

La sindrome anemica cardio-renale

Effetti della stimolazione eritropoietica

The cardio-renal anemia syndrome

Effects of erythropoietic stimulation

Summary

The use of recombinant erythropoiesis-stimulating agents (ESA) radically modified anemia management of early and late stages of chronic kidney disease (CKD). Many findings demonstrated that anemia is an independent risk factor for both progression of nephropathy and cardiovascular disease. Recent data indicate that biologic effects of ESA could be protective by maintaining the integrity of the interstitial capillary network, suggesting that the amelioration of anemia with ESA could slow the progression of CKD with improved renal prognosis and global survival. Despite these theoretical advantages, interventional trials do not support a significant effect of randomisation to complete anaemia correction or even found it harmful on both cardiovascular and renal end-points. Here we provide an overview of the most updated researches conducted in both nondialysis and dialysis CKD patients, evaluating the effect of anaemia (and anaemia correction) on cardiovascular and renal outcomes.

Iannella P, Del Vecchio L, Locatelli F. *The cardio-renal anemia syndrome Effects of erythropoietic stimulation. Trends Med* 2008; 8(4):189-202.

© 2008 Pharma Project Group srl

Paride Iannella¹ Lucia Del Vecchio², Francesco Locatelli²

¹Pharma Project Group, Saronno

²Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "A. Manzoni", Lecco

Key words:

**anemia
kidney
dialysis
mortality
outcome
cardiorenal
erythropoiesis
epoetin
darbepoetin**

✉ **Paride Iannella**

Pharma Project Group
Viale Rimembranze 43/A
21047 Saronno -VA-
tel 0296702708

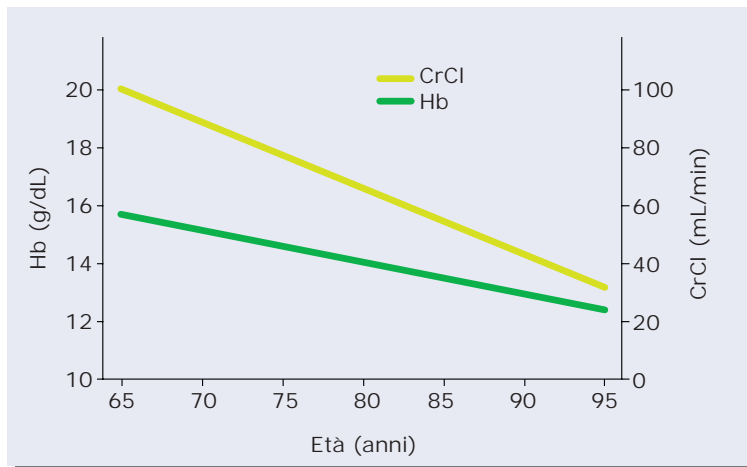
e-mail: iannella@ppgedizioni.it

L'anemia costituisce una complicanza frequente della malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease - CKD-), con prevalenza crescente al progredire del danno renale, fino ad arrivare ad oltre il 70% dei pazienti nelle fasi terminali della malattia (CKD stadio V) ed alla quasi totalità nei soggetti in dialisi^{1,2}. Nel Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), studio di sorveglianza epidemiologica sulle condizioni sanitarie della popolazione Americana condotto nel periodo 1988-1994 su un campione di 15.971 soggetti adulti di entrambi i sessi, è stato possibile correlare la clearance della creatinina (CrCl) con le concentrazioni di emoglobina (Hb), evidenziando che il rapporto esi-

stente fra i due parametri è pressoché lineare e che a partire da una CrCl < 80 mL/min per gli uomini e < 70 mL/min per le donne, per ogni riduzione del filtrato di 10 mL/min l'Hb si riduce di ~0.1 g/dL; l'entità di questa riduzione diventa più cospicua quando la CrCl scende a valori < 50 mL/min³.

Questa relazione fra Hb e creatinina è importante perché indica che l'anemia non è un marker di danno renale solo nelle fasi più avanzate, ma si instaura precocemente, è direttamente associata alla progressione della malattia e quando viene diagnosticata nelle fasi più avanzate ha già esercitato i suoi effetti negativi per molti anni^{4,5}. Nello studio InCHIANTI, condotto in soggetti anziani, l'anemia è

Figura 1. Andamento dell'emoglobinemia e della clearance della creatinina in relazione all'età. (Dati da Ble A 2005⁶).



stata correlata contemporaneamente alla CrCl ed all'età, risultandone due rette entrambe decrescenti all'aumentare dell'età (figura 1).

Fino alla fine degli anni '80 l'anemia dell'adulto, soprattutto anziano, è stata considerata un'alterazione benigna e/o parafisiologica della CKD, da correggere per migliorare la performance generale e la qualità di vita, *ma senza un reale impatto sulla sopravvivenza e sulla prognosi di malattie in essere e/o correlate*. Questo atteggiamento è testimoniato dal fatto che i primi documenti di consenso sul trattamento dell'anemia in corso di CKD sono stati rilasciati solo alla fine degli anni '90^{7,8}. Oggi sappiamo che l'anemia, indipendentemente dalla coesistenza di altre malattie, è un fattore di rischio di aumentata mortalità, frequenza e durata delle ospedalizzazioni e comporta una riduzione delle capacità cognitive e funzionali⁹⁻¹⁴.

Nel caso del paziente nefropatico, l'anemia sembrerebbe influenzare negativamente la malattia renale *in sè*, ma soprattutto concorrerebbe ad alterare sia l'emodinamica car-

diovascolare in risposta ad una bassa tensione di ossigeno (pO_2) a livello tissutale, sia l'emodinamica intrarenale in risposta ad aumentato stress ossidativo da ipossia locale¹⁵⁻¹⁷. L'anemia si configura quindi come un fattore di rischio cardiovascolare indipendente, contribuendo così ad aumentare la morbilità e la mortalità cardiovascolare associate alla CKD¹⁸⁻²⁰. Per tale motivo l'anemia è stata recentemente definita il *quinto fattore di rischio cardiovascolare* dopo ipertensione, diabete, ipercolesterolemia e fumo di sigaretta²¹.

Alla luce dei dati ad oggi disponibili, l'anemia deve essere considerata un fattore di rischio sia renale (più rapida progressione verso l'insufficienza renale terminale) sia cardiovascolare (più rapida progressione verso l'insufficienza ventricolare sinistra -IVS-, l'insufficienza cardiaca -IC- e l'infarto acuto del miocardio -IMA-)²²⁻²⁶. Il ruolo "indipendente" dell'anemia nell'aumentare il rischio di morte è stato recentemente confermato in pazienti ad elevato rischio di eventi cardiovasco-

lari (IMA più diabete) ed adeguatamente trattati secondo le indicazioni correnti²⁷.

