



Gestione dell'anemia nel paziente con malattia renale cronica



Carlo Poma

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Mantova

Incontri nefrologici Mantovani
7 febbraio 2026



ANEMIA e MRC

- Fisiopatologia
 - Eziologia
 - Terapia
-



Carlo Poma

Sistema Socio Sanitario

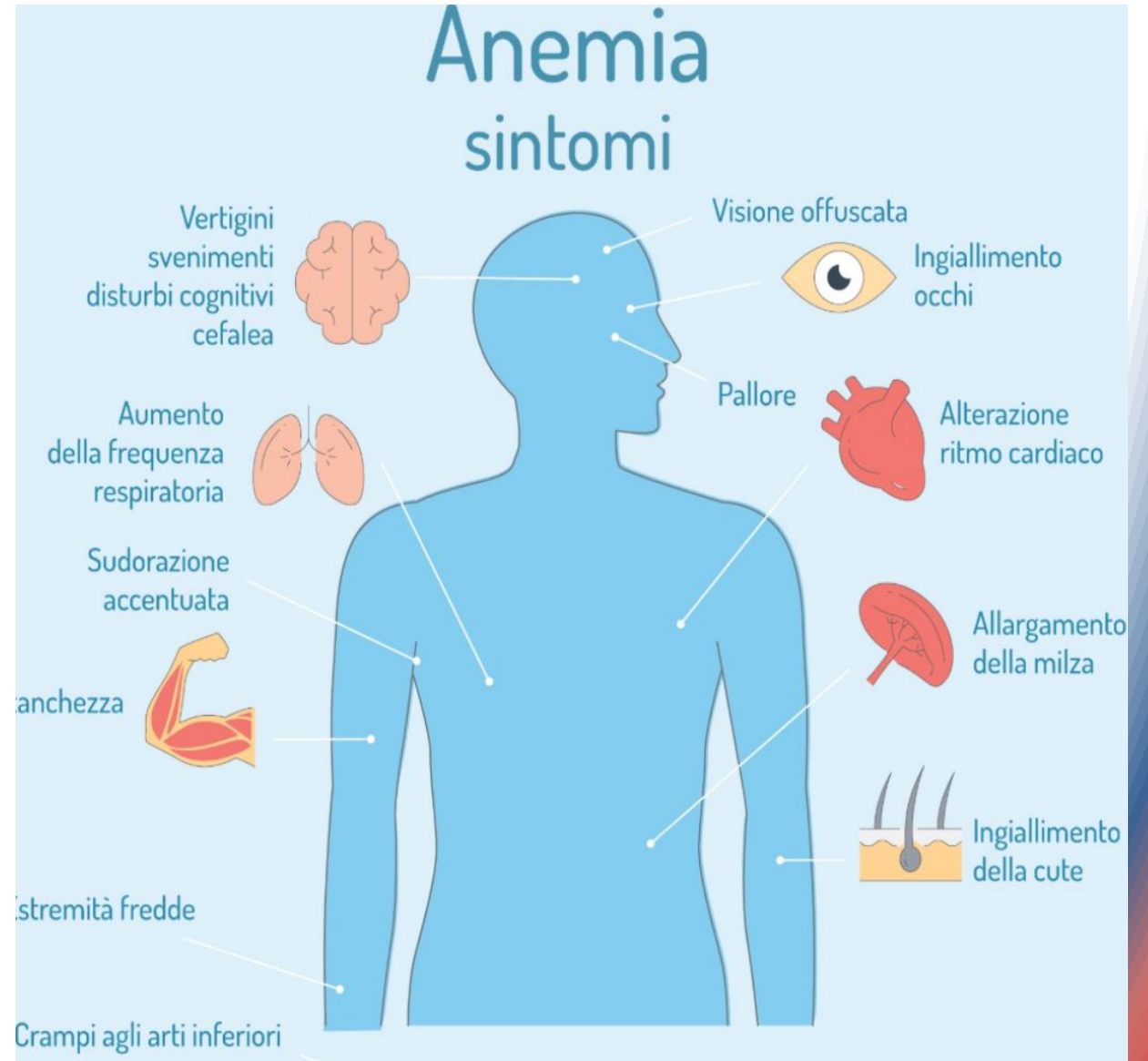


Regione
Lombardia
ASST Mantova

Incontri nefrologici Mantovani
7 febbraio 2026

ANEMIA

- Riduzione della qualità di vita
- Riduzione della sopravvivenza renale
- Aumenta il rischio di scompenso cardiaco (LV dilatation)
- Incremento mortalità, morbidità e ospedalizzazione
- Incremento dei costi








INCIDENZA AUMENTA CON IL PROGREDIRE DELLA MALATTIA RENALE CRONICA

ANEMIA

epidemiologia

- 8% stadio I
- 53% stadio V non in dialisi
- >90% dei paziente dializzati

> nei paziente diabetici

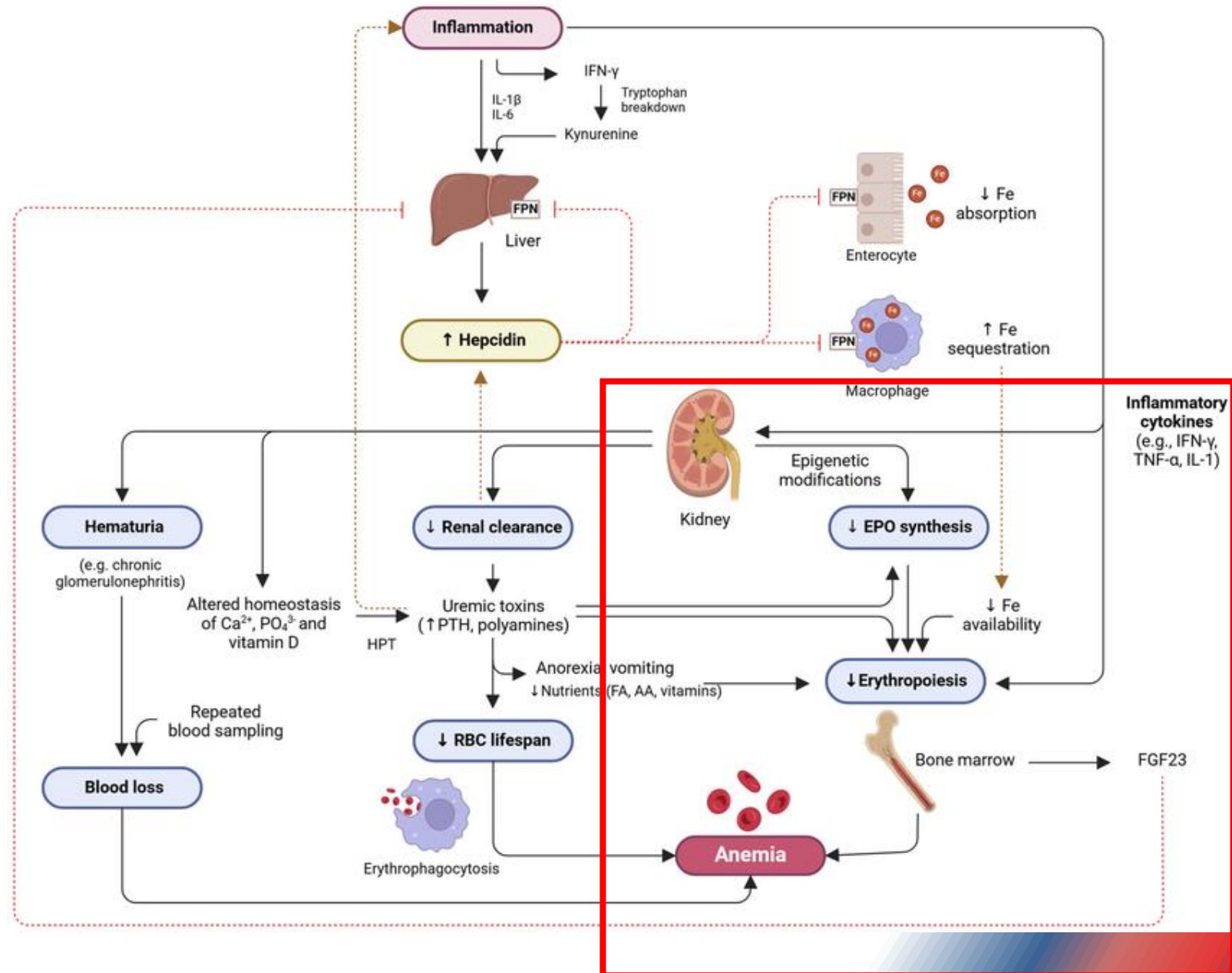
Stage 1	Stage 2	Stage 3A	Stage 3B	Stage 4	Stage 5
$GFR \geq 90$	$89 \geq GFR \geq 60$	$59 \geq GFR \geq 40$	$44 \geq GFR \geq 30$	$29 \geq GFR \geq 15$	$GFR < 15$
					
Normal or high function	Mildly decreased function	Mild to moderately decreased function		Severely decreased function	Kidney failure



ANEMIA

GENESI MULTIFATTORIALE

- CARENZA DI EPO
 - Assoluta
 - Relativa
- CARENZA DI FERRO
 - Perdite: ematuria, GI, circuito dialisi
 - Malassorbimento
 - Scarsa alimentazione
- INFIAMMAZIONE
- UREMIA



