

## La gestione terapeutica e il burden economico dei pazienti trattati con ESA affetti da insufficienza renale cronica non dipendente da dialisi con anemia: risultati da uno studio real-world in Italia

### Articoli originali

Maura Ravera<sup>1</sup>, Paolo Mené<sup>2</sup>, Luca Degli Esposti<sup>3</sup>, Diego Sangiorgi<sup>3</sup>, Paolo Di Rienzo<sup>4</sup>

1 Ospedale Policlinico San Martino, Genova

2 Sapienza Università di Roma, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

3 CliCon S.r.l. Società Benefit, Bologna

4 Astellas Pharma Italia S.P.A., Milano



Maura Ravera

#### Corrispondenza a:

Luca Degli Esposti,

CliCon S.r.l. Società Benefit Heal

Via Murri, 9 - 40137 Bologna (IT)

Mail: luca.degliesti@clicon.it

Tel +39 (0)544 38393 - fax +39 (0)544 212699

#### ABSTRACT

**Background.** L'obiettivo dell'analisi *real-world* è stato valutare le caratteristiche dei pazienti con insufficienza renale cronica non dipendente da dialisi (IRC-NDD) con anemia e trattati con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), analizzarne la farmaco-utilizzazione e il carico economico in pratica clinica italiana.

**Metodi.** È stata eseguita un'analisi retrospettiva basata su database amministrativi e di laboratorio riguardanti circa 1,5 milioni di assistibili. Sono stati identificati pazienti adulti con *record* identificanti l'IRC-NDD stadio 3a-5 e anemia nel periodo 2014-2016. Sono stati inclusi i pazienti eleggibili agli ESA (presenza di  $\geq 2$  valori di Hb  $< 11$  g/dL in 6 mesi) attualmente trattati.

**Risultati.** Dei 101.143 pazienti IRC-NDD identificati, 40.020 presentavano anemia. Complessivamente, 25.360 pazienti anemici erano eleggibili al trattamento con ESA e 3.238 (12,8%) attualmente in trattamento sono stati inclusi. L'età media era di 76,9 anni, il 51,1% era di sesso maschile. Le comorbidità più frequentemente riscontrate riguardavano l'ipertensione ( $> 90\%$  in ogni stadio), il diabete (37,8-43,2%) e le patologie cardiovascolari (20,5-28,9%). L'aderenza agli ESA è stata osservata nel 47,9% dei pazienti, con una tendenza decrescente dal 65,8% (stadio 3a) al 35% (stadio 5). Una quota consistente di pazienti non presentava visite nefrologiche durante i 2 anni di follow-up. La voce di costo maggiormente impattante era quella relativa ai farmaci (€4.391), seguita dai ricoveri per tutte le cause (€3.591) e dagli esami di laboratorio (€1.460).

**Conclusioni.** I risultati hanno evidenziato un'aderenza non ottimale agli ESA, con un trend di sotto-utilizzo di queste terapie nella gestione dell'anemia nell'IRC-NDD. Inoltre, l'analisi ha mostrato un elevato carico economico per i pazienti anemici IRC-NDD.

**PAROLE CHIAVE:** anemia, database amministrativi, farmaci stimolanti l'eritropoiesi (ESA), malattia renale cronica (MRC), nefrologia, real-life

## Introduzione

L'anemia è una delle complicanze comunemente riscontrate nell'insufficienza renale cronica (IRC), una condizione che colpisce prevalentemente la popolazione anziana [1]; la sua prevalenza aumenta con il progredire degli stadi dell'IRC [2, 3], ed è stata osservata fin nel 60% di pazienti affetti da IRC non dipendente da dialisi (IRC-NDD) [4]. L'anemia nell'IRC è principalmente causata da una diminuzione nella produzione di eritropoietina (EPO) e dall'alterazione dei meccanismi di rilevazione dell'ossigeno dovute alla ridotta funzionalità renale [5]. Numerosi studi osservazionali hanno evidenziato un incremento del rischio di comorbidità (soprattutto riguardo le malattie cardiovascolari e il diabete) e di mortalità associato alla presenza di anemia nei pazienti IRC; tale rischio risulta maggiore negli stati anemici più severi [2, 5, 6].

Le supplementazioni di ferro e le terapie con i farmaci stimolanti l'eritropoiesi (*Erythropoiesis Stimulating Agents*, ESA) rappresentano il trattamento cardine dell'anemia nell'IRC [7–9]. In particolare, le linee guida Internazionali raccomandano di iniziare un trattamento con ESA in caso di valori di emoglobina (*hemoglobin*, Hb) < 10 g/dL, mentre nella pratica clinica italiana il valore soglia utilizzato è Hb < 11 g/dL, come indicato dalla Società Italiana di Nefrologia [10] e definito nel Piano Terapeutico Italiano per la prescrizione di ESA [11, 12].