Gli effetti negativi esercitati dall'anemia sul sistema cardiovascolare e renale sono stati riassunti nella definizione di *sindrome anemica cardio-renale*, termine coniato da Keane e successivamente utilizzato da altri Autori per descrivere una condizione clinica auto-rinforzantesi, nella quale il deficit cardiocircolatorio aggrava la nefropatia che, a sua volta, peggiora sia il quadro emodinamico sistemico sia la perfusione renale²⁸⁻³⁰. Quando questo circolo vizioso si instaura, il paziente è gravato da tassi di mortalità e morbilità vascolare 15-30 volte maggiori rispetto alla popolazione generale, a parità di Hb, età ed altri fattori di rischio³¹⁻³⁴.

In che misura e con quali meccanismi l'anemia contribuisce alla progressione della CKD ed al successivo deficit emodinamico? E inoltre, la sua correzione, soprattutto se precoce, può migliorare la prognosi del paziente anemico con CKD? Infine, quale deve essere il livello ottimale di correzione dell'anemia in questa popolazione? L'interesse nei confronti della relazione fra anemia e rischio cardiovascolare ha assunto importanza crescente negli ultimi dieci anni, in seguito alla pubblicazione di alcuni studi epidemiologici e dei risultati di subanalisi di grandi studi di interven-

L'anemia costituisce un fattore di rischio indipendente di eventi cardiovascolari (quinto fattore di rischio) oltre che un amplificatore generale di rischio.

to con antiipertensivi che avevano dimostrato che l'anemia, quando presente, peggiorava la prognosi³⁵⁻³⁷.

La sindrome anemica cardio-renale

L'anemia si instaura sin dalle prime fasi della nefropatia, sia perché si riduce la sintesi di eritropoietina del rene malato, sia perché questa viene inibita dall'aumentato stress ossidativo parenchimale e dalla conseguente neosintesi di mediatori infiammatori³⁸⁻⁴⁰. Si sviluppa quindi una triade fatale (anemia → scompenso emodinamico → CKD), che si autorinforza in un circolo vizioso, nel quale l'anemia è presente contemporaneamente sia come **causa** precoce sia come **effetto** tardivo (figura 2A).

In sostanza l'anemia si comporta come un fattore di in-

nescio nelle fasi precoci della malattia renale e come un moltiplicatore di rischio nel paziente nel quale siano già presenti altri fattori di rischio cardiovascolare (figura 2B): amplificando per esempio il rischio associato a pregressa ipertensione o inducendo/accelerando l'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), l'anemia non solo moltiplica il rischio di eventi cardiovascolari, ma peggiora la perfusione renale⁴¹⁻⁴³. La sindrome anemica cardio-renale correla bene con i risultati degli studi di epidemiologia, che mostrano come gli eventi coronarici e cerebrovascolari siano la più frequente causa di morte e di ospedalizzazione nel paziente con CKD, e che tale rischio aumenta ulteriormente in presenza di anemia^{31,44,45}. Alla luce di quanto sopra, si pongono alcuni quesiti circa gli effetti della correzione dell'anemia,

in particolare se la somministrazione esogena di agenti eritrostimolanti possa interrompere il circolo vizioso della sindrome cardio-renale e, conseguentemente, ridurre i tassi di mortalità e morbilità ad essa associati⁴⁶⁻⁴⁸.

I dati ad oggi disponibili per rispondere a questi quesiti sono purtroppo incompleti ed in parte discrepanti, ma alcuni studi indicano che la correzione dell'anemia con ESA possa interrompere la sindrome anemica cardio-renale, come osservato per la prima volta da Silverberg su una piccola coorte di 26 pazienti con insufficienza cardiaca di grado moderato-severo trattati con epoetina alfa (tabella 1)⁴⁹⁻⁵¹. Pur con i limiti derivanti dalla mancanza di un gruppo di controllo e di randomizzazione al trattamento, i risultati di questo studio indicano che la correzione dell'anemia con

Figura 2. La sindrome anemica cardio-renale: la nefropatia induce precocemente anemia da ridotta sintesi di eritropoietina e/o inibizione infiammatoria della stimolazione eritropoietica. Questa innesca una serie di meccanismi acuti compensatori volti a migliorare l'ipossia che, nel lungo periodo, inducono alterazioni emodinamiche favorenti lo scompenso cardiaco che, a sua volta, peggiora la perfusione con ulteriore insulto renale.

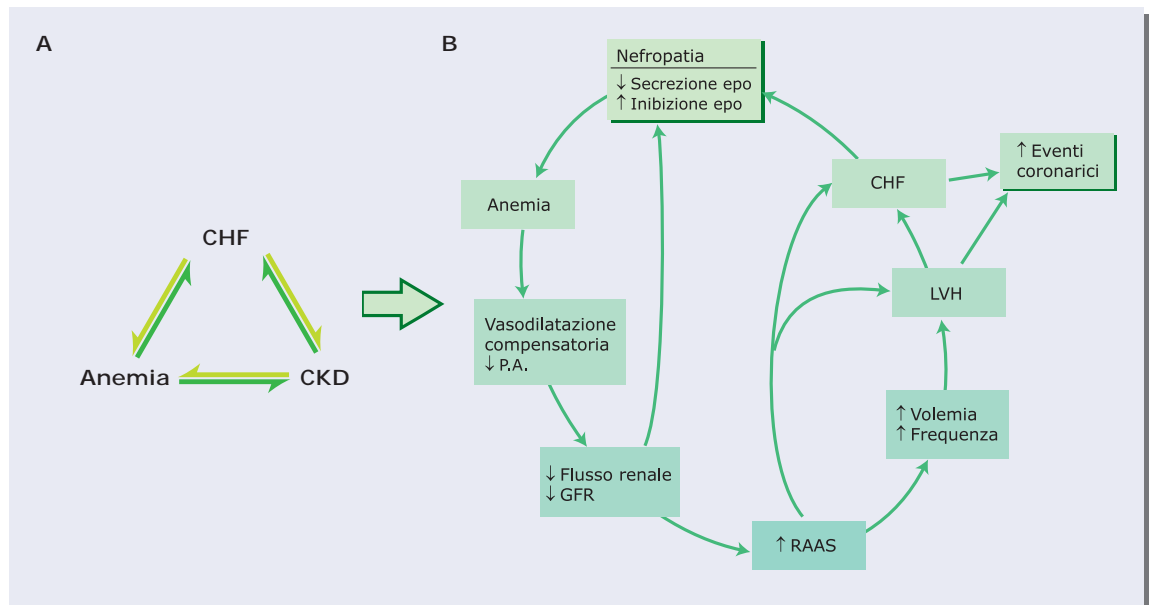


Tabella 1. Benefici cardiovascolari del trattamento con epoetina-alfa in pazienti anemici con CKD ed insufficienza cardiaca severa. (Dati da Silverberg DS 2000⁴⁹).

| Parametro | Pre-trattamento (#26) | Post-trattamento (#26) |
|---------------------------|-----------------------|------------------------|
| Hb (g/dL) | 10.1 | 12.1 |
| LVEF (%) | 27.7 | 35.4 |
| NYHA (0-IV) | 3.6 | 2.6 |
| Ospedalizzazioni (g/paz.) | 2.7 | 0.2 |
| Furosemide orale (mg/die) | 200 | 78 |

