规范与解读

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

**Inteipretation 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 Unwersity, Jiangsu Clinical Research Center of Nephrology, Nanjing 210009, China*

*Corresponding author: LIU Bi-cheng, E-mail: [Hubc64@l63.com](mailto:Hubc64@l63.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, Roxadostat, the first hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor worldwide, was firstly approved for marketing in China. A lot of evidence has proved that Roxadostat 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 prational 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。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o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(hypoxia­inducible 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

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(2021ZDYYYQPY07);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：[liube64@163.com](mailto:liube64@163.com) 治疗药物，为临床肾性贫血的治疗提供了新选 择6。我国在全球首先完成HI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 )水平回。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"I

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 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3。同时，欧美的多项多中 心、随机对照HI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]O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⑺。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2。此外，日本、欧美的多项多 中心、随机对照HI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「刃。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DI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质顶。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ID期 临床试验结果显示，罗沙司他改善贫血不受（微）炎 症状态的影响風e。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°，121 o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皿。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 平詩气同时，越来越多的临床试验表明，罗沙司他 对ESA低反应患者有效曲。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HbNllO g/L,但不超过130 g/L\* 101 o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 ID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260 kg），非透析患者为每次70 mg（体 重＜60 kg）或100 mg （体重260 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E。

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DI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"°F。因此，本共识建议CKD透析前和腹膜透 析患者SF<100 |JLg/L和（或）转铁蛋白饱和度 （transferring saturation, TSAT） <20% ,血液透析患者 SF<200 |mg/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DI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「顷。

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2。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 占[17-18]

O

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余个国家开展了几十 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妈"I

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「g气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m。同时,在我国 罗沙司他的ID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%） R 101 o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⑴。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;与丙璜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.

1. Koulouridis I, Alfayez M, Trikali nos TA, et al. Dose of eiythropoiesis—stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a meta— regression analysis [j]. Am J Kidney Dis, 2013, 61 (1)： 44-56.
2. Hung SC, Lin YP, Tamg DC. Eiytliropoiesis—stimulating agents in chronic kidney disease: what have we learned in 25 years? [j]. J Formos Med Assoc, 2014, 113(1)： 3-10.
3. 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.
4. 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.

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Provenzano R, Sliutov 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.
5. 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) : SI 10-S124.

[14] Weir MR. Managing anemia across the stages of kidney disease in those hypo responsive 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.

1. Sangliani NS, Haase VH. Hypoxia—inducible factor activators in renal anemia: current clinical experience [j]. Adv Chronic Kidney Dis, 2019, 26(4) : 253-266.
2. Sliibata 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.
3. Provenzano R, Tumlin J, Zabaneli 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, 2()2(), 60(11)： 1432-1440.

1. Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxyl ase 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, Scliomig 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 ] Sepali YJ, Nguyen QD, Yamaguchi Y, et al. Two phase 3 studies on ophthalmologic effects of Roxadustat versus darhepoetin [ 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/ e(lucation/ki(lnepveek/2020/program— abstract, aspx? controll(l= 3447031.

2022-08-15 收稿