

慢性腎臟病貧血的治療新進展

鄭美美¹ 江銘彥¹ 劉聰勳¹ 黃志強¹ 鄭高珍² 吳佳純¹

奇美醫療財團法人奇美醫院 ¹腎臟內科 ²內科部

摘要

貧血是慢性腎臟病的主要併發症，通常在慢性腎臟病早期就出現。有許多因素造成慢性腎臟病貧血的病理生理機轉，最主要的原因是由於紅血球生成素(erythropoietin, EPO)的製造不足。貧血未治療會導致充血性心臟衰竭，運動能力下降，認知功能障礙及易疲勞。貧血的改善不僅可以降低心血管疾病罹病率及死亡率，提升生活品質，更可以顯著地增加存活率。目前針對腎性貧血的治療以透過傳統的紅血球生成刺激劑 erythropoiesis-stimulating agents (ESAs)：基因重組合成的人類EPO (recombinant human erythropoietin, rHuEPO), Aranesp, 和 continuous EPO receptor activator (CERA) 為主要治療方法。其他發展中或已進入臨床試驗的治療腎性貧血的新方法包括，新一代ESAs：peginesatide，缺氧誘導因子穩定劑(hypoxia inducible factor stabilizer)，鐵調素(hepcidin)，GATA2 inhibitors 及EPO基因治療。此篇文章將針對現行臨床使用以及新發展中的腎性貧血治療藥物作介紹。

關鍵詞：腎性貧血(Renal anemia)
慢性腎臟病(Chronic kidney disease)
紅血球生成素(Erythropoietin)
缺氧誘導因子穩定劑(HIF stabilizer)
鐵調素(Hepcidin)
新一代紅血球生成刺激劑(new ESA)

前言

血液透析病患的貧血是正球性正色素性貧血。它主要的原因是腎臟紅血球生成素(erythropoietin, EPO)生成的減少。其次則是鐵的缺乏，其他可能的原因包括慢性炎症反應，慢性出血，副甲狀腺功能亢進合併骨髓纖維化，鋁中毒，紅血球病症(hemoglobinopathy)，營養不良，惡性腫瘤，溶血症等¹。隨著腎功能的惡化，紅血球生成素的濃度也會跟著下降。腎性貧血所衍

生出來的問題包括了疲倦，食慾不振，睡眠障礙，認知功能下降，甚至會造成心臟功能惡化及住院天數的延長。腎性貧血是引發慢性腎病病患併發心血管疾病的非傳統性的危險因子之一。所以對於腎臟病患的照護上改善貧血是很重要²。本文章將針對EPO，新一代erythropoiesis-stimulating agents (ESAs), peginesatide，缺氧誘導因子穩定劑，鐵調素，GATA2 抑制劑，EPO 基因治療等一一作介紹³。

傳統紅血球生成刺激劑 ESAs

一、基因重組合成的人類EPO (Recombinant Human Erythropoietin, rHuEPO)

EPO是一種可以刺激紅血球形成的天然蛋白質。它可以是內生性的，也可以使用基因重組技術合成。在1980年以前，對於治療腎性貧血並無有效的治療方法，患者需每2~3週不定期接受輸血或是給予男性賀爾蒙。這兩種方法的治療有很大的缺點；定期輸血會增加感染的風險以及主要組織相容性抗原的敏感性，進而降低腎移植成功的機會。而男性賀爾蒙治療具有多毛症，男性化，肝功能受損等副作用，進而增加病患的失能率和死亡率⁴。直到1983年，人類紅血球生成素的基因被發現，進而於1985年開始製造合成rHuEPO並進入臨床試驗。目前，rHuEPO已成為治療慢性腎臟病患者，末期腎臟疾病患者貧血的主流治療方法。如果施打劑量足夠加上鐵劑的給予，可以明顯改善貧血，改善生活品質，和減少輸血的機會。傳統rHuEPO包括epoetin alpha (EPO- α ; Eprex) 和epoetin beta (EPO- β ; Recormon)。EPO- α ，EPO- β 和人體自己產生的紅血球生成素有相同的胺基酸和碳水化合物組成，兩者靜脈注射的半衰期約4~12小時，經皮下注射的半衰期約12~24小時，臨床上每週兩次到三次使用。起始劑量80-120 U/kg/week (皮下注射)或120-180 U/kg/week (靜脈注射)。皮下注射效果優於靜脈內注射，所以可將劑量減少到約三分之一^{5,6}。理想的血紅素上升速度為1-2 g/dl/month，建議不要大於2-3 g/dl/month，以避免高血壓，及血管阻塞等併發症。

