

## 长效红细胞生成刺激剂治疗肾性贫血中国专家共识 (2024 年版)

中国非公立医院协会肾病透析专业委员会共识专家组

通信作者:刘必成,东南大学附属中大医院肾脏病科,南京 210009,Email:liubc64@163.com;梅长林,海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)肾脏病科,上海 200003,Email:chlmei1954@126.com

**【摘要】** 红细胞生成刺激剂(erythropoiesis-stimulating agents, ESAs)是临床上治疗肾性贫血的常用药物,目前可供临床医师选择的有短效 ESAs 和长效 ESAs。短效 ESAs 在我国已广泛使用,历史悠久,国内外有众多指南共识。长效 ESAs 具有半衰期长、输注频次低、患者治疗依从性好等优势,近年来临床研究取得重要进展,但是尚缺乏长效 ESAs 临床规范使用的指导意见。为此,中国非公立医院协会肾病透析专业委员会组织相关专家制定了《长效红细胞生成刺激剂治疗肾性贫血中国专家共识》,本共识主要介绍了长效 ESAs 的分类、作用机制与药理学特点,在肾性贫血治疗中应用的适应证、时机、方案、特殊人群应用、不良反应及处理等,以指导长效 ESAs 类药物在肾性贫血治疗中的规范化使用。

**【关键词】** 慢性肾脏病; 肾性贫血; 长效红细胞生成刺激剂; 专家共识

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台,PREPARE-2023CN678

### Chinese expert consensus on long-acting erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of renal anemia (2024)

Expert Committee of Nephrology & Dialysis Branch of China Non-Government Medical Institutions Association

Corresponding author: Liu Bicheng, Institute of Nephrology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China, Email: liubc64@163.com; Mei Changlin, Department of Nephrology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China, Email: chlmei1954@126.com

**【Abstract】** Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) are commonly used drugs in the treatment of renal anemia. There are currently two types of ESAs available to clinicians, including short-acting ESAs and long-acting ESAs. Short-acting ESAs have been used for decades in China, which are being widely accepted nowadays. Several professional societies have published consensus guidelines for the use and interpretation of short-acting ESAs worldwide in recent years. The advantages of long-acting ESAs include long half-life, low infusion frequency, good patient compliance, etc. There is still a lack of guidance on the clinical use of long-acting ESAs although important progress of long-acting ESAs has been made in clinical trials in recent years. Thus, the Society of Nephrology & Dialysis of China Non-Government Medical Institutions Association organized relevant experts to jointly formulate the "Chinese Expert Consensus on Long-acting ESAs in the Treatment of Renal Anemia". This consensus mainly introduces the classification, mechanism of action and pharmacological characteristics of long-acting ESAs, their indications, timing, administration protocols, application in special populations, adverse reactions and management in renal anemia. It is the hope of this consensus will guide the clinical use of long-acting ESAs in the

DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20231025-01037

收稿日期 2023-10-25 本文编辑 杨克魁

引用本文:中国非公立医院协会肾病透析专业委员会共识专家组. 长效红细胞生成刺激剂治疗肾性贫血中国专家共识(2024年版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2024, 40(2): 146-157. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20231025-01037.



treatment of renal anemia.

**【Key words】** Chronic kidney disease; Renal anemia; Long-acting ESAs; Expert consensus

**Practice guide registration:** Practice Guideline Registration for TransPAREncy (PREPARE), PREPARE-2023CN678

## 一、概述

肾性贫血是慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的常见并发症,其严重影响患者的生活质量,与 CKD 进展、不良心血管事件以及全因死亡风险增加等密切相关。肾性贫血可由多种因素引起,包括促红细胞生成素 (erythropoiesis, EPO) 绝对或相对生成不足、尿毒症毒素影响红细胞生成、炎症及氧化应激反应导致红细胞寿命缩短、铁代谢紊乱、失血以及继发性甲状旁腺功能亢进等<sup>[1]</sup>。

除了充分透析和合理营养这些必要的治疗措施外,目前肾性贫血主要治疗药物包括红细胞生成刺激剂 (erythropoiesis-stimulating agents, ESAs)、铁剂、低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI) 等,其中 ESAs 是治疗肾性贫血的关键药物<sup>[2-3]</sup>。重组人促红细胞生成素 (recombinant human erythropoietin, rHuEPO) 是目前我国临床上最常用的 ESAs,主要有依泊汀  $\alpha$  和依泊汀  $\beta$  两种亚型。rHuEPO 在肾性贫血治疗中的疗效和安全性均已得到临床公认<sup>[4]</sup>。相较于短效 rHuEPO,长效 ESAs 的半衰期长,可有效降低注射频次,减少医护人员工作量并提升患者治疗依从性,成为改善肾性贫血治疗的重要方向。近年来,包括达依泊汀  $\alpha$ 、甲氧基聚乙二醇红细胞生成素  $\beta$ 、促红细胞生成素模拟肽 (erythropoietin mimetic peptide, EMP) 在内的长效 ESAs 相继问世,先后在我国完成 III 期临床试验,并部分在国内获批上市,为肾性贫血治疗提供了新的选择。透析预后与实践模式研究 (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study, DOPPS) 等<sup>[5]</sup> 对各国 ESAs 的应用比例进行了分析,结果显示欧美及日本等国家,长效 ESAs 的使用比例已超过 50%,而我国则以短效 ESAs 为主<sup>[6]</sup>。鉴于长效 ESAs 在国内应用尚不广泛,临床经验相对不足,为指导临床医师规范应用长效 ESAs 治疗肾性贫血,

特制订本专家共识。

## 二、方法学

通过检索 PubMed、Embase、中国知网、万方数据库、维普数据库及中国生物医学文献数据库发表的英文和中文文献,同时也参考了目前国内外相关临床指南,共识专家组对近年新证据结果进行分析并经过多次会议讨论,最终完成该共识。共识专家组参照推荐强度和证据等级相结合的方法,将推荐强度分为推荐和建议(表 1);采用世界卫生组织等制定的“推荐意见分级的评估、制定及评价 (Grades of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)”进行证据质量分级(表 1)。

## 三、长效 ESAs 的分类、作用机制与药效学特点

ESAs 根据其分子结构主要分为 rHuEPO 和化学合成的 EPO 模拟肽。长效 ESAs 药物的设计策略主要包含两个方面:(1)通过增加糖基化位点或链接 Fc 融合蛋白片段等分子生物学修饰方法;(2)连接聚乙二醇链等化学修饰方法<sup>[7]</sup>。结合药物在中国获批情况,对下面 3 种不同类型的长效 ESAs 进行阐述(表 2)。

**1. 新型红细胞生成刺激蛋白 (novel erythropoiesis stimulating protein, NESP):** 通用名为达依泊汀  $\alpha$ , 是全球首个上市的长效 ESAs 制剂。其利用重组 DNA 技术对依泊汀  $\alpha$  的分子结构加以改造,在原来 Asn24、Asn38 和 Asn83 糖基化位点基础上,分别在 Asn30 和 Asn88 位点上新增了两个 N 连接的糖基化位点<sup>[8]</sup>。与依泊汀  $\alpha$  相比, NESP 的 N 末端糖链增加至 5 个,唾液酸含量提升了近 1 倍,体内稳定性明显增加;同时,由于相对分子质量增加 (37 000) 导致药物的肾脏清除率下降,半衰期明显延长<sup>[8-10]</sup>。多项药效动力学研究指出,在接受腹膜透析的患者中,皮下注射和静脉注射达

表 1 推荐意见的强度和证据质量分级

级别	意义
推荐强度	
1 级	推荐,“我们推荐……应该”
2 级	建议,“我们建议……可以”
证据质量分级	
A	证据基于多项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 或荟萃分析
B	证据基于单项 RCT 或多项非随机对照研究
C	证据基于非随机对照研究或专家共识意见
D	证据基于病例观察、个案报道
未分级	不能明确推荐

表 2 长效红细胞生成刺激剂的类别及特点

分类	活性成分	设计策略	相对分子质量	半衰期	药物特点
达依泊汀 $\alpha$	依泊汀(epoetin) $\alpha$	增加糖基化位点	37 000	静脉注射:23.4 h ~ 25.3 h 皮下注射:48.8 h	共含有 5 条 N-多糖链,高度糖基化的结构使其在体内的生物学活性和半衰期明显增加
CERA	epoetin $\beta$	聚乙二醇修饰	60 000	静脉注射:134 h 皮下注射:137 h	epoetin $\beta$ 赖氨酸 N 末端氨基或 $\epsilon$ 氨基通过酰胺键与聚乙二醇链相连
培莫沙肽	小分子肽	聚乙二醇修饰	45 000	皮下注射:58.3 h ~ 74.9 h	由 2 个 EMP 环化肽链经聚乙二醇化修饰得到的分支型 EPO 模拟肽

注:CERA:持续性促红细胞生成素受体激动剂;EMP:促红细胞生成素模拟肽;EPO:促红细胞生成素

依泊汀 $\alpha$ 的半衰期分别为 48.8 h 和 25.3 h;而在血液透析患者中,每周 1 次达依泊汀 $\alpha$ 静脉注射后半衰期为 23.4 h,约为依泊汀 $\alpha$ 的 3 倍<sup>[9,11-12]</sup>。