Legenda: Hb=Emoglobina; LVEF=Left Ventricular Eiection Fraction; NYHA=New York Heart Association

epoetina alfa in pazienti con insufficienza cardiaca di grado moderato-severo (NYHA III-IV), già in trattamento cardiovascolare ottimale, è in grado di migliorare la performance emodinamica con incremento della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) dal 27% al 35% e riduzione della classe NYHA di un punto (da 3.6 a 2.6). Inoltre, la correzione dell'anemia ha permesso di mantenere il compenso emodinamico con una dose di furosemide 2.5 volte più bassa (da 200 a 78 mg/die). Tali miglioramenti si sono tradotti in una riduzione dei giorni di ospedalizzazione di circa 10 volte. Una ulteriore conferma dell'anemia come fattore di rischio indipendente nel paziente con CHF proviene dalla recente meta-analisi su 34 trial per complessivi 153.180 pazienti inclusi: l'anemia, dopo aggiustamento per altri fattori confondenti ha determinato un incremento della mortalità del 46%, rispetto alla controparte non anemica⁵². Purtroppo, i benefici della correzione dell'anemia su alcuni indici di scompenso cardiovascolare non sono stati osservati in studi di intervento più recenti: nello studio STAMINA-HeFT (STudy of Anemia in Heart Failure Trial) la correzione dell'ane-

mia (Hb = 14 g/dL) non ha migliorato nè la classe NYHA nè la tolleranza allo sforzo⁵³.

Anemia è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente?

Numerosi studi clinici ed epidemiologici hanno dimostrato che la CKD costituisce un fattore di rischio cardiovascolare forte ed indipendente^{37,54}. L'impatto della CKD sugli eventi cardio- e cerebrovascolari è variabile e dipende dalla durata e dallo stadio della nefropatia (tabella 2).

Posto uguale ad 1 il rischio cardiovascolare in un soggetto con normale funzione renale, la probabilità di incorrere in un evento cardiovascolare aumenta del 50% nella CKD in stadio 2 e da 20 a 1.000 volte nel paziente dializzato⁵⁵. Ma quanto incide l'ane-

mia (da sola) nell'incrementare il rischio cardiovascolare?

Conseguenze cardiovascolari dell'anemia non trattata

Il "peso" esercitato dall'anemia sul rischio cardiovascolare è stato valutato con una certa accuratezza solo nell'ultimo decennio ed i dati attualmente disponibili sono di natura sostanzialmente osservazionale. I risultati ottenuti in popolazioni estremamente ampie e con durata del follow-up di molti anni sono univoci e coerenti^{36,37,45}: l'anemia isolata (in assenza di CKD) è un fattore di rischio indipendente *non molto forte*. Viceversa, nel paziente con CKD l'anemia diventa un potente *moltiplicatore di rischio* e la sua capacità di amplificazione aumenta progressivamente con il grado d'insufficienza renale

Tabella 2. Impatto sul rischio di eventi cardiovascolari dopo stratificazione per lo stadio della malattia renale cronica. (Dati da Schiffrin EL 2007⁵⁵).

| Stadio | Rischio incrementale |
|--------|-------------------------------|
| 1 | In relazione alla proteinuria |
| 2 | 1.5 |
| 3 | 2-4 |
| 4 | 4-10 |
| 5 | >10 |
| ESRD | >20 |

L'anemia moltiplica di 2-3 volte il rischio di eventi cardiovascolari nel paziente con CKD.

e con la presenza di altre comorbilità ad impatto cardiovascolare, come il diabete o l'ipertrofia ventricolare sinistra^{15,22,41}.

Nella popolazione inclusa nello studio ARIC (Atherosclerosis Risk in Community), costituita da 13.329 pazienti adulti monitorati per circa 9 anni, Yurkovitz e collaboratori hanno riscontrato una prevalenza di anemia (Hb < 12 g/dL nelle donne e < 13 g/dL nei maschi) pari al 9.3% ed una prevalenza di insufficienza renale cronica (Cr > 1.2 mg/dL nelle donne e 1.5 mg/dL nei maschi) pari al 9.5%⁴⁵. In figura 3 sono riportati gli effetti dell'anemia sul

tasso di eventi cardiovascolari osservati nei 9 anni di follow-up.

La presenza di anemia non ha aumentato in modo significativo il rischio di incorrere in un evento cardiovascolare nei soggetti "sani", ma ha moltiplicato per 2.74 il rischio di un evento cardiovascolare nei pazienti con CKD. Questi dati sono stati confermati recentemente dal Blue Mountains Eye Study su una popolazione anziana di 3.654 soggetti seguiti per quasi 10 anni. In questa popolazione il tasso di decessi cardiovascolari è stato pari a 4.7 casi /1.000 soggetti/anno nella popolazione "sana" (senza anemia e senza CKD), di 23.7 casi/1.000 soggetti/anno nella popolazione con CKD (OR = +5.7) e 45.3 casi/1000 casi/anno nei pazienti con CKD ed anemia (OR = +1.9 rispetto a CKD e +9.6 rispetto a nessuno dei due fattori)⁵⁶. In sintesi si può

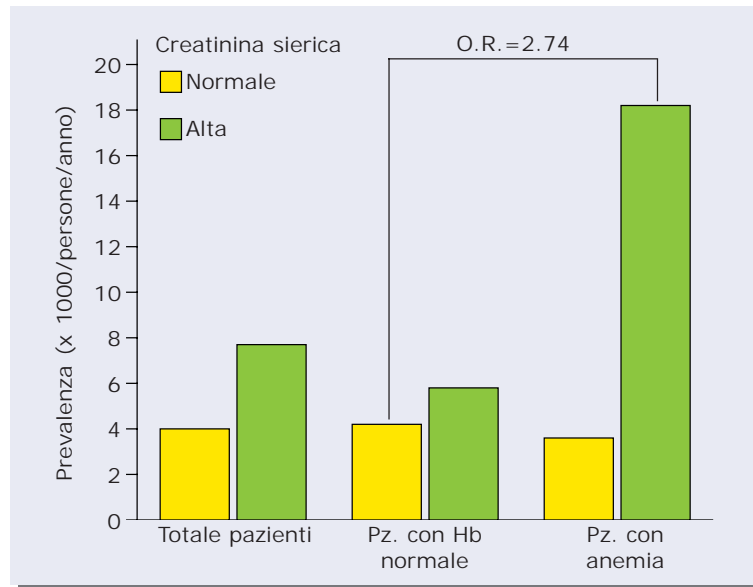
affermare che l'anemia amplifica di 2-3 volte il rischio cardiovascolare nel paziente con CKD, un valore simile a quello esercitato dal diabete nei pazienti con malattia coronarica.