ANEMIA

GENESI MULTIFATTORIALE

- CARENZA DI EPO

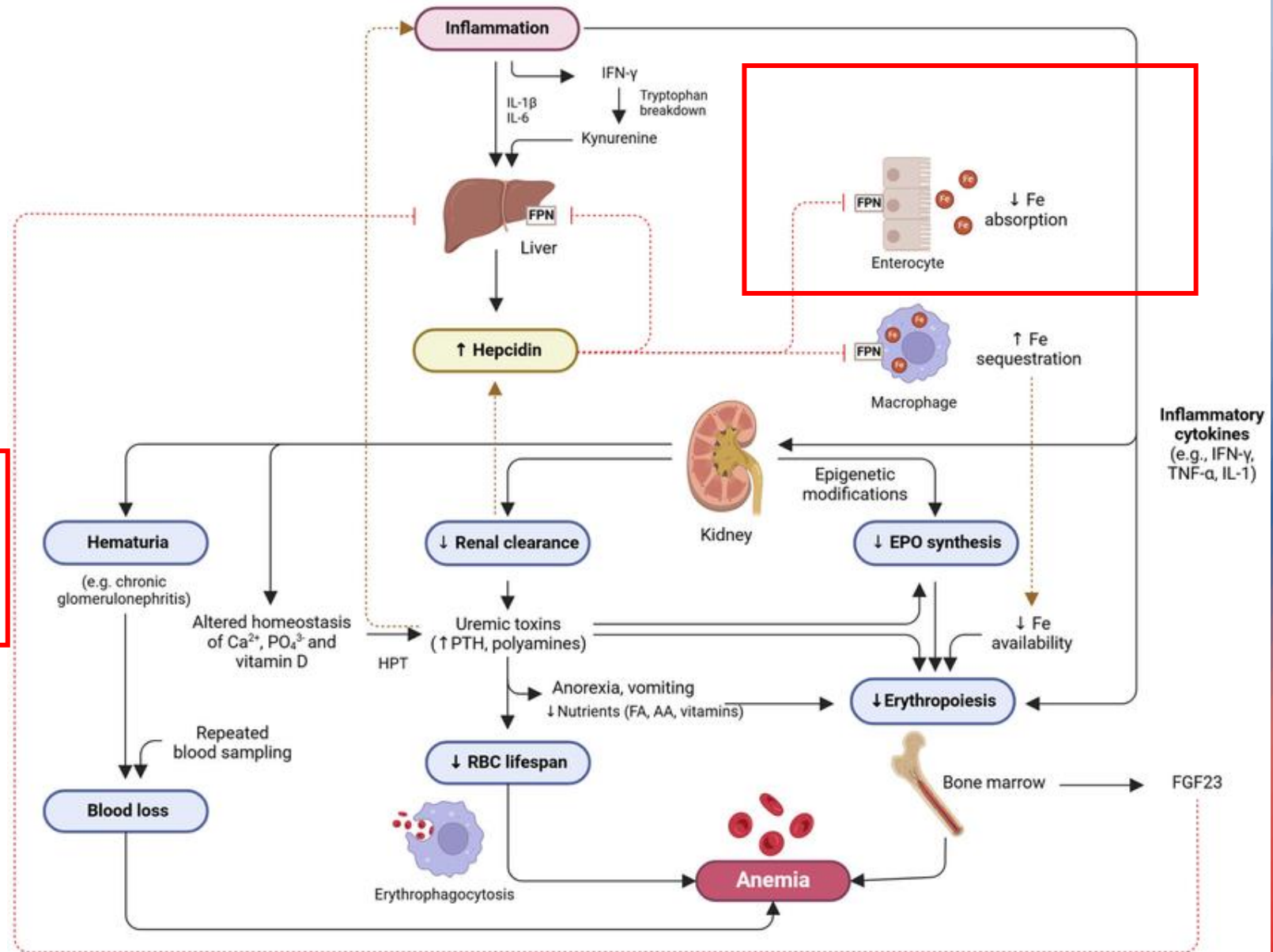
- Assoluta
- Relativa

- CARENZA DI FERRO

- Perdite: ematuria, GI, circuito dialisi
- Malassorbimento
- Scarsa alimentazione

- INFIAMMAZIONE

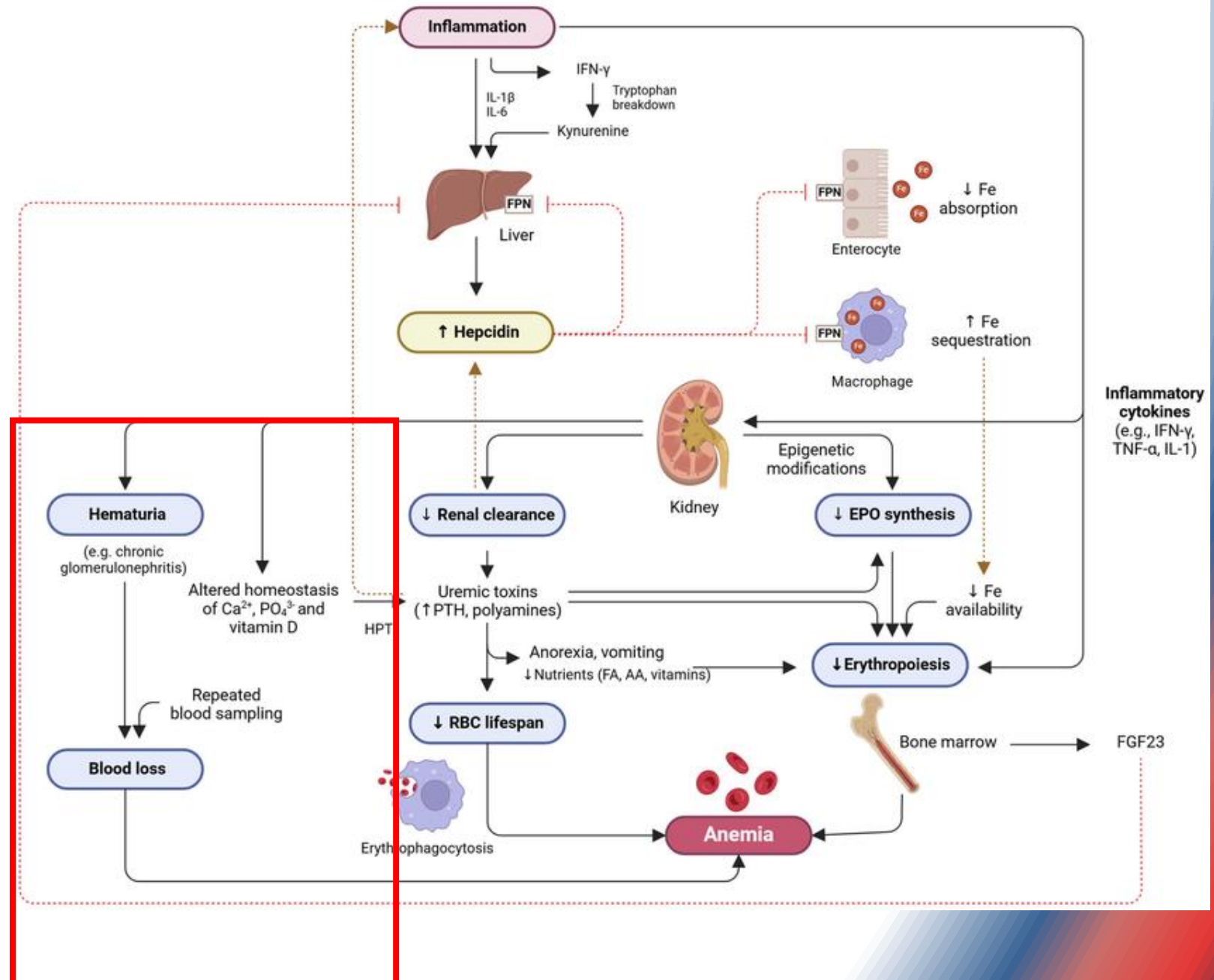
- UREMIA



ANEMIA

GENESI MULTIFATTORIALE

- CARENZA DI EPO
 - Assoluta
 - Relativa
- CARENZA DI FERRO
 - Perdite: ematuria, GI, circuito dialisi
 - Malassorbimento
 - Scarsa alimentazione
- INFIAMMAZIONE
- UREMIA



