

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vadadustat (Vafseo[®])

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.06.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Molekulare Struktur von Vadadustat [21]	10
Abbildung 2-2: Überblick über den HIF-Signalweg und den Wirkmechanismus der HIF- PHI wie Vadadustat [25]	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CKD	Chronische Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease</i>)
EPO	Erythropoetin
EPO-R	Erythropoetin-Rezeptor
ESA	Erythropoese-stimulierende Agenzien
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HIF-PHI	HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor
IL	Interleukin
PHD	<i>prolyl hydroxylase domain</i>
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vadadustat
Handelsname:	Vafseo®
ATC-Code:	B03XA08

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18779610	EU/1/23/1725/001	150 mg	28 Filmtabletten
18779633	EU/1/23/1725/002	150 mg	98 Filmtabletten
18779656	EU/1/23/1725/003	300 mg	28 Filmtabletten
18779679	EU/1/23/1725/004	300 mg	98 Filmtabletten
18779685 ¹	EU/1/23/1725/005 ¹	450 mg ¹	28 Filmtabletten ¹
18779716 ¹	EU/1/23/1725/006 ¹	450 mg ¹	98 Filmtabletten ¹

1) Wirkstärke 450 mg zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers nicht im Handel

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vadadustat (Vafseo[®]) ist in der Europäischen Union zugelassen zur Behandlung von symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*) bei Erwachsenen, die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten [1].

Die CKD ist eine Erkrankung, die durch einen fortschreitenden und irreversiblen Verlust der Nierenfunktionen gekennzeichnet ist. Eine Anämie ist ein Zustand mit verringerter Qualität oder Quantität der Erythrozyten, wodurch die Sauerstofftransportkapazität im Blut nicht ausreicht, um die physiologischen Anforderungen zu erfüllen. Die renale Anämie ist eine schwerwiegende und häufige Komplikation der CKD, wobei die Prävalenz und Schwere der Anämie mit dem Schweregrad der CKD zunimmt [2, 3]. Die renale Anämie ist mit kardiovaskulären Komorbiditäten, einer verminderten Lebensqualität und höheren Mortalität assoziiert [3-5].

Ätiologie und Pathogenese der renalen Anämie

Eine renale Anämie ist durch eine verminderte Produktion von Erythrozyten (Erythropoese) charakterisiert, welche hauptsächlich durch eine verminderte Synthese von Erythropoetin (EPO) durch die erkrankte Niere sowie eine verringerte Verfügbarkeit von Eisen verursacht wird [3, 6].

Erythrozyten sind organellen- und kernlose Zellen, die zu einem großen Teil aus Hämoglobin bestehen und für den Transport von Sauerstoff im Organismus zuständig sind. Unter normoxischen Bedingungen besteht ein stetiges Gleichgewicht aus der Neubildung von Erythrozyten (Erythropoese) und dem Abbau von alten oder beschädigten Erythrozyten. Die Erythropoese ist ein mehrstufiger Prozess, bei dem aus multipotenten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark durch Proliferation und Differenzierung erythroide Vorläuferzellen und letztlich reife Erythrozyten entstehen [7, 8]. Im Laufe dieser Entwicklung

kommt es zur Akkumulation des sauerstoffbindenden eisenhaltigen Proteinkomplexes Hämoglobin in den Zellen und zum Verlust der Organellen und des Zellkerns.

Die Zahl der Erythrozyten wird in Abhängigkeit vom Sauerstoffbedarf des Organismus dynamisch reguliert. Unter normoxischen Bedingungen wird täglich ungefähr 1 % der Erythrozyten neu gebildet, während die gleiche Anzahl an Erythrozyten mittels Erythrophagozytose durch spezialisierte Makrophagen im Knochenmark sowie in Leber und Milz aus dem Blutkreislauf entfernt und abgebaut wird [7, 9]. Eine unzureichende Sauerstoffsättigung (Hypoxie) führt zu einer gesteigerten Erythropoese. Zentrale Rollen bei dieser Regulation der Erythropoese spielen zum einen das Hormon EPO sowie zum anderen Regulatoren des Eisenstoffwechsels.