**2. 甲氧基聚乙二醇红细胞生成素 $\beta$ :**一种持续性 EPO 受体激动剂(continuous erythropoietin receptor activator, CERA)。CERA 是在完全糖基化的依泊汀 $\beta$ 赖氨酸 N 末端氨基或  $\epsilon$  氨基通过酰胺键连接 1 个甲氧基聚乙二醇链进行修饰。聚乙二醇化的依泊汀 $\beta$ 一方面通过增加药物相对分子质量(60 000)从而降低肾脏清除率,另一方面可通过产生空间位阻效应,使修饰物免受蛋白酶水解,增加其稳定性,两者协同降低了药物的总清除率,显著延长了药物半衰期<sup>[13-14]</sup>。一项在接受腹膜透析的肾性贫血患者中开展的药代动力学研究显示,静脉注射和皮下注射 CERA 的半衰期分别为 134 h 和 137 h,而静脉给药后的清除率为  $0.494 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ <sup>[15]</sup>。

**3. EMP:** EMP 是一种化学合成模拟 EPO 的环状小分子肽<sup>[16]</sup>。EMP 能够与细胞表面的 EPO 受体特异性结合,在体内外发挥与 EPO 相似的生物学效应<sup>[17-18]</sup>。由于 EMP 在结构上与内源和重组 EPO 分子不同,与内源 EPO 无交叉抗原性,因此可以很大程度上减少抗 EPO 抗体介导的纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell aplasia, PRCA)的发生<sup>[19]</sup>。培莫沙肽是在 2 个环化 EMP 分子结构基础上进行聚乙二醇化修饰,增加了 EMP 的溶解度和稳定性,并降低了肾脏清除率<sup>[20]</sup>。培莫沙肽在体内具有更高的生物活性,能够选择性与具有促红细胞生成作用的 EPO 同源二聚体受体(EPOR/EPOR)高亲和力结合<sup>[21]</sup>,促进红细胞的生成和成熟,并减少与非促红细胞生成作用(如介导血管内皮细胞增殖、迁移和血管形成等)相关的异二聚体受体(EPOR/ $\beta\text{c-R}$ )结合<sup>[22]</sup>,因此可能减少不良心血管事件的发生<sup>[23]</sup>。药代动力学研究显示,首次经皮下注射的培莫沙肽,在非透析 CKD 患者中的半衰期为 58.3 ~ 69.7 h,而在接受透析治疗的 CKD 患者中为 61.6 ~ 74.9 h<sup>[24]</sup>。

#### 四、长效 ESAs 在肾性贫血中的应用

##### (一) 治疗对象

##### 推荐意见

推荐长效 ESAs 用于治疗非透析依赖 CKD 患者合并的肾性贫血(1A)。

推荐长效 ESAs 用于治疗透析依赖 CKD 患者合并的

肾性贫血(1A)。

建议对于短效 ESAs 低反应的肾性贫血患者,可使用长效 ESAs 进行治疗(2C)。

**1. 推荐用于非透析依赖 CKD 合并肾性贫血患者的治疗:** 一项随机、双盲、多中心研究(TREAT 研究)<sup>[25]</sup>共纳入 4 038 例未接受透析治疗的糖尿病肾病贫血患者,结果显示,达依泊汀 $\alpha$ 治疗 1 个月后 Hb 水平明显上升,3 个月后可达 125 g/L,较安慰剂组显著升高( $P < 0.001$ );3 年随访期间,达依泊汀 $\alpha$ 治疗显著减少了 CKD 患者对输血的需求,疲劳症状显著改善,且未增加不良心血管事件的发生和 CKD 的进展。欧美两项多中心、前瞻性、观察性研究<sup>[26-27]</sup>结果亦显示,达依泊汀 $\alpha$ 治疗 20 周左右后,绝大多数患者(95% ~ 97%)平均 Hb 水平保持在 110 ~ 130 g/L,且对药物的耐受性良好,不良反应较少。另一项纳入 911 例非透析依赖 CKD 患者的阿拉内普简化贫血治疗(Simplify the Treatment of Anemia with Aranesp, STAAR)研究<sup>[28]</sup>亦显示,达依泊汀 $\alpha$ 治疗 52 周后, Hb 水平较基线平均增加 16 g/L,且在研究期间平均 Hb 水平始终保持在 110 ~ 120 g/L;在对由短效 ESAs 转换为达依泊汀 $\alpha$ 治疗的患者中,达依泊汀 $\alpha$ 仍可有效维持 Hb 水平稳定<sup>[29]</sup>。此外,日本一项多中心、前瞻性的上市后监测研究<sup>[30]</sup>进一步证实了达依泊汀 $\alpha$ 在纠正非透析依赖 CKD 患者贫血的长期有效性及安全性。

在非透析 CKD 人群的 III 期临床研究(ARCTOS 研究)<sup>[31]</sup>中,324 例未接受 ESAs 治疗的患者被随机分为接受 CERA 或达依泊汀 $\alpha$ 治疗,评估期 CERA 治疗组 Hb 的应答率为 97.5%, Hb 水平较基线平均增加 21.5 g/L,而达依泊汀 $\alpha$ 组 Hb 应答率为 96.3%, Hb 水平较基线增加 20.0 g/L。该研究证实,CERA 能够有效纠正非透析 CKD 患者的贫血并提高生活质量;安全性评估也显示患者对 CERA 具有良好的耐受性,未观察到重大的安全性问题<sup>[31]</sup>;且在干预 28 周后,该研究对 CERA 治疗有效的患者再次随机分组后证实,每 2 周 1 次 CERA(0.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )与每 4 周 1 次的 CERA(1.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )治疗均可有效且安全地维持 Hb 水平的稳定<sup>[32]</sup>。另一项欧美的 CORDATUS 研究得出了一致性结论<sup>[33]</sup>。在日本非透析 CKD 人群的研究<sup>[34]</sup>也发现,先前接受达依泊汀 $\alpha$ 治疗的患者,继续接受达依泊汀 $\alpha$ 治疗或调整为 CERA 治疗均能有效纠正该类患者的 Hb 水平,且两种治疗对肾功能均无明显影响。



中国非透析依赖 CKD 人群的一项 III 期临床研究<sup>[24]</sup>, 将未接受透析治疗的 173 例 CKD 患者随机分为培莫沙肽治疗组和短效 ESAs 治疗组, 结果显示, 培莫沙肽组和短效 ESAs 组评估期 (17 ~ 24 周) Hb 相对基线变化值的差值达到了既定的非劣效性检验标准, 且多个亚组分析均得出一致性结论; 次要终点分析结果显示, 培莫沙肽组和短效 ESAs 组治疗后患者 Hb 的达标率、Hb 首次应答 (任意时间点 Hb 较基线增加 10 g/L) 的中位时间差异均无统计学意义。进一步表明培莫沙肽在提高非透析依赖 CKD 患者 Hb 水平方面与短效 ESAs 相似, 且药物整体安全性良好, 安全谱与短效 ESAs 相似<sup>[24]</sup>。

**2. 推荐用于透析依赖 CKD 合并肾性贫血患者的治疗:** 中国一项多中心、随机、非劣效性 III 期临床研究<sup>[35]</sup>, 将接受短效 ESAs 治疗的 388 例血液透析患者随机分为继续使用短效 ESAs 或改为达依泊汀  $\alpha$ , 研究结果显示, 达依泊汀  $\alpha$  组与短效 ESAs 组评估期 (21 ~ 28 周) Hb 水平较基线的平均变化分别为 -0.7 g/L 和 -1.5 g/L, 两组间差异为 0.8 g/L [95% 置信区间 (confidence interval, CI) -2.2 ~ 3.9], 95% CI 下限大于非劣效性界值 -10 g/L, 提示达依泊汀  $\alpha$  与短效 ESAs 一样可有效维持血液透析 CKD 患者的 Hb 浓度, 前者给药频率明显降低。另一项在未接受短效 ESAs 治疗的中国血液透析患者中进行的 III 期临床研究也观察到了类似的结果<sup>[36]</sup>。同时, 多项亚洲、欧美的多中心随机临床试验也显示了达依泊汀  $\alpha$  在接受血液透析和腹膜透析的肾性贫血患者中治疗的有效性<sup>[37-40]</sup>。

中国一项多中心、随机、阳性对照临床试验评估了 CERA 在改善透析依赖 CKD 患者贫血中的疗效和安全性, 结果显示, 评估期 (17 ~ 24 周) CERA 治疗组 Hb 应答率为 87.12%, Hb 水平较基线平均增加 28.0 g/L; 而短效 ESAs 组 Hb 应答率为 87.22%, Hb 水平较基线增加 32.7 g/L, 两组间差异无统计学意义; 表明 CERA 在纠正透析 CKD 患者贫血方面非劣效于短效 ESAs, 且具有良好的安全性和耐受性<sup>[41]</sup>。日本及欧美多项关于 CERA 纠正透析患者贫血的多中心随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) (AMICUS 研究、PROTOS 研究、RUBRA 研究等) 均得出一致性结论<sup>[42-44]</sup>。纳入 6 项 RCT 包含 1 626 例透析依赖 CKD 患者的荟萃分析结果显示, CERA 与短效 ESAs 治疗结束后的 Hb 水平和结束时 Hb 相对基线的变化水平差异均无统计学意义<sup>[45]</sup>。另一项纳入 13 项 III 期临床试验包含 2 060 例接受血液透析 CKD 患者的荟萃分析亦表明, CERA 与短效 ESAs、达依泊汀  $\alpha$  在提高血液透析患者 Hb 水平及安全性方面作用相当<sup>[46]</sup>。此外, 一项多中心、前瞻性的上市后监测研究<sup>[47]</sup> 进一步证实了 CERA 在纠正和维持日本 CKD 人群 (透析和非透析) 肾性贫血中的长期有效性及安全性。

