

Erythropoiesis stimulating agents (ESAs) e anemia nei pazienti affetti da disfunzione renale cronica

Ivano Baragetti, Francesco Rastelli, Claudio Pozzi

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Bassini - Cinisello Balsamo, Azienda Ospedaliera ICP - Milano

KEY WORDS

Chronic renal dysfunction
Anemia
ESAs

Abstract

The management of anemia in patients affected by chronic renal failure or on dialysis is becoming increasingly relevant, because of increased incidence and prevalence of chronic kidney disease. It's known that there is a relationship between anemia and the progression of renal damage. Furthermore, anemia is also mentioned among the most important cardiovascular risk factors peculiar of renal dysfunction. Erythropoiesis stimulating agents (ESAs) are all in the same way effective in the correction of anemia in renal patients. However, many studies give some suggestions about the use of ESAs, with hemoglobin levels that should be targeted to 10-12 g/dL, without reaching normalization. This is because at levels above these targets most of clinical trials observed an increased incidence of cardiovascular events and a worsening of blood pressure control. However, the conclusions derived from various clinical trials can't be considered definitive, especially concerning intermediate hemoglobin levels, between target range and normal levels. It's good clinical practice that nephrologists consider not only guidelines but also patients quality of life: ESAs should primarily be used with the pivotal aim to avoid the need for transfusions, minimize cardiovascular risk and ensure a good quality of life. This could optimize the management of anemia, also regarding a pharmacoeconomic point of view. Finally pharmacoeconomic studies of ESAs in the dialysis field show that the use of long-acting ESAs could result in cost saving, because of the reduced frequency of administration, and a simpler management for nurses and pharmacists. On the contrary, an opposite trend is observed in patients on conservative therapy, in which short-acting ESAs are used with more frequent fractionated doses such as long-acting agents. There are no studies in nephrology literature concerning cost / effectiveness of biosimilars.

Introduzione

L'anemia è una complicanza della disfunzione renale che peggiora l'elevato rischio cardiovascolare dei pazienti nefropatici, oltre ad incidere sulla loro qualità di vita.

L'incidenza e la prevalenza di pazienti affetti da disfunzione renale cronica è in continuo aumento in tutto il mondo. L'incremento di patologie renali che conducono alla dialisi trova spiegazione nel radicale cambiamento dell'epidemiologia delle nefropatie. Infatti, mentre nei primi anni ottanta le patologie renali prevalenti erano le glomerulonefriti e le nefropatie eredo-familiari, nell'ultimo decennio si è assistito a un esponenziale incremento di complicanze renali correlate al diabete e all'ipertensione arteriosa (nefropatia diabetica, nefropatia ischemica e nefroangiosclerosi). Negli USA il 70% dei pazienti in dialisi sono diabetici e ipertesi, mentre quelli che vi entrano per cause prettamente nefrologiche sono una minoranza: 2% per rene policistico, 6% per glomerulonefriti, 1% per uropatie congenite. A questo riguardo lo studio di Collins et al. [1] dimostra che il paziente a rischio di sviluppare una malattia renale è il paziente diabetico e anziano con o senza ipertensione. Considerando la popolazione generale e sulla base degli studi NHANES III [2] ePREVEND [3] si evince che in America e in Europa la prevalenza di soggetti con filtrato renale (GFR, *glomerular filtration rate*) inferiore a 30 mL/min è dello 0,2-0,4% (insufficienza renale cronica [IRC] grave). Essa rappresenta la punta di un iceberg: infatti, i soggetti con filtrato renale compreso tra i 60 e i 30 mL/min sono il 4,3-4,9% della popolazione generale (IRC moderata), mentre quelli con filtrato renale tra 90 e 60 mL/min ne costituiscono il 3,1-4,4% (IRC lieve).

Corrispondenza: Ivano Baragetti, Ospedale Bassini, Via Gorki 50, 20092, Cinisello Balsamo (MI)
e-mail i.baragetti@libero.it

Inoltre nello Studio di Go et al. [4], condotto su 1.120.000 persone della baia di S. Francisco, si osserva un esponenziale incremento del rischio cardiovascolare con il progredire della disfunzione renale. Posto uno il rischio relativo di avere un evento cardiovascolare fatale in un paziente con filtrato renale tra 90 e 60 mL/min, tale rischio aumenta del 40% nei pazienti con filtrato renale tra 60 e 45 mL/min, del 200% in quelli con filtrato renale tra 45 e 30 mL/min, del 280% in quelli con filtrato renale tra 30 e 15 mL/min e del 340% nei pazienti con filtrato renale <15 mL/min. Le patologie nefrologiche che conducono alla dialisi non sono quindi solo un problema di ordine “renale”, bensì “cardiovascolare”.

L'anemia è una complicanza della disfunzione renale che peggiora l'elevato rischio cardiovascolare dei pazienti nefropatici, oltre ad incidere sulla loro qualità di vita. Esso va ad aggiungersi ai fattori di rischio più tradizionali come la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa, il fumo, l'obesità e il diabete e a quelli più peculiari dell'insufficienza renale cronica come lo stress ossidativo, l'infiammazione e la malnutrizione. Infatti, una serie di evidenze dimostra chiaramente come nei pazienti nefropatici l'anemia sia significativamente correlata al rischio cardiovascolare [5, 6]. L'anemia è un dato di costante riscontro in corso di disfunzione renale. Essa dipende principalmente dalla carente produzione renale di eritropoietina associata al deficit funzionale renale (**Figura 1**), ma può anche essere secondaria a carenza marziale, perdite gastroenteriche occulte, terapia antiaggregante o anticoagulante, ACE inibitori o infine a emodiluizione, di comune riscontro in pazienti dializzati o con scompenso cardiaco. Nel caso della disfunzione renale le linee guida KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) (http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_anemia/guide2.htm) definiscono anemici uomini con valori di emoglobina inferiori a 13,5 g/dL e donne con valori inferiori a 12,5 g/dL. Vi è una relazione lineare tra la prevalenza di anemia e la progressione della malattia renale attraverso i diversi stadi, come evidenziato dallo studio NANHES III [2], che ha condotto una survey nazionale negli USA su una coorte di 15.419 soggetti provenienti dalla popolazione generale. Se si considerava un target di emoglobinemia inferiore a 13 g/dL l'anemia cominciava a comparire per un filtrato <60 mL/min negli uomini e 45 mL/min nelle donne. Valori di emoglobina sotto gli 11 g/dL erano osservati per valori di GFR inferiori a 30 mL/min, senza osservare differenze tra uomini e donne. Inoltre molte evidenze dimostrano che in presenza di patologia diabetica l'anemia compare a valori di GFR anche più alti, a 60 mL/min [7, 8].

Figura 1

L'ipossia stimola la produzione renale di eritropoietina, che a sua volta induce eritropoiesi nel midollo osseo. Il danno renale cronico si associa a una riduzione della produzione di eritropoietina, e conseguentemente con il progredire del danno renale peggiora anche l'anemia.