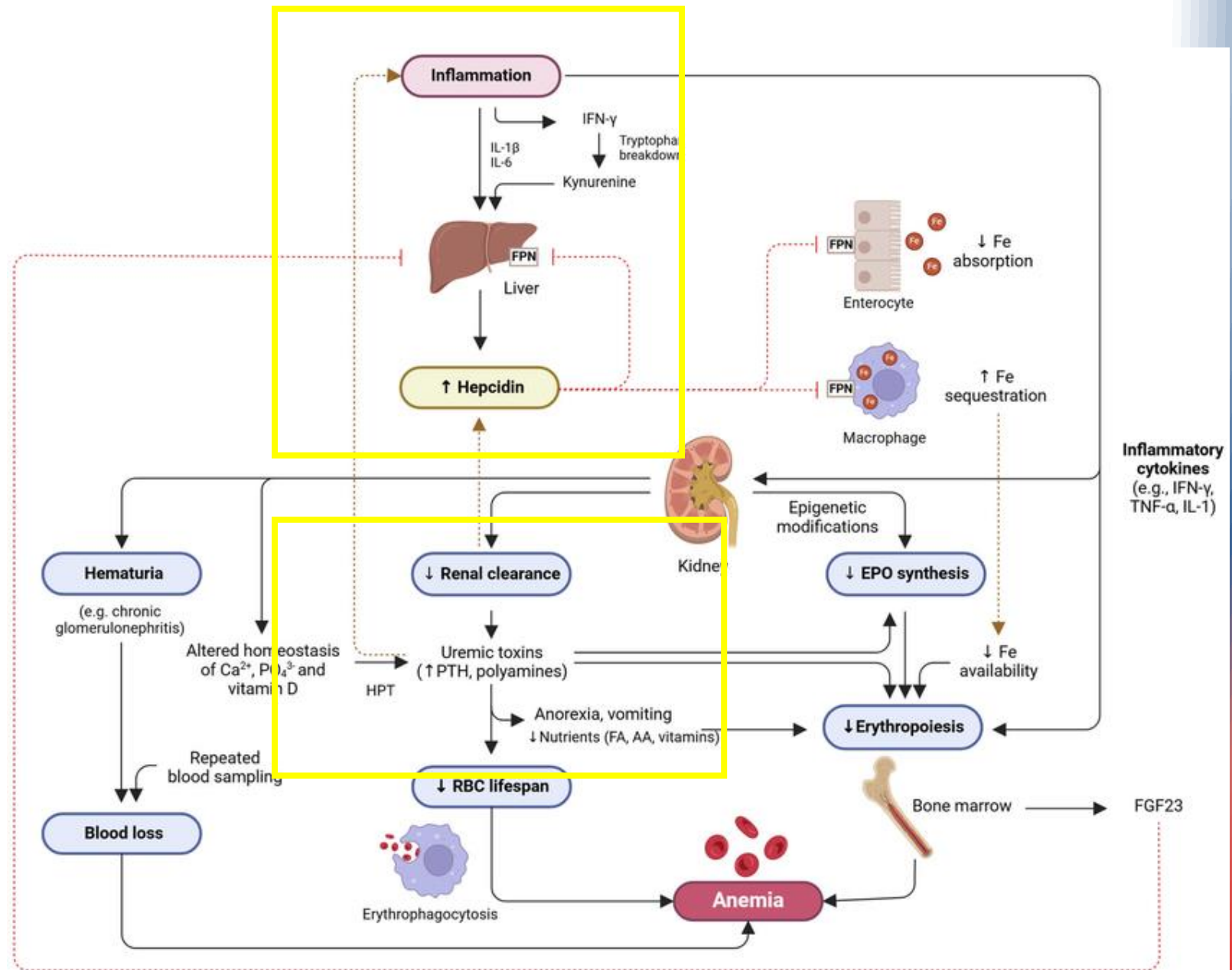
ANEMIA

GENESI MULTIFATTORIALE

- CARENZA DI EPO
 - Assoluta
 - Relativa
- CARENZA DI FERRO
 - Perdite: ematuria, GI, circuito dialisi
 - Malassorbimento
 - Scarsa alimentazione

• INFIAMMAZIONE

• UREMIA



LINEE GUIDA KDIGO ANEMIA in CKD

GENNAIO 2026



KDIGO 2026 Clinical Practice Guideline for the
Management of Anemia in Chronic Kidney Disease (CKD)

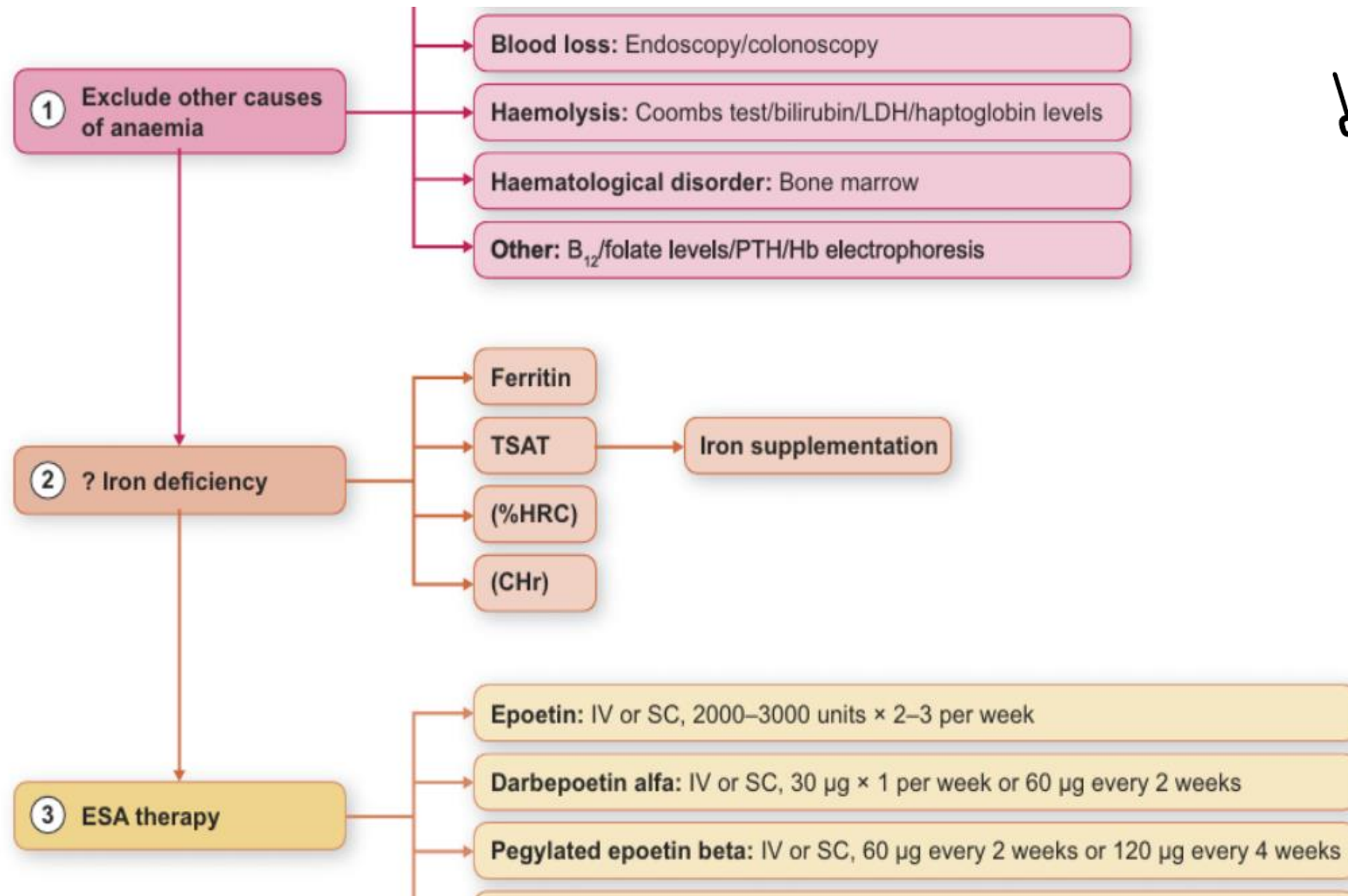
How to approach the diagnosis and evaluation of anemia and iron deficiency in CKD

Practice Point 1.2.1: In people with chronic kidney disease (CKD), test for anemia at referral, regularly during follow-up, and when anemia is suspected based on symptoms (Figure 5). Test for anemia with the following set: complete blood count, reticulocytes (reticulocyte production index), ferritin, and transferrin saturation (TSAT) (Figure 6).

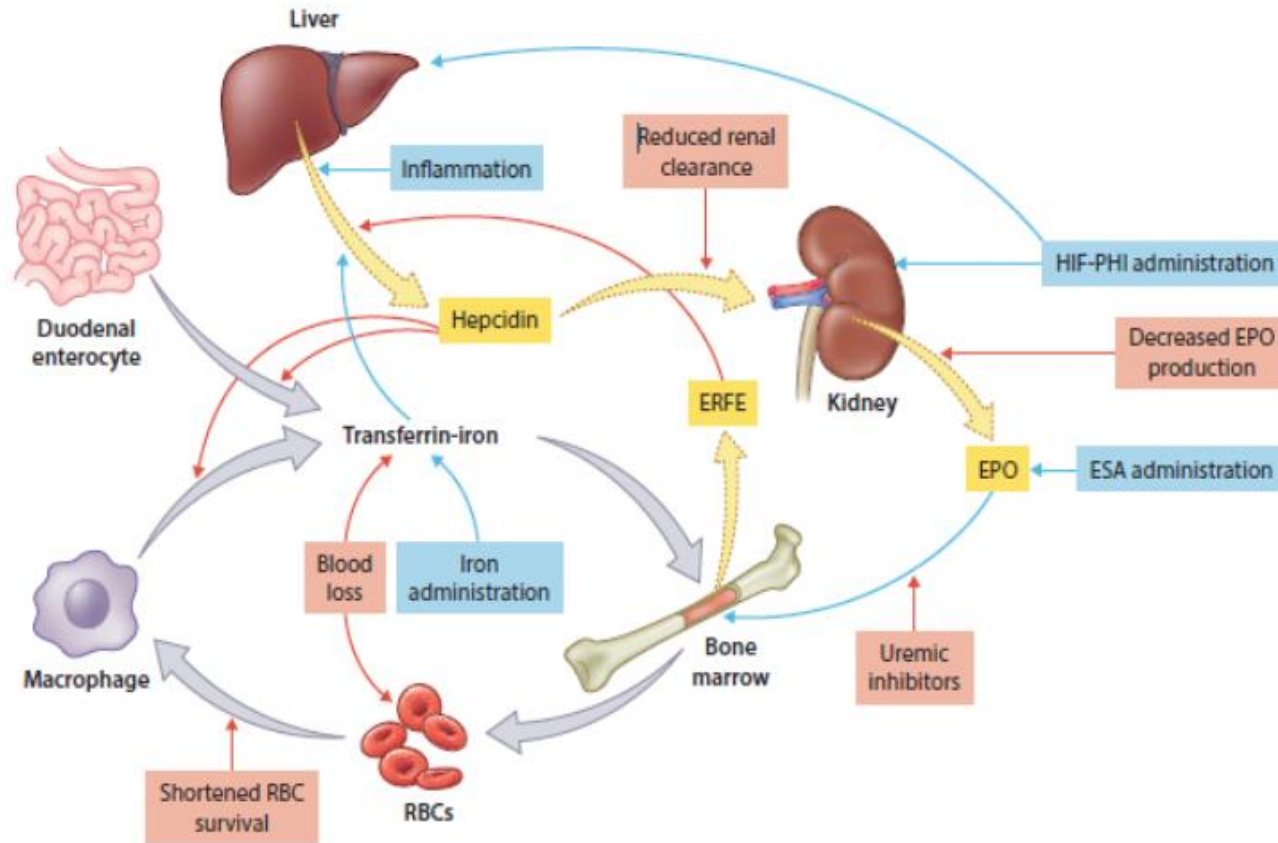
Population	Frequency (at least)
CKD G3	Annually
CKD G4	Twice a year
CKD G5 or G5D	Every 3 months

Figure 5 | Suggested testing frequency for anemia by chronic kidney disease (CKD) population. The suggested intervals are minimum frequencies to measure hemoglobin levels. In patients using erythropoiesis-stimulating agents or hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors, those with hemoglobin levels below the target range, or those experiencing a rapid progression of CKD, a higher testing frequency is advised. CKD G5D, CKD G5 receiving dialysis.