中国一项多中心、随机、非劣效 III 期临床研究<sup>[48]</sup>, 将接受短效 ESAs 治疗的维持性透析患者 (包括血液透析和腹膜透析) 随机分为继续使用短效 ESAs 或改为皮下注射培莫沙肽, 结果显示评估期培莫沙肽和短效 ESAs 较基线期的平均

变化分别为 0.7 g/L 和 -2.2 g/L, 两组间差异为 2.9 g/L (95% CI 1.1 ~ 4.7,  $P=0.002$ ), 95% CI 下限大于非劣效性界值 -10 g/L, 提示培莫沙肽在改善并维持透析患者 Hb 水平方面不逊于短效 ESAs, 且未发现安全性问题。另外, 在多个预设的亚组分析中, 培莫沙肽在主要终点疗效上均非劣于短效 ESAs<sup>[24, 48]</sup>。

**3. 建议用于短效 ESAs 低反应 CKD 肾性贫血患者的治疗:** ESAs 低反应是肾性贫血治疗中值得重视的问题, 与 CKD 患者不良心血管事件和病死率增加密切相关<sup>[49-51]</sup>。多种因素可导致 ESAs 低反应性的发生, 如铁代谢紊乱、炎症、慢性失血、继发性甲状旁腺功能亢进、用药依从性差、营养不良、透析不充分等。在临床实践中, 若出现 ESAs 低反应, 须首先对潜在病因进行详细筛查, 以便有的放矢地治疗<sup>[52]</sup>。

铁代谢紊乱是引起 ESAs 低反应的最常见原因。CKD 状态下, 各种原因导致铁调素水平升高, 限制了红细胞生成过程中对铁の利用, 在 ESAs 低反应的发生中起到重要的作用<sup>[52]</sup>。多项研究探讨了长效 ESAs 使用对铁代谢指标和铁调素水平的影响。一项在日本血液透析 CKD 患者中开展的交叉研究<sup>[53]</sup>显示, 短效 ESAs 和达依泊汀  $\alpha$  均能有效地将血红蛋白水平维持在 100 ~ 110 g/L 的目标范围内, 并维持血清铁和转铁蛋白饱和度 (transferrin saturation, TSAT) 水平稳定; 而将短效 ESAs 转化为达依泊汀  $\alpha$  后, 血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 浓度出现下降, 避免了铁负荷并减少了铁剂的使用量; 此外, 与短效 ESAs 相比, 达依泊汀  $\alpha$  治疗对铁调素 -25 水平的抑制作用更强, 达依泊汀  $\alpha$  治疗期前 7 d 血清铁调素 -25 的时间-抑制百分比曲线下面积显著大于 ESAs 治疗期 (348.0 $\pm$ 92.4 比 178.4 $\pm$ 131.5,  $P=0.030$ )<sup>[53]</sup>。

另一项探讨 CERA 治疗对铁调素水平影响的随机、对照研究<sup>[54]</sup>中, 94 例血液透析患者被随机分为接受 CERA 治疗和短效 ESAs 治疗, 结果显示, 相比于短效 ESAs 组, 给予 CERA 治疗 1 周后铁调素和铁蛋白水平均出现明显下降, 2 周后 Hb 水平显著升高。一项日本研究<sup>[55]</sup>亦发现, 与短效 ESAs 治疗相比, CERA 治疗期间血液透析患者的 Hb 水平和 TSAT 均显著升高, 而血清铁蛋白和铁剂的使用量显著下降。这些研究均证实长效 ESAs 在有效降低铁调素水平、提高红细胞对铁の利用方面可能优于短效 ESAs。

一项评估达依泊汀  $\alpha$  对短效 ESAs 低反应的血液透析患者疗效的前瞻性、对照、开放标签研究<sup>[56]</sup>发现, 对于接受高剂量短效 ESAs (>300 U $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ 周<sup>-1</sup>) 治疗但基线 Hb < 110 g/L 的患者, 予以达依泊汀  $\alpha$  治疗 12 周后, 治疗应答率为 78.6%, 且平均 Hb 水平从 100 g/L 上升至 125 g/L。此外, 一项西班牙回顾性队列研究<sup>[57]</sup>发现, 在需接受高剂量短效 ESAs (>10 000 U/周) 治疗的血液透析患者中, 由短效 ESAs 调整为达依泊汀  $\alpha$  可有效改善 EPO 抵抗。另一项前瞻性观察研究<sup>[58]</sup>表明, 已接受短效 ESAs 治疗的血液透析患者, 给予达依泊汀  $\alpha$  治疗后, EPO 抵抗指数显著降低。上述研究提示, 使用长效 ESAs 可能有助于改善 CKD 患者 EPO 抵抗并减少 ESAs 的用量。

基于上述研究,我们建议对于短效ESAs治疗出现低反应的患者,在积极对因治疗的基础上,可予长效ESAs进行治疗。但鉴于这些研究多为观察性研究,且样本量较小,确切疗效有待今后更多临床研究证实。

## (二)治疗时机及靶目标

### 推荐意见

推荐长效ESAs治疗肾性贫血的起始治疗时机为Hb<100 g/L(1C)。

推荐长效ESAs治疗肾性贫血时,Hb靶目标维持 $\geq 110$  g/L,但不超过130 g/L(1A)。

在我国血液透析患者中开展的达依泊汀 $\alpha$  III期临床研究中,未接受过ESAs治疗和接受过ESAs治疗患者的基线Hb水平分别为60~100 g/L和100~120 g/L<sup>[35-36]</sup>。在我国未接受过ESAs治疗的透析依赖CKD患者开展的CERA III期临床研究中,基线Hb水平为70~100 g/L<sup>[41]</sup>。我国CKD患者培莫沙肽III期临床研究中,非透析CKD患者Hb基线水平为60~100 g/L,接受透析的患者因之前已接受短效ESAs治疗,转换为培莫沙肽时Hb的基线水平为100~130 g/L<sup>[24, 48]</sup>。而日本及欧美国家的多项长效ESAs改善肾性贫血的随机对照临床研究<sup>[59-60]</sup>大多数以Hb<100 g/L作为纳入标准。此外,2021年版《中国肾性贫血诊治临床实践指南》<sup>[2]</sup>和2012年KDIGO指南<sup>[3]</sup>等多项指南均推荐Hb<100 g/L时开始ESAs治疗。目前尚无专门针对长效ESAs起始治疗时机的RCT研究,参考相关临床试验及国内外指南,推荐长效ESAs起始治疗时机为Hb<100 g/L。

一项纳入3 473例非透析依赖CKD患者的观察性研究<sup>[30]</sup>,以接受达依泊汀 $\alpha$ 治疗3个月后Hb<110 g/L为参考值,Hb $\geq 110$  g/L的患者肾脏复合终点风险下降27%,心血管不良事件的发生率降低。在321例接受达依泊汀 $\alpha$ 治疗的非透析依赖CKD中开展的一项RCT研究<sup>[59]</sup>中,以Hb靶目标维持于90~110 g/L为参考值,Hb维持于110~130 g/L的患者随访期间肾脏复合终点风险下降29%。MIRACLE-CKD研究<sup>[61]</sup>纳入了2 851例Hb<110 g/L的非透析依赖CKD患者,生存分析显示,使用CERA治疗3个月后Hb $\geq 110$  g/L患者的CKD进展速度明显慢于Hb<110 g/L的患者。因此,结合2021年版《中国肾性贫血诊治临床实践指南》<sup>[2]</sup>关于肾性贫血治疗的Hb靶目标,推荐长效ESAs治疗肾性贫血时,Hb靶目标维持 $\geq 110$  g/L,但不超过130 g/L。

此外,在使用长效ESAs治疗肾性贫血时,应通过全身系统检查排除引起贫血的其他疾病,如营养不良性贫血、出血性贫血、溶血性贫血及其他血液系统疾病,并尽可能纠正加重肾性贫血的其他因素,如慢性炎症、铁代谢紊乱以及造血原料不足等。

## (三)治疗方案

### 推荐意见

根据CKD患者治疗前Hb水平和临床情况决定长效ESAs的起始治疗剂量(1D)。

推荐对于ESAs初治的患者,达依泊汀 $\alpha$ 的起始剂量可给予固定剂量(20  $\mu$ g)或根据体重计算(0.45  $\mu$ g/kg),1次/周,皮下或静脉注射;CERA的起始剂量为0.6  $\mu$ g/kg,1次/2周,皮下或静脉注射;培莫沙肽的起始剂量为0.04 mg/kg,1次/4周,皮下注射(1A)。

推荐对于正在使用短效ESAs治疗的患者,可根据目前短效ESAs的使用量按比例直接转换为长效ESAs(1A)。

建议根据长效ESAs初始治疗期间Hb水平的上升速度以及维持治疗期间Hb水平的稳定性进行个体化剂量调整,将Hb水平维持于110~120 g/L,Hb的增长速度控制在每4周10~20 g/L以内(2D)。

### 1. 起始剂量选择:

(1)对于ESAs初治的肾性贫血患者:起始剂量、给药频率及给药方式见表3。

表3 红细胞生成刺激剂初治肾性贫血患者的起始治疗剂量、给药频率及给药方式

药物名称	起始剂量	给药频率	给药方式
达依泊汀 $\alpha$	20 $\mu$ g或0.45 $\mu$ g/kg	1次/周	皮下注射/静脉注射
CERA	0.6 $\mu$ g/kg	1次/2周	皮下注射/静脉注射
培莫沙肽	0.04 mg/kg	1次/4周	皮下注射