Regulation der Erythropoese durch EPO

EPO wird zum Großteil in der Niere und in geringem Maß in der Leber produziert und stellt einen essenziellen Wachstums- und Überlebensfaktor für erythroide Vorläuferzellen dar [5, 7, 8]. Unter hypoxischen Bedingungen wird EPO verstärkt in peritubulären Fibroblasten der Niere synthetisiert und in die Blutbahn freigesetzt. Im Knochenmark bindet EPO an EPO-Rezeptoren (EPO-R) auf erythroiden Vorläuferzellen in verschiedenen Stadien der Erythropoese und bewirkt damit eine vermehrte Proliferation und Differenzierung dieser Zellen [7, 8, 10]. Zudem wird vermutet, dass eine hohe EPO-Expression unreife Erythroblasten vor dem Zelltod schützt.

Die Expression von EPO wird vor allem durch den Transkriptionsfaktor HIF (Hypoxie-induzierter Faktor) reguliert [11, 12]. HIF ist ein Heterodimer aus einer α - und einer β -Untereinheit, welche konstitutiv exprimiert werden, während die Menge an verfügbarem HIF- α sauerstoffabhängig reguliert wird. Bei ausreichender Sauerstoffsättigung wird HIF- α durch die Prolylhydroxylase PHD (*prolyl hydroxylase domain*) an zwei konservierten Prolin-Resten hydroxyliert, was zur Degradation von HIF- α im Proteasom führt [11, 12]. Somit kommt es unter normoxischen Bedingungen zu einem konstanten proteolytischen Abbau von HIF- α . Unter hypoxischen Bedingungen wird hingegen der Abbau von HIF- α gehemmt, da die PHD molekularen Sauerstoff als Kofaktor für die Hydroxylierung benötigt und das Enzym sehr sensitiv auf Veränderungen der Sauerstoffsättigung reagiert [11, 12]. Darüber hinaus ist die Aktivität der PHD auch vom Vorhandensein von Eisen als Kofaktor abhängig [9].

Infolge der Hemmung der PHD unter hypoxischen Bedingungen wird HIF- α stabilisiert, akkumuliert im Zytoplasma und transloziert in den Zellkern. Dort bindet HIF- α an die β -Untereinheit. Das Heterodimer aus HIF- α und HIF- β reguliert schließlich als Transkriptionsfaktor die Expression einer Vielzahl verschiedener Gene, die für die Anpassung des Organismus an eine Hypoxie wichtig sind (Abbildung 2-2) [11]. So wird durch HIF unter anderem die Expression von EPO und des EPO-R sowie die Expression von Genen des Eisenstoffwechsels und -transports (beispielsweise Transferrin, Transferrin-Rezeptor, Ferroportin) induziert [3, 11-13]. Neben der Erythropoese und dem Eisenstoffwechsel werden durch HIF weitere Prozesse wie die Angiogenese sowie Zellwachstum und Differenzierung aktiviert [11, 12].

Die sauerstoffabhängige HIF- α -Untereinheit kommt in drei Isoformen vor (HIF-1 α , -2 α und -3 α). HIF-1 α wird ubiquitär exprimiert, wohingegen die Expression von HIF-2 α und HIF-3 α auf bestimmte Gewebe, wie Gehirn, Herz, Lunge, Leber und Niere, beschränkt ist [14]. Alle drei Isoformen können an HIF- β binden, die entstehenden Heterodimere haben jedoch teilweise unterschiedliche Funktionen. HIF-2 ist der wesentliche Regulator der EPO-Synthese in Niere und Leber [3, 11, 14].