TERAPIA MARZIALE E MRC



Alimentazione + Recupero eritrociti senescenti



FERRO



FERROPORTINA



TRANSFERRINA



FERRITINA

EPCIDINA

Chapter 2: Use of iron to treat iron deficiency and anemia in people with chronic kidney disease

Recommendation 2.1: In people with anemia and CKD G5 receiving hemodialysis (CKD G5HD), we suggest initiating iron therapy if ferritin ≤ 500 ng/ml (≤ 500 $\mu\text{g/l}$) and TSAT $\leq 30\%$ (2D).

Recommendation 2.2: In people with anemia and CKD G5HD who are initiating iron therapy, we suggest using intravenous (i.v.) iron rather than oral iron (2D).

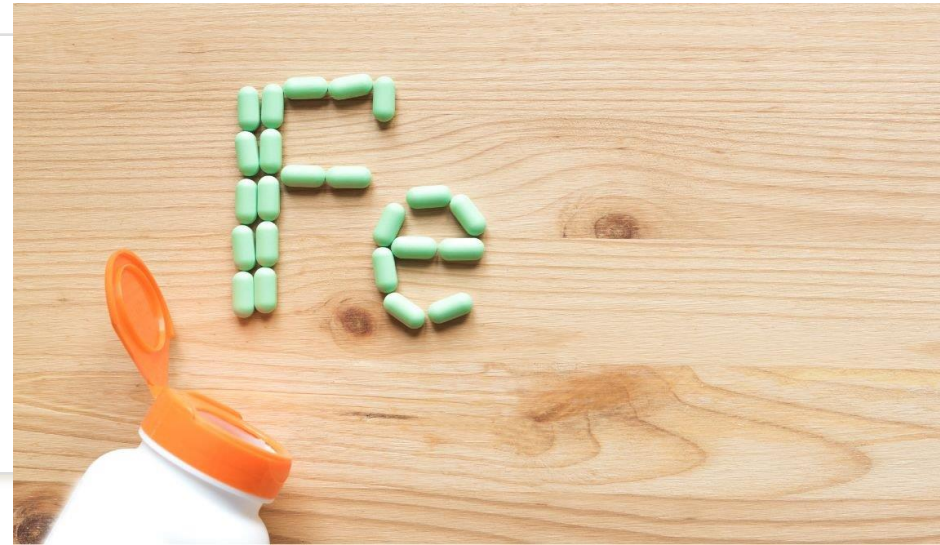
Practice Point 2.1: In people with CKD G5HD in whom iron therapy is being initiated, administer i.v. iron using a proactive approach to maintain stable iron status.

Recommendation 2.3: In people with anemia and CKD not receiving dialysis or CKD G5 receiving peritoneal dialysis (CKD G5PD), we suggest initiating iron if (2D):

- Ferritin < 100 ng/ml (< 100 $\mu\text{g/l}$) and TSAT $< 40\%$ or
- Ferritin ≥ 100 ng/ml (≥ 100 $\mu\text{g/l}$) and < 300 ng/ml (< 300 $\mu\text{g/l}$), and TSAT $< 25\%$.

Recommendation 2.4: In people with anemia and CKD not receiving hemodialysis (HD) in whom iron is initiated, we suggest using either oral iron or i.v. iron based on the person's values and preferences, the degree of anemia and iron deficiency, and the relative efficacy, tolerability, availability, and cost of each (2D).

FERRO per OS



Tipologie di Ferro (Composti Chimici)

- **Sali Ferrosi (Inorganici):** Sono i più classici ed economici.
 - **Solfato ferroso:** Molto comune, alta efficacia ma frequenti effetti collaterali (nausea, costipazione).
 - **Fumarato ferroso:** Alta concentrazione di ferro elementare.
 - **Gluconato ferroso:** Tende a essere più delicato sullo stomaco.
- **Ferro Organico/Chelato (Alta assimilazione):**
 - **Ferro Bisglicinato:** Legato ad amminoacidi, garantisce alta biodisponibilità e ottima tollerabilità gastrica.
- **Tecnologie Avanzate:**
 - **Ferro Liposomiale/Sucrosomiale:** Avvolto in fosfolipidi, passa indenne lo stomaco e si assorbe meglio nell'intestino senza irritare.

FERRO EV



Table 4 | Intravenous iron formulations and treatment regimens

Iron formulation	Elemental iron concentration	Maximum single dose	Minimum infusion time for maximum dose	Minimum injection time	Considerations
Low-molecular-weight iron dextran	50 mg/ml	20 mg/kg	15 min for 50 mg, 100 mg/min 4–6 h	>60 min	Hypersensitivity lower than with high-molecular-weight dextran
Iron sucrose	20 mg/ml	CKD: 200 mg PD: 400 mg	15 min 2.5 h	5 min	For people with CKD G1–G5 not receiving HD, multiple patient visits are required because 1000 mg cannot be given in a single sitting: CKD: 5 doses of 200 mg over 5 wk PD: 2 infusions of 300 mg over 1.5 h 14 d apart followed by one 400 mg infusion over 2.5 h 14 d later
Ferric gluconate	12.5 mg/ml	125 mg	60 min	10 min	Ferric gluconate in sucrose complex (250 mg 4 doses weekly)
Ferric carboxymaltose	50 mg/ml	750 mg (FDA) 1000 mg (EMA)	15 min	7.5 min (FDA) 15 min (EMA)	Full dose can be given in 1 or 2 sittings (750 mg 2 doses 1 wk apart) May cause hypophosphatemia, especially in people with early CKD and kidney transplant recipients
Ferric derisomaltose/iron isomaltoside	100 mg/ml	1000 mg (FDA) 20 mg/kg (EMA)	20 min (FDA) >15 min if ≤1000 mg; >30 min if >1000 mg (EMA)	250 mg/min (maximum 500 mg) (EMA)	Full dose can be given in a single sitting
Ferumoxytol	30 mg/ml	510 mg	15 min	15 min	Full dose can be given in a single sitting Hypersensitivity (due to bolus dosing) rarely occurs

CKD, chronic kidney disease; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; HD, hemodialysis; i.v., intravenous; PD, peritoneal dialysis.



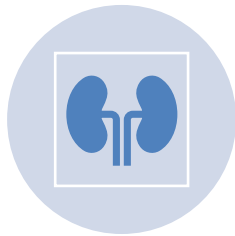
TERAPIA MARZIALE E MRC



La carenza di ferro è una condizione frequente



L'infiammazione riduce la biodisponibilità anche in presenza di scorte adeguate



Il ferro rappresenta un substrato fondamentale per eritropoiesi e non solo (attività muscolare, cardiaca..)



La carenza di ferro va supplementata anche in assenza di anemia



La supplementazione ev si è dimostrata più efficace rispetto ai supplementi per os



Necessario regolare controllo degli esami bioumorali in corso di supplementazione (evitare overload)

ESA

HIF-PHIs

Chapter 3: Use of erythropoiesis-stimulating agents, hypoxia-inducible factor–prolyl hydroxylase inhibitors, and other agents to treat anemia in people with chronic kidney disease

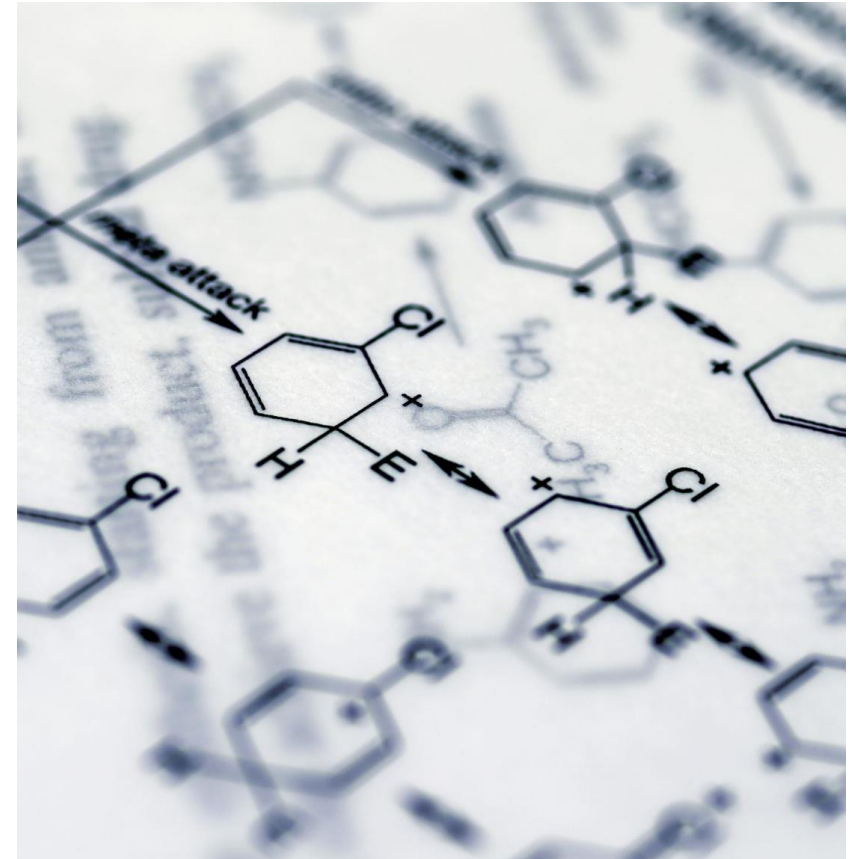
3.1 Treatment initiation

Practice Point 3.1.1: In people with anemia and CKD (whether receiving dialysis or not), the decision to use erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) or hypoxia-inducible factor–prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHIs) to raise Hb should be made through a shared decision-making process, considering each individual's symptoms, potential for harm from red blood cell (RBC) transfusions, and potential risk of adverse events (e.g., stroke, cardiovascular event, and cancer).