注:CERA:持续性促红细胞生成素受体激动剂

(a)推荐按固定剂量或体重选择达依泊汀 $\alpha$ 的起始剂量:基于2项中国达依泊汀的III期临床研究<sup>[35-36]</sup>,建议起始剂量为每次20  $\mu$ g,1次/周;而参考前述在欧美、日本等开展的多项RCT和观察性研究<sup>[26-28, 38-39]</sup>,也可根据患者体重计算达依泊汀 $\alpha$ 的起始剂量,具体为0.45  $\mu$ g/kg,1次/周。此外,对于非透析依赖CKD患者,也可延长用药间隔,将起始剂量调整为0.75  $\mu$ g/kg,1次/2周或1.5  $\mu$ g/kg,1次/4周。

(b)推荐按体重选择CERA的起始剂量:基于1项中国III期临床研究<sup>[41]</sup>和多项国际III期临床研究<sup>[31-33]</sup>,推荐CERA的起始剂量为0.6  $\mu$ g/kg,1次/2周,也可延长用药间隔,将起始剂量调整为1.2  $\mu$ g/kg,1次/4周。

(c)推荐按体重选择培莫沙肽的起始剂量:基于1项中国CKD患者培莫沙肽的III期临床研究<sup>[48]</sup>结果,建议培莫沙肽的起始剂量为每次0.04 mg/kg,1次/4周。

(2)对于从短效ESAs转换到长效ESAs治疗的肾性贫血患者:对从短效ESAs转换到长效ESAs治疗的患者,起始剂量可根据转换前短效ESAs的使用剂量按照表4进行转换。此外,多项国际III期临床研究中ESAs:达依泊汀 $\alpha$ 的转换率为200:1。但一些前瞻性、观察性研究认为,维持250:1~350:1的转换率可能更有益于Hb水平的稳定上升,特别是对于短效ESAs使用量 $> 5 000$  IU/周的患者<sup>[62-63]</sup>,与我国血液透析人群III期临床研究中的转换比例相近。因此,对从短效ESAs转换为达依泊汀 $\alpha$ 治疗的CKD肾性贫血患者,我们建议也可按照250:1~350:1进行剂量转换。



(3)对于短效ESAs低反应肾性贫血患者的治疗:目前尚缺乏专门针对长效ESAs用于治疗短效ESAs低反应患者肾性贫血的推荐起始剂量的研究,建议可按照表4进行转换。

表4 肾性贫血患者治疗由短效ESAs转换为长效ESAs的起始剂量

长效ESAs名称	转换前1周短效ESAs的总剂量	转换后长效ESAs起始剂量
达依泊汀 $\alpha$	$\leq 3\ 000$ IU	10 $\mu\text{g}/\text{周}$
	$> 3\ 000 \sim < 6\ 000$ IU	20 $\mu\text{g}/\text{周}$
	$\geq 6\ 000$ IU	40 $\mu\text{g}/\text{周}$
CERA	$< 8\ 000$ IU	120 $\mu\text{g}/4$ 周
	8 000 ~ 16 000 IU	200 $\mu\text{g}/4$ 周
	$> 16\ 000$ IU	360 $\mu\text{g}/4$ 周
培莫沙肽	$\leq 3\ 000$ IU	2 mg/4周
	$> 3\ 000 \sim 6\ 000$ IU	4 mg/4周
	$> 6\ 000$ IU	6 mg/4周

注:ESAs:红细胞生成刺激剂;CERA:持续性促红细胞生成素受体激动剂

2. 剂量调整优化策略:大型队列研究已充分证实Hb上升速度过快和(或)水平过高均与CKD患者的不良预后密切相关<sup>[64-65]</sup>,因此,在ESAs使用期间需密切监测Hb水平。建议每1~2周监测1次Hb,直至趋于稳定,随后每4周监测1次。目前缺乏专门针对长效ESAs剂量调整的研究,结合2021年版《中国肾性贫血诊治临床实践指南》<sup>[2]</sup>和2012年KDIGO指南<sup>[3]</sup>等,建议根据长效ESAs初始治疗期间Hb浓度的上升速度以及维持治疗期间Hb浓度的稳定性进行个体化剂量调整,将Hb的水平维持于110~120 g/L,Hb的增长速度控制在每4周10~20 g/L以内。具体的剂量调整方案如表5所示,长效ESAs剂量调整的最小间隔不应小于4周。

3. 给药方式:一项比较不同给药方式对达依泊汀 $\alpha$ 使用效率的随机双盲交叉研究<sup>[66]</sup>中,53例血液透析患者先后接受静脉和皮下注射达依泊汀 $\alpha$ 各6个月,结果显示,几乎所有的观察指标,如体重、Hb、达依泊汀 $\alpha$ 剂量、透析充分性、铁代谢指标和铁剂的使用量在两组间的差异均无统计

学意义。德国一项多中心RCT研究<sup>[67]</sup>中,先前接受皮下注射达依泊汀 $\alpha$ 的114例血液透析患者随机被分为继续接受皮下注射或更改为静脉注射,治疗24周和48周时Hb的平均水平和达依泊汀 $\alpha$ 的使用剂量在两种治疗方式间差异均无统计学意义。另一项多中心、两期、交叉研究<sup>[15]</sup>中,12例腹膜透析患者被随机分为接受静脉注射或皮下注射CERA,两组的药物清除率、半衰期等药代动力学指标以及Hb水平和网织红细胞计数-时间曲线下面积等药效学指标差异均无统计学意义。

综上,达依泊汀 $\alpha$ 和CERA静脉给药与皮下注射的生物利用度及疗效均相当。因此,临床上可根据患者的意愿和临床情况自由选择达依泊汀 $\alpha$ 和CERA的给药方式。而对于培莫沙肽,鉴于其自身药物性质,只能选择皮下注射。

#### (四)治疗过程中铁代谢指标的监测与铁剂的使用

##### 推荐意见

推荐在使用长效ESAs治疗前和治疗期间,定期检测SF、TSAT等铁代谢相关指标,至少每月检测1次,而对于贫血维持治疗阶段或Hb较为稳定的患者,至少每3个月检测1次(1C)。

在长效ESAs治疗期间,应维持SF 200~500  $\mu\text{g}/\text{L}$ ,TSAT 20%~50%(2B)。

CKD肾性贫血患者常伴随着铁缺乏,在使用长效ESAs治疗前和治疗期间,均应定期检测血清铁、SF、TSAT等铁代谢相关指标。在长效ESAs治疗时纠正铁缺乏,不仅能够改善部分患者的Hb水平,而且对于长效ESAs的临床疗效具有促进作用。多项研究提出,短效ESAs转换为长效ESAs治疗可降低铁调素与SF水平,增加TSAT,提高红细胞对铁的利用<sup>[53,55]</sup>。因此,对于非透析依赖和腹膜透析患者SF $< 100$   $\mu\text{g}/\text{L}$ 和/或TSAT $< 20\%$ 时、血液透析患者SF $< 200$   $\mu\text{g}/\text{L}$ 和/或TSAT $< 20\%$ 时,均建议予以补铁治疗。

#### 五、长效ESAs在特殊人群中的应用

##### 推荐意见

在儿童、老年人群、肝功能不全、肾移植术后、癌症等特殊人群肾性贫血的治疗中,可考虑使用长效ESAs(2B)。

表5 长效红细胞生成刺激剂剂量调整优化方法

过去4周Hb变化	调整时Hb浓度			
	$< 110$ g/L	110 ~ 120 g/L	$> 120 \sim 130$ g/L	$> 130$ g/L
$\leq 10$ g/L	上调剂量	维持*	维持*/下调剂量	暂停给药,监测Hb水平,当Hb $< 120$ g/L时,
10 ~ 20 g/L	上调剂量	维持*	下调剂量	剂量降低25%,按照之前的给药时间
$> 20$ g/L	下调剂量	下调剂量	下调剂量	恢复用药

注:剂量的上调和下调可按照原剂量25%的比例进行调整,必要时可按50%的比例进行调整,达依泊汀 $\alpha$ 也可按照剂量阶梯(10、20、30、40、50和60  $\mu\text{g}$ )进行逐级调整;达依泊汀 $\alpha$ 和培莫沙肽的最大单次给药剂量分别为180  $\mu\text{g}$ 和6 mg;\*当Hb维持在稳定水平后,达依泊汀 $\alpha$ 可由每周给药1次调整为每2周给药1次,CERA和达依泊汀 $\alpha$ (非透析患者)可由每2周1次调整为每4周1次,剂量是当前使用剂量的2倍

**1. 儿童患者:** 关于长效 ESAs 在 CKD 儿童中应用的临床研究相对较少, 尤其在中国 CKD 儿童中使用长效 ESAs 的安全性及有效性尚未明确。

欧美 2 项 RCT 研究发现, 无论是否接受透析治疗, 达依泊汀  $\alpha$  在纠正 1~18 岁 CKD 儿童的肾性贫血方面是安全且有效的, 不劣于短效 ESAs<sup>[68-70]</sup>。目前尚无专门针对 1 岁以下 CKD 儿童进行的 RCT, 但一些小样本、观察性研究发现, 达依泊汀  $\alpha$  可有效纠正贫血且未观察到明显的不良反应<sup>[71]</sup>。此外, 另一项欧美前瞻性 IV 期观察性研究, 纳入了 319 例 0~16 岁 CKD 儿童, 其中 1 岁以下儿童占比为 4.1%, 进一步证实了达依泊汀  $\alpha$  在治疗 CKD 儿童肾性贫血方面的安全性和有效性<sup>[72]</sup>。结合现有研究证据, 在 1~18 岁的 CKD 患儿中, 对于 ESAs 初治者, 建议达依泊汀  $\alpha$  的起始剂量为 0.45  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 1 次/周, 在非透析的 CKD 儿童中, 可延长给药间隔, 给予 0.75  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 1 次/2 周, 与成人 CKD 推荐用量一致。而对从短效 ESAs 转换到达依泊汀  $\alpha$  治疗的儿童, 起始剂量可按照短效 ESAs: 达依泊汀  $\alpha$  240:1 进行剂量转换。