Una gestione tempestiva e adeguata dell'anemia comporta un rallentamento nella progressione dell'IRC, riduce la gravità delle condizioni di comorbidità e conseguentemente il rischio di ospedalizzazione [13–15]. La normalizzazione dei livelli di Hb è risultata inoltre essere correlata ad un miglioramento della qualità della vita [16]. Tuttavia, i risultati recentemente pubblicati di uno studio prospettico multinazionale, il Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns (CKDopps), hanno mostrato una gestione subottimale dell'anemia correlata ad IRC nei pazienti IRC-NDD afferenti a Centri Nefrologici in Brasile, Francia, Germania e Stati Uniti, soprattutto in termini di monitoraggio e di trattamento [17, 18]. Per quanto riguarda l'Italia, sono poche ad oggi le evidenze disponibili sulla reale gestione terapeutica e relativi esiti dei pazienti anemici con IRC-NDD, e gli studi pubblicati sono principalmente focalizzati su pazienti seguiti da Centri Nefrologici [19–21]. In questo ambito, la presente analisi si è posta l'obiettivo di descrivere le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti IRC-NDD nello stadio 3a-5 con anemia e trattati con ESA, di valutare la loro farmaco-utilizzazione e i costi diretti a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) in un contesto *real-world* di pratica clinica in Italia.

## Metodi

È stata condotta un'analisi retrospettiva osservazionale di coorte basata sui dati contenuti nei database amministrativi e di laboratorio di un campione di 5 ASL afferenti alle regioni Piemonte, Friuli-Venezia Giulia, Lazio, Abruzzo e Puglia. Sono stati utilizzati i seguenti database: *anagrafe assistibili*, contenente le caratteristiche demografiche; *database farmaceutici* (assistenza farmaceutica territoriale, AFD e farmaci ad erogazione diretta FED), in cui sono riportate le informazioni relative ai farmaci erogati in regime di rimborsabilità da parte del SSN, come il codice Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC), numero di confezioni, data di prescrizione; *schede di dimissione ospedaliere* contenente le informazioni riguardanti i ricoveri effettuati tra cui le diagnosi codificate mediante codici ICD-9-CM e i raggruppamenti omogenei di diagnosi (DRG, dall'inglese *Diagnosis Related Groups*); *specialistica pubblica ambulatoriale* in cui sono riportati i dati riguardanti le visite specialistiche e test strumentali erogati in regime di convenzione con il SSN; *database del laboratorio analisi*, contenente tutte le informazioni relative agli esami di laboratorio ed in particolare: la data della richiesta, il codice e la descrizione dell'esame, l'esito dell'esame e l'unità di misura in cui è calcolato.

In ottemperanza alla normativa sulla privacy (D.lgs. 196/03 e successive modificazioni, GDPR 2016/679), ai soggetti incaricati del trattamento dei dati ai fini dell'analisi non è stato fornito alcun dato dal quale fosse possibile risalire in modo diretto o indiretto all'identità del paziente. Tutti i risultati dell'analisi comprendono solo ed esclusivamente dati aggregati mai riconducibili al singolo assistibile. L'identificativo anonimo del paziente contenuto in ogni archivio ha permesso l'integrazione tra i vari database. Il presente studio è stato notificato ai seguenti Comitati Etici Locali di ogni ASL coinvolta, che lo hanno approvato: Comitato Etico Interaziendale (data approvazione: 19/12/2019 Prot. N AsIVC.Farm.19.02); Comitato Etico Interprovinciale Area 1 (data approvazione: 03/12/2019 Prot. 96/SegCE/2019); Comitato Etico Lazio 2 (data approvazione: 11/12/2019 Prot. N. 0219118); Comitato Etico Per Le Province Di L'Aquila e Teramo (data approvazione: 30/01/2020 Prof. N. 03); Comitato Etico CEUR FVG (data approvazione: 28/01/2020 Prot. CEUR-2020-Os-029).

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti adulti che presentavano una diagnosi di IRC-NDD stadio 3a-5 tra gennaio 2014 e dicembre 2016 (periodo di inclusione), identificata mediante almeno un ricovero con diagnosi di dimissione con codici ICD-9-CM 585.3, 585.4, 585.5 o mediante almeno un valore di eGFR < 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> (calcolato con il metodo *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD, a partire dal valore di creatinina riscontrato nel database laboratorio). I pazienti sono stati classificati negli stadi 3a-5 in base al valore di eGFR in accordo alle linee guida *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* [22]. Lo stato anemico è stato definito da un valore di Hb al di sotto della soglia specificata dalle linee guida (< 13 g/dL negli uomini e < 12 g/dL nelle donne) [8].