Regulation des Eisenstoffwechsels

Eisen ist ein essenzielles Spurenelement und spielt eine zentrale Rolle für die Sauerstofftransportkapazität der Erythrozyten. Etwa zwei Drittel des gesamten Eisens im Organismus sind beim gesunden Erwachsenen als Bestandteil von Hämoglobin in Erythrozyten gebunden [15]. Der Großteil des Eisens in Erythrozyten wird beim Abbau alter oder beschädigter Erythrozyten durch Makrophagen recycelt und steht erneut für die Erythropoese zur Verfügung [15]. Die Gesamtmenge des Eisens im Körper wird über die Rate der Eisen-Resorption im Darm reguliert, da der Eisenverlust über Blutungen, Schweiß und Abschilferung von Epithelzellen unkontrolliert erfolgt. Neben der Resorption wird auch die Speicherung sowie der Transport von Eisen im Organismus dynamisch reguliert.

Das mit der Nahrung aufgenommene Eisen wird von Enterozyten im Dünndarm resorbiert und entweder in Form von Ferritin-Komplexen intrazellulär gespeichert oder an die Zirkulation abgegeben [15]. Über das Membrantransportprotein Ferroportin erfolgt der Export in die Blutbahn; dort wird Eisen direkt an das Transportprotein Transferrin gebunden und in dieser Form durch den Organismus transportiert [9, 15]. Die Aufnahme des eisenbeladenen Transferrins in Zellen, die Eisen benötigen, erfolgt über Transferrin-Rezeptoren.

Eine zentrale Rolle bei der Regulation der Eisenhomöostase spielt das Peptidhormon Heparin, welches in der Leber gebildet wird, wenn ausreichende Eisenspeicher vorliegen [9, 15]. Heparin bindet an Ferroportin und induziert dadurch dessen Internalisierung und lysosomale Degradation. Da Ferroportin der einzige bekannte Eisenexporter ist, wird somit die Freisetzung von Eisen sowohl aus den Enterozyten als auch aus Makrophagen oder Hepatozyten gehemmt [9, 15]. Durch die Akkumulation des Eisens in den Enterozyten wird darüber hinaus auch die Resorptionsrate von Eisen aus der Nahrung verringert.

Systemische Infektionen und Entzündungen führen vor allem über das proinflammatorische Zytokin Interleukin-6 (IL-6) zu einer verstärkten Heparin-Synthese und hemmen dadurch die Mobilisation von Speichereisen [9, 15]. Im Falle eines Eisenmangels sowie einer gesteigerten Erythropoese wird hingegen die Heparin-Synthese in der Leber gehemmt, um die Eisenresorption im Darm und die Freisetzung von Speichereisen zu verstärken. Die Hemmung der Heparin-Synthese wird primär durch das Hormon Erythroferron vermittelt, welches von Erythrozyten-Vorläuferzellen im Knochenmark infolge der Stimulation durch EPO gebildet wird [9, 15].

Renale Anämie

Die renale Anämie ist multifaktoriell bedingt. Wesentliche Faktoren sind einerseits eine unzureichende Stimulation der Erythropoese infolge eines Mangels an EPO und andererseits eine verringerte Verfügbarkeit von Eisen für die Erythropoese [3, 6].

In Anbetracht des Ausmaßes der Anämie besteht bei CKD-Patienten ein relativer EPO-Mangel; so weisen Anämie-Patienten mit CKD in der Regel eine deutlich niedrigere EPO-Konzentration im Blut auf als Anämie-Patienten ohne CKD [5]. Im Verlauf der CKD verringert sich aufgrund der zunehmenden Funktionseinschränkung der Niere die endogene EPO-Produktion [3]. Infolge der verminderten Durchblutung kommt es zu einer Adaption des Nierengewebes an die verringerte Sauerstoffzufuhr, indem der Sauerstoffverbrauch gesenkt wird. In der Konsequenz bleibt die PHD aktiv und die Expression von EPO wird trotz Vorliegen einer Anämie nicht ausreichend induziert [3, 16].