欧美 2 项多中心、开放标签、II 期临床研究<sup>[73-74]</sup>分别纳入了 6~17 岁和 3 个月至 18 岁正在接受其他 ESAs 治疗的 CKD 儿童, 研究结果显示, 调整为 CERA 后仍能安全且有效维持 Hb 在靶目标水平内。基于以上研究, 在 3 月龄至 18 岁以下的 CKD 儿童中, 对从短效 ESAs 或达依泊汀  $\alpha$  转换为 CERA 治疗的儿童, 建议按照以下公式确定: 起始剂量=每月短效 ESAs 的使用总量 (IU)/125, 或每月达依泊汀  $\alpha$  使用总量 ( $\mu\text{g}$ )/0.55, 用药频率为每 4 周 1 次。

**2. 老年患者:** 65 岁以上患者可无需调整起始剂量。国内外关于各种长效 ESAs 的 RCT 研究中, 均包含 65 岁以上老年人群, 部分研究中这一比例超过 50%<sup>[24-25, 31, 35-36, 41]</sup>, 且老年患者与年轻患者之间未观察到明显的安全性或疗效的差异。然而, 因老年 CKD 患者通常合并多种心血管疾病, 血栓栓塞等不良事件发生风险相对较高, 因此, 在使用长效 ESAs 时需进行个体化调整。

**3. 肝功能损害患者:** 达依泊汀  $\alpha$  主要通过肝脏代谢清除, 所有达依泊汀  $\alpha$  的研究中均排除了合并活动性肝病的患者, 因此, 目前没有肝功能受损患者的使用数据, 建议合并肝功能损害的 CKD 患者慎用达依泊汀  $\alpha$ 。一项非随机、多中心、小样本研究<sup>[75]</sup>指出严重肝功能损害不会影响 CERA 的药代动力学, 故对于合并肝功能损害的 CKD 患者, 理论上使用 CERA 时可无需调整使用剂量。关于培莫沙肽在肝功能受损患者中的应用, 一项群体药代动力学模型分析指出, 轻度肝功能损害不会影响培莫沙肽的稳态暴露<sup>[24]</sup>, 但其在临床实践中的意义尚不明确, 需开展进一步的研究。

**4. 肾移植术后患者:** 肾移植术后贫血患者可无需调整起始剂量。肾移植术后贫血发生率高达 30%~40%, 与移植肾失功和全因死亡风险增加密切相关。一项 RCT 研究和一些小样本观察性研究<sup>[76-79]</sup>, 证实了达依泊汀  $\alpha$  和 CERA 是改善肾移植术后贫血的有效治疗手段。在这些研究中, 长效 ESAs 的用药剂量和频率与成人 CKD 的推荐用量基本

一致。

**5. 肿瘤患者:** 使用 ESAs 具有潜在的促进肿瘤生长、增加恶性肿瘤患者血栓栓塞发生的风险, 这可能与肿瘤细胞和血管内皮细胞表达 EPO 受体有关。近年来, 一系列研究针对长效 ESAs 治疗肿瘤患者合并贫血的获益与风险进行了探讨。2 项荟萃分析<sup>[80-81]</sup>先后证实, 在接受化疗的肿瘤患者中, 达依泊汀  $\alpha$  能够有效提升 Hb 水平、降低输血次数且在治疗期间未发现其他不良事件。此外, 近期一项在接受化疗的非小细胞肺癌患者中开展的 III 期临床研究<sup>[82]</sup>发现, 与安慰剂相比, 达依泊汀  $\alpha$  能够有效降低患者的输血次数以及 Hb $\leq$ 80 g/L 的发生风险, 且总生存期、无进展生存期以及严重不良事件的发生率在两组间差异无统计学意义。结合现有证据, 对于接受骨髓抑制化疗、Hb $\leq$ 100 g/L 的肿瘤患者, 进行个体化风险和获益评估后, 可考虑予以达依泊汀  $\alpha$  治疗, 推荐起始剂量为 500  $\mu\text{g}$  或 6.75  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 每 3 周 1 次, 皮下注射, 使用期间需密切监测, 个体化调整用药, 避免 Hb 水平超过 120 g/L。

## 六、长效 ESAs 不良反应及处理

### 推荐意见

建议使用长效 ESAs 期间, 应观察患者是否出现过敏、高血压、血栓栓塞及 PRCA 等不良反应, 一经发现应予以积极治疗 (1, 未分级)。

根据国内外临床研究的数据, 长效 ESAs 治疗的总体安全性良好, 但在长期应用的过程中可能出现以下不良反应。

**1. 高血压:** 在 TREAT 研究<sup>[25]</sup>中, 高血压为研究期间最常见的不良事件, 相较于安慰剂组, 达依泊汀  $\alpha$  治疗组高血压的发生率增加 (24.5% 比 22.1%,  $P=0.07$ )。在我国达依泊汀  $\alpha$  的 III 期临床试验中, 与短效 ESAs 相比, 达依泊汀  $\alpha$  治疗期间高血压的发生率有所增加 (7.50% 比 3.42%)<sup>[35-36]</sup>。而另一项关于达依泊汀  $\alpha$  的上市后监测研究<sup>[30]</sup>显示, 5 547 例接受达依泊汀  $\alpha$  治疗的非透析 CKD 患者高血压和血压升高的发生率仅为 0.7% 和 0.6%。

我国一项探究 CERA 安全性与疗效的多中心 RCT 研究<sup>[41]</sup>显示, 高血压为研究期间最常见的不良事件, CERA 和短效 ESAs 组的发生率分别为 8% 和 14%。另一项纳入 3 684 例接受 CERA 治疗的肾性贫血患者的前瞻性、多中心、观察性研究<sup>[47]</sup>显示, 药物不良反应的发生率为 3.06%~4.46%, 最常见的是高血压, 发病率为 3.54%。

在我国两项培莫沙肽的 III 期临床研究<sup>[24]</sup>中, 培莫沙肽组和短效 ESAs 组总体不良反应发生率分别为 19.1%~23.2% 和 21.0%~29.3%, 两组发生率最高的不良反应均为血压升高, 培莫沙肽组为 3.5%~5.7%, 而短效 ESAs 组为 6.5%~8.6%。

综上, 血压升高是 ESAs 类药物使用过程中最常见的不良反应, 现有循证医学证据不足以确定哪类 ESAs 在保持血压水平稳定方面更具有优势。因此, 在使用长效 ESAs 治疗



期间,应密切监测血压,必要时采用合适的饮食干预或降压药物来控制血压。对于血压难以控制的患者,建议减少 ESAs 用药剂量或暂停给药。

**2. 血栓形成:** ESAs 类药物治疗后由于红细胞生成增多、红细胞比容增高、血液黏度增加,血栓形成风险增加。TREAT 研究<sup>[25]</sup>显示,相较于安慰剂组,达依泊汀 $\alpha$ 治疗组静脉血栓栓塞事件(2.0%比1.1%, $P=0.02$ )和动脉血栓栓塞事件(8.9%比7.1%, $P=0.04$ )发生风险均明显增加。达依泊汀 $\alpha$ 的上市后监测研究<sup>[30]</sup>显示,达依泊汀 $\alpha$ 治疗期间血栓栓塞的发生率约0.9%。在 AMICUS 研究<sup>[42]</sup>中,与短效 ESAs 相比,CERA 治疗期间血栓栓塞的发生率有所下降(5.3%比8.7%)。而在我国培莫沙肽 II、III 期临床试验中,培莫沙肽治疗期间血栓栓塞发生率在非透析患者为1.7%,透析患者为4.9%<sup>[24]</sup>,发生率似乎较其他长效 ESAs 偏低。

综上,所有 ESAs 在使用期间均有发生心脑血管血栓栓塞的风险,现有循证医学证据尚不能明确何种 ESAs 在减少血栓栓塞事件上具有优势,故在临床实践中,使用长效 ESAs 时应密切监测 Hb 的水平,及时调整药物剂量,避免 Hb 升高过快引起心脑血管血栓栓塞事件发生。

**3. 心血管安全性:** 一项多中心、随机、开放标签、非劣效性临床研究中,Locatelli 等<sup>[83]</sup>对 2 818 例 CKD 患者进行中位随访 3.4 年后发现,与短效 ESAs 相比,CERA 不会增加主要以透析患者为代表的大型 CKD 人群的不良心血管事件和全因死亡风险。这一结果与既往的荟萃分析结论相一致<sup>[84]</sup>,提示不同类型 ESAs 对全因死亡和心血管事件等硬终点的影响无显著性差异。对意大利 4 项非透析 CKD 患者队列进行汇总分析后证实,使用长效 ESAs(达依泊汀 $\alpha$ 、CERA)和短效 ESAs(依泊汀 $\alpha/\beta$ )的患者其全因死亡和 CKD 进展的风险并无明显差异;然而,在需较高剂量短效 ESAs 治疗的患者( $>105 \text{ IU}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{周}^{-1}$ )中,长效 ESAs 可能优于短效 ESAs<sup>[85]</sup>。日本 1 项队列研究共招募了 194 698 例血液透析患者,多变量校正 Cox 模型结果显示,与使用短效 ESAs 的患者相比,使用长效 ESAs(达依泊汀 $\alpha$ 、CERA)的患者其全因死亡的风险增加了 13%、心血管死亡风险增加了 12%;亚组分析提示,这一关联在接受高剂量 ESAs 治疗以及合并高 EPO 抵抗指数( $>30.8$ )的患者中尤为显著<sup>[86]</sup>。有学者对这一结论提出质疑,认为长效 ESAs 治疗组 ESAs 的使用剂量更高,不排除该组人群有很大比例的 ESAs 低反应者,而 ESAs 低反应与 CKD 患者的不良预后独立相关。同时,该研究本身作为一项观察性研究,无法证明长效 ESAs 的使用与不良结局发生之间存在因果关系;此外,该研究主要研究对象是日本血液透析人群,研究结论是否适用于其他人群仍需进一步明确。