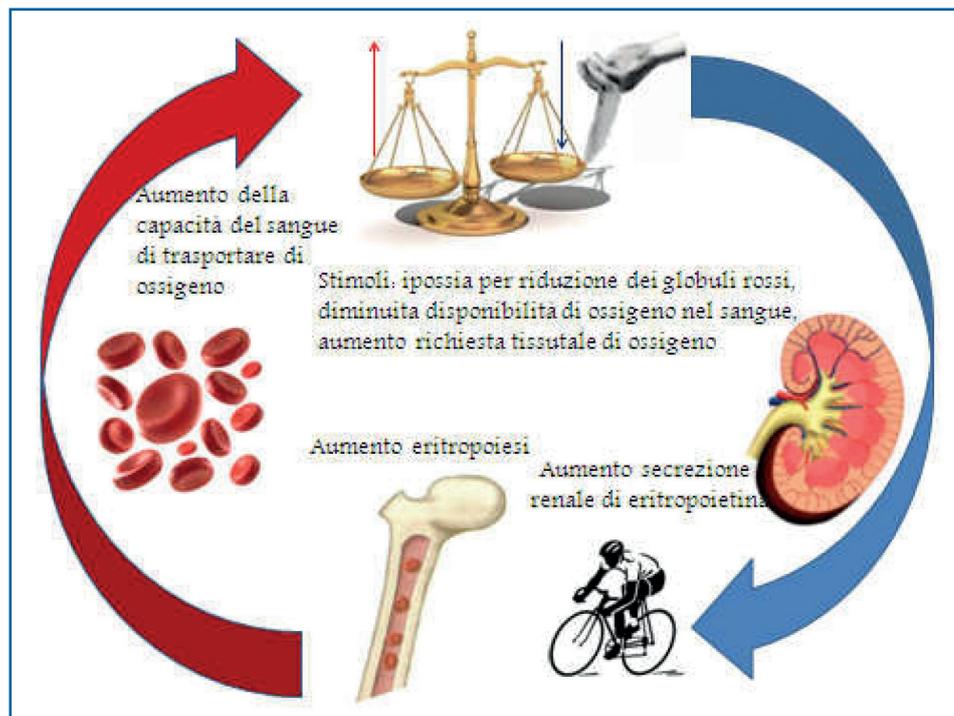
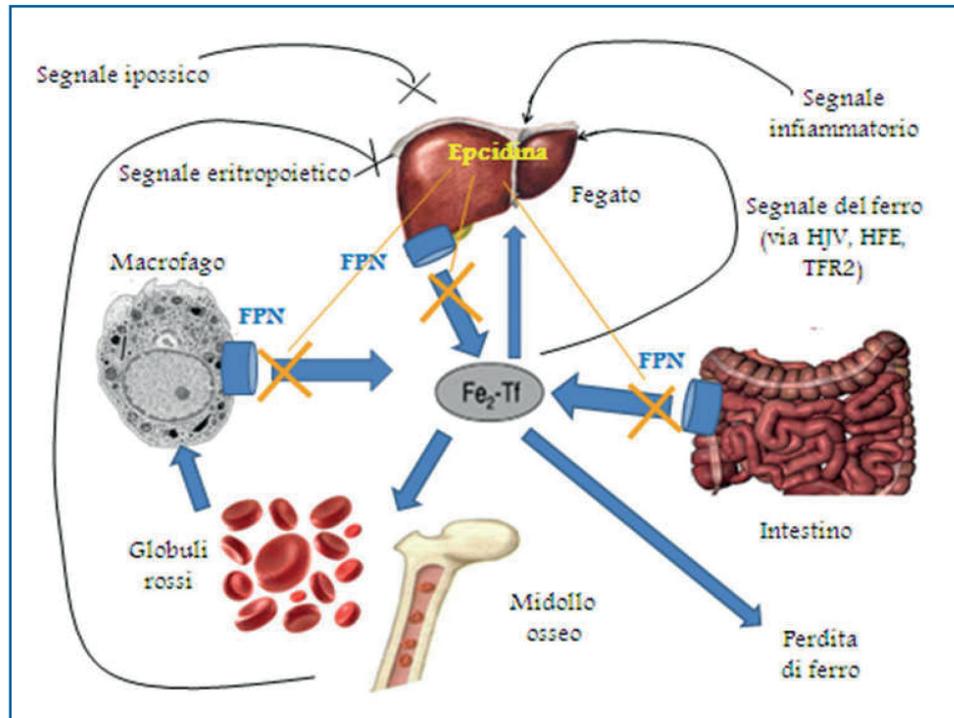


Figura 2

Lo stato infiammatorio cronico o acuto o eccessivi livelli circolanti di ferro inducono la produzione epatica di epcidina, una proteina di fase acuta come la proteina C reattiva. L'epcidina induce l'internalizzazione della proteina di membrane ferroportina (FPN), che è essenziale per il passaggio e la mobilizzazione del ferro dai tessuti, soprattutto fegato, cellule reticoloendoteliali, macrofagi ed intestino. L'ipossia e l'eritropoietina inibiscono invece l'espressione di epcidina. L'epcidina è quindi fondamentale nella regolazione della mobilizzazione delle scorte di ferro.



L'assetto marziale è sicuramente vitale per un'eritropoiesi efficiente ed efficace: esso è valutato tramite la misurazione dei livelli ematici di sideremia, transferrina e ferritina. Questo è vero per la popolazione generale, in cui la ferritina è il parametro più importante nella valutazione dell'assetto marziale: l'anemizzazione compare per livelli di ferritina inferiori a 25 ng/mL per gli uomini e di 11 ng/mL nelle donne [9]. Viceversa nei pazienti affetti da disfunzione renale da moderata a grave e in quelli in trattamento dialitico sostitutivo sono rilevanti tutti e tre i parametri, e soprattutto l'indice di saturazione della transferrina: se da un lato bassi livelli di ferritina rimangono comunque associati a uno stato di anemia sideropenica, livelli normali o addirittura elevati non permettono di escludere una carenza marziale, in termini di ferro circolante. La ferritina è, infatti, un indice delle scorte tissutali di ferro a livello del sistema reticolo-endoteliale, mentre si correla meno ai livelli circolanti di ferro, che sono i valori efficaci ai fini dell'eritropoiesi. Ebbene, nei pazienti con disfunzione renale moderata-grave o in dialisi è sovente presente uno stato infiammatorio [10]. Quest'ultimo è causa di scarsa mobilizzazione delle riserve tissutali di ferro: elevati o normali livelli ematici di ferro possono anche essere associati a una bassa saturazione della transferrina. La mobilizzazione del ferro dai depositi marziali è fortemente condizionata da una delle proteine di fase acuta prodotte dagli epatociti, denominata epcidina (**Figura 2**). Per questo, oltre alla ferritina, è importante calcolare anche l'indice di saturazione della transferrina, mediante la misurazione di sideremia e transferrina.

Erythropoietin stimulating Agents (ESA)

Nello scompenso cardiaco cronico, l'anemia è prevalente ed è associata a prognosi non-favorevole. Pertanto, i farmaci stimolanti l'eritropoiesi sono stati ampiamente studiati e hanno dimostrato di possedere effetti cardioprotettivi.