Tra i pazienti anemici, è stata successivamente identificata una sotto-coorte di pazienti con almeno 2 valori di Hb < 11 g/dL nell'arco di 6 mesi, definiti come pazienti eleggibili al trattamento con ESA. Sono stati individuati infine tra i pazienti che presentavano almeno 2 valori di Hb < 11 g/dL in 6 mesi i soggetti che avevano ricevuto un trattamento ESA (codice ATC B03XA) durante il periodo di inclusione. La data indice del paziente è stata definita come la data di prima prescrizione per ESA riscontrata nel periodo di inclusione. L'anno precedente alla data indice è stato considerato per valutare il profilo di comorbidità (periodo di caratterizzazione), mentre il periodo di follow-up è durato 2 anni a partire dalla data indice, o a partire dalla data indice fino al primo di tali eventi: morte, dialisi, trapianto o fine disponibilità del dato. I pazienti sono stati esclusi se: i) erano in dialisi al momento dell'inclusione o prima della data di identificazione dell'IRC nel periodo di inclusione; ii) avevano una diagnosi di cancro nei 5 anni prima della data di identificazione dell'IRC nel periodo di inclusione; iii) il periodo di caratterizzazione era inferiore ad 1 anno.

Durante il periodo di caratterizzazione sono state valutate le seguenti comorbidità, identificate in base alla presenza di codici ICD-9-CM o di codici ATC relativi a trattamenti specifici, utilizzati come proxy per la diagnosi: malattie cardiovascolari (codici ICD-9-CM: 410-414, 430-438, 440, 443), ipertensione (codici ATC C02, C03, C07, C08, C09), diabete (codice ICD-9-CM: 250 o presenza di codici ATC A10), nefropatia diabetica (codice ICD-9-CM 250.4), rene policistico (codice ICD-9-CM 753.1), malattie autoimmuni (codici ICD-9-CM: 714, 720, 696, 555, 556, presenza di codice ATC L04 o codici esenzione 006, 054, 045, 009), broncopneumopatia cronica ostruttiva BPCO (codice ATC R03), trapianto di rene (codice ICD-9-CM: V420, 556).

Durante il periodo di follow-up, la farmaco-utilizzazione è stata valutata in termini di aderenza al trattamento con ESA mediante il *Medication Possession Ratio* (MPR), definito come il rapporto tra le unità di trattamento dispensate (valutate come *defined daily dose*, DDD) durante il periodo di osservazione e la durata del periodo stesso. I pazienti con MPR ≥ 80% sono stati considerati aderenti al trattamento. L'iporesponsività è stata stimata mediante l'adozione di due algoritmi: assenza di un aumento nei valori di Hb nel primo mese di trattamento ESA rispetto ai valori iniziali o presenza di due aumenti di dosaggio ESA fino al 50% durante il periodo di osservazione. La dose media giornaliera di ESA è stata calcolata dividendo il totale delle dosi tra la prima e penultima prescrizione

per il numero di giorni coperti. L'analisi economica è stata condotta nella prospettiva del SSN, e i costi sono stati riportati in Euro (€). I costi medi/mediani annualizzati diretti sono stati valutati durante il follow-up: in particolare, sono state considerate le voci di costo relative ai farmaci (è stato considerato il prezzo al pubblico – database AFT – o prezzo di acquisto ospedaliero – database FED – al momento dell'acquisto del farmaco), ai ricoveri (la tariffa della singola ospedalizzazione deriva direttamente dai DRG assegnati regionalmente) e alle prestazioni ambulatoriali (valorizzate tramite nomenclatore tariffario regionale). In una sotto-coorte di pazienti con il dato disponibile, è stato valutato inoltre il numero medio/mediano annuo di viste specialistiche nefrologiche.

L'analisi dei dati è puramente descrittiva e non sono state eseguite statistiche inferenziali. Le analisi sono state riportate nella popolazione generale in studio e stratificata per stadio di IRC. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando STATA SE, versione 12.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

## Risultati

Partendo da una popolazione di oltre 1,5 milioni di assistibili, sono stati identificati 101.143 pazienti con IRC-NDD, di cui 40.020 anemici (Figura 1).