二、Darbepoetin Alpha

研究發現EPO結構中的蛋白質N端結合的糖基化位置(N-linked glycosylation site)越多時，其半衰期越長，在體內的作用效果也越大，於是衍生出另一種基因重組紅血球生成素，也就是長效型darbepoetin alfa (Aranesp)。它是第二代ESAs，比傳統rHuEPO多了兩個蛋白質N端結合的糖基化位置，提供增加了蛋白質在體內

的穩定性和延長半衰期。它可以每週一次或每兩週一次給藥。靜脈注射的半衰期約21小時，經皮下注射的半衰期約24~72小時，初始劑量為皮下注射每週每公斤體重0.45 mcg或每兩週每公斤體重0.75 mcg。1 mcg的darbepoetin alfa相當於200 U的EPO- α ⁷。根據一篇超過500名血液透析患者的大型隨機研究指出，每週一次的darbepoetin alfa與每週3次的rHuEPO效果是一樣的⁸。

三、Continuous EPO receptor activator (CERA)

第三代ESAs是新上市的長效型紅血球生成素methoxypolyethylene glycol epoetin beta又稱為CERA (continuous erythropoiesis receptor activator)。它是比darbepoetin alfa更長效型的紅血球生成刺激劑。CERA不論靜脈或皮下注射皆有很長的半衰期，約130小時，相當於darbepoetin alfa的五倍左右。大部分的病人對CERA具有良好耐受性。在Phase III研究中顯示，每兩週一次皮下注射CERA (0.6 mcg/kg)對於改善貧血的效果相當於每週一次皮下注射darbepoetin (0.45 mcg/kg)⁹。每兩個禮拜施打一次CERA，等到血紅素穩定的時候，再換成四個禮拜施打一次，即可以維持和傳統紅血球生成素一樣的效果¹⁰。

新一代紅血球生成刺激劑

一、Peginesatide (Hematide)

Peginesatide不是重組ESA蛋白，它是一種新合成的聚乙二醇化肽。它與EPO受體的親和力很強。當它與EPO受體結合後，可促進紅血球系的細胞增殖和分化。第3階段的研究已經表明，Peginesatide治療血液透析患者的貧血與EPO相比，其有效性和安全性較高。它具有較長的血清半衰期約14~60小時，在室溫下穩定，具有較低的免疫原性，且對於EPO抗體不會交叉反應。因此它可治療EPO造成的紅血球再生不良性貧血(pure red cell aplasia, PRCA)。在PRCA的患者上建議起始劑量為0.05 mg/kg¹¹。可以每月一次靜脈注射或皮下注射的治療之後再根據血紅素的增加反應調整劑量¹²。

二、缺氧誘導因子穩定劑(Hypoxia-Inducible Factor Stabilizer)