Zudem kommt es infolge der verminderten Filtrationsleistung der Nieren zu einer Anreicherung harnpflichtiger Substanzen im Blut (Urämie). Es wird vermutet, dass diese Urämetoxine zu einem verringerten Ansprechen der erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark auf EPO führen [11].

Die CKD ist mit systemischen Entzündungsreaktionen assoziiert, die mit der verstärkten Expression proinflammatorischer Zytokine einhergehen [17]. Es wurde gezeigt, dass proinflammatorische Zytokine einerseits die Expression von EPO sowie EPO-R verringern und andererseits auch die Proliferation und Differenzierung von erythroiden Vorläuferzellen inhibieren [3].

Darüber hinaus ist bei Patienten mit CKD ein funktioneller Eisenmangel zu beobachten [18]. Das bedeutet, dass grundsätzlich genug Speichereisen im Körper vorhanden, aber nicht genug Eisen für die Erythropoese verfügbar ist. Proinflammatorische Zytokine wie IL-6 beeinflussen die Eisen-Homöostase unter anderem über die Induktion der Heparin-bindende Glykoprotein-2 (HGF-2) Expression in der Leber [6]. Zusätzlich trägt auch die verminderte Ausscheidung von HGF-2 aufgrund der beeinträchtigten Nierenfunktion zu einer Erhöhung der HGF-2-Konzentration im Organismus bei [6]. Die erhöhte HGF-2-Konzentration bei Patienten mit CKD hat zur Folge, dass weniger Eisen aus der Nahrung und den Eisenspeichern freigesetzt und für die Erythropoese genutzt werden kann [6, 13].

Zusätzlich zu einem funktionellen Eisenmangel kann auch ein absoluter Eisenmangel infolge des Blutverlustes bei der Hämodialyse bestehen [10].

Wirkmechanismus Vadadustat

Lange Zeit konnte die renale Anämie lediglich mit Bluttransfusionen behandelt werden. Seit dem Ende der 1980er Jahre stehen rekombinantes humanes EPO und Derivate, sogenannte ESA (Erythropoese-stimulierende Agenzien), als medikamentöse Therapieoption zur Verfügung [11]. Diese werden in der Regel in Kombination mit einer Eisensupplementation verwendet [4, 19, 20].

Vadadustat ist ein Vertreter der neuen Wirkstoffklasse niedermolekularer HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren (HIF-PHI), die auch als HIF-Stabilisatoren bezeichnet werden (Abbildung 2-1).

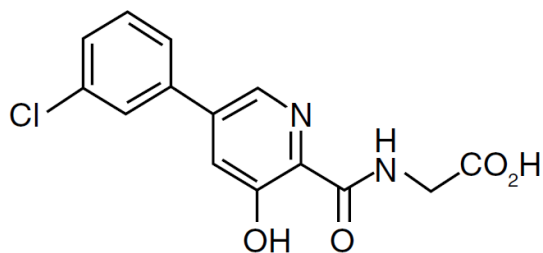


Abbildung 2-1: Molekulare Struktur von Vadadustat [21]

Vadadustat bindet spezifisch alle drei Isoformen der PHD, inhibiert deren Aktivität und bewirkt somit die Stabilisierung von HIF- α [12, 13]. Der Wirkstoff aktiviert somit die HIF-abhängige Genexpression und somit unter anderem die endogene EPO-Synthese. Es kommt zu einem Anstieg der Menge der Erythrozyten und damit des für den Sauerstofftransport verfügbaren Hämoglobins (Abbildung 2-2) [22, 23]. Dabei ist hervorzuheben, dass die durch HIF-PHI induzierte endogene EPO-Synthese zu physiologischen Konzentrationen an EPO im Blutkreislauf führt. Im Gegensatz dazu werden bei der Behandlung mit ESA aufgrund des andersartigen Wirkmechanismus häufig überschießende EPO-Konzentrationen erreicht, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht werden [13, 18].