ESA

- Ormone glicoproteico prodotto a livello renale e in misura minore a livello epatico
- Utilizzo diffuso a partire dagli anni '80
- Agisce legando il recettore R → Eritropoiesi e maturazione dei GR
- Il complesso EPO-R viene internalizzato permettendo l'espressione di nuovo recettore
- Somministrazione endovenosa o sottocutanea



QUANDO

3.2 ESA initiation

Recommendation 3.2.1: In people with anemia and CKD G5D receiving HD or peritoneal dialysis, we suggest initiation of ESA therapy when the Hb concentration is ≤ 9.0 – 10.0 g/dl (≤ 90 – 100 g/l) (2D).

Recommendation 3.2.2: In people with CKD not receiving dialysis, including kidney transplant recipients and children, the selection of Hb concentration at which ESA therapy is initiated should consider the presence of symptoms attributable to anemia, the potential benefits of higher Hb concentration, and the potential harms of RBC transfusions or ESA therapy (2D).

3.3 ESA maintenance therapy

Recommendation 3.3.1: In adults with anemia and CKD treated with ESAs, we recommend targeting the Hb level to below 11.5 g/dl (115 g/l) (1D).

Practice Point 3.3.1: For adults and children with anemia and CKD, selection of the Hb target for ESA maintenance therapy should be individualized, considering potential benefits (e.g., improvement in quality of life, school attendance/performance, and avoidance of RBC transfusion) and potential harms.

3.4 ESA dosing, route of administration, and frequency of administration and monitoring

3.4.1 ESA dosing

Practice Point 3.4.1.1: In people with anemia and CKD treated with ESAs, the initial ESA dose should be determined by the person's Hb concentration, body weight, and clinical circumstances (Table 7).



QUALI MOLECOLE

Table 7 | Dosing of ESAs

ESA	Initial dose	Dose adjustment ^a
Epoetin alfa and beta	CKD not receiving dialysis: ~ 50 U/kg once or twice weekly (some use up to 100 U/kg once every 2 wk) (may also round to a convenient dose in units, such as 4000 or 10,000 U, using the lower dose range once or twice weekly and a higher dose range every 2 wk) CKD G5D: 50–100 U/kg 3 times weekly (may round to a convenient dose in units)	CKD not receiving dialysis: Increase or decrease the dose and/or dosing frequency as needed (generally not given more than once weekly) CKD G5D: Increase the dose by 25 U/kg/dose if Hb rise is <1.0 g/dl (<10 g/l) after 4 wk. Decrease the dose by 10–25 U/kg/dose if Hb rise is >2 g/dl (>20 g/l) in 4 wk
Erythropoietin biosimilars	<i>Product names and doses vary by region (refer to individual product information)</i>	
Darbepoetin	CKD not receiving dialysis: 0.45 µg/kg weekly or 40–100 µg every 2–4 wk CKD G5D: 0.45 µg/kg weekly or 0.75 µg/kg every 2 wk (may round to convenient dose: 25, 40, 60, 100, 150, or 200 µg; 300 and 500 µg also available)	CKD not receiving dialysis: Increase or decrease the dose and/or dosing frequency as needed (generally not given more than once weekly) CKD G5D: Increase the dose by 25% if Hb rise is <1.0 g/dl (<10 g/l) after 4 wk. Decrease the dose by 25% if Hb rise is >2 g/dl (>20 g/l) in 4 wk
Methyl polyethylene glycol-epoetin beta	CKD not receiving dialysis: 0.6 µg/kg or 50–120 µg every 2 wk, or 1.5 mg/kg or 120–200 µg/kg every month CKD G5D: 0.6 µg/kg every 2 wk (may round to a convenient dose)	CKD not receiving dialysis: Increase or decrease the dose and/or dosing frequency as needed (generally not given more than once every 2 wk) CKD G5D: Increase the dose by 30–50 µg/dose if Hb rise is <1.0 g/dl (<10 g/l) in 4 wk. Decrease the dose by 30–50 µg/dose if Hb rise is >2 g/dl (>20 g/l) in 4 wk

CKD, chronic kidney disease; CKD G5D, CKD G5 receiving dialysis; ESA, erythropoiesis-stimulating agent; Hb, hemoglobin.

^aRefer to product labeling or dialysis facility protocols for other details of dosing and conversion from an ESA. In general, weight-based dosing is used for children.



EFFETTI COLLATERALI



Effetti cardiovascolari e vascolari: Aumento della pressione sanguigna (ipertensione) e un maggiore rischio di eventi trombotici, come ictus, infarto miocardico e tromboembolia venosa, a causa dell'aumentata viscosità ematica.



Sintomi generali: Cefalea (mal di testa), sintomi influenzali, dolori muscolari o articolari.



Reazioni nel sito di iniezione: Dolore, arrossamento o irritazione, specialmente dopo somministrazione sottocutanea.



Reazioni allergiche: Più raramente, possono verificarsi rash, orticaria, prurito, difficoltà respiratorie e, nei casi gravi, angioedema.



Rischi specifici:



Aplasia eritroide pura (PRCA): Molto raramente, il corpo può sviluppare anticorpi che inibiscono l'eritropoietina, causando una forma grave e improvvisa di anemia.

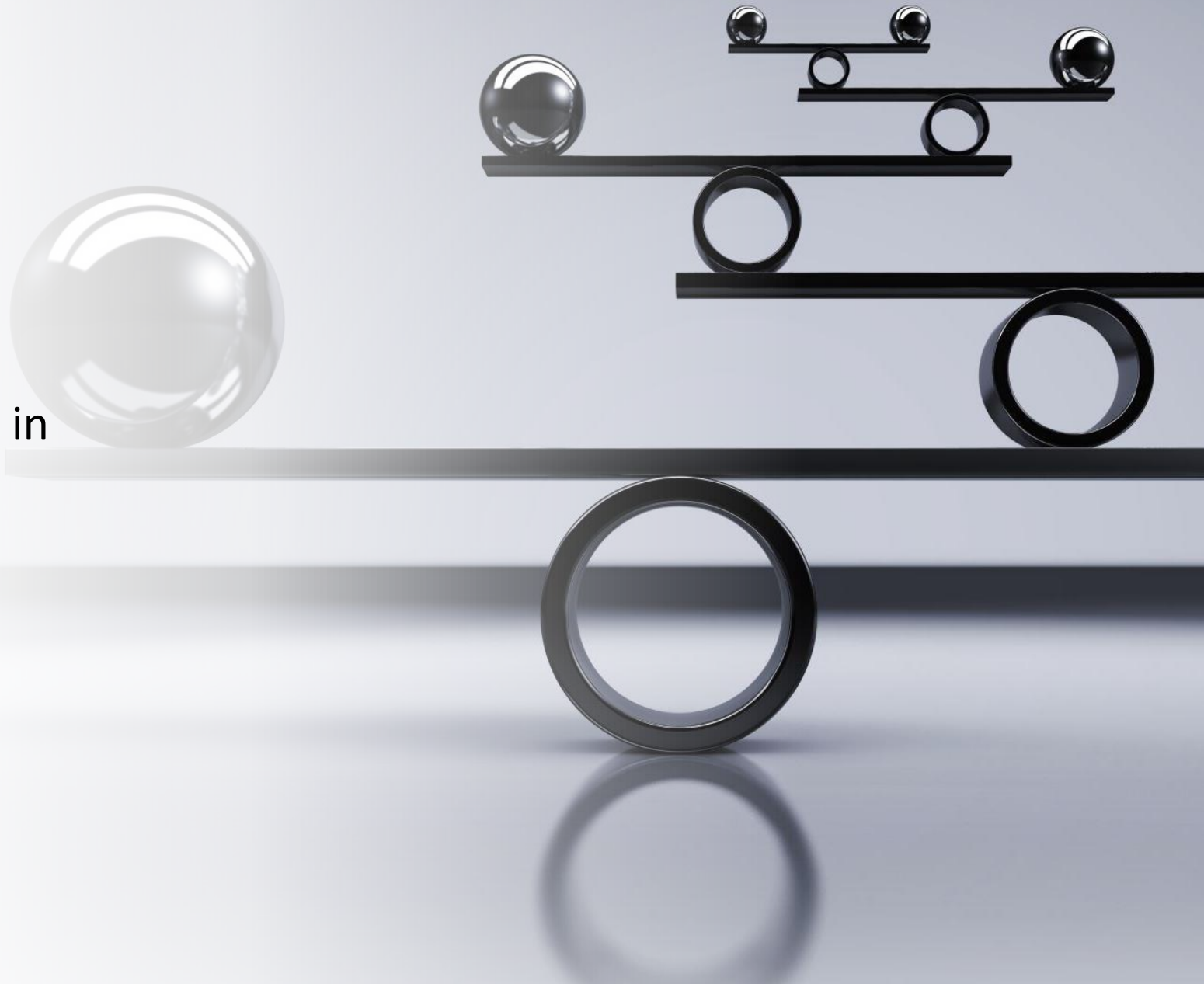


Pazienti oncologici: Il trattamento con EPO può essere associato a un aumentato rischio di recidiva tumorale o a una progressione della malattia.