Vi sono in commercio vari tipi di ESA, tutti efficaci e utili per la correzione dell'anemia. In questo paragrafo non andremo quindi a fare un'analisi comparativa in termini di efficacia dei vari prodotti. Di seguito presentiamo un elenco degli ESA disponibili in commercio.

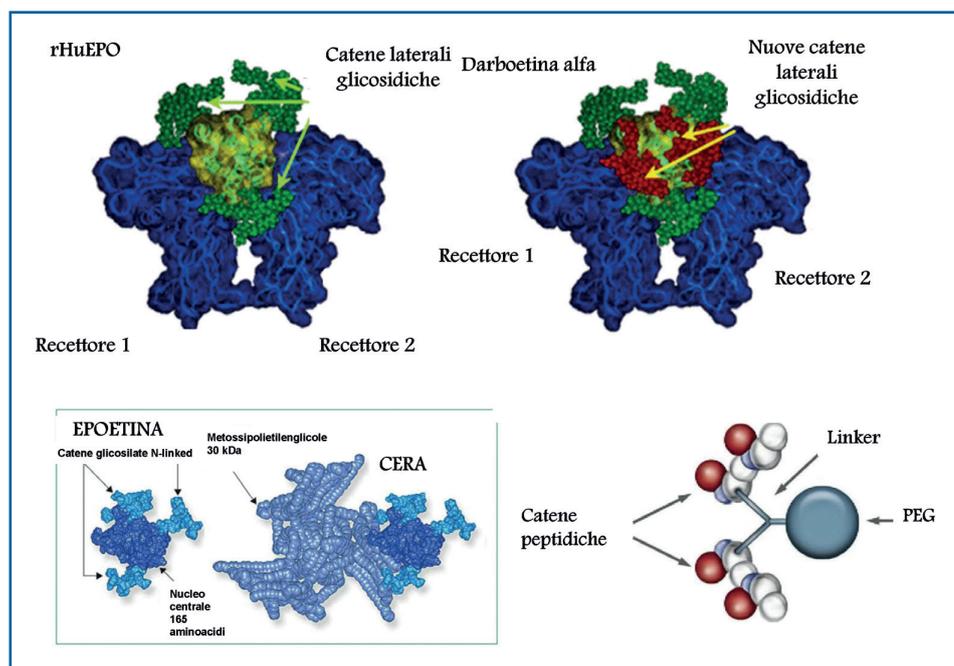
- ESA ottenuti tramite la tecnologia del DNA ricombinante come l'eritropoietina alfa o la beta (rispettivamente EPREX™ e NEORECORMON™): esse sono composte di 165 aminoacidi e da un elemento glucidico (sono presenti tre siti di N-glicosilazione e uno di O-glicosilazione), leggermente diverso tra l'alfa e la beta. La loro posologia di somministrazione raccomandata in scheda tecnica è di 2-3 volte la settimana. 1000 UI di eritropoietina alfa o beta costano rispettivamente in media 16,54 euro e 12,81 euro, calcolati in base alla media dei prezzi delle varie confezioni

- ESA ottenuti tramite modifiche chimiche dell'eritropoietina alfa o beta.
 - Darbepoietina alfa (ARANESP™): approvata dalla FDA dal 2001. La molecola di base è sempre l'eritropoietina umana ricombinante cui è aumentata la parte glucidica, con l'aggiunta di molecole di acido sialico. Questo ne aumenta l'emivita plasmatica permettendo una posologia (raccomandata in scheda tecnica) di una somministrazione ogni settimana o ogni due settimane (**Figura 3**). 5 mcg di ARANESP™, pari a circa 1000 UI di eritropoietina alfa o beta, costano in media 16,16 euro, calcolato in base alla media dei prezzi delle varie confezioni. In scheda tecnica è anche prevista la somministrazione a dosi più elevate e rifratte, come gli ESA a lunga emivita, una volta che i livelli di emoglobina si siano stabilizzati. Questa modalità di somministrazione viene utilizzata prevalentemente in pazienti in terapia conservativa.
 - Metossipolietylenglicole Epoetina beta (MIRCERA™): mantiene sempre la struttura base della ricombinante umana con un aumento dei residui glucidici e di acido sialico. Questo le consente un'emivita plasmatica di 135-139 ore ed una posologia ancora più dilazionata di una somministrazione ogni quindici giorni o ogni mese (**Figura 3**). 15 mcg di Mircera™, pari a circa 1000 UI di eritropoietina alfa o beta, costano in media 50,27 euro, calcolato in base alla media dei prezzi delle varie confezioni.
 - I biosimilari: a differenza dei prodotti "biologici", per i quali le aziende produttrici devono garantire stabilità, riproducibilità e identità del processo di fabbricazione, i biosimilari sono farmaci simili ai "biologici", con efficacia e sicurezza di utilizzo del tutto paragonabile, ma ottenuti con processi di fabbricazione diversi. Essi contengono la stessa molecola originale ma si differenziano dai "biologici" per quanto riguarda le componenti biologicamente non attive [11]:
 - HX575 (Binocrit™, Abseamed™, epoetina alfa)
 - SB309 (Retacrit™, epoetina Z)
 - XM01 (Eporatio™, epoetina Teta)

Il costo dei biosimilari in base al listino è di 1000 UI di Eporatio™ al costo medio di 14,06 euro per 1000 Unità di farmaco.

- La Peginesatide è un peptide di sintesi legato a glicole polietilenico, che mima la struttura dell'eritropoietina (**Figura 3**) che interagisce con il recettore cellulare dell'eritropoietina in modo del tutto analogo all'eritropoietina nativa. Esso ha dimostrato la stessa efficacia degli ESA nel correggere l'anemia in pazienti nefropatici e in dialisi [12, 13].

Figura 3
Struttura molecolare rispettivamente dell'eritropoietina umana ricombinante, della darbepoietina, della metossipolietylenglicole epoetina beta e della peginesatide. Come si vede nella figura in alto a sinistra, l'eritropoietina ricombinante è caratterizzata dalla presenza di 3 catene glicosidiche. La darbepoietina ne ha invece 5. La metossipolietylenglicole epoetina beta (in basso a sinistra) si lega anche a una molecola di polietilenglicole. In basso a destra è infine illustrata la struttura della Peginesatide, che mima dal punto di vista della catena peptidica la struttura del sito attivo dell'eritropoietina ricombinante.



I target di emoglobina

È ormai assodato in letteratura che livelli di emoglobina troppo elevati influenzano negativamente il rischio cardiovascolare dei pazienti.