Questi dati non sono coerenti con quelli provenienti dagli studi di intervento, nei quali la correzione completa dell'anemia in pazienti con CKD (grado 3-4), non ha evidenziato un miglioramento evidente degli end-point cardiovascolari, anzi alcuni studi e meta-analisi hanno mostrato un possibile aumento del rischio di morte cardiovascolare⁵⁷⁻⁵⁹. Come evidenziato da Locatelli e collaboratori in un recente commento ai risultati del CREATE (Cardiovascular Reduction Early Anemia Treatment with Epoetin-beta), le ragioni della discrepanza fra studi osservazionali e studi di intervento potrebbero essere molteplici, ivi compresi campioni non sufficientemente numerosi ed il possibile "mascheramento" dei benefici del trattamento con ESA dovuto ai più elevati standard terapeutici raggiunti negli ultimi anni su ipertensione, diabete e dislipidemia⁶⁰. Inoltre è possibile che una parte dei pazienti randomizzati a raggiungere il target più alto, poiché resistenti al trattamento, abbiano ricevuto una dose più elevata di ESA di quanto non avvenga nella pratica clinica.

Anemia e rischio di dialisi

Studi epidemiologici condotti alla fine degli anni '90 in Europa e Stati Uniti hanno rilevato una crescente incidenza di pazienti in terapia rena-

Figura 3. Incidenza di eventi cardiovascolari totali dopo stratificazione per valori di emoglobina: la presenza di anemia incide poco nei soggetti con creatininemia nella norma, ma sposta da 5 a 18 casi/1.000 persone/anno l'incidenza di malattia cardiovascolare nei pazienti con CKD.



le sostitutiva, con un incremento pari al 6-8%/anno, nonostante appropriate misure antiipertensive, antiproteinuriche ed uno stretto controllo della glicemia, i più importanti fattori di rischio nella progressione della malattia renale⁶¹. Se da un lato questo dato è parzialmente interpretabile alla luce di una riduzione della mortalità cardiovascolare, e quindi a aumentata possibilità di sviluppare il danno renale, è anche verosimile che, nonostante il crescente impegno nel controllare i fattori di rischio convenzionali (ipertensione, diabete, dislipidemia, etc.), il paziente con malattia renale sia trattato ancora oggi in modo sub-ottimale^{62,63}. La scarsa attenzione all'anemia nei pazienti con CKD, e quindi l'adozione di misure non sempre adeguate sembra confermata da alcuni rilevamenti^{64,65}. Nella survey di Kazmi e collaboratori, il 59% dei pazienti prossimi alla dialisi presentava un ematocrito (Hct) < 36% ed il 15% valori di Hct < 30%; tuttavia, a fronte di questa evidente e diffusa condizione anemica, solo l'8% riceveva una terapia eritrostimolante⁶⁶. È interessante notare che in questo studio, anche dopo visita nefrologica, circa un terzo dei pazienti non riceveva la prescrizione di un ESA, pur essendo l'Hct al di sotto dei limiti raccomandati dalle Linee Guida.

Un dato ancora più interessante è quello riportato da Obrador et al. che, in un'indagine su pazienti ammessi al trattamento dialitico, ha rilevato che circa la metà dei soggetti presentava valori di Hct < 28% ma che solo un paziente su 5 riceveva il trattamento con ESA⁶⁷. Questi dati sono

particolarmente significativi se si considera che sono stati rilevati alla fine degli anni '90, dopo oltre 10 anni di consolidato uso degli ESA in nefrologia ed oncoematologia. Nel 2004 sono stati pubblicati i risultati dello studio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) relativi al trattamento dell'anemia nel periodo 2002-2003 in pazienti emodializzati di 12 diversi Paesi: i livelli di Hb sono risultati molto variabili e correlati ai tassi di mortalità ed ospedalizzazione, con valori medi in Italia fra 11.1 ed 11.5 mg/dL^{68,69}. Rispetto a rilevamenti eseguiti nei cinque anni precedenti si è registrato un incremento nell'uso della terapia eritrostimolante, ma con un margine di miglioramento ancora ampio rispetto alle indicazioni K/DOQI.

La conferma più recente della scarsa propensione alla gestione ottimale dell'anemia proviene dallo studio ORAMA, nel quale è stata confrontata l'aderenza dei trattamenti antianemici alle linee guida EBPG^{70,71}. Premesso quanto sopra, l'anemia potrebbe costituire, insieme ad altri fattori di rischio non convenzionali (Proteina C-Reattiva, omocisteina, fibrinogeno, PAI-1), un nuovo target terapeutico per ridurre il rischio cardiovascolare globale e migliorare la sopravvivenza del paziente anemico con CKD.

Effetti della correzione dell'anemia sulla progressione della CKD

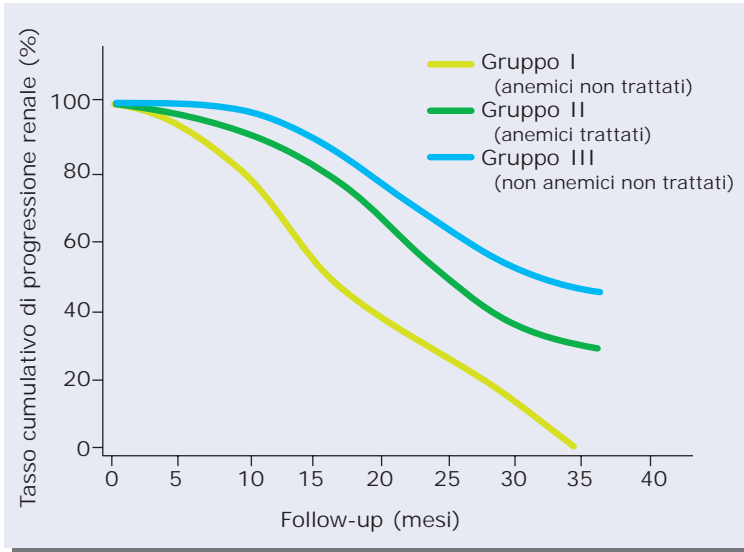
Il ruolo del trattamento eritropoietico nel rallentare la progressione della CKD rimane un quesito aperto, in quanto le informazioni sono discordanti. In due studi condotti

L'eccesso di mortalità cardiovascolare nei pazienti con malattia renale cronica potrebbe essere dovuto sia a strategie non ottimali di trattamento dei fattori di rischio noti, sia al mancato trattamento di fattori di rischio non convenzionali (anemia, infiammazione subclinica, ecc).

alla fine degli anni '80 su ratti parzialmente nefrectomizzati, la somministrazione di eritropoietina aumentava la proteinuria e peggiorava la glomerulosclerosi rispetto ai controlli, suggerendo che l'anemia potesse essere un adattamento emodinamico favorevole in corso di CKD^{72,73}. Studi successivi condotti nell'uomo, come quello di Kuriyama e collaboratori, hanno invece suggerito che la somministrazione di eritropoietina (a dosi appropriate) non influenza, o influenza positivamente, la progressione della nefropatia (figura 4).

Molto favorevoli sono inoltre i risultati riportati da Tapolyai e collaboratori in pazienti con insufficienza renale avanzata (Cr = 5.0 mg/dL) ed Hct < 30%: questo studio è interessante perché i pazienti sono stati monitorati preliminarmente per 12 mesi senza alcun trattamento antianemico e successivamente sottoposti a terapia con r-HuEPO alla dose di 5.000 U/settimana fino al raggiungimento di valori di Hct compresi fra 33% e 37% per ulteriori 12 mesi⁷⁵. L'end point di progressione dell'insufficienza renale era stimato dal reciproco della creatininemia (1/creatinina) prima e dopo trattamento. I dati di questo studio sono sintetizzati in figura 5.