紅血球生成素的製造主要靠組織缺氧狀態來進行回饋控制。EPO生成細胞具有缺氧敏感的機制，這主要是基於對缺氧誘導因子(hypoxia-inducible factor, HIF)的調控。缺氧誘導因子依結構不同有HIF-1 α 和HIF-1 β 兩種，但是只有HIF-1 α 受缺氧調控。在正常氧氣濃度時HIF會被prolyl hydroxylase羥基化然後與von Hippel-Lindau腫瘤抑制蛋白結合變成合成物，使HIF進行蛋白酶體分解¹³。缺氧情況下，HIF-1 α 羥基化會被抑制，減少HIF的分解進而促進EPO基因轉錄，而HIF穩定劑是一種能夠抑制HIF被分解的物質¹⁴。HIF穩定劑可促進EPO基因的表現進而促紅血球生成。在沒有使用其他外源性ESA治療下，給予HIF穩定劑可以增加內源性EPO，這暗示著慢性腎臟病的貧血不僅是EPO的產量不足而且EPO基因的調控功能有障礙¹⁵。腎切除的患者，使用HIF穩定劑後可產生EPO表示有腎外產生的EPO(如肝臟)¹⁶。HIF穩定劑有2個優點，第一個是口服給藥，第二個是抑制prolyl hydroxylase時也可活化其它基因(例如，促紅細胞生成素受體，轉鐵蛋白，轉鐵蛋白受體，蛋白ferroportin，和二價或三價金屬的轉運蛋白)¹⁷。第一代HIF穩定劑是FG-2216但有致命性肝壞死的副作用。所以停止了臨床試驗¹⁸。第二代HIF穩定劑是FG-4592。目前進行第二階段臨床試驗中。

三、調節鐵調素(Hepcidin Modulation)

Hepcidin是一種25個氨基酸的胜肽，主要由肝臟產生，但也會由巨噬細胞和脂肪細胞產生。它可減少鐵從網狀內皮系統(Kupffer細胞，脾巨噬細胞等)釋放出來，並減少鐵從胃腸道的吸收，以維持體內鐵量的穩定¹⁹。慢性發炎，鐵過多的情況下會促進hepcidin產生；相對的，貧血、缺氧、缺鐵情況下會減少hepcidin的數量。慢性腎衰竭患者比健康人具有較多的血清鐵調素²⁰。在動物實驗中抑制hepcidin可以改善因發炎引起的貧血。Hepcidin同時也被視為一種內生性的抗菌物質所以考量抑制hepcidin可

能會增加感染的風險，目前還未有臨床實驗。所以，未來可能的方向在於抑制hepcidin在一定的安全範圍內，而不是完全去除它的活性²¹。

四、GATA-2抑制劑

GATA-2是一種轉錄因子，可與EPO的促進基因結合進而抑制EPO mRNA的表現。因此抑制GATA-2的藥物可促進EPO生成。動物實驗已發現口服GATA-2抑制劑可促進血色素，網織狀紅血球(reticulocyte)，EPO colony-forming-unit-erythroid的生成²²。目前有兩個口服GATA-2抑制劑：K-7174和K-11706在動物實驗中效果可跟HIF穩定劑的效果雷同²³。

五、EPO基因治療

此治療用的基本方法為利用切片取出患者的一小塊皮膚在體外作特殊立體構造的培養(microdermis)，並利用腺病毒載體植入EPO基因，之後將載體移除²⁴。植入基因的microdermis將EPO製造出之後將依EPO產出的速度以決定日後植入體內的生物幫浦(biopump)中microdermis量。此治療法目前已通過美國專利並進行臨床試驗中²⁵。

結語

人工合成EPO的發明使慢性腎衰竭患者減少接受輸血的機會及降低可能的併發症，從而改善貧血也提高生活品質。但仍有部分病人對於rHuEPO反應不佳或是產生抗體造成紅血球再生不良性貧血得長期依賴輸血，期待新一代ESAs可改善這些病患腎性貧血的問題。

參考文獻

1. Druke TB. R-HuEPO hyporesponsiveness - who and why? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (suppl2): 62-8.
2. Consensus Development Conference Panel. Morbidity and mortality of renal dialysis: an NIH consensus conference statement. *Ann Intern Med* 1994; 121: 62-70.
3. Macdougall IC. New anemia therapies: translating novel strategies from bench to bedside. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 444-51.
4. Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet* 2006; 368: 947-53.