总之,现有证据不足以确定哪类 ESAs 在心血管获益方面更具有优势,仍需大样本前瞻性队列研究和干预性临床研究来进行评价。

**4. 抗 EPO 抗体介导的 PRCA:** PRCA 是 ESAs 治疗期间出现的一种罕见但严重的并发症,发生率为(0.02~0.03)/万

人年。这是由于 ESAs 治疗刺激机体产生抗 EPO 抗体,进而与内源性 EPO 发生交叉反应所致。PRCA 主要表现为 ESAs 使用过程中出现的进行性加重的重度贫血,即使加大 ESAs 剂量也难以纠正<sup>[87-88]</sup>。目前报道的大多数 PRCA 病例主要发生在依泊汀 $\alpha$ 皮下注射的患者,但是国内外也有少数关于长效 ESAs 相关 PRCA 的病例<sup>[89-90]</sup>。与达依泊汀 $\alpha$ 不同,CERA 和培莫沙肽因其结构上连接有聚乙二醇化链,进而增加了其稳定性并降低了免疫原性,因此 PRCA 的发生较为少见,但在临床应用中仍需谨慎观察。此外,有别于达依泊汀 $\alpha$ 和 CERA,培莫沙肽因其在蛋白序列上与 EPO 无关,理论上即使产生了抗 EMP 抗体,通常也不会与内源性 EPO 发生交叉抗原性,从而更大程度上避免了 PRCA 的发生<sup>[19]</sup>。抗体介导的 PRCA 很少可以自限,通常需要积极治疗,免疫抑制剂和肾移植是目前最有效的治疗方法;同时,鉴于抗体可能发生交叉反应,应立即停止当前使用的 ESAs,且不推荐调整为另一种 ESAs 治疗。但也有一些病例报道和临床研究指出,使用短效 ESAs 治疗后发生的 PRCA,给予长效 ESAs 治疗仍有效<sup>[91-93]</sup>,未来尚需进一步深入研究。

**5. 其他:** 使用长效 ESAs 类药物期间有极少数患者可出现超敏反应,包括过敏症、血管性水肿、支气管痉挛、皮疹以及荨麻疹;重度皮肤不良反应包括水疱、皮肤剥脱反应、多形性红斑、Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症。一旦发生上述情况,应立即停止使用。

## 七、未来研究展望

长效 ESAs 由于具有不劣于短效 ESAs 的临床疗效,同时还可以一定程度上改善铁代谢,延长肾性贫血患者的用药间隔时间,避免患者频繁往返于医院所带来的不便,减轻频繁注射带来的痛苦和护理人员的工作量,更好地提升患者治疗的依从性和生活质量,因此,长效 ESAs 在肾性贫血治疗中具有潜在独特的优势。本共识主要对目前已问世的长效 ESAs 药理学特点和国内外临床研究现状进行总结,在进行系统文献分析的基础上,凝聚众多专家共识,对此类药物临床应用提出指导意见,为今后更好应用此类药物治疗肾性贫血提供依据。

诚然,长效 ESAs 虽然在国外已得到较长时间的应用,且获得相应临床证据,但国内上市较晚,应用还处于起步阶段,临床研究证据还较为有限。随着此类药物在国内先后获批上市,我们应积极开展上市后中国患者大规模真实世界研究,特别是对该类药物治疗和临床安全性进行进一步评价,包括探讨最佳治疗剂量及用药频率、监测药物不良反应,以及对肾功能进展、肿瘤发生和心血管安全性的远期影响等;此外,还需对长效 ESAs 类药物在短效 ESAs 低反应的肾性贫血患者、PRCA 以及特殊人群中的疗效和安全性进行探讨。相信上述系列研究将不仅有助于提高人们对该类药物在肾性贫血治疗中应用价值的认识,同时也为提高肾性贫血患者治疗水平、改善远期预后提供充分的临床证据。

利益冲突 专家组声明无利益冲突



致谢 感谢西安交通大学第一附属医院刘华医生、魏丽敏医生在文献整理中所作的贡献

#### 中国非公立医院协会肾病透析专业委员会共识专家组

顾问:陈江华(浙江大学医学院附属第一医院)

组长:刘必成(东南大学附属中大医院)、梅长林(海军军医大学附属长征医院)

专家组成员(按姓名汉语拼音字母顺序排序):陈江华(浙江大学医学院附属第一医院)、陈靖(上海市复旦大学华山医院)、陈孟华(宁夏医科大学总医院)、陈焱(中山大学附属第一医院)、陈文(海南省肿瘤医院)、陈晓农(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、付平(四川大学华西医院)、韩飞(浙江大学医学院附属第一医院)、洪富源(福建省立医院)、胡昭(山东大学齐鲁医院)、蒋红利(西安交通大学第一附属医院)、焦军东(哈尔滨医科大学附属第二医院)、李贵森(四川省人民医院)、李荣山(山西省人民医院)、李雪梅(中国医学科学院北京协和医院)、梁敏(南方医科大学南方医院)、刘必成(东南大学附属中大医院)、刘虹(中南大学湘雅二医院)、刘章锁(郑州大学第一附属医院)、毛慧娟(南京医科大学第一附属医院)、梅长林(海军军医大学附属长征医院)、彭晖(中山大学附属第三医院)、孙林(中南大学湘雅二医院)、万建新(福建医科大学附属第一医院)、王彬(东南大学附属中大医院)、王彩丽(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院)、王俭勤(兰州大学第二医院)、王莉(四川省人民医院)、王沛(郑州大学第一附属医院)、吴永贵(安徽医科大学第一附属医院)、肖湘成(中南大学湘雅医院)、徐钢(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、许钟镭(吉林大学第一医院)、闫铁昆(天津医科大学总医院)、杨莉(北京大学第一医院)、杨向东(山东大学齐鲁医院)、杨桢华(广西医科大学第一附属医院)、姚丽(中国医科大学附属第一医院)、于珮(天津医科大学宋宪彝纪念医院)、查艳(贵州大学人民医院)、周华(中国医科大学附属盛京医院)、周晓玲(宁夏医科大学总医院)、周竹(昆明医科大学第一附属医院)、庄永泽(中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院)

执笔人:蒋红利(西安交通大学第一附属医院)、姚丽(中国医科大学附属第一医院)

#### 参 考 文 献

- [1] Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(10): 1631-1634. DOI: 10.1681/ASN.2011111078.
- [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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210201-00309.
- [3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Kidney Int Suppl, 2013, 3(1): S1-S150.
- [4] Cody JD, Hodson EM. Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2016(1): CD003266. DOI: 10.1002/14651858.CD003266.pub3.
- [5] Erythropoiesis Stimulating Agent (ESA) use, last 1 month National sample. US-DOPPS Practice Monitor, May 2021 [EB/OL]. (2021-05-01) [2023-10-25]. <https://www.dopps.org/DPM-HD/DPMSlideBrowser.aspx>.
- [6] 高峰, 任利文, 李晓雯, 等. 促红细胞生成素在贫血治疗中的应用进展及市场简析[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(10): 1110-1117. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2020.10.006.
- [7] Locatelli F, Del Vecchio L. Erythropoiesis-stimulating agents in renal medicine[J]. Oncologist, 2011, 16 Suppl 3: 19-24. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-S3-19.
- [8] Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) [J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16 Suppl 3: 3-13.
- [9] Agarwal AK. Darbepoetin alfa for anemia in chronic kidney disease[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2008, 1(3): 369-379. DOI: 10.1586/17512433.1.3.369.
- [10] Elliott S, Lorenzini T, Asher S, et al. Enhancement of therapeutic protein *in vivo* activities through glycoengineering[J]. Nat Biotechnol, 2003, 21(4): 414-421. DOI: 10.1038/nbt799.
- [11] Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients[J]. J Am Soc Nephrol, 1999, 10(11): 2392-2395. DOI: 10.1681/ASN.V10112392.
- [12] Allon M, Kleinman K, Walczyk M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of darbepoetin alfa and epoetin in patients undergoing dialysis[J]. Clin Pharmacol Ther, 2002, 72(5): 546-555. DOI: 10.1067/mcp.2002.128374.
- [13] Topf JM. CERA: third-generation erythropoiesis-stimulating agent[J]. Expert Opin Pharmacother, 2008, 9(5): 839-849. DOI: 10.1517/14656566.9.5.839.
- [14] Sinclair AM. Erythropoiesis stimulating agents: approaches to modulate activity[J]. Biologics, 2013, 7: 161-174. DOI: 10.2147/BTT.S45971.
- [15] Macdougall IC, Robson R, Opatrna S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1(6): 1211-1215. DOI: 10.2215/CJN.00730306.
- [16] Wrighton NC, Farrell FX, Chang R, et al. Small peptides as potent mimetics of the protein hormone erythropoietin [J]. Science, 1996, 273(5274): 458-464. DOI: 10.1126/science.273.5274.458.
- [17] Fan Q, Leuther KK, Holmes CP, et al. Preclinical evaluation of Hematide, a novel erythropoiesis stimulating agent, for the treatment of anemia[J]. Exp Hematol, 2006, 34(10): 1303-1311. DOI: 10.1016/j.exphem.2006.05.012.
- [18] Wrighton NC, Balasubramanian P, Barbone FP, et al. Increased potency of an erythropoietin peptide mimetic through covalent dimerization[J]. Nat Biotechnol, 1997, 15(12): 1261-1265. DOI: 10.1038/nbt1197-1261.
- [19] Macdougall IC. Chapter 13 - Development of recombinant erythropoietin and erythropoietin analogs. In: Singh AK, Williams GH, eds. Textbook of Nephro-Endocrinology[M]. Second Edition. Salt Lake City: Academic Press, 2018: 217-232.
- [20] Gong XL, Zhang XD, Li J, et al. Subchronic safety evaluation of EPO-018B, a pegylated peptidic erythropoiesis stimulating agent, after 5-week subcutaneous injection in Cynomolgus monkeys and Sprague-Dawley rats[J]. Food Chem Toxicol, 2013, 60: 252-262. DOI: 10.1016/j.fct.2013.07.031.