Le linee guida riguardanti i target dell'emoglobina e dell'assetto marziale nei pazienti affetti da disfunzione renale cronica si rifanno a trial clinici che mettono a confronto braccia di pazienti trattati con ESA e terapia marziale con differenti target di emoglobinemia, con l'obiettivo di dimostrare scientificamente un'associazione tra livelli di emoglobina troppo bassi o troppo alti con un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari. Purtroppo questi studi risentono, tra gli altri, di un importante bias metodologico: essi comparano gruppi di pazienti assegnati a differenti target di emoglobina, non tenendo in considerazione quanto il trattamento con ESA a differenti dosaggi influenzi esso stesso il rischio cardiovascolare dei pazienti. Inoltre mancano assai spesso di un gruppo controllo di non trattati. Tutti questi studi vanno a considerare come end point primari la mortalità per eventi cardiovascolari, l'ipertrofia ventricolare sinistra, la qualità di vita, la sopravvivenza dell'accesso vascolare dialitico, la pressione arteriosa, il rallentamento della progressione della disfunzione renale verso la dialisi e il fabbisogno trasfusionale. È ormai assodato in letteratura che livelli di emoglobina troppo elevati influenzano negativamente il rischio cardiovascolare dei pazienti [14, 15]. Le motivazioni di questo fenomeno possono essere diverse: eccessivo livello di ematocrito e della conseguente viscosità ematica ottenuti con la terapia, soprattutto se il rialzo dell'emoglobina avviene troppo rapidamente (>2 g/dL di Hb nell'arco di quattro settimane), effetto pleiotropico vasocostrittore diretto degli ESA, attivazione piastrinica con aumentata trombogenicità e stimolazione della trombocitopoiesi, soprattutto se a dosi più elevate e specialmente se sia presente una carenza marziale, associata a trombocitosi [16]. Com'è noto e come è già stato descritto, l'ipertensione arteriosa è di frequentissimo riscontro nei pazienti affetti da disfunzione renale, ed è quasi costante nei pazienti dializzati, essendo essa stessa, insieme al diabete, un fattore di rischio per la comparsa di disfunzione renale. Ebbene, l'uso di ESA è associato a un peggioramento del controllo pressorio [17]. È quindi opportuno un frequente controllo dei valori pressori nei pazienti che fanno uso di ESA.

In particolare il trial open label CHOIR [14], condotto su 1432 pazienti nefropatici non in dialisi, ha mostrato che i pazienti portati a livelli di emoglobina di 12,6 g/dL mostravano una mortalità, un'incidenza di infarto miocardico acuto, un'ospedalizzazione per scompenso cardiaco o ictus del 34% in più rispetto a pazienti con livelli target di 11,6 g/dL. Lo studio CREATE [18], trial randomizzato a due bracci in doppio cieco su 603 soggetti, andando a confrontare un braccio di pazienti con disfunzione renale grave non dialitica con emoglobinemia target di 13,5-15 g/dL con uno con livelli target di 10,5-11,5 g/dL, in cui il trattamento con epoetina era iniziato come terapia di salvataggio in caso l'emoglobinemia cadesse sotto i 10,5 g/dL, non ha evidenziato differenze statisticamente significative in termini di mortalità, eventi cardiovascolari, IVS e rallentamento della disfunzione renale. Per quanto riguarda più in dettaglio l'ictus ischemico, lo studio TREAT del 2009 [19] arruolava 4000 pazienti diabetici con disfunzione renale in stadio III-IV e li randomizzava a ricevere Darbepoetina alfa al fine di raggiungere un target emoglobinico di 13 g/dL, oppure a placebo, sino a quando i livelli di emoglobina non fossero scesi sotto i 9 g/dL, nel qual caso i pazienti avrebbero iniziato una terapia di salvataggio. Questo studio non rilevò differenze tra i due gruppi randomizzati in termini di incidenza di end point primario; evidenziò anzi una minor incidenza di procedure di rivascolarizzazione cardiaca. Tuttavia un'analisi post-hoc mostrò un'aumentata incidenza di ictus prevalentemente ischemici, eventi tromboembolici e, soprattutto, neoplasie in chi avesse avuto un'anamnesi oncologica positiva. Tra tutti gli eventi avversi osservati colpì moltissimo il rischio relativo quasi raddoppiato dell'ictus (RR 1,92; $p < 0,001$) nel gruppo con livelli di emoglobina più alti: in questi il rischio assoluto era del 5% rispetto a un 2,6% nel gruppo placebo. Il dato sull'ictus potrebbe tuttavia risentire del fatto che i pazienti con un evento cerebrovascolare avevano più bassi livelli di partenza di emoglobina rispetto agli altri (20), senza differenze in termini di variazioni dell'ematocrito e della conta piastrinica, della pressione arteriosa e della variazione di dose dell'ESA per tutta la durata dello studio. Anche la dose di ESA influisce sul rischio di ictus, come osservato da Phrommintikul et al. [21] e Selinger et al. [22], che hanno confermato l'associazione tra Darbepoetina e ictus, ma questa era significativa solo in pazienti oncologici, a

cui erano prescritte dosi decisamente più alte di epoetina. Contrariamente a quanto si potrebbe dedurre dallo studio CHOIR, e in accordo con quanto evidenziato nello studio TREAT, la relazione tra ESA e rischio di eventi cardiaci è più controversa. Come è noto il recettore per l'eritropoietina è molto presente sul sarcolemma dei miocardiociti. L'interazione dell'epoetina con la catena beta del suo recettore a tale livello comporta tutta una serie di effetti pleiotropici benefici, assolutamente indipendenti dall'effetto eritropoietico [23]: induzione dell'enzima antiossidante eme ossigenasi, dell'ossido nitrico sintetasi, conseguente riduzione dello stress ossidativo e delle associate fibrosi e apoptosi e del peptide natriuretico atriale. Questo si traduce in benefici sull'estensione dell'area infartuata in caso di infarto miocardico acuto [24, 25]. Gli effetti benefici degli ESA sul cuore probabilmente sopravanzano i possibili effetti dannosi, come evidenziato dalla mancanza di correlazione con eventi cardiaci nella metanalisi di Phrommintikul [21] e come corroborato anche dallo studio TREAT, che non ha mostrato tale associazione all'analisi post hoc sui singoli end point. Anzi, lo studio TREAT ha mostrato una minor incidenza di procedure di rivascolarizzazione cardiaca nei pazienti trattati. Dati gli effetti pleiotropici degli ESA, tra cui l'effetto angiogenetico, e il maggior delivery tissutale di ossigeno ottenuto dalla terapia con ESA, conseguente all'aumento dei livelli di ematocrito, è stato ipotizzato che gli ESA potessero favorire la crescita e la metastatizzazione di neoplasie maligne. Vi sono degli studi sperimentali effettuati tramite staining immunoistochimici che dimostrerebbero la presenza di recettori per l'eritropoietina in alcuni tipi di cellule tumorali. In realtà alcuni di questi studi utilizzano anticorpi poco specifici per il recettore [26]. In più, uno studio effettuato con un anticorpo specifico non ha paragonato l'espressione del recettore dell'eritropoietina in 209 linee cellulari tumorali umane rappresentanti 16 tipi diversi di neoplasia con linee cellulari di controllo: nelle cellule normali l'espressione del recettore dimerico era di 10.000-100.000 copie per cellula, viceversa l'espressione nelle linee tumorali si manteneva ben sotto questi livelli (400-3200/cellula) [27]. Inoltre l'espressione del recettore anche nella linea cellulare che ne esprimeva i più alti livelli non sembrava essere influenzata dalla stimolazione con eritropoietina, né quest'ultima sembrava attivare la cascata delle chinasi, responsabile dell'attivazione della proliferazione cellulare. In conclusione, non solo l'espressione del recettore era minore rispetto alle cellule normali, ma non influenzava la moltiplicazione cellulare sotto stimolo eritropoietico. In realtà altri studi hanno dimostrato che il recettore è spesso localizzato a livello intracitoplasmatico, e quindi non funzionalmente attivo come quello di membrana [28]; in effetti la suscettibilità delle cellule neoplastiche alla proliferazione sotto stimolo eritropoietico esisterebbe, ma a concentrazioni dell'ormone decisamente elevate, non raggiunte negli usuali schemi terapeutici [29]. A fronte di questi incoraggianti studi sperimentali purtroppo vi sono studi clinici e metanalisi che dimostrano che quest'associazione potrebbe esistere, non solo in termini di un'aumentata progressione di alcuni tipi di neoplasie. Una metanalisi su 13.933 pazienti oncologici e 53 studi ha evidenziato un'associazione tra ESA e aumento della mortalità per progressione di malattia ed eventi tromboembolici (RR 1,17; IC 95% 1,06-1,30) indipendentemente dalla chemioterapia. Anche una sottoanalisi condotta su 441 pazienti in chemioterapia provenienti da 38 trial mostrava un aumento RR per lo stesso end point combinato di 1,10 (IC 95% 0,98-1,24) [30]. In ambito nefrologico un'analisi post hoc dello studio TREAT ha dimostrato un aumento di mortalità per attribuibile a tumori, in particolare in chi aveva un'anamnesi positiva per neoplasia nei precedenti 5 anni. In conclusione la *"European Renal best practice"* raccomanda un uso "assennato" degli ESA, che consiste nel loro utilizzo alle dosi minime utili ad evitare il fabbisogno trasfusionale [31]. Da ultimo vi sono stati casi di aplasia pura delle cellule rosse (PRCA) in corso di terapia con ESA. È in realtà una complicanza clinica veramente rara, dovuta allo sviluppo di anticorpi anti-eritropoietina che cross reagiscono sia con l'eritropoietina endogena sia con quella somministrata. Questo fenomeno provoca alla fine un arresto dell'eritropoiesi midollare. Il problema della PRCA è emerso in modo particolare per l'eritropoietina alfa, quando nelle fiale siringa, per il possibile rischio di insorgenza di encefalopatia spongiforme, l'albumina bovina è stata sostituita con il Tween80 [32]: questo eccipiente potrebbe essere per se stesso un adiuvante della risposta immunitaria [33]; effetto che potrebbe essere aumentato dall'interazione del Tween80