LIMITI ALLA TERAPIA CON ESA

- Terapia costosa
- Latenza della risposta soprattutto in corso di eventi acuti
- Efficacia limitata da presenza di infiammazione
- Resistenze → dosi elevate → incremento effetti collaterali



HIF- PHi

Inibitori dell' enzima proli-idrossilasi del fattore inducibile dell' ipossia

Drug name	Brand name	Manufacturer	Phase 3 studies	Approval in the USA ^a	Approval in Europe ^a
Roxadustat	Evrenzo	FibroGen, Astellas, AstraZeneca	ANDES, ALPS, OLYMPUS, DOLOMITES (ND) PYRENEES, SIERRAS, HIMALAYAS, ROCKIES (DD)	No	Yes
Vadadustat	Vafseo	Akebia	PRO ₂ TECT (ND) INNO ₂ VATE (DD)	No	Dialysis only
Daprodustat	Jesduvroq	GlaxoSmithKline	ASCEND-ND (ND) ASCEND-D (DD)	Dialysis only (after 4 months)	Dialysis only
Molidustat ^b	Musredo	Bayer	MIYABI program—ND & DD		
Enarodustat ^b	Enaroy	Japan Tobacco Inc	SYMPHONY ND SYMPHONY HD		
Desidustat ^c	Oxemia	Zydus Life Sciences	DREAM-ND (ND) DREAM-D (DD)		

^aAs of July 2023.

^bApproved in Japan.

^cApproved in India.

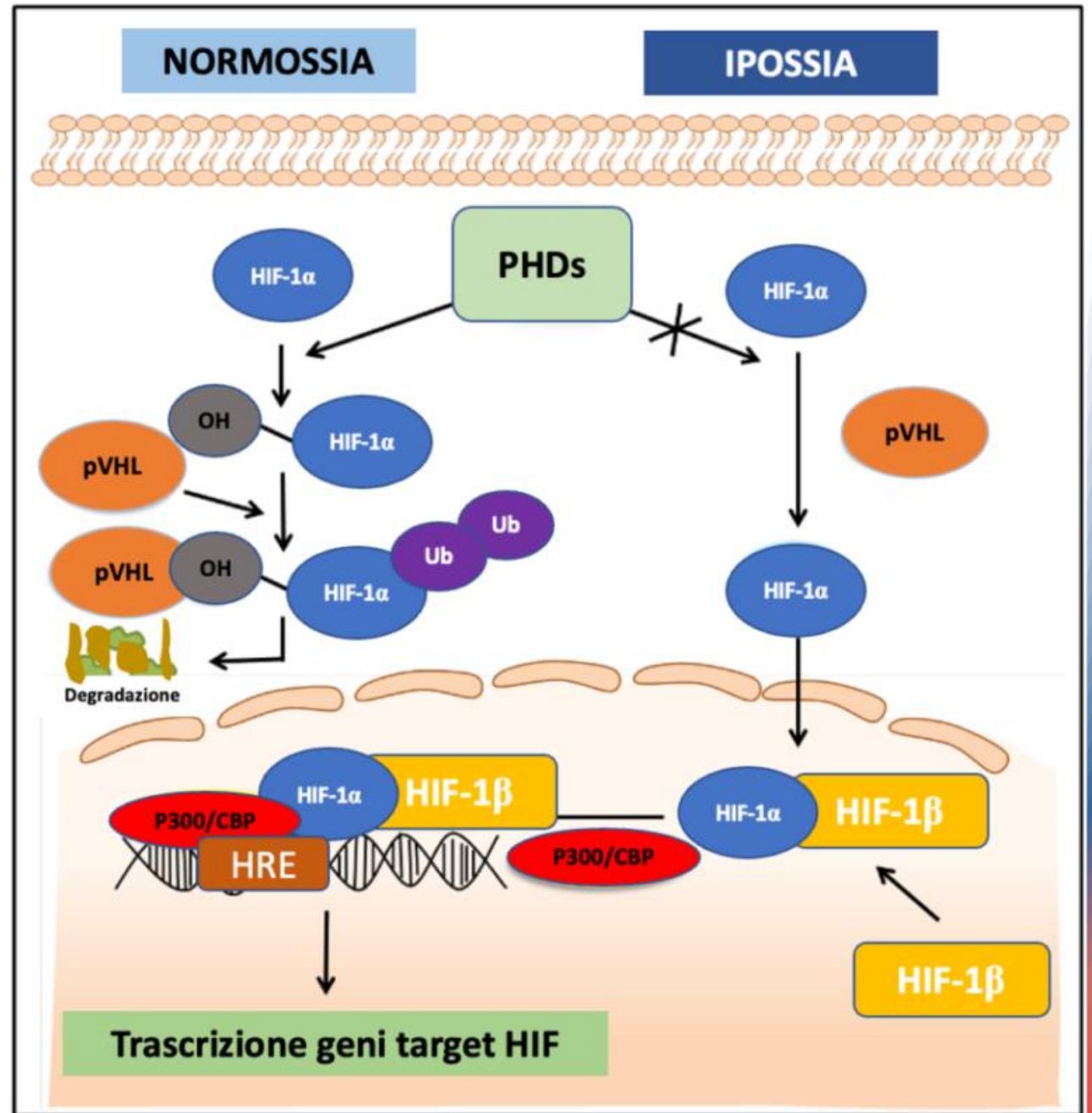
MOLECOLE A SOMMINISTRAZIONE ORALE TRISSETTIMANALE

HIF-PH

- HIF (fattore inducibile dell'ipossia)
- Eterodimero: alfa 1 e alfa 2 + struttura beta
- È regolato da PH (enzimi che regolano l'idrossilazione prolinica)

In presenza di ossigeno : PH idrolizza HIF inibendolo

In assenza di ossigeno: PH viene soppresso, HIF rimane attivo e procede come fattore di trascrizione (target gene EPO)



STUDI CLINICI



L'approvazione, mediante procedura centralizzata EMA, di **roxadustat** si è basata sui risultati di 8 RCT di fase III multicentrici, condotti in pazienti con anemia sintomatica associata a malattia renale cronica (MRC) in stadio 3-5. Gli studi hanno avuto una durata di 52 o 104 settimane.

Tabella 1. RCT condotti in pazienti in terapia conservativa

Studio	ALPS	ANDES	OLYMPUS	DOLOMITES
Setting: correzione dell'anemia, pazienti ESA-naïve				
Comparator:	placebo	placebo	placebo	darbepoetina alfa
N. pazienti randomizzati	594 (2:1)	916 (2:1)	2.760 (1:1)	616 (1:1)
target di Hb	≥11 g/dl e ≥1 g/dl vs baseline		11 ± 1 g/dl	≥11 g/dl e ≥1 g/dl vs baseline
Hb target - mantenimento	10 – 12 g/dl			
Durata	52 settimane	52 settimane	52 settimane	104 settimane
Era consentita la supplementazione di ferro (os, o ev) se riscontrato uno stato di carenza marziale, definito come: livelli di ferritina <100 ng/mL o TSAT <20% La terapia di salvataggio era rappresentata dalla trasfusione di emazie + somministrazione di un ESA ⁶				

Tabella 2. RCT condotti in pazienti in dialisi

Studio	PYRENEES	SIERRAS	HIMALAYAS	ROCKIES
Setting:	switch da ESA (mantenimento)		correzione dell'anemia	switch da ESA (mantenimento) + correzione dell'anemia
Comparator:	epoetina alfa / darbepoetina alfa	epoetina alfa	epoetina alfa	epoetina alfa
N. pazienti randomizzati:	834 (1:1)	740 (1:1)	1.039 (1:1)	2.101 (1:1)
Hb target - mantenimento	10 – 12 g/dl			
Durata	104 settimane	52 settimane	52 settimane	52 settimane
Era consentita la supplementazione di ferro (os, o ev) se riscontrato uno stato di carenza marziale, definito come: livelli di ferritina <100 ng/mL o TSAT <20% La terapia di salvataggio era rappresentata dalla trasfusione di emazie + somministrazione di un ESA ⁷				

