

Renale Anämie

Vadadustat, ein neuer oraler HIF-Stabilisator, stellt eine effektive Behandlungsoption dar

Pergola PE, Spinowitz BS, Hartman CS et al. Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016; 90: 1115–1122

Ganz im Vordergrund der Behandlung der renalen Anämie standen in den letzten 30 Jahren die Erythropoetine. Nun öffnet sich mit den sogenannten HIF-Prolyl-Hydroxylase-Inhibitoren ein ganz neues Kapitel in der Therapie. Die endogene EPO-Produktion kann mittels Hypoxie induzierbarer Transkriptionsfaktoren (HIF) reguliert werden, und in diesen Stoffwechselweg greifen die HIF-Prolyl-Hydroxylase-Inhibitoren ein und stimulieren die Blutbildung. Erste klinische Studien werden und wurden in jüngster Zeit zu diesem Thema publiziert.

Pergola und Mitarbeiter veröffentlichten vor Kurzem nun eine dieser ersten Studien mit dem HIF-Stabilisator Vadadustat. Das Design der Studie sah vor, dass Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3a–5 (keine Dialyse), also mit einer glomerulären Filtrationsrate zwischen 15 und 60 ml/min, randomisiert wurden auf eine Behandlung mit entweder Vadadustat (138 Patienten) oder mit Placebo (72 Patienten). Die Behandlungsdauer betrug 20 Wochen, und das Behandlungsziel (primärer Endpunkt) war das Erreichen bzw. Erhalten eines Hämoglobin-Spiegels von mehr als 11 g/dl, bzw. das Erreichen eines Hämoglobin-Anstiegs von mehr als 1,2 g/dl.

Tatsächlich wurde dann der primäre Endpunkt signifikant häufiger bei 54,9 % der Patienten unter Vadadustat-Therapie erreicht, und nur bei 10,3 % der Patienten unter Placebo. Des Weiteren fand sich unter Vadadustat ein signifikanter Anstieg der Retikulozyten und der Eisenbindungskapazität, während die Hepcidin- und Ferritin-Spiegel im Vergleich zu Placebo abfielen. Die Verträglichkeit war vergleichbar in beiden Therapiearmen. Es fanden sich allerdings 3 Todesfälle in dem Vadadustat-Arm. Von diesen Todesfällen wurden 2 als „unrelated“, d. h. ohne Bezug zur Vadadu-

stat-Medikation, angesehen. Bei dem dritten Todesfall war dies nicht auszuschließen, da der Patient zu Hause verstarb und nicht obduziert wurde.

FAZIT

Die vorliegende Studie konnte nachweisen, dass sich mit dem HIF-Stabilisator Vadadustat die renale Anämie bei nicht dialysepflichtigen Patienten mit Niereninsuffizienz in kontrollierter Art und Weise behandeln lässt.

Kommentar

Natürlich ist es heute viel zu früh, um die Sicherheit und Effektivität der Therapiealternative „HIF-Stabilisation“ abschließend zu beurteilen. Aber die vorliegende Studie stellt ein „proof of principle“ dar, also dass sich prinzipiell mit Vadadustat die renale Anämie behandeln lässt. Auf der Jahrestagung der American Society of Nephrology im Herbst 2016 wurde eine weitere klinische Studie mit Vadadustat vorgestellt, die einen interessanten Aspekt dieser Therapie beleuchtete: Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen finaler Vadadustat-Dosis, mittlerer Hb-Veränderung, Höhe von Entzündungsmarkern im Blut (Hepcidin und CRP) und wöchentlicher Erythropoetin-Dosis vor Studienbeginn [1].

Die Entzündungswerte und wöchentliche Erythropoetin-Dosis korrelierten nicht mit der Vadadustat-Dosis in Woche 20 – d. h., die Hb-Antwort und Vadadustat-Dosis zur Korrektur und Aufrechterhaltung des Hb-Wertes sind unabhängig von der zugrunde liegenden systematischen Entzündung und ESA-Dosis zu Beginn. Dies könnte ein wichtiges Alleinstellungsmerkmal von Vadadustat zur Abgrenzung gegenüber der kon-

ventionellen Anämietherapie sein. Das Thema HIF-Inhibition wird uns sicherlich in Zukunft mit neuen Daten beschäftigen.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Jan C. Galle
 Klinikdirektor
 Klinik für Nephrologie und
 Dialyseverfahren
 Märkische Kliniken GmbH
 Klinikum Lüdenscheid
 Paulmannshöher Str. 14
 58515 Lüdenscheid
 J.Galle@klinikum-
 luedenscheid.de

Literatur

- [1] Haase VH et al. TH-PO907: Efficacy and Dose Requirements of Vadadustat Are Independent of Systemic Inflammation and prior Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Dose in Patients with Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease (NDD-CKD). 2016; Jahrestagung der American Society of Nephrology, Nashville (USA)