con i tappi di gomma delle siringhe pre-riempite e, soprattutto, dalla somministrazione per via sottocutanea del farmaco. Infatti il problema della PRCA è andato notevolmente ridimensionandosi con il passaggio della somministrazione degli ESA dalla via sottocutanea alla via endovenosa e con l'eliminazione dei tappi di gomma. Questo ha in qualche modo permesso il riutilizzo dell'eritropoietina alfa via sottocutanea nei pazienti in pre-dialisi. Viceversa il problema della via di somministrazione non si pone più per i pazienti in dialisi, in cui, per motivo di tempo, tollerabilità del paziente e comodità del personale infermieristico, tutti gli ESA vengono somministrati endovena con un'iniezione diretta all'interno del circuito extracorporeo sulla linea ematica di restituzione venosa. Uno studio randomizzato in doppio cieco condotto su 337 pazienti che andava a paragonare il biosimilare dell'eritropoietina alfa HX575 con il farmaco brand, entrambe somministrati sottocute, in pazienti in pre-dialisi è stato interrotto per un caso di PRCA [34], verosimilmente all'eccipiente tungsteno, contenuto nel preparato. Viceversa uno studio condotto su 1393 pazienti che ricevevano il biosimilare per via endovenosa non ha registrato alcun caso di PRCA [35]. In conclusione il biosimilare HX575 è consentito in pazienti dializzati e in pre-dialisi, ma solo per via endovenosa.

I target di emoglobina e di assetto marziale raccomandati della Società Italiana di Nefrologia

Le evidenze indicano che l'emoglobinemia dovrebbe essere compresa tra 9 e i 13 g/dL.

Non è ben definito quali debbano essere i target ideali per i livelli di emoglobina per i pazienti nefropatici proprio per la difficoltà di controbilanciare gli effetti benefici sulla qualità di vita dei pazienti con il rischio cardiovascolare. Quello che sicuramente può essere dato come *evidence based* è che l'emoglobinemia dovrebbe stare sotto i 13 g/dL e non dovrebbe essere <9 g/dL. Le altre raccomandazioni provengono dalle conclusioni estrapolate dagli studi citati nel precedente paragrafo, che non devono essere comunque considerate definitive. Nel 2007 la *National Kidney Foundation* raccomandava un target di emoglobinemia di 11-12 g/dL [36]. Nel 2008 l'FDA (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4345b2-01-FDA.pdf>) non solo controindicava il mantenimento di livelli di emoglobina sopra i 13 g/dL, ma sconsigliava il superamento della soglia di 12 g/dL, indicando un target di 10-12 g/dL. Tale indicazione è stata confermata dalle linee guida europee del 2008 dell'*Europe's Pharmacovigilance Working Party* e dall'*Anemia Working Group* dell'*European Renal Best Practice Work Group*. Lo stesso organismo nel 2010 [31] raccomandava target di emoglobina di 11-12 g/dL, ponendo un'attenzione particolare ai pazienti diabetici o in pre-dialisi. Analoghe indicazioni sono state date nel 2011 dal *National Institute for Health and Clinical Excellence* (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13329/52853/52853.pdf>). Da ultimo illustriamo le linee guida della Società Italiana di Nefrologia, che ci sembrano quelle più vicine all'esperienza nefrologica del nostro Paese. Innanzitutto, in base alle evidenze della letteratura, è generalmente ritenuto ragionevole che il target dell'emoglobinemia in caso di disfunzione renale cronica sia di almeno 11 g/dL. In particolare l'ultima edizione delle Linee Guida della SIN differenzia prudenzialmente il target di emoglobina a seconda del rischio cardiovascolare del paziente. Il target è di 11,0-11,5 g/dL, in assenza di elevato rischio cardiovascolare, mentre in caso contrario è preferibile mantenere livelli di emoglobina di 10-10,5 g/dL. Non dovrebbero mai essere intenzionalmente mantenuti livelli pari o maggiori a 13 g/dL. Per quanto riguarda l'assetto marziale, le linee guida SIN raccomandano il raggiungimento di livelli di ferritina 300 e 400 ng/mL e di saturazione della transferrina tra 30 e 40%, evitando di oltrepassare i 500 ng/mL e il 50%, rispettivamente (http://www.sin-italy.org/pdf/linee_guida/2007/SIN_Ig07_08.pdf).