- [21] Hand CC, Brines M. Promises and pitfalls in erythropoietin-mediated tissue protection: are nonerythropoietic derivatives a way forward? [J]. *J Investig Med*, 2011, 59(7): 1073-1082. DOI: 10.2310/JIM.0b013e3181ed30bf.
- [22] Kilar CR, Diao Y, Sautina L, et al. Activation of the  $\beta$ -common receptor by erythropoietin impairs acetylcholine-mediated vasodilation in mouse mesenteric arterioles[J]. *Physiol Rep*, 2018, 6(12): e13751. DOI: 10.14814/phy2.13751.
- [23] Gong XL, Gu XL, Chen YC, et al. Chronic preclinical safety evaluation of EPO-018B, a pegylated peptidic erythropoiesis-stimulating agent in monkeys and rats[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 307: 45-61. DOI: 10.1016/j.taap.2016.07.014.
- [24] 国家医疗保障局. 培莫沙肽注射液说明书 [EB/OL]. (2023-07-14) [2023-10-25]. [http://www.nhsa.gov.cn/attach/Ypsn2023/YPSW202300263/YPSW202300263-W1\(ppt\).pdf](http://www.nhsa.gov.cn/attach/Ypsn2023/YPSW202300263/YPSW202300263-W1(ppt).pdf).
- [25] Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(21): 2019-2032. DOI: 10.1056/NEJMoa0907845.
- [26] Suranyi MG, Lindberg JS, Navarro J, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa administered de novo once every other week in chronic kidney disease[J]. *Am J Nephrol*, 2003, 23(2): 106-111. DOI: 10.1159/000068041.
- [27] Silver MR, Geronemus R, Krause M, et al. Anemia treatment with Q2W darbepoetin alfa in patients with chronic kidney disease naïve to erythropoiesis-stimulating agents[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(1): 123-131. DOI: 10.1185/03007990802594818.
- [28] Hertel JE, Locay HR, Scarlata DS, et al. Darbepoetin alfa administration to achieve and maintain target hemoglobin levels for 1 year in patients with chronic kidney disease[J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(9): 1188-1194. DOI: 10.4065/81.9.1188.
- [29] Hertel J, Locay H, Scarlata D, et al. Darbepoetin alfa administered every other week maintains hemoglobin levels over 52 weeks in patients with chronic kidney disease converting from once-weekly recombinant human erythropoietin: results from simplify the treatment of anemia with Aranesp (STAAR) [J]. *Am J Nephrol*, 2006, 26(2): 149-156. DOI: 10.1159/000092852.
- [30] Tanaka T, Nangaku M, Imai E, et al. Safety and effectiveness of long-term use of darbepoetin alfa in non-dialysis patients with chronic kidney disease: a post-marketing surveillance study in Japan[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(2): 231-243. DOI: 10.1007/s10157-018-1632-9.
- [31] Macdougall IC, Walker R, Provenzano R, et al. C. E. R. A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(2): 337-347. DOI: 10.2215/CJN.00480107.
- [32] Kessler M, Martínez-Castelao A, Siamopoulos KC, et al. C.E. R.A. once every 4 weeks in patients with chronic kidney disease not on dialysis: the ARCTOS extension study[J]. *Hemodial Int*, 2010, 14(2): 233-239. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2009.00421.x.
- [33] Roger SD, Locatelli F, Woitas RP, et al. C.E.R.A. once every 4 weeks corrects anaemia and maintains haemoglobin in patients with chronic kidney disease not on dialysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(12): 3980-3986. DOI: 10.1093/ndt/gfr160.
- [34] Furukawa T, Okada K, Abe M, et al. Randomized controlled trial of darbepoetin  $\alpha$  versus continuous erythropoietin receptor activator injected subcutaneously once every four weeks in patients with chronic kidney disease at the pre-dialysis stage[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12): 30181-30189. DOI: 10.3390/ijms161226229.
- [35] Liu B, Chen N, Zhao J, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa injection replacing epoetin alfa injection for the treatment of renal anemia in Chinese hemodialysis patients: a randomized, open-label, parallel-group, noninferiority phase III trial[J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2022, 8(2): 134-144. DOI: 10.1002/cdt3.23.
- [36] Chen N, Xing C, Niu J, et al. Darbepoetin alfa injection versus epoetin alfa injection for treating anemia of Chinese hemodialysis patients with chronic kidney failure: a randomized, open-label, parallel-group, non-inferiority phase III trial[J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2022, 8(1): 59-70. DOI: 10.1002/cdt3.13.
- [37] Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, et al. Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(1): 110-118. DOI: 10.1053/ajkd.2002.33919.
- [38] Vanrenterghem Y, Bárány P, Mann JF, et al. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2002, 62(6): 2167-2175. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00657.x.
- [39] Sinha SD, Bandi VK, Bheemareddy BR, et al. Efficacy, tolerability and safety of darbepoetin alfa injection for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease (CKD) undergoing dialysis: a randomized, phase-III trial[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 90. DOI: 10.1186/s12882-019-1209-1.
- [40] Fang YW, Chang CH. Subcutaneous administration of darbepoetin alfa effectively maintains hemoglobin concentrations at extended dose intervals in peritoneal dialysis patients[J]. *Perit Dial Int*, 2009, 29(2): 199-203.
- [41] 钱家麒, 陈楠, 梅长林, 等. 持续性红细胞生成素受体激活剂静脉给药在慢性肾脏病透析患者中纠正贫血的疗效、安全性和耐受性 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2012, 28(11): 847-852. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.11.006.
- [42] Klinger M, Arias M, Vargemezis V, et al. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50(6): 989-1000. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.08.013.
- [43] Sulowicz W, Locatelli F, Ryckelynck JP, et al. Once-monthly subcutaneous C. E. R. A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(4): 637-646. DOI: 10.2215/CJN.03631006.