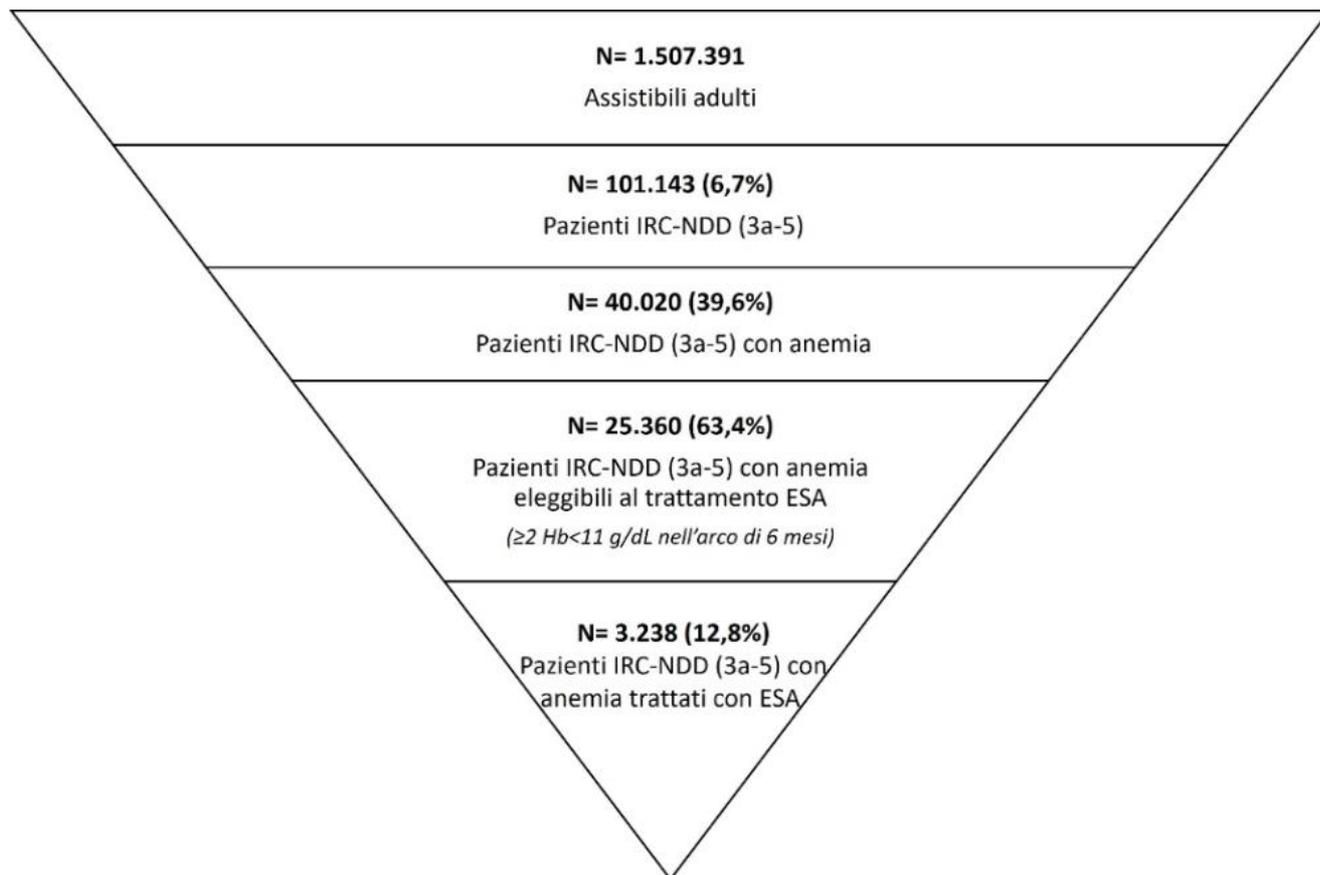


Figura 1: Flow chart della popolazione in studio.

Successivamente, sono stati individuati 25.360 pazienti IRC-NDD anemici con almeno 2 valori di Hb < 11g/dL nell'arco di 6 mesi, definiti come potenzialmente eleggibili al trattamento ESA; di questi, 3.238 presentavano almeno una prescrizione per ESA, e sono stati considerati nell'analisi. La quota di pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento ESA cresceva all'aumentare degli stadi, dal 60,1% nei pazienti con stadio 3 al 79,6% in quelli con stadio 5 (Tabella I).