Figura 4. Effetto del trattamento con r-HuEPO sul tempo di raddoppio della creatinina basale in pazienti con CKD di grado moderato-severo non in dialisi (Dati da Kuriyama S 1997⁷⁴).

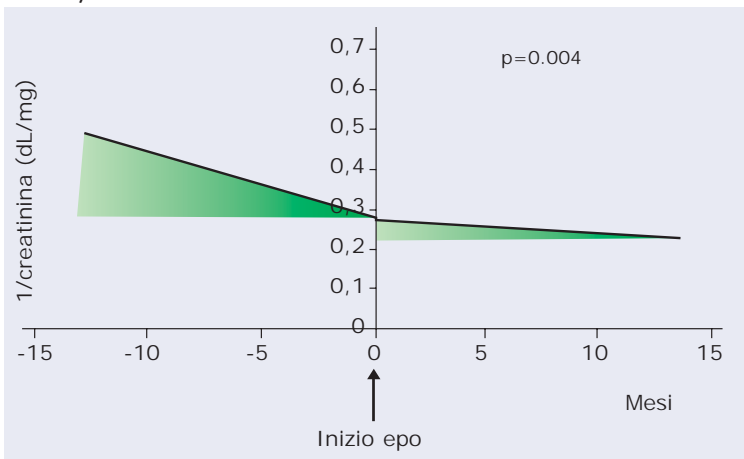


Nel periodo di osservazione, in assenza di trattamento eritropoietico, la curva presenta una pendenza pari a 0.014 dL/mg/mese, mentre nel periodo di trattamento vi è una sensibile riduzione della pendenza (0.0017 dL/mg/mese), evidenziando un dimezzamento del tempo di progressione. Questo suggerirebbe che, a parità di altri trattamenti nefropo-

tettivi (ACE-inibitori, ARB, controllo glicemico, etc.), la correzione dell'anemia apporterebbe un *contributo aggiuntivo* rilevante ai trattamenti in essere, fino quasi ad arrestare la progressione della malattia stessa.

I possibili benefici del trattamento eritrostimolante (Epo- α) sul declino renale sono stati valutati anche da Gouva e

Figura 5. Declino della funzione renale misurata come pendenza delle curve ottenute per regressione lineare del reciproco della creatininemia (1/creatinina) su un periodo di osservazione di 12 mesi prima e dopo trattamento eritrostimolante (Dati da Tapolyai M et al 2003⁷⁵).

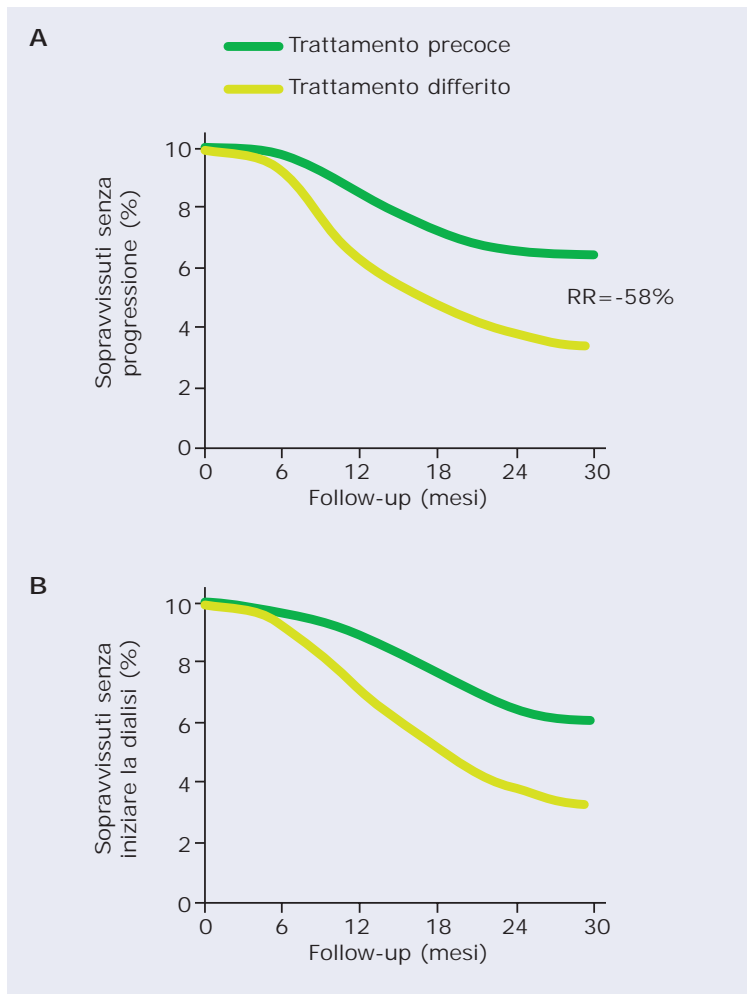


collaboratori su una popolazione di 88 pazienti randomizzati in due gruppi: il gruppo I ($n^{\circ}=45$) è stato assegnato al trattamento precoce (inizio per valori di Hb pari a 10.1 g/dL), mentre il gruppo II ($n^{\circ}=43$) è stato assegnato al trattamento dilazionato (inizio per valori di Hb ≤ 9 g/dL)⁷⁶. L'end point primario di questo studio era costituito dalla progressione renale (definito come raddoppio della creatininemia, valore di creatinina > 8 mg/dL o inizio della dialisi), nonché la mortalità globale; il secondo end point era costituito dall'inizio del trattamento dialitico o dal decesso per qualunque causa. I risultati dello studio sono rappresentati in figura 6.

E' evidente che la somministrazione di eritropoietina ha sensibilmente ridotto la progressione (figura 6A) e procrastinato l'inizio della terapia dialitica (figura 6B). La differenza esistente fra le due curve del pannello A corrisponde ad una riduzione del rischio relativo (D RR) pari al 58%. Benché gli effetti sulla mortalità siano risultati sensibilmente favorevoli al trattamento precoce, l'esiguo numero del campione (88 pazienti) non ha consentito di rilevare questo dato con adeguata potenza statistica.

Tuttavia, ai fini dell'effetto sulla progressione della nefropatia è opportuno ricordare che il trattamento con ramipril, l'antipertensivo dotato di maggior azione nefroprotettiva, ha ridotto in popolazioni con le stesse caratteristiche basali, il rischio relativo di progressione di circa il 24% ed è oggi considerato lo standard di riferimento in questa classe di pazienti⁷⁷.

Figura 6. Il pannello A sintetizza l'end-point primario, ovvero la percentuale di sopravvivenza senza progressione, mortalità o inizio della terapia dialitica. Il pannello B rappresenta l'end point secondario (inizio terapia dialitica o morte). (Dati da Gouva C et al 2004⁷⁶).