Considerazioni farmacoeconomiche

Diversi studi in letteratura documentano una riduzione delle dosi necessarie di ESA nel passaggio dalle eritropoietine tradizionali alla darbepoietina alfa, soprattutto diradando la frequenza di somministrazione [7, 38-45], mentre non ci sono studi comparativi inerenti la metossipoli-etilenglicole epoetina beta. Questo potrebbe comportare anche un risparmio in costi sanitari. Gli studi che vanno ad analizzare l'impatto farmacoeconomico dell'utilizzo di ESA *long acting* in ambito nefrologico sono decisamente pochi;

Diversi studi documentano una riduzione delle dosi necessarie di ESA nel passaggio dalle eritropoietine tradizionali alla darbepoetina alfa, soprattutto diradando la frequenza di somministrazione, il che potrebbe comportare un risparmio in costi sanitari.

inoltre molti sono presentati come lavori a congressi. Ad esempio Summers et al [46], seguendo oltre 6 mesi una coorte di 82 pazienti in dialisi sottoposti a conversione da epoetina alfa a darbepoetina alfa, a fronte di un lieve incremento delle dosi di ferro, osservavano un risparmio annuale di circa 75.000 sterline (-23% del costo riferito al prontuario). Il rapporto di conversione epoetina alfa:darbepoetina alfa era di 200:1. Un risparmio un po' più sostanzioso veniva osservato da Ardevol et al [47], che hanno seguito 34 pazienti in dialisi in terapia stabile con eritropoietina ricombinante *short acting*, con schema mono-, bi- o trisettimanale, passati a terapia con darbepoetina alfa con rapporto di conversione 200 U:1 mcg. In questo trial, oltre al costo calcolato in base al prezzo in prontuario per i due farmaci, si considerava anche il costo di gestione infermieristica della somministrazione. Gli autori osservavano una riduzione di 146 euro a paziente (-36,5%). Lo studio di Biamino et al [48] ha dimostrato un risparmio di 570-710 euro per paziente a semestre passando da epoetina alfa a darbepoetina alfa somministrata una volta alla settimana. Analoghi risultati sono stati trovati in un altro studio italiano, dove lo switch avveniva in modo inverso [49]. Altri autori [50] hanno condotto un'analisi più sofisticata dell'*activity based costing* (ABC) del processo di somministrazione degli ESA, cercando di confrontare in 342 soggetti emodializzati una modalità di somministrazione monosettimanale, ogni due settimane e ogni tre settimane. Gli autori calcolarono un tempo medio per la preparazione di ogni singola dose di 3 min (93-226 sec). In questo modo risultava che il tempo di preparazione per paziente l'anno era di 4,7 ore e per centro era di 319 ore (55-586 ore). Con la modalità di somministrazione quattordicinale il tempo annuale speso per un paziente era di 1,3 ore, che sommate per tutti i pazienti in un anno equivaleva a 89 ore (-230 ore). Poiché in Italia attualmente la stima del costo orario lordo di un infermiere è di 30-35 euro, il risparmio in termini di tempi e costi di gestione del personale, aggiunta al risparmio sul costo del farmaco, potrebbe essere significativo. A fronte dei dati di risparmio utilizzando un ESA a lunga emivita in emodialisi, vi sono invece studi effettuati in pazienti con disfunzione renale in terapia conservativa che utilizzano le eritropoietine ricombinanti a breve emivita con dosaggi più elevati per ogni singola somministrazione, ma con una frequenza di somministrazione più dilazionata nel tempo, analoga a quella della darbepoetina:

- 7090 Unità di eritropoietina ricombinante ogni $28,8 \pm 19,8$ giorni [51], con riduzione di costi per l'eritropoietina ricombinante rispetto alla darbepoetina.
- Eritropoietina una volta alla settimana (QW), ogni due settimane (Q2W), ogni 3 settimane (Q3W), ogni 4 settimane (Q4W). La dose cumulata durante le prime 12 settimane era per l'eritropoietina *short acting* 141.481 ± 32.426 unità e per la darbepoetina 499 ± 152 mcg. A 24 settimane era rispettivamente di 243.715 ± 39.264 unità e 902 ± 265 mcg, corrispondente a un costo per l'eritropoietina ricombinante di 2.966 dollari e per la darbepoetina di 3.933 dollari [52].
- L'eritropoietina ricombinante e la darbepoetina utilizzate con la stessa frequenza temporale di somministrazione, comunque maggiore di 2 settimane. La dose media dei due farmaci era rispettivamente di 11.536 U per l'eritropoietina ricombinante e 42,5 mcg per la darbepoetina. Il costo medio settimanale comprensivo del farmaco e della prestazione nefrologica era di 159 dollari per l'eritropoietina ricombinante di 205 dollari per la darbepoetina [53].

A nostra conoscenza non vi sono studi di farmacoeconomia riguardanti la metossipolietilenglicole epoetina beta e i biosimilari. È comunque verosimile che le stesse considerazioni fatte per la darbepoetina valgano anche per metossipolietilenglicole epoetina beta. I biosimilari hanno tra tutti gli ESA un costo inferiore, tuttavia necessitano studi che vadano a considerare la dose cumulata e i costi di gestione della terapia (farmacia, infermiere, etc.), analogamente a quanto in parte fatto per altri ESA. Va infine rilevato che in ambito oncologico uno studio che considerava cinque diversi protocolli di somministrazione di epoetina alfa originale, epoetina beta e darbepoetina alfa (dose standard continua per quindici settimane; aumento sostenuto della dose a 1,5 o 2 volte la dose standard alla settimana 7 per 12 settimane; aumento della dose non continuo a 1,5 o 2 volte la dose standard alla settimana 7 per un periodo di 3 settimane seguito da 9 settimane di dose standard; darbepoetina alfa ogni settimana e ogni 3 settimane) mostrava un risparmio con l'uso di eritropoietine

standard rispetto alla darbepoetina, analogamente agli studi condotti in ambito nefrologico [54]. Il risparmio più elevato veniva comunque osservato con il biosimilare. Con dose fissa, il costo medio del trattamento con il biosimilare di epoetina alfa nei diversi scenari è stato di 4643 euro (30.000 IU) o di 6178 euro (40.000 IU). Le stime corrispondenti erano pari a 7.168 Euro per epoetina alfa originale, 7.389 euro per epoetina beta, 8299 euro per darbepoetina alfa somministrata una volta la settimana e 9.221 euro per darbepoetina alfa somministrata ogni 3 settimane. Con il dosaggio calcolato sul peso corporeo il biosimilare di epoetina alfa costava complessivamente 4726 euro, 5484 euro per epoetina alfa originale, 5652 euro per epoetina beta e 8465 euro per darbepoetina somministrata sia una volta la settimana che ogni 3 settimane.

Conclusioni

Gli ESA sono farmaci efficaci per il trattamento dell'anemia dei pazienti nefropatici e, accertata un'efficacia paragonabile, la scelta del principio attivo dovrebbe dipendere da considerazioni farmacoeconomiche e di comodità di somministrazione.

