo oxigénio
  - ▶ **Sub-unidade  $\beta$**  - constitucional
- ▶ A produção de HIF 1 e HIF 2 é independente do oxigénio
- ▶ Porém **a sua degradação é dependente do oxigénio intracelular**
- ▶ A **hidroxilação do HIF- $\alpha$** , determina a inactivação proteossómica do HIF e consequentemente da sua actividade transcripcional.
- ▶ Para que a reacção de hidroxilação ocorra é necessário **oxigénio** como substrato.
- ▶ Neste momento já foram identificados > 100 genes alvo do HIF 1 e 2.

# Alternativas às Epoetinas?



# Alternativas às Epoetinas?



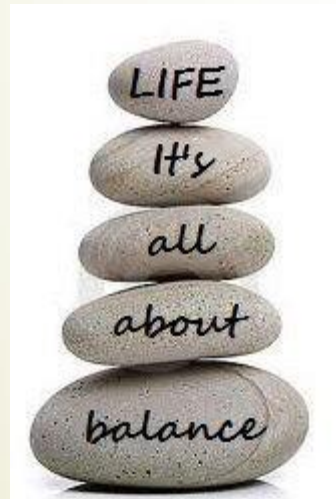
**Inibidores da Prolyl Hidroxilase ou Estabilizadores do HIF**

Actualmente 3 fármacos em estudo  
Fase II e III (GSK; Bayer; Fibrogen)  
Mesmo princípio de acção

# Estabilizadores do HIF


## Potenciais Vantagens

- Agentes orais
- Capacidade de modular diversos genes envolvidos na eritropoiese  
(receptor eritropoetina, transferrina, recep. transf., ferroportina...)



## Potenciais Desvantagens

- Hepatotoxicidade?
- Aumento da transcrição de centenas de genes, nomeadamente relacionados com regulação da glicose e angiogénese (pe. VEGF).



# Daprodustat – GSK – fase III

The phase III programme includes two studies evaluating the safety and efficacy of daprodustat compared to recombinant human erythropoietin:

- ASCEND-D (Anaemia Studies in CKD: Erythropoiesis via a Novel PHI Daprodustat-Dialysis) will enrol approximately 3,000 dialysis dependent subjects with anaemia associated with CKD switching from an erythropoietin-stimulating agent (ESA).
- ASCEND-ND (Anaemia Studies in CKD: Erythropoiesis via a Novel PHI Daprodustat-Non-Dialysis) will enrol approximately 4,500 non-dialysis dependent subjects with anaemia associated with CKD, and will include patients either switching from or naive to an ESA.

For both studies, the co-primary endpoints are time to first occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) and mean change in haemoglobin between the baseline and efficacy period (mean over Weeks 28-52). The studies will assess whether daprodustat is non-inferior to recombinant human erythropoietin on these endpoints as the primary analysis. If non-inferiority of the primary analysis is met, superiority will be assessed for the safety endpoint.



# Mensagens a reter

1. Anemia da DRC é uma complicação comum e tratável da DRC
2. A sua correção melhora a qualidade de vida e alguns outcomes clínicos, nomeadamente CV.
3. O tratamento actual apresenta duas vertentes: Ferro e Epoetinas
4. Objectivos tratamento:
  - ▶ Ferritina 150-500 ug/L (800 ug/L?); TSAT>20%;
  - ▶ Hemoglobina – 10 e 12g/dL. Target, 11g/dL.
5. Valores mais elevados associados a eventos CV.
6. Existem novos fármacos em estudo, eficácia e efeitos colaterais?