Purtroppo i lusinghieri risultati ottenuti dalla correzione dell'anemia sulla progressione della malattia renale negli studi sin qui citati non hanno trovato riscontro in due recenti grandi trial di intervento, il CREATE precedentemente citato ed il CHOIR (Correction of Hemoglobin Outcomes In Renal insufficiency)^{57,58}. Nello studio CREATE, il gruppo randomizzato alla correzione completa dell'anemia (Hb pari a 13-15 mg/dL) ha registrato un aumentato rischio di dialisi a partire dal

18° mese rispetto al gruppo assegnato alla correzione parziale (Hb pari a 10.5-11.5 mg/dL)⁵⁸. Analogamente, nel CHOIR la randomizzazione al target emoglobinico maggiore (Hb pari a 13.5 mg/dL) ha incrementato, anche se in misura non significativa ($p=0.15$) il rischio di dialisi.

Il trattamento eritropoietico nel paziente con CKD

Il trattamento dell'anemia nel paziente con CKD è stata la

prima indicazione concessa a tutti gli ESA; si tratta quindi dell'applicazione clinica più esplorata di questa classe di molecole. Ad oggi sono disponibili cinque diverse proteine eritropoietiche, con differenti caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche. In tabella 3 sono riportati i principali parametri cinetici delle quattro molecole maggiormente studiate.

Il "Continuous Erythropoietin Receptor Activator" (CERA) è quello di più recente introduzione. Si tratta di una molecola di epoetina beta coniugata con una catena di polietilenglicole (PEG), che porta il peso molecolare del complesso ad approssimativamente 60 kD, contro i 38 kD di darbepoetina e ~30kD di Epo- α ed Epo- β . L'elevato peso molecolare di CERA e la bassa clearance renale portano l'emivita della molecola a circa 140 ore sia dopo somministrazione sottocutanea che endovenosa. Inoltre questa particolare struttura molecolare riduce l'affinità del farmaco per il recettore dell'eritropoietina. Quando questo viene in contatto con il recettore, non è in grado d'internalizzare la molecola; ne consegue che il farmaco resta disponibile per stimolare nuovi recettori. E' proprio questo peculiare meccanismo d'azione di "stimolazione continua dell'eritropoiesi" che ha dato il nome al farmaco.

Modalità di somministrazione

Le modalità e le vie di somministrazione, il target emoglobinico ed il suo mantenimento nel tempo, nonché la gestione degli eventi avversi, sono trattati in modo esaustivo dal-

Tabella 3. Caratteristiche farmacologiche degli ESA attualmente disponibili per il trattamento dell'anemia nel paziente con CKD. (Dati da Macdougall IC 2006⁷⁸).

| Parametro | Epo- α | Epo- β | Darb | CERA |
|-------------------------|---------------|--------------|------|------|
| Peso molecolare (kD) | 30 | 30 | 38 | 60 |
| Biodisponibilità SC (%) | 31.9 | 32.7 | 36.9 | 52 |
| Emivita (h) | | | | |
| -Endovenosa | 6.8 | 8.8 | 25.3 | 134 |
| -Sottocutanea | 19.4 | 24.2 | 48.8 | 139 |
| Clearance EV(mL/h/kg) | 8.1 | 7.9 | 1.6 | 0.49 |

le Linee Guida internazionali: quelle maggiormente accreditate ed aggiornate sono quelle proposte dalla National Kidney Foundation nel 2006 (NKF-K/DOQI 2006)⁷⁹ recentemente aggiornate per il solo target emoglobinico (NKF-K/DOQI 2007)⁸⁰, cui si affiancano quelle europee del Working Party for European Best Practice Guidelines (EBPG) del 2004⁸¹.

La possibilità del mantenimento del target con somministrazioni dilazionate nel tempo potrebbe presentare benefici non solo in termini di compliance, ma anche di stimolazione più fisiologica del recettore, senza accentuare la variabilità dell'Hb, un fenomeno di frequente riscontro nei pazienti con CKD in terapia con ESA. Tra le molteplici cause di fluttuazione

dell'Hb nel tempo potrebbe esserci anche una stimolazione troppo frequente, intensa e discontinua del recettore da parte di ESA con un'emivita relativamente ridotta. Sebbene suggerito da alcuni studi di associazione, non è ancora dimostrato con chiarezza che il "cycling" dell'Hb possa influenzare la prognosi dei pazienti. È stato ipotizzato che le variazioni dell'Hb potrebbero inviare segnali discordanti ai cardiomiociti: tali effetti negativi sono stati chiamati in causa da vari Autori per spiegare (almeno in parte) i risultati negativi del CHOIR⁵⁷.

Selezione del paziente e target

Le Linee Guida KDOQI indicano che il trattamento eritropoietico può essere iniziato in qualunque fase della CKD a condizione che il paziente presenti una condizione di anemia (Hb < 11 g/dL e/o Hct < 33%) verosimilmente secondaria a un'inadeguata produzione di eritropoietina e persistente da almeno due settimane, fermo restando valori di ferritina > 200 μ g/L (dialisi) o > 100 (fase conservativa) e saturazione della transferrina (TSAT) > 20%⁷⁹. Il target di Hb deve essere mantenuto entro 11-12

g/dL⁷⁷. Inoltre, il rialzo in fase di induzione deve essere progressivo (~ 1.0-1.5 g/dL/mese), per evitare il rischio di peggioramento dell'ipertensione e di eccedere il target di Hb. L'importanza di mantenere i valori di Hb entro il range 11-12 g/dL è un aspetto stressato dalle Linee Guida più recenti in conseguenza dell'eccesso di mortalità (prevalentemente trombotica) registrata nel CREATE, nel CHOIR e confermato dalla meta-analisi di Phrommintikul precedentemente citata^{58,59,82}. L'aumento del rischio trombotico potrebbe influenzare sensibilmente l'eccesso di mortalità (inattesa) osservata proprio in questi trial, e potrebbe in parte giustificare la discrepanza fra gli studi osservazionali sopra citati e gli studi clinici.

Sulla base di questi dati, le Linee Guida KDOQI 2007 hanno aggiornato il target emoglobinico a valori compresi fra 11 e 12 mg/dL⁸⁰.

Le possibili ragioni alla base degli effetti negativi osservati sulla mortalità cardiovascolare, nonché l'assenza di benefici evidenti, o il peggioramento della progressione dopo correzione completa dell'anemia, hanno sollevato questioni metodologiche e cliniche rilevanti.

Trattandosi di terapie croniche, la possibilità di dilazionare il numero di somministrazioni comporta oggettivi vantaggi e la disponibilità di molecole con maggior emivita (una somministrazione ogni 2-3 settimane) ha determinato un sensibile miglioramento in termini di costi e compliance.