- [44] Spinowitz B, Coyne DW, Lok CE, et al. C.E.R.A. maintains stable control of hemoglobin in patients with chronic kidney disease on dialysis when administered once every two weeks[J]. *Am J Nephrol*, 2008, 28(2): 280-289. DOI: 10.1159/000111115.
- [45] Saglimbene VM, Palmer SC, Ruospo M, et al. Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) for the anaemia of chronic kidney disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8(8): CD009904. DOI: 10.1002/14651858.CD009904.pub2.
- [46] Locatelli F, Choukroun G, Truman M, et al. Once-monthly continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with hemodialysis-dependent chronic kidney disease: pooled data from phase III trials[J]. *Adv Ther*, 2016, 33(4): 610-625. DOI: 10.1007/s12325-016-0309-6.
- [47] Tabata H, Kanno H, Murayama A, et al. Long-term safety and effectiveness of a continuous erythropoietin receptor activator (CERA) in patients with renal anemia: a prospective, observational, multicenter study[J]. *Ren Replace Ther*, 2019, 5(1): 25. <https://doi.org/10.1186/s41100-019-0221-z>.
- [48] Zhang P, Jiang Y, Xu C, et al. Pegmolesatide for the treatment of anemia in patients undergoing dialysis: a randomized clinical trial[J]. *Eclinical Medicine*, 2023, 65: 102273. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102273.
- [49] Kainz A, Mayer B, Kramar R, et al. Association of ESA hypo-responsiveness and haemoglobin variability with mortality in haemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(11): 3701-3706. DOI: 10.1093/ndt/gfq287.
- [50] Bae MN, Kim SH, Kim YO, et al. Association of erythropoietin-stimulating agent responsiveness with mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143348. DOI: 10.1371/journal.pone.0143348.
- [51] Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(12): 1146-1155. DOI: 10.1056/NEJMoa1005109.
- [52] Weir MR. Managing anemia across the stages of kidney disease in those hyporesponsive to erythropoiesis-stimulating agents[J]. *Am J Nephrol*, 2021, 52(6): 450-466. DOI: 10.1159/000516901.
- [53] Shoji S, Inaba M, Tomosugi N, et al. Greater potency of darbepoetin- $\alpha$  than erythropoietin in suppression of serum hepcidin-25 and utilization of iron for erythropoiesis in hemodialysis patients[J]. *Eur J Haematol*, 2013, 90(3): 237-244. DOI: 10.1111/ejh.12067.
- [54] Kakimoto-Shino M, Toya Y, Kuji T, et al. Changes in hepcidin and reticulocyte hemoglobin equivalent levels in response to continuous erythropoietin receptor activator administration in hemodialysis patients: a randomized study[J]. *Ther Apher Dial*, 2014, 18(5): 421-426. DOI: 10.1111/1744-9987.12161.
- [55] Masumoto M, Kuragano T, Takata C, et al. Long-acting erythropoiesis-stimulating agent (ESA) induces physiological erythropoiesis via improvement of iron availability[J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(5): 1079-1084. DOI: 10.1007/s11255-021-02965-w.
- [56] Hejaili F. The efficacy of darbepoetin alpha in hemodialysis patients resistant to human recombinant erythropoietin (rHuEpo) [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2009, 20(4): 590-595.
- [57] Pérez-García R, Rodríguez Benítez P, Jofre R, et al. [Resistance index to epoetin alpha and to darbepoetin-alpha in chronic hemodialysis patients: a cohort study][J]. *Nefrologia*, 2007, 27(3): 340-349.
- [58] Molina M, García Hernández MA, Navarro MJ, et al. [Change of EPO treatment from subcutaneous epoetin to intravenous epoetin or darbepoetin alpha] [J]. *Nefrologia*, 2004, 24(6): 564-571.
- [59] Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, et al. High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients[J]. *Ther Apher Dial*, 2012, 16(6): 529-540. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2012.01082.x.
- [60] Toto R, Petersen J, Berns JS, et al. A randomized trial of strategies using darbepoetin alfa to avoid transfusions in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(2): 469-478. DOI: 10.1681/ASN.2020050556.
- [61] Hayashi T, Uemura Y, Kumagai M, et al. Effect of achieved hemoglobin level on renal outcome in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients receiving epoetin beta pegol: MIRcerA CLinical Evidence on Renal Survival in CKD patients with renal anemia (MIRACLE-CKD Study) [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(3): 349-361. DOI: 10.1007/s10157-018-1649-0.
- [62] Hirai T, Nakashima A, Shiraki N, et al. Dose conversion ratio one year after switching from epoetin alpha to darbepoetin alpha in Japanese hemodialysis patients[J]. *Int J Artif Organs*, 2010, 33(5): 283-289.
- [63] Bock HA, Hirt-Minkowski P, Brünisholz M, et al. Darbepoetin alpha in lower-than-equimolar doses maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin alpha/beta[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(1): 301-308. DOI: 10.1093/ndt/gfm579.
- [64] Yang W, Israni RK, Brunelli SM, et al. Hemoglobin variability and mortality in ESRD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(12): 3164-3170. DOI: 10.1681/ASN.2007010058.
- [65] Strippoli GF, Craig JC, Manno C, et al. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(12): 3154-3165. DOI: 10.1097/01.ASN.0000145436.09176.A7.
- [66] Cervelli MJ, Gray N, McDonald S, et al. Randomized cross-over comparison of intravenous and subcutaneous darbepoetin dosing efficiency in haemodialysis patients [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2005, 10(2): 129-135. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2005.00386.x.
- [67] Bommer J, Asmus G, Wenning M, et al. A comparison of haemoglobin levels and doses in haemodialysis patients treated with subcutaneous or intravenous darbepoetin alfa: a German prospective, randomized, multicentre study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(12): 4002-4008. DOI: 10.1093/ndt/gfn416.
- [68] Bruce G, Schulga P, Reynolds BC. Use of erythropoiesis-stimulating agents in children with chronic kidney disease: a systematic review[J]. *Clin Kidney J*, 2022, 15(8): 1483-1505. DOI: 10.1093/ckj/sfac058.
- [69] Warady BA, Arar MY, Lerner G, et al. Darbepoetin alfa for



- the treatment of anemia in pediatric patients with chronic kidney disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(8): 1144-1152. DOI: 10.1007/s00467-006-0071-0.
- [70] Warady BA, Barcia J, Benador N, et al. De novo weekly and biweekly darbepoetin alfa dosing in pediatric patients with chronic kidney disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(1): 125-137. DOI: 10.1007/s00467-017-3758-5.
- [71] Libudzic-Nowak AM, Cachat F, Pascual M, et al. Darbepoetin alfa in young infants with renal failure: single center experience, a case series and review of the literature[J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 398. DOI: 10.3389/fped.2018.00398.
- [72] Schaefer F, Hoppe B, Jungraithmayr T, et al. Safety and usage of darbepoetin alfa in children with chronic kidney disease: prospective registry study[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(3): 443-453. DOI: 10.1007/s00467-015-3225-0.
- [73] Fischbach M, Wühl E, Reigner S, et al. Efficacy and long-term safety of C. E. R. A. maintenance in pediatric hemodialysis patients with anemia of CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(1): 81-90. DOI: 10.2215/CJN.03570417.
- [74] Warady BA, Meyer Reigner S, Tirodkar C, et al. Subcutaneous C.E.R.A. for the maintenance treatment of anemia in pediatric patients with CKD: a phase 2, open-label, single-arm, multicenter study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 81(6): 684-694. e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2022.11.006.
- [75] Kupcová V, Sperl J, Pannier A, et al. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics and haematological response of C. E. R. A[J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(7): 1943-1950. DOI: 10.1185/03007990802176467.
- [76] Campistol JM, Carreño A, Morales JM, et al. Once-monthly pegylated epoetin beta versus darbepoetin alfa every two weeks in renal transplant recipients: a randomized trial [J]. *Transplantation*, 2013, 95(2): e6-e10. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182782f3a.
- [77] Solis J, Wilson N, Sam T, et al. Weight-based vs fixed dosing of darbepoetin alfa for anemia following kidney transplantation[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2023, 80(21): 1542-1549. DOI: 10.1093/ajhp/zxad163.
- [78] Sánchez-Fructoso A, Guirado L, Ruiz JC, et al. Anemia control in kidney transplant patients treated with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (mircera): the Anemiatrans Group[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(8): 2931-2934. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.09.012.
- [79] Bloom RD, Bolin P, Gandra SR, et al. Impact on health-related quality of life in kidney transplant recipients with late posttransplant anemia administered darbepoetin alfa: results from the STRATA study[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(5): 1593-1600. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.02.009.
- [80] Boccia RV, Henry DH, Belton L, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa initiated at hemoglobin  $\leq 10$  g/dL in patients with stage IV cancer and chemotherapy-induced anemia[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(12): 3445-3453. DOI: 10.1002/cam4.958.
- [81] Pirker R, Hedenus M, Vansteenkiste J, et al. Effectiveness of darbepoetin alfa for chemotherapy-induced anemia when initiated at hemoglobin  $\leq 10$  g/dL[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(1): 122-135. e6. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.11.012.
- [82] Gascón P, Nagarkar R, Šmakal M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III noninferiority study of the long-term safety and efficacy of darbepoetin alfa for chemotherapy-induced anemia in patients with advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(2): 190-202. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.10.005.
- [83] Locatelli F, Hannedouche T, Fishbane S, et al. Cardiovascular safety and all-cause mortality of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta and other erythropoiesis-stimulating agents in anemia of CKD: a randomized noninferiority trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(12): 1701-1710. DOI: 10.2215/CJN.01380219.
- [84] Chung EY, Palmer SC, Saglimbene VM, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 2(2): CD010590. DOI: 10.1002/14651858.CD010590.pub3.
- [85] Minutolo R, Garofalo C, Chiodini P, et al. Types of erythropoiesis-stimulating agents and risk of end-stage kidney disease and death in patients with non-dialysis chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(2): 267-274. DOI: 10.1093/ndt/gfaa088.
- [86] Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, et al. Types of erythropoietin-stimulating agents and mortality among patients undergoing hemodialysis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(6): 1037-1048. DOI: 10.1681/ASN.2018101007.
- [87] Cournoyer D, Toffelmire EB, Wells GA, et al. Anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia after treatment with recombinant erythropoietin products: recommendations for minimization of risk[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(10): 2728-2734. DOI: 10.1097/01.ASN.0000140219.28618.9F.
- [88] Macdougall IC. Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA): epidemiology, immunogenicity and risks[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20 Suppl 4: iv9-iv15. DOI: 10.1093/ndt/gfh1087.
- [89] Padhi S, Behera G, Pattnaik SA, et al. Acquired pure red cell aplasia following recombinant erythropoietin (darbepoetin-alfa) therapy[J]. *Indian J Nephrol*, 2020, 30(2): 113-116. DOI: 10.4103/ijn.ijn\_129\_19.
- [90] Shingu Y, Nakata T, Sawai S, et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia related with epoetin-beta pegol (C.E.R.A.) as an erythropoietic agent: case report of a dialysis patient[J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1): 275. DOI: 10.1186/s12882-020-01934-2.
- [91] Asari A, Gokal R. Pure red cell aplasia secondary to epoetin alpha responding to darbepoetin alpha in a patient on peritoneal dialysis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(8): 2204-2207. DOI: 10.1097/01.ASN.0000135056.81056.A4.
- [92] Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N, et al. A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(19): 1848-1855. DOI: 10.1056/NEJMoa074037.
- [93] Lim SK, Bee PC, Keng TC, et al. Resolution of epoetin-induced pure red cell aplasia 2 years later, successful re-challenge with continuous erythropoiesis receptor stimulator[J]. *Clin Nephrol*, 2013, 80(3): 227-230. DOI: 10.5414/CN107456.