Neben der Aktivierung der EPO-Synthese bewirken HIF-PHI wie Vadadustat auch eine Erhöhung der Eisenverfügbarkeit [12]. So wurde gezeigt, dass die Behandlung von Patienten mit renaler Anämie mit Vadadustat die Hepcidin- und Ferritin-Konzentration im Serum verringert, während die Eisenbindungskapazität und die Transferrin-Konzentration im Serum ansteigen [24]. Zusammenfassend bewirkt Vadadustat eine verstärkte Mobilisierung und erhöhte Verfügbarkeit des Eisens für die Erythropoese. Die Auswirkungen auf den Eisenstoffwechsel werden primär über eine indirekte Hemmung der Synthese von Hepcidin durch Erythroferron infolge der gesteigerten Erythropoese vermittelt. Zudem findet auch eine direkte transkriptionelle Regulation der Expression von Genen des Eisenstoffwechsels durch HIF statt [12, 13].

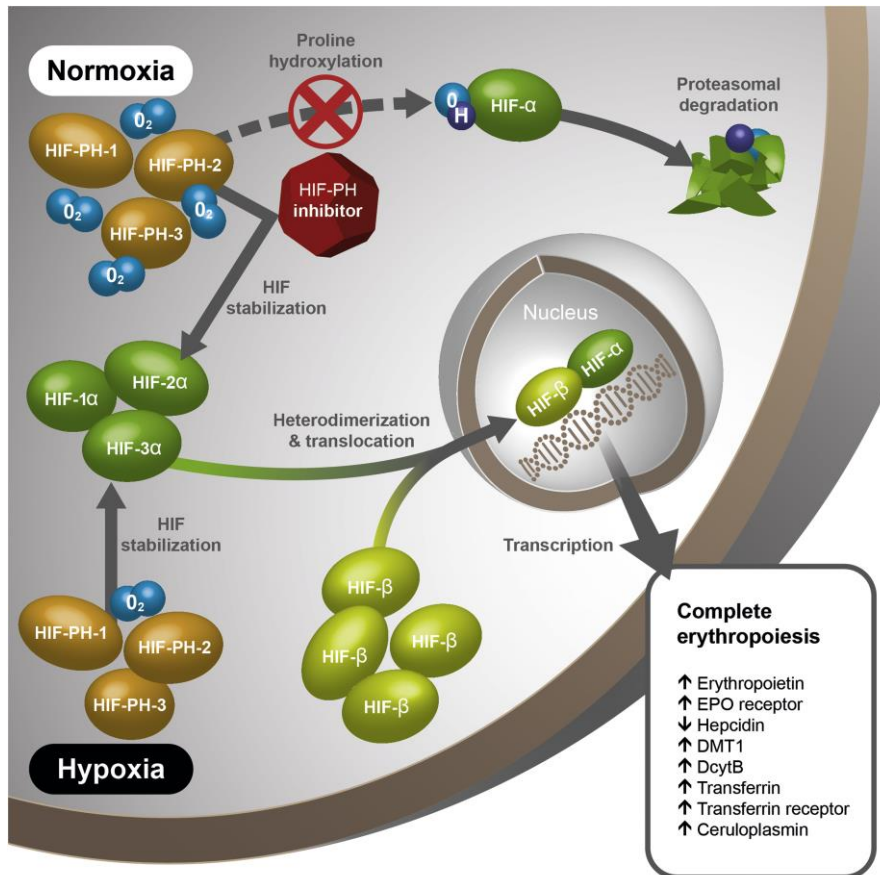


Abbildung 2-2: Überblick über den HIF-Signalweg und den Wirkmechanismus der HIF-PHI wie Vadadustat [25]

DMT1: Divalent Metal Transporter 1, DcytB: Duodenales Cytochrom B, EPO: Erythropoetin, HIF: Hypoxie-induzierter Faktor, HIF-PH: HIF-Prolylhydroxylase