Gli ESA sono farmaci efficaci per il trattamento dell'anemia dei pazienti nefropatici. Tuttavia svariati trial clinici, tra cui soprattutto gli studi CHOIR e TREAT, suggeriscono un loro utilizzo prudente: è importante individuare i pazienti a rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari, soprattutto cerebrali; bisognerebbe inoltre fare attenzione a quelli che sono i molteplici effetti pleiotropici degli ESA: alcuni benefici soprattutto sul cuore e sul rene, altri deleteri in termini di vasoreattività, attivazione piastrinica e, forse, proliferazione cellulare. Questi effetti possono manifestarsi soprattutto con l'aumento delle dosi di ESA, richieste in caso di pazienti particolarmente iporesponsivi alla terapia [52] a causa di un processo infiammatorio acuto o cronico, neoplasia o ad un particolare stato infiammatorio secondario allo stress ossidativo, peculiari nel paziente nefropatico. Accertato che i diversi di ESA hanno un'efficacia paragonabile, la scelta dell'uno piuttosto che dell'altro dovrebbe dipendere da considerazioni farmacoeconomiche e di comodità di somministrazione. Da questo punto di vista non esistono studi su vasta scala Nazionale o Regionale di tipo farmacoeconomico, con analisi di costo-efficacia e costo beneficio. Questo è dovuto al fatto che il regime di somministrazione degli ESA in dialisi e in fase pre-dialitica avviene con due modalità differenti: a carico delle farmacie dell'ospedale da un lato e attraverso farmacie del territorio, tramite piano terapeutico, dall'altro. Le due modalità di approvvigionamento sono diverse dal punto di vista farmacoeconomico, in quanto i prezzi ospedalieri sono più bassi e risentono di una contrattazione di gara. Inoltre, le varie gare di appalto contrattano prezzi d'acquisto eterogenei tra un'Azienda Ospedaliera e l'altra. Infine, non vi sono schemi fissi condivisi di somministrazione degli ESA tra le varie nefrologie. Anche se le linee guida scaturite dall'analisi dei trial suggeriscano target di emoglobina ben definiti, il clinico non dovrebbe dimenticare di avere comunque la diretta responsabilità del paziente: il reale obiettivo della gestione dell'anemia del paziente con disfunzione renale è la sua qualità di vita, non il tassativo raggiungimento di un range di livelli di emoglobina. Chiaramente bisogna evitare di superare quei valori che le evidenze sconsigliano. Soprattutto, se bisogna evitare dosi elevate di ESA, è importante insistere sul raggiungimento e il mantenimento di adeguati livelli di assetto marziale. A questo riguardo mancano studi che vadano a valutare quanto la terapia marziale, influenzando sulla dose di ESA, possa essa stessa influenzare il rischio cardiovascolare, essendo il ferro un pro-ossidante.

Bibliografia

- [1] Collins AJ, Vassalotti JA, Wang C, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Foley RN, Chen SC, Arneson TJ. Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53(3 Suppl. 3): S71-7
- [2] Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, Klag MJ. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 2001; 161(9): 1207-16.
- [3] Diercks GF, van Boven AJ, Hillege HL, Janssen WM, Kors JA, de Jong PE, Grobbee DE, Crijs HJ, van GilstWH. Microalbuminuria is independently associated with ischaemic electrocardiographic abnormalities in a large non-diabetic population. The PREVEND (Prevention of RENal and Vascular ENdstage Disease) study. *Eur Heart J.* 2000; 21(23): 1922-7.
- [4] Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351(13): 1296-305.
- [5] Pereira AA, SarnakMJ. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2003; (87): S32-9.
- [6] Silverberg D, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant.* 2003; (Suppl. 8): viii7-12.

- [7] Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Molyneaux L, Goubina I, Fulcher G, Yue D, Jerums G. The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy: a cross-sectional audit. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19(7): 1792-7.
- [8] El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, Crook ED, Brown WW, Grimm R, Bakris GL, Keane WF, Flack JM. Kidney Early Evaluation Program. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int*. 2005; 67(4): 1483-8.
- [9] Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13(2): 504-10.
- [10] Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif*. 2001; 19(1): 53-61.
- [11] Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Narayanan G, Heim HK, Heinonen E, Ho K, Thorpe R, Vlemminckx C, Wadhwa M, Schneider CK. Biosimilars-why terminology matters. *Nat Biotechnol*. 2011; 29(8): 690-3.
- [12] Fishbane S, Schiller B, Locatelli F, Covic A, Provenzano R, Wiecek A, Levin NW, Kaplan M, Macdougall IC, Francisco C, Mayo MR, Polu KR, Duliege AM, Besarab A. Peginesatide in patients with anemia undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2013; 368(4): 307-19.
- [13] Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A, Spinowitz BS, Schmidt RJ, Pergola PE, Zabaneh RI, Tong-Starksen S, Mayo MR, Tang H, Polu KR, Duliege AM, Fishbane S. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med*. 2013; 368(4): 320-32.
- [14] Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006; 355(20): 2085-98.
- [15] Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*. 1998; 339(9): 584-90.
- [16] Streja E, Kovessy CP, Greenland S, Kopple JD, McAllister CJ, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: a possible explanation for hemoglobin-survival paradox in hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52(4): 727-36.
- [17] Del Vecchio L, Lusenti F, Del Rosso G, Malandra R, Balducci A, Losito A. Prevalence of hypertension in a large cohort of Italian hemodialysis patients: results of a cross-sectional study. *J Nephrol*. 2013; 26(4):745-54.
- [18] Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006; 355(20):2071-84.
- [19] Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feysi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R; TREAT Investigators. A trial of darbepoetinalfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009; 361(21): 2019-32.
- [20] Skali H, Parving HH, Parfrey PS, Burdman EA, Lewis EF, Ivanovich P, Keithi-Reddy SR, McGill JB, McMurray JJ, Singh AK, Solomon SD, Uno H, Pfeffer MA; TREAT Investigators. *Circulation*. 2011; 124(25): 2903-8.
- [21] Phrommintikul A, Haas SJ, Elsie M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet*. 2007; 369(9559): 381-8.
- [22] Seliger SL, Zhang AD, Weir MR, Walker L, Hsu VD, Parsa A, Diamantidis CJ, Fink JC. Erythropoiesis-stimulating agents increase the risk of acute stroke in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011; 80(3): 288-94.
- [23] Kanellakis P, Pomilio G, Agrotis A, Gao X, Du XJ, Curtis D, Bobik A. Darbepoetin-mediated cardioprotection after myocardial infarction involves multiple mechanisms independent of erythropoietin receptor-common beta-chain heteroreceptor. *Br J Pharmacol*. 2011; 160(8): 2085-96.
- [24] Ruifrok WP, de Boer RA, Westenbrink BD, van Veldhuisen DJ, van GilstWH. Erythropoietin in cardiac disease: new features of an old drug. *Eur J Pharmacol*. 2008; 585(2-3): 270-7.
- [25] Klopsch C, Furlani D, Gäbel R, Li W, Pittermann E, Ugurlucan M, Kundt G, Zingler C, Titze U, Wang W, Ong LL, Wagner K, Li RK, Ma N, Steinhoff G. Intracardiac injection of erythropoietin induces stem cell recruitment and improves cardiac functions in a rat myocardial infarction model. *J Cell Mol Med*. 2009; 13(4): 664-79.
- [26] Della Ragione F, Cucciolla V, Borriello A, Oliva A, Perrotta S. Erythropoietin receptors on cancer cells: a still open question. *J Clin Oncol*. 2007; 25(13): 1812-3.
- [27] Swift S, Ellison AR, Kassner P, McCaffery I, Rossi J, Sinclair AM, Begley CG, Elliott S. Absence of functional EpoR expression in human tumor cell lines. *Blood*. 2010; 115(21):4254-63.
- [28] Dicato M, Plawny L. Erythropoietin in cancer patients: pros and cons. *Curr Opin Oncol*. 2010; 22(4):307-11.
- [29] Osterborg A, Aapro M, Cornes P, Haselbeck A, Hayward CR, Jelkmann W. Preclinical studies of erythropoietin receptor expression in tumour cells: impact on clinical use of erythropoietic proteins to correct cancer-related anaemia. *Eur J Cancer*. 2007; 43(3): 510-9.
- [30] Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, Zwahlen M, Clarke M, Weingart O, Kluge S, Piper M, Rades D, Steensma DP, Djulbegovic B, Fey MF, Ray-Coquard I, Machtay M, Moebus V, Thomas G, Untch M, Schumacher M, Egger M, Engert A. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2009; 373(9674): 1532-42.
- [32] Locatelli F, Aljama P, Canaud B, Covic A, De Francisco A, Macdougall IC, Wiecek A, Vanholder R; Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(9): 2846-50.
- [32] Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, Michaud P, Papo T, Ugo V, Teyssandier I, Varet B, Mayeux P. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med*. 2002; 346(7): 469-75.
- [33] Hermeling S, Schellekens H, Crommelin DJ, Jiskoot W. Micelle-associated protein in epoetin formulations: a risk factor for immunogenicity? *Pharm Res*. 2003; 20(12): 1903-7.
- [34] Haag-Weber M, Eckardt KU, Hörl WH, Roger SD, Vetter A, Roth K. Safety, immunogenicity and efficacy of subcutaneous biosimilar epoetin- α (HX575) in non-dialysis patients with renal anemia: a multi-center, randomized, double-blind study. *Clin Nephrol*. 2012; 77(1): 8-17.
- [35] Hörl WH, Locatelli F, Haag-Weber M, Ode M, Roth K; Epo-PASS study group. Prospective multicenter study of HX575 (biosimilar epoetin- α) in patients with chronic kidney disease applying a target hemoglobin of 10--12 g/dl. *Clin Nephrol*. 2012; 78(1): 24-32.
- [36] KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50(3): 471-530.
- [37] Tolman C, Richardson D, Bartlett C, Will E. Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(5):1463-70.
- [38] Molina M, García Hernández MA, Navarro MJ, De Gracia MC, Ortuño T. Change of EPO treatment from subcutaneous epoetin to intravenous epoetin or darbepoetin alpha. *Nefrologia*. 2004; 24(6): 564-71.
- [39] Hörl WH, Holzer H, Mayer GJ; Osterreichische Aranesp Studiengruppe. Treatment of renal anemia with darbepoetinalfa: results of an Austrian-