Tabella 4. Dosaggi iniziali di darbepoetina stratificati per fascia di peso del paziente. (Dati da Aljama P 2001⁸³).

| Peso (Kg) | Darb ($\mu\text{g}/\text{sett}$) |
|-----------|------------------------------------|
| 40-60 | 20 |
| 60-80 | 30 |
| 80-100 | 40 |
| 100-120 | 50 |
| 120-140 | 60 |
| >140 | 80 |

Mantenimento della risposta

Le Linee Guida europee prevedono che nei pazienti in emodialisi epoetina-alfa debba essere somministrata tre volte a settimana per via intravenosa o sottocutanea (in assenza di un accesso vascolare disponibile); questo schema terapeutico va proseguito anche nella fase di mantenimento⁸¹. Epoetina-beta può essere somministrata con minor frequenza (monosettimanale), se per via sottocutanea. Questi protocolli sono relativamente maneggevoli nel paziente in emodialisi, ma diventano meno pratici nei pazienti in fase conservativa, dialisi peritoneale o portatori di trapianto renale. Negli ultimi anni si sono quindi tentati schemi terapeutici più agevoli e nel CHOIR i pazienti sono stati trattati con epoetina-alfa monosettimanale fino a raggiungimento del target e successivamente anche a settimane alterne⁵⁵. La somministrazione monosettimanale dell'epoetina alfa non è stata però validata da trials di confronto rispetto al ritmo tri-settimanale.

L'introduzione di darbepoeti-

na ha sensibilmente migliorato le modalità di mantenimento della risposta, essendo dotata di un'emivita pressoché tripla rispetto alle eritropoietine convenzionali ricombinanti umane. Questa caratteristica rende possibile la monosomministrazione settimanale per via sottocutanea o endovenosa già in fase di correzione. Poiché la cinetica della molecola è poco influenzata dal peso corporeo, è possibile somministrare dosi standard per singole fasce di peso (tabella 4).

Studi recenti hanno confermato la possibilità di somministrare darbepoetina a settimane alterne ed anche ogni tre settimane in fase di mantenimento⁸⁴⁻⁸⁶. Nello studio di Locatelli e collaboratori, 341 pazienti in mantenimento con epoetina-alfa o -beta sono stati sottoposti a switching con darbepoetina, conservando la medesima via di somministrazione ma dilazionando la frequenza: da 3 x/settimana ad 1 x/settimana e da 1 x/settimana a 1x/2 settimane⁸⁷. Questo studio ha dimostrato che era possibile mantenere il target di Hb raggiunto riducendo il numero di sommini-

strazioni; inoltre, è stato osservato che la via di somministrazione di darbepoetina non influenzava significativamente il risultato.

Conclusioni

I dati sino ad oggi maturati circa l'impiego degli ESA nel paziente con CKD indicano che l'uso di questa classe di farmaci è efficace nel correggere l'anemia nell'arco di 4-6 settimane in oltre l'80% dei pazienti trattati, con evidenti vantaggi sulla qualità di vita. Purtroppo i risultati di due trial recenti di grandi dimensioni non hanno confermato i benefici attesi in termini di riduzione della mortalità cardiovascolare e di rallentamento della progressione della malattia renale nei pazienti anemici trattati con ESA.

Il target emoglobinico ottimale rimane ancora incerto. Vi è però consenso sul fatto che i livelli a cui mirare non debbano essere maggiori di 12 g/dL. La disponibilità di molecole con lunga emivita (darbepoetina e CERA) consente non solo di correggere l'anemia con schemi più confortevoli per il paziente, ma potrebbe anche contribuire a ridurre la variabilità dell'Hb. La conclusione del TREAT (Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp Therapy) dovrebbe dirimere meglio i benefici della correzione dell'anemia sul rischio cardiovascolare globale e aiutare ad individuare il target ottimale di Hb, almeno per quanto riguarda i pazienti diabetici⁸⁸. **T.M.**

Bibliografia

1. **Nurko S.** Anemia in chronic kidney disease: causes, diagnosis, treatment. *Cleve Clin J Med* 2006; 73:289-297.
2. **Pendse S, Singh AK.** Complications of chronic kidney disease: anemia, mineral metabolism, and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2005; 89:549-561.
3. **Hsu CY, McCulloch CE, Curchan 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; 13:504-510.
4. **Robinson BE.** Epidemiology of chronic kidney disease and anemia. *J Am Med Dir Assoc* 2006; 7(9 Suppl): S3-S6.
5. **Rossert J, Fouqueray B, Boffa JJ.** Anemia management and the delay of chronic renal failure progression. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (7 Suppl 2):S173-S177.
6. **Ble A, Fink JC, Woodman RC, et al.** Renal function, erythropoietin, and anemia of older persons: the InCHIANTI study. *Arch Intern Med* 2005; 165:2222-2227.
7. **KDOQI.** Clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (4 Suppl 3):S192-240.
8. **Cameron JS.** European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl 2):61-65.
9. **Denny SD, Kuchibhatla MN, Cohen HJ.** Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. *Am J Med* 2006; 119:327-334.
10. **Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, et al.** Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood* 2006; 107:3841-3846.
11. **Penninx BW, Pahor M, Woodman RC.** Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61:474-479.
12. **Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, et al.** Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project. *Arch Intern Med* 2005; 165:2237-2244.
13. **Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, et al.** Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 6(11):3403-3410.
14. **Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, et al.** Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1803-1810.
15. **Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al.** Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004; 110:149-154.
16. **Norman JT, Clark IM, Garcia PL.** Hypoxia promotes fibrogenesis in human renal fibroblasts. *Kidney Int* 2000; 275:2351-2366.
17. **Fine LG, Ong AC, Norman JT.** Mechanisms of tubulo-interstitial injury in progressive renal diseases. *Eur J Clin Invest* 1993; 23:259-265.
18. **Kosiborod M, Smith GL, Raddford MJ, et al.** The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med* 2003; 114:112-119.
19. **Li S, Foley RN, Collins AJ.** Anemia and cardiovascular disease, hospitalization, end stage renal disease, and death in older patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2005; 37:395-402.
20. **Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al.** The correction of anemia in severe resistant heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progression of both the heart and the renal failure and markedly reduces hospitalization. *Clin Nephrol* 2002; 58 (Suppl 1):S37-S45.
21. **Silverberg DS, Wexler D.** Anemia, the fifth major cardiovascular risk factor. *Transf Med Hemother* 2004; 31:175-179.
22. **Bansal N, Tighiouart H, Weiner D, et al.** Anemia as a risk factor for kidney function decline in individuals with heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99:1137-1142.
23. **Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW.** Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003; 107:223-225.
24. **Foley RN.** Myocardial disease, anemia, and erythrocyte-stimulating proteins in chronic kidney disease. *Rev Cardiovasc Med* 2005; 6 (Suppl 3):S27-S34.
25. **Iseki K, Kohagura K.** Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2007; 107:S4-S9.
26. **Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J et al.** Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2003; 90:303-308.
27. **Shu DH, Ransom TP, O'Connell CM, et al.** Anemia is an independent risk for mortality after acute myocardial infarction in patients with and without diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5:8.
28. **Keane WF.** Metabolic pathogenesis of cardiorenal disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:1372-1375.
29. **Iaina A, Silverberg DS, Wexler D.** Therapy insight: congestive heart failure, chronic kidney disease and anemia, the cardio-renal-anemia syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2:95-100.
30. **Anand IS.** Pathogenesis of anemia in cardiorenal disease. *Rev Cardiovasc Med* 2005; 6 (Suppl 3):S13-S21.
31. **Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, et al.** Hemoglobin level, chronic kidney disease, and