RISULTATI

Efficace nel raggiungimento e mantenimento del target di emoglobina



	studi verso placebo			studio vs ESA
Esito:	ALPS N=594 adulti con MRC stadio 3-5 Dose media a settimana di roxadustat: 251 mg	ANDES N=922 adulti con MRC stadio 3-5 Dose media a settimana di roxadustat: 251 mg	OLYMPUS N=2.781 adulti con MRC stadio 3-5 Dose media a settimana di roxadustat: 207,6 mg	DOLOMITES N=616 adulti con MRC stadio 3-5 Dose media a settimana di roxadustat: 223,2 mg
% pazienti responder nelle prime 24 settimane senza terapia di salvataggio	Esito 1° R vs P: 79,2% vs 9,9% OR: 34,7 [95% CI da 20,5 a 58,9]	Esito 1° R vs P: 86,0% vs 6,6% OR: 77,6 [95% CI da 44,7 a 134,5]	Esito 2°: R vs P: 77% vs 8,5% RR: 9,1 [95% CI da 7,6 a 10,9]	Esito 1° R vs DARBE: 89,5% vs 78% (analisi PP, n=559 pazienti) Δ R vs P: 11,5% [95% CI da 5,7 a 17,4] Margine di non inferiorità: -15%
Δ medio Hb (g/dL) nelle settimane 28-36, senza terapia di salvataggio	Esito 2°: R vs P: n.r. Δ R vs P: 1,6 [95% CI da 1,4 a 1,8]	Esito 2°: R vs P: 2,02 vs 0,20 Δ R vs P: 1,88 [95% CI da 1,73 a 2,04]	Non valutato	Esito 2°: R vs P: n.r. Δ R vs P: 0,015 [95% CI da -0,131 a 0,162] Margine di non inferiorità: -0,750 g/dl
Δ medio Hb (g/dL) nelle settimane 28-52	Esito 2° R vs P: 1,99 vs 0,30 Δ R vs P: 1,69 [95% CI da 1,52 a 1,86]	Esito 1° R vs P: n.r. Δ R vs P: 1,95 [95% CI da 1,74 a 1,97]	Esito 1° R vs P: +1,75 vs +0,40 Δ R vs P: 1,25 [95% CI da 1,27 a 1,43]	Non valutato
Δ medio Hb (g/dL) nelle settimane 28-52 nei pazienti con hsCRP* > ULN	Non valutato	2°: R vs P: 2,02 vs 0,18 Δ assol.: 1,90 [95% CI da 1,66 a 2,14]	2°: R vs P: +1,75 vs +0,72 Δ assol.: 1,13 [95% CI da 0,91 a 1,35]	NS (analisi per sottogruppi, 37% dei pz arruolati)

*hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein.

RISULTATI

Efficace nel raggiungimento e mantenimento del target di emoglobina



Esito:	PYRENEES N=836 adulti in dialisi (switch) Dose media a settimana di R: 252,3mg	SIERRAS N=741 adulti in dialisi (switch) Dose media a settimana di R: n.d.	HIMALAYAS N=1.043 adulti in dialisi (naïve) Dose media a settimana di R: n.d.	ROCKIES N=2.106 adulti in dialisi (naïve + switch) Dose media settimana di R: 280,6mg
% pazienti responder nelle prime 24 settimane senza terapia di salvataggio	Non valutato	Non valutato	Esito 1° R vs EPO α: 88,2% vs 84,4% Δ R vs EPO α: 3,5% [95% CI da -0,7 a 7,7] Margine di non inferiorità: -15%	Non valutato
% pazienti in "risposta" nelle settimane 28-36 senza terapia di salvataggio	Esito 2° R vs ESA (analisi PP, n=783 pz): 84,2% vs 82,4% Δ R vs ESA: 2,3% [95% CI da -2,9 a +7,6] Margine di non inferiorità: -15%	Esito 2° R vs EPO α: 64,1% vs 60,8% Δ R vs EPO α: +2,7% [95% CI da -4,3 a 9,7] Margine di non inferiorità: -15%	Non valutato	Non valutato
Δ medio Hb (g/dL) nelle settimane 28-36, senza terapia di salvataggio	Esito 1° R vs ESA (analisi PP, n=783 pz): 0,43 vs 0,19 Δ R vs ESA: 0,24 [95% CI da 0,13 a 0,34] Margine di non inferiorità: -0,75 g/dl	Esito 2° R vs EPO α: 0,63 vs 0,09 Δ R vs EPO α: 0,55 [95% CI da 0,40 a 0,69] Margine di non inferiorità: -0,75 g/dl	Non valutato	Esito 2° R vs EPO α (analisi ITT): 0,88 vs 0,74 Δ R vs EPO α: 0,14 [95% CI da 0,03 a 0,25] Margine di non inferiorità: -0,75 g/dl
Δ medio Hb (g/dL) nelle settimane 28-52	Esito 1° R vs ESA (analisi PP, n=783 pz): 0,36 vs 0,19 Δ R vs ESA: +0,17 [95% CI da 0,08 a 0,26] Margine di non inferiorità: -0,75 g/dl	Esito 1° R vs EPO α (analisi ITT): 0,39 vs -0,09 Δ R vs EPO α: +0,48 [95% CI da 0,37 a 0,59] Margine di non inferiorità: -0,75 g/dl	Esito 1° R vs EPO α (analisi ITT): 2,6 vs 2,4 Δ R vs EPO α: +0,18 [95% CI da 0,08 a 0,29] Margine di non inferiorità: -0,75 g/dl	Esito 1° R vs EPO α (analisi ITT): 0,77 vs 0,68 Δ R vs EPO α: 0,09 [95% CI da 0,01 a 0,18] Margine di non inferiorità: -0,75 g/dl
Δ medio Hb (g/dL) nelle settimane 28-52 nei pazienti con hsCRP* > ULN	Non valutato	Non valutato	Non valutato	Esito 2° R vs EPO α (analisi ITT, 30% circa dei randomizzati): [‡] -0,80 vs 0,59 Δ R vs EPO α: 0,20 [95% CI da 0,04 a 0,36] Raggiunta la non inferiorità e la superiorità

*hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein.

R = roxadustat EPO α = epoetina alfa NS = non statisticamente significativo OR = odds ratio RR = rate ratio PP= per

EFFETTI SULL' OMEOSTASI DEL FERRO

	Roxadustat	Daprodustat	Vadadustat*	Molidustat	Desidustat	Enarodustat	ESA
Iron	↑	↑		↔	↔	↔ ↑	↔ ↓
Ferritin	↓	↓	↔ ↓		↓	↓	↔ ↓
Transferrin	↑	↑	↑			↑	↔
TIBC	↑	↑	↑			↑	↔
TSAT	↔	↔ ↓	↔ ↓	↓	↔	↓	↔ ↓
Hepcidin	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↔

*The effects of Vadadustat on iron parameters were mainly studies in the haemodialysis population
TIBC, total iron-binding capacity; TSAT, transferrin saturation

Figure 2: Effects of different HIF-PHIs and ESAs in parameters of iron homeostasis and hepcidin.

l'efficacia della terapia con HIF non è stata inficiata dai livelli di PCR

PROFILO DI SICUREZZA

Table 4: Safety outcomes of different HIF-PHis (data from pooled analyses and meta-analyses)

Outcome	Roxadustat		Daprodustat		Vadadustat	
	NDD-CKD	DD-CKD	NDD-CKD	DD-CKD	NDD-CKD	DD-CKD
All-cause mortality	Roxadustat vs placebo HR 1.08 (95% CI 0.93–1.26) [59] RR 0.40 (95% CI 0.06–2.84) [111]	Roxadustat vs ESAs RR 1.13 (95% CI 0.95–1.34) [94]	Daprodustat vs placebo RR 0.54 (95% CI 0.09–3.31) [111] Daprodustat vs ESAs RR 1.01 (95% CI 0.87–1.17) [70]	Daprodustat vs ESAs RR 0.99 (95% CI 0.86–1.14) [70]	Vadadustat vs placebo RR 1.43 (95% CI 0.15–13.27)[111]	
CV event		Roxadustat vs ESAs RR 1.00 (95% CI 0.88–1.14) [112]		Daprodustat vs ESAs RR 0.96 (95% CI 0.85–1.08) [112]	Vadadustat vs ESAs RR 0.94 (95% CI 0.83–1.07) [112]	
MACE	Roxadustat vs placebo HR 1.10 (95% CI 0.96–1.27) [59]	Roxadustat vs ESAs RR 1.09 (95% CI 0.95–1.26) [94]	Daprodustat vs ESAs RR 1.05 (95% CI 0.94–1.18) [70]	Daprodustat vs ESAs RR 0.89 (95% CI 0.89–0.98) [70]		
MACE+	Roxadustat vs placebo HR 1.07 (95% CI 0.94–1.21) [59]	Roxadustat vs ESAs RR 0.98 (95% CI 0.86–1.11) [94]				
MI	Roxadustat vs placebo HR 1.29 (95% CI 0.90–1.85) [59]	Roxadustat vs ESAs RR 0.59 (95% CI 0.29–1.21) [113] RR 1.05 (95% CI 0.81–1.35) [94]	Daprodustat vs ESAs RR 1.08 (95% CI 0.84–1.38) [70]	Daprodustat vs ESAs RR 0.74 (95% CI 0.59–0.92) [70]		
Stroke	Roxadustat vs placebo HR 1.25 (95% CI 0.82–1.90) [59]	Roxadustat vs ESAs RR 1.01 (95% CI 0.69–1.50) [94]	Daprodustat vs ESAs RR 1.41 (95% CI 0.86–2.29) [70]	Daprodustat vs ESAs RR 0.78 (95% CI 0.50–1.20) [70]		
Hospitalization for heart failure	Roxadustat vs placebo HR 0.93 (95% CI 0.75–1.16) [59]	Roxadustat vs ESAs RR 0.39 (95% CI 0.17–0.89) [113] RR 0.91 (95% CI 0.73–1.14)[94]	Daprodustat vs ESAs RR 1.02 (95% CI 0.36–2.87) [70]	Daprodustat vs ESAs RR 1.01 (95% CI 0.82–1.25) [70]		
Cancer-related death or tumour progression or recurrence		Roxadustat vs ESAs RR 0.25 (95% CI 0.03–2.24) [112]		Daprodustat vs ESAs RR 0.86 (95% CI 0.60–1.24) [112]	Vadadustat vs ESAs RR 0.77 (95% CI 0.29–2.03) [112]	
AVF thrombosis	Roxadustat vs placebo 0.7 vs 0.2 per 100 PY [59]	Roxadustat vs ESAs RR 1.43 (95% CI 1.09–1.87) [113] RR 1.15 (95% CI 1.04–1.27) [112] 5.7 vs 3.9 per 100 PY [94]		Daprodustat vs ESAs RR 0.78 (95% CI 0.66–0.92) [112]	Vadadustat vs ESAs RR 0.98 (95% CI 0.83–1.16) [112]	
Hypertension	Roxadustat vs placebo RR 1.45 (95% CI 1.12–1.87) [113] 9.0 vs 6.6 per 100 PY [59]	Roxadustat vs ESAs RR 1.13 (95% CI 0.93–1.37) [113] RR 1.00 (95% CI 0.88–1.13) [112] MD 1.00 (95% CI 0.81–1.24) [114] 8.3 vs 6.9 per 100 PY [94]		Daprodustat vs ESAs RR 1.00 (95% CI 0.85–1.16) [112] MD 0.95 (95% CI 0.82–1.10) [114]	Vadadustat vs ESAs RR 0.81 (95% CI 0.69–0.96) [112] MD 0.74 (95% CI 0.60–0.91) [114]	
Hyperkalaemia	Roxadustat vs placebo RR 1.41 (95% CI 1.08–1.85) [113] 7.0 vs 5.7 per 100 PY [59]	Roxadustat vs ESAs RR 1.03 (95% CI 0.80–1.33) [113] RR 1.03 (95% CI 0.78–1.37) [112]		Daprodustat vs ESAs RR 0.91 (95% CI 0.63–1.33) [112]	Vadadustat vs ESAs RR 0.84 (95% CI 0.60–1.17) [112]	