- multicenter study. *Wien Klin Wochenschr.* 2002; 114(23-24): 967-71.
- [40] Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, Soroka SD, Beatey R, Wang C, Picarello N, McDermott-Vitak A, Maroni BJ. Randomized, controlled trial of darbepoetin-alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40(1): 110-8.
- [41] Bock HA, Hirt-Minkowski P, Brünisholz M, Keusch G, Rey S, von Albertini B; Swiss EFIXNES trial investigators. Darbepoetin alpha in lower-than-equimolar doses maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin alpha/beta. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(1): 301-8.
- [42] Locatelli F, Canaud B, Giacardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin-alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(2): 362-9.
- [43] Brunkhorst R, Bommer J, Braun J, Haag-Weber M, Gill C, Wagner J, Wagener T; German Aranesp Study Group. Darbepoetin-alfa effectively maintains haemoglobin concentrations at extended dose intervals relative to intravenous or subcutaneous recombinant human erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(5): 1224-30.
- [44] Kessler M, Hannedouche T, Fitte H, Cayotte JL, Urena P, Réglie JC; Groupedel'étude NESP 20000117. Darbepoetin-alfa treatment of anemia secondary to chronic renal failure in dialysis patients: Results of a French multicenter study. *Nephrol Ther.* 2006; 2(4): 191-9.
- [45] Martínez Castela A, Reyes A, Valdés F, Otero A, López de Novalles E, Pallardó L, Tabernero JM, Hernández Jaras J, Lladós F. Multicenter study of darbepoetin-alfa in the treatment of anemia secondary to chronic renal insufficiency on dialysis. *Nefrologia.* 2003; 23(2): 114-24.
- [46] Summers S, Winnet G, Matijevic A et al. An audit comparing subcutaneous epoetin-alfa to intravenous darbepoetin-alfa in chronic hemodialysis patients. *Dial Transplant.* 2005; 34:358-362.
- [47] Ardèvol M, Fontseré N, Casals M, Bonal J, García L, Gabás J, Romero R, Bonafont X. A feasibility cost-analysis study of recombinant human erythropoietin and darbepoetin alfa in ambulatory haemodialysis patients during current practice. *Eur J Hosp Pharm Sci.* 2006; 12:47-51.
- [48] Biamino E, Giotta N, Caligaris F. Cost-efficacy analysis of darbepoetin alfa after switch from erythropoietin beta in hemodialysis patients: a retrospective monocentric study. *American Society of Nephrology Annual Congress, 27-October-1 November 2004, St Luis, MO, USA.*
- [49] Orazi E. Switch from Darbepoetin-alpha to Epoetin-alpha: cost and efficacy comparison for haemodialytic patients over one year follow-up in a single centre. *G Ital Nefrol.* 2008; 25(2): 223-6.
- [50] Wikstrom B, Gutierrez A, Jacobson S. Time gain with every other week administration of erythropoiesis-stimulating agents to patients in hemodialysis patients [abstract SP451]. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: iv166-iv167.
- [51] Hymes J, Bickimer T, Jackson JH, Bookhart BK, Mody SH, TakPiech C. Dosing patterns, drug costs, and hematologic outcome in anemic patients with chronic kidney disease switching from darbepoetin-alfa to epoetin alfa. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(8): 1931-7.
- [52] Duh MS, Mody SH, Scott McKenzie R, Lefebvre P, Gosselin A, TakPiech C. Dosing patterns, hematologic outcomes, and costs of erythropoietic agents in anemic predialysis chronic kidney disease patients from an observational study. *Clin Ther.* 2006; 28(9): 1443-50.
- [53] Papatheofanis F, Smith C, Mody S, McKenzie RS, Bookhart B, Piech CT. Dosing patterns, hematologic outcomes, and costs of erythropoietic agents in anemic predialysis chronic kidney disease patients from an observational study. *Am J Ther.* 2007; 14(4): 322-7.
- [54] Aapro M, Cornes P, Sun D, Abraham I. Comparative cost efficiency across the European G5 countries of originators and a biosimilar erythropoiesis-stimulating agent to manage chemotherapy-induced anemia in patients with cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2012; 4(3): 95-105.
- [55] Cotter DJ, Stefanik K, Zhang Y, Thamer M, Scharfstein D, Kaufman J. Hematocrit was not validated as a surrogate end point for survival among epoetin-treated hemodialysis patients. *J Clin Epidemiol.* 2004; 57(10): 1086-9.