- the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006; 113:2713-2723.
32. **Latado AL, Passos LC, Darzé ES, et al.** Comparison of the effect of anemia on in-hospital mortality in patients with versus without preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2006; 98:1631-1634.
 33. **McClellan WM, Flanders WD, Langston RD.** Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1928-1936.
 34. **Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, et al.** Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients—a prospective cohort study. *Am J Transplant* 2007; 7:818-824.
 35. **Sharma R, Francis DP, Pitt B, et al.** Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004; 25:1021-1028.
 36. **Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, et al.** Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56:2214-2219.
 37. **Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al.** Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:27-33.
 38. **Rosert JA, McClellan WM, Roger SD, et al.** Contribution of anaemia to progression of renal disease: a debate. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 1):60-66.
 39. **Stenvinkel P.** Interactions between inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in end-stage renal disease. *J Ren Nutr* 2003; 13:144-148.
 40. **Grune T, Sommerburg O, Siems WG.** Oxidative stress in anemia. *Clin Nephrol* 2000; 53(1 Suppl):S18-S22.
 41. **Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al.** Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:955-962.
 42. **Astor BC, Coresh J, Heiss G, et al.** Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2006; 151:492-500.
 43. **Nangaku M.** Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:17-25.
 44. **Hebert K, Horswell R, Arce-ment L, et al.** The effect of anemia on mortality in indigent patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *Congest Heart Fail* 2006; 12:75-79.
 45. **Jurkovitz CT, Abramson JL, Vaccarino LV, et al.** Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2919-2925.
 46. **Singh AK.** Does correction of anemia slow the progression of chronic kidney disease? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:638-639.
 47. **Levin A.** The treatment of anemia in chronic kidney disease: understandings in 2006. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16:267-271.
 48. **Smith KJ, Bleyer AJ, Little WC, et al.** The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovasc Res* 2003; 59:538-548.
 49. **Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al.** The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1737-1744.
 50. **Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al.** The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:141-146.
 51. **Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al.** Effect of correction of anemia with erythropoietin and intravenous iron in resistant heart failure in octogenarians. *Isr Med Assoc J* 2003; 5:337-339.
 52. **Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al.** Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:818-827.
 53. **Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, et al.** Study of Anemia in Heart Failure (STAMINA-HeFT) Group. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* 2008; 117:526-535.
 54. **Mozaffarian D, Nye R, Levy WC.** Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1933-1939.
 55. **Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF.** Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116:85-97.
 56. **Leeder SR, Mitchell P, Liew G, et al.** Low hemoglobin, chronic kidney disease, and risk for coronary heart disease-related death: the blue mountains eye study. *Am Soc Nephrol* 2006; 17:279-284.
 57. **Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al.** Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355:2085-2098.
 58. **Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al.** CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl*

- J Med 2006; 355:2071-2084.
59. **Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, et al.** Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:381-388.
 60. **Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P.** Anemia and cardiovascular risk: the lesson of the CREATE trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:S262-S266.
 61. **Rossert J, Froissart M.** Role of anemia in progression of chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2006; 26:283-289.
 62. **Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, et al.** Renoprotection: one or many therapies? *Kidney Int* 1999; 59:1211-1226.
 63. **Weir MR.** Progressive renal and cardiovascular disease: optimal treatment strategies. *Kidney Int* 2002; 62:1482-1492.
 64. **Rasu RS, Manley HJ, Crawford T, et al.** Undertreatment of anemia in patients with chronic kidney disease in the United States: analysis of national outpatient survey data. *Clin Ther* 2007; 29:1524-1534.
 65. **Stevens P.** Optimizing renal anaemia management—benefits of early referral and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl 8):22-26.
 66. **Kazmi W, Kausz A, Khan S, et al.** Anemia: An early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:803-812.
 67. **Obrador GT, Ruthazer R, Arora P, et al.** Prevalence of and Factors Associated with Suboptimal Care before Initiation of Dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1793-1800.
 68. **Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al.** Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004;44: 94-111.
 69. **Locatelli F, Pisoni RL, Akiyama T, et al.** Anemia management for hemodialysis patients: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) findings. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44(5 Suppl 2):27-33.
 70. **Wiecek A, Covic A, Locatelli F, et al.; ORAMA study group.** Renal anemia: comparing current Eastern and Western European management practice (ORAMA). *Ren Fail.* 2008;30: 267-76.
 71. **Locatelli F, Covic A, Macdougall IC, et al.; ORAMA Study Group.** ORAMA: a study to investigate EBPG impact on renal anaemia - design and baseline data. *J Nephrol.* 2008; 21: 592-603.
 72. **Garcia DL, Anderson S, Renke HG, et al.** Anaemia lessens and its prevention with recombinant human erythropoietin worsens glomerular injury and hypertension in rats with reduced renal mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 6142-6146.
 73. **Bidani AK, Mitchell KD, Schwartz MM, et al.** Absence of glomerular injury or nephron loss in a normotensive rat remnant kidney model. *Kidney Int* 1990; 38:28-38.
 74. **Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, et al.** Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997; 77:176-185.
 75. **Tapolyai M, Kadomatsu S, Perera-Chong M.** r-hu-erythropoietin (EPO) treatment of pre-ESRD patients slows the rate of progression of renal decline. *BMC Nephrol* 2003;4:3.
 76. **Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, et al.** Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004; 66:753-760.
 77. **Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al.** Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
 78. **Macdougall IC, Robson R, Oprea S, et al.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:1211-1215.
 79. **KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease.** *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (5 Suppl 3):S11-145.
 80. **KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target.** *Am J Kidney Dis* 2007; 50:471-530.
 81. **Locatelli F, Aljama P, Bárány P, et al.** European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl 2):1-47.
 82. **Mikhail A, Goldsmith D.** Chronic Kidney Disease, anemia, and epoetin. *N Engl J Med* 2007; 356:956-958.
 83. **Aljama P, Bommer J, Canaud B, et al;** for the NESP Usage Guidelines Group. Practical guidelines for the use of NESP in treating renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl. 3):22-28.
 84. **Hertel J, Locay H, Scarlata D, et al.** Darbepoetin alfa administered every other week maintains hemoglobin levels over 52 weeks in patients with chronic kidney disease converting from once-weekly recombinant human erythropoietin: results from simplify the treatment of anemia with Aranesp (STAAR). *Am J Nephrol* 2006; 26:149-156.
 85. **Mann J, Kessler M, Villa G, et al.** Darbepoetin alfa once every 2 weeks for treatment of anemia in dialysis patients: a combined analysis of eight multicenter

- trials. *Clin Nephrol* 2007; 67:140-148.
86. **Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JF, et al.** European/Australian NESP 970200 Study Group. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:2167-2175.
87. **Locatelli F, Canaud B, Giacardy F, et al.** 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; 18:362-369.
88. **Pfeffer MA, for the TREAT Executive Committee.** An ongoing study of anemia correction in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2007; 356:959-691.