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Vafseo wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischer Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD, <i>chronic kidney disease</i>), die eine chronische Erhaltungsdialyse erhalten.	nein	24.04.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben basieren auf der Fachinformation von Vafseo® [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zur Zulassung und zum Wirkmechanismus von Vadadustat wurden der Fachinformation entnommen. Weitere Informationen zum Wirkmechanismus sowie zur Erkrankung entstammen Publikationen, die durch eine orientierende Literaturrecherche identifiziert wurden.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG (2023): Vafseo 150 mg / 300 mg / 450 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 05.05.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Stauffer ME, Fan T (2014): Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. PLOS ONE; 9(1):e84943.
3. Portoles J, Martin L, Broseta JJ, Cases A (2021): Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. Front Med (Lausanne); 8:642296.
4. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, et al. (2020): Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. BMC Nephrol; 18(1):345.
5. Fishbane S, Spinowitz B (2018): Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. Am J Kidney Dis; 71(3):423-35.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

6. Panwar B, Gutiérrez OM (2016): Disorders of Iron Metabolism and Anemia in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*; 36(4):252-61.
7. Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L (2018): Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Mol Med*; 24(1):11.
8. Valent P, Busche G, Theurl I, Uras IZ, Germing U, Stauder R, et al. (2018): Normal and pathological erythropoiesis in adults: from gene regulation to targeted treatment concepts. *Haematologica*; 103(10):1593-603.
9. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B (2017): A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell*; 168(3):344-61.
10. Koury MJ, Haase VH (2015): Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol*; 11(7):394-410.
11. Maxwell PH, Eckardt KU (2016): HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. *Nat Rev Nephrol*; 12(3):157-68.
12. Haase VH (2021): Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011); 11(1):8-25.
13. Sanghani NS, Haase VH (2019): Hypoxia-Inducible Factor Activators in Renal Anemia: Current Clinical Experience. *Adv Chronic Kidney Dis*; 26(4):253-66.
14. Kaplan JM, Sharma N, Dikdan S (2018): Hypoxia-Inducible Factor and Its Role in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*; 19(2)
15. Coffey R, Ganz T (2017): Iron homeostasis: An anthropocentric perspective. *Journal of Biological Chemistry*; 292(31):12727-34.
16. Locatelli F, Fishbane S, Block GA, Macdougall IC (2017): Targeting Hypoxia-Inducible Factors for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients. *American Journal of Nephrology*; 45(3):187-99.
17. Carrero JJ, Stenvinkel P (2009): Persistent Inflammation as a Catalyst for Other Risk Factors in Chronic Kidney Disease: A Hypothesis Proposal. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; 4(Supplement 1):S49.
18. Kuriyama S, Maruyama Y, Honda H (2020): A new insight into the treatment of renal anemia with HIF stabilizer. *Renal Replacement Therapy*; 6(1):63.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group (2012): KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*; 2:279–335.
20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2021): Chronic kidney disease: assessment and management (NG203). [Zugriff: 05.01.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>.
21. Markham A (2020): Vadadustat: First Approval. *Drugs*; 80(13):1365-71.
22. Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, Agarwal R, Arnold S, Bako G, et al. (2021): Vadadustat in Patients with Anemia and Non-Dialysis-Dependent CKD. *New England Journal of Medicine*; 384(17):1589-600.
23. Eckardt K-U, Agarwal R, Aswad A, Awad A, Block GA, Bacci MR, et al. (2021): Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *New England Journal of Medicine*; 384(17):1601-12.
24. Koury MJ, Agarwal R, Chertow GM, Eckardt KU, Fishbane S, Ganz T, et al. (2022): Erythropoietic effects of vadadustat in patients with anemia associated with chronic kidney disease. *Am J Hematol*; 97(9):1178-88.
25. Gupta N, Wish JB (2017): Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis*; 69(6):815-26.