MD: mean difference; MACE: major adverse cardiac event (composite of death, non-fatal MI and/or stroke); MACE+: expanded major adverse cardiac event (MACE plus hospitalization for either HF or unstable angina or MACE plus hospitalization for either HF or a thromboembolic event)

PROFILO DI SICUREZZA

- MORTALITA'

Non si sono osservate differenze significative vs placebo e vs ESA sia in DD-CKD che in NDD-CKD

- EVENTI CARDIOVASCOLARI

Non inferiorità vs placebo ed ESA

- EVENTI TROMBOTICI

nei paziente NDD-CKD vs placebo > incidenza di trombosi dell' accesso vascolare

> TVP

> embolia polmonare

paziente DD-CKD vs placebo > incidenza di trombosi dell' accesso vascolare

- PATOLOGIA ONCOLOGICA

Rischio simile sia in DD-CKD che NDD-CKD in HIF VS ESA

- IPERTENSIONE

Aumento rischio VS placebo

Non differenze significative vs ESA



Table 5: Suggestions for clinical practice.

Consider use of HIF-PHi

NDD-CKD or PD patients

- Patient preference for oral treatment (accessibility, convenience, ease of administration, no storage requirements)
- Challenges to starting or receiving ESAs (needle-phobia, unable to self-administer ESAs)
- Challenges to administering iron therapy or when increased iron availability is desired
- ESA hyporesponsiveness or intolerance
- Chronic inflammatory states (CRP ≥ 3 mg/l)

HD patients

- Patient preference for oral treatment
- Home HD
- Hypersensitivity or unavailability of IV iron
- ESA hyporesponsiveness or intolerance
- Chronic inflammatory states (CRP ≥ 3 mg/l)

Use with caution

- Vascular access with a high risk of thrombotic complication
- Retinal disorders^a
- Autoimmune diseases^b
- History of cured malignancy or without recurrence for at least 5 years
- Kidney transplant recipients^c

Avoid or use with extreme caution

- Patient with a cardiovascular or thrombotic event in the previous 3 months
- History of malignancy in the last 5 years
- Polycystic kidney disease
- Untreated proliferative diabetic retinopathy, macular degeneration and retinal vein occlusion
- Idiopathic pulmonary arterial hypertension

Administration key points

- Ensure adequate iron stores prior to initiating treatment (ferritin > 100 $\mu\text{g/l}$, TSAT $> 20\%$)^d
- Individualize dose to achieve and maintain target haemoglobin levels of 10–12 g/dl

Monitoring key points

- Avoid rapid rises in haemoglobin, e.g. > 2 g/dl over 4 weeks, or very high haemoglobin levels (> 12 g/dl)^e; in the case of haemoglobin overcorrection, consider treatment discontinuation for haemoglobin levels > 13 g/dl and dose decreases for haemoglobin levels of 12–13 g/dl
- Monitor haemoglobin levels at least monthly until the target haemoglobin level of 10–12 g/dl is achieved and stabilized, thereafter as clinically indicated
- Monitor potassium and liver function tests^f

Table 5: Suggestions for clinical practice.

Consider use of HIF-PHi

NDD-CKD or PD patients

- Patient preference for oral treatment (accessibility, convenience, ease of administration, no storage requirements)
- Challenges to starting or receiving ESAs (needle-phobia, unable to self-administer ESAs)
- Challenges to administering iron therapy or when increased iron availability is desired
- ESA hyporesponsiveness or intolerance
- Chronic inflammatory states (CRP ≥ 3 mg/l)

HD patients

- Patient preference for oral treatment
- Home HD
- Hypersensitivity or unavailability of IV iron
- ESA hyporesponsiveness or intolerance
- Chronic inflammatory states (CRP ≥ 3 mg/l)

Use with caution

- Vascular access with a high risk of thrombotic complication
- Retinal disorders^a
- Autoimmune diseases^b
- History of cured malignancy or without recurrence for at least 5 years
- Kidney transplant recipients^c

Avoid or use with extreme caution

- Patient with a cardiovascular or thrombotic event in the previous 3 months
- History of malignancy in the last 5 years
- Polycystic kidney disease
- Untreated proliferative diabetic retinopathy, macular degeneration and retinal vein occlusion
- Idiopathic pulmonary arterial hypertension

Administration key points

- Ensure adequate iron stores prior to initiating treatment (ferritin > 100 $\mu\text{g/l}$, TSAT $> 20\%$)^d
- Individualize dose to achieve and maintain target haemoglobin levels of 10–12 g/dl

Monitoring key points

- Avoid rapid rises in haemoglobin, e.g. > 2 g/dl over 4 weeks, or very high haemoglobin levels (> 12 g/dl)^e; in the case of haemoglobin overcorrection, consider treatment discontinuation for haemoglobin levels > 13 g/dl and dose decreases for haemoglobin levels of 12–13 g/dl
- Monitor haemoglobin levels at least monthly until the target haemoglobin level of 10–12 g/dl is achieved and stabilized, thereafter as clinically indicated
- Monitor potassium and liver function tests^f





Table 5: Suggestions for clinical practice.

Consider use of HIF-PHi

NDD-CKD or PD patients

- Patient preference for oral treatment (accessibility, convenience, ease of administration, no storage requirements)
- Challenges to starting or receiving ESAs (needle-phobia, unable to self-administer ESAs)
- Challenges to administering iron therapy or when increased iron availability is desired
- ESA hyporesponsiveness or intolerance
- Chronic inflammatory states (CRP ≥ 3 mg/l)

HD patients

- Patient preference for oral treatment
- Home HD
- Hypersensitivity or unavailability of IV iron
- ESA hyporesponsiveness or intolerance
- Chronic inflammatory states (CRP ≥ 3 mg/l)

Use with caution

- Vascular access with a high risk of thrombotic complication
- Retinal disorders^a
- Autoimmune diseases^b
- History of cured malignancy or without recurrence for at least 5 years
- Kidney transplant recipients^c

Avoid or use with extreme caution

- Patient with a cardiovascular or thrombotic event in the previous 3 months
- History of malignancy in the last 5 years
- Polycystic kidney disease
- Untreated proliferative diabetic retinopathy, macular degeneration and retinal vein occlusion
- Idiopathic pulmonary arterial hypertension

Administration key points

- Ensure adequate iron stores prior to initiating treatment (ferritin > 100 $\mu\text{g/l}$, TSAT $> 20\%$)^d
- Individualize dose to achieve and maintain target haemoglobin levels of 10–12 g/dl

Monitoring key points

- Avoid rapid rises in haemoglobin, e.g. > 2 g/dl over 4 weeks, or very high haemoglobin levels (> 12 g/dl)^e; in the case of haemoglobin overcorrection, consider treatment discontinuation for haemoglobin levels > 13 g/dl and dose decreases for haemoglobin levels of 12–13 g/dl
- Monitor haemoglobin levels at least monthly until the target haemoglobin level of 10–12 g/dl is achieved and stabilized, thereafter as clinically indicated
- Monitor potassium and liver function tests^f

CONCLUSIONI

- L'anemia è una complicanza frequente e significativa nel paziente con MRC
- La genesi dell' anemia è multifattoriale
 - escluse e indagate cause di anemia esterne alla MRC
 - escluse ed supplementate carenze marziali e vitaminiche
- Attualmente sono disponibili diversi fattori stimolanti l'eritropoiesi : ESA E HIF-PHi
 - l'efficacia della terapia non può prescindere dalla gestione della MRC
 - i farmaci sono efficaci, ma segnati da costi elevati e potenziali rischi
 - è necessario uno stretto monitoraggio clinico e laboratoristico
- HIF-PHi ha dimostrato una non inferiorità nel raggiungimento del target di Hb e in alcuni casi vantaggi rispetto alla terapia con ESA
- Necessaria una analisi del paziente al fine di selezionare la terapia più idonea



Gestione dell'anemia nel paziente con malattia renale cronica



Carlo Poma

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Mantova

Incontri nefrologici Mantovani
7 febbraio 2026