5. Madougall IC. The management of anaemia in chronic kidney disease-current and future issues. *Eur Ren Genitourin Dis* 2006; 35-6.
6. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: S11-145.
7. McDougall IC. Once-weekly erythropoietic therapy: is there a difference between the available preparations? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2047-51.
8. Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, et al. Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 110-8.
9. Macdougall IC, Walker R, Provenzano R, et al. CERA corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 337-47.
10. Levin NW, Fishbane S, Canedo FV, et al. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta 10r haemo globin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet* 2007; 370: 1415-21.
11. Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N, et al. A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red cell aplasia. *N Engl J Med* 2009; 361: 1848-55.
12. Macdougall IC, Wiecek A, Tucker B, et al. Dose-finding study of peginesatide for anemia correction in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2579-86.
13. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999; 399: 271-5.
14. Nangaku M, Kojima I, Tanaka T, Ohse T, Kato H, Fujita T. Novel drugs and the response to hypoxia: HIF stabilizers and prolyl hydroxylase. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2006; 1: 129-39.
15. Urquilla P, Fong A, Oksanen S, et al. Upregulation of endogenous EPO in healthy subjects by inhibition of HIF-PH(abstract). *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 546A.
16. Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, et al. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 2151-6.
17. Haase VH. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 ;299: F1-F13.
18. Astellas Pharma Inc. Adverse event of FG-2216 for the treatment of anemia. Media Release May 07, 2007. http://www.astellas.com/global/about/news/2007/pdf/070507_eg.pdf. Accessed October 15, 2011.
19. Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 726-41.
20. Macdougall IC, Malyszko J, Hider RC, Bansal SS. Current status of the measurement of blood hepcidin levels in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1681-89.
21. Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL, et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood* 2010; 115: 3616-24.
22. Macdougall IC. Novel erythropoiesis stimulating agents: a new era in anemia management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 200-7.
23. Nakano Y, Imagawa S, Matsumoto K, et al. Oral administration of K-11706 inhibits GATA binding activity, enhances hypoxia-inducible factor 1 binding activity, and restores indicators in an in vivo mouse model of anemia of chronic disease. *Blood* 2004; 104: 4300-7.
24. Brill-Almon E, Stern B, Afik D, et al. Ex vivo transduction of human dermal tissue structures for autologous implantation production and delivery of therapeutic proteins. *Mol Ther* 2005; 12: 274-82.
25. Medgenics press release April 27, 2010. Medgenics granted approval for extension of anaemia trial. http://www.medgenics.com/downloads/Announcement-MOH_270410.pdf. Accessed October 15, 2011.

New Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease

Mei-Mei Cheng¹, Ming-Yan Jiang¹, Tsung-Hsun Liu¹,
Jyh-Chang Hwang¹, Kuo-Chen Cheng², and Chia-Chun Wu¹

¹Division of Nephrology, ²Department of Internal Medicine, Chi Mei Medical Center

Anemia is the major complications of chronic kidney disease, usually begins in the early stage of chronic kidney disease. There are many factors that cause anemia in chronic kidney disease, the main reason is due to the insufficient production of erythropoietin (EPO). Untreated anemia can cause congestive heart failure, decreased exercise capacity, cognitive dysfunction and fatigue. The improvement of anemia not only reduces cardiovascular disease morbidity and mortality but also improves quality of life, and significantly increases the survival rate. For the treatment of renal anemia, traditional erythropoiesis-stimulating agents (ESAs), ie. recombinant human EPO (rHuEPO) Aranesp and CERA are preferred. Other clinical trials or new developing treatments of renal anemia include peginesatide, hypoxia-inducible factor stabilizer (HIF stabilizer), hepcidin, GATA2 inhibitors and EPO gene therapy. We will review for the current clinical usage of new developing drugs in the treatment of renal anemia. (J Intern Med Taiwan 2013; 24: 118-122)