|  | Stadio 3a<br>(23.626) | Stadio 3b<br>(N=10.181) | Stadio 4<br>(N=4.682) | Stadio 5<br>(N=1.531) | Totale (N=40.020) |
|--|-----------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| Pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento ESA (n, %) | 14.203 (60,1)         | 6.592 (64,7)            | 3.347 (71,5)          | 1.218 (79,6)          | 25.360 (63,4)     |
| Pazienti trattati con ESA (n, %)                             | 956 (6,7)             | 851 (12,9)              | 946 (28,3)            | 485 (39,8)            | 3.238 (12,8)      |
| Pazienti non trattati con ESA (n, %)                         | 13.247 (93,3)         | 5.741 (87,1)            | 2.401 (71,7)          | 733 (60,2)            | 22.122 (87,2)     |

**Tabella I: Distribuzione dei pazienti IRC-NDD con anemia ed eleggibili al trattamento ESA per stadio IRC.**

La stessa tendenza è stata riscontrata nei pazienti trattati con ESA, da un minimo del 6,7% nello stadio 3a fino al 39,8% nello stadio 5. Una sotto-analisi in cui sono stati considerati i pazienti con almeno 2 valori Hb < 10 g/dL in 6 mesi, ha mostrato un andamento analogo, con una quota di pazienti trattati che oscillava da un minimo di 8,6% (stadio 3a) ad un massimo di 43,5% (Tabella Supplementare I).

|  | Stadio 3a    | Stadio 3b    | Stadio 4     | Stadio 5   | Totale        |
|--|--------------|--------------|--------------|------------|---------------|
| Pazienti IRC-NDD con anemia                                  | 23.626       | 10.181       | 4.682        | 1.531      | 40.020        |
| Pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento ESA (n, %) | 9.675 (41,0) | 4.612 (45,3) | 2.442 (52,2) | 974 (63,6) | 17.703 (44,2) |
| Pazienti trattati con ESA (n, %)                             | 832 (8,6)    | 715 (15,5)   | 771 (31,6)   | 424 (43,5) | 2.742 (15,5)  |

**Tabella Supplementare I: Distribuzione dei pazienti IRC-NDD con anemia ed eleggibili al trattamento ESA con almeno 2 valori Hb < 10 g/dL nell'arco di 6 mesi per stadio IRC.**

Dei 3.238 pazienti inclusi, 956 erano nello stadio 3a (età media 76,6 anni, 55% uomini), 851 nello stadio 3b (età media 79,7 anni, 50,3% uomini), 946 nello stadio 4 (età media 77,4 anni, 47,1% uomini) e 485 nello stadio 5 (età media 71,6 anni, 52,2% uomini) (Tabella II).

|                             | Stadio 3a<br>(N=956) | Stadio 3b<br>(N=851) | Stadio 4<br>(N=946) | Stadio 5<br>(N=485) | Totale<br>(N=3.238) |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Età (media, DS)             | 76,6 (10,9)          | 79,7 (10,6)          | 77,4 (12,5)         | 71,6 (14,3)         | 76,9 (12,1)         |
| Fascia d'età:               | /                    | /                    | /                   | /                   | /                   |
| - 18-39 anni (n, %)         | 9 (0,9)              | 8 (0,9)              | 14 (1,8)            | 11 (2,5)            | 42 (1,4)            |
| - 40-59 anni (n, %)         | 55 (5,9)             | 34 (4,5)             | 65 (7,2)            | 84 (17,5)           | 238 (7,6)           |
| - 60-79 anni (n, %)         | 461 (50,5)           | 303 (38,5)           | 374 (41,8)          | 230 (47,4)          | 1.368 (44,3)        |
| - ≥ 80 anni (n, %)          | 430 (42,6)           | 506 (56,1)           | 493 (49,3)          | 160 (32,6)          | 1.589 (46,6)        |
| Uomini (n, %)               | 526 (55,0)           | 428 (50,3)           | 446 (47,1)          | 253 (52,2)          | 1.653 (51,1)        |
| Patologie CV (n, %)         | 196 (20,5)           | 246 (28,9)           | 269 (28,4)          | 118 (24,3)          | 829 (25,6)          |
| Iperensione (n, %)          | 868 (90,8)           | 811 (95,3)           | 912 (96,4)          | 454 (93,6)          | 3.045 (94,0)        |
| Diabete (n, %)              | 361 (37,8)           | 346 (40,7)           | 409 (43,2)          | 188 (38,8)          | 1.304 (40,3)        |
| Nefropatia diabetica (n, %) | 19 (2,0)             | 35 (4,1)             | 53 (5,6)            | 46 (9,5)            | 153 (4,7)           |
| Rene policistico (n, %)     | NR                   | 5 (0,6)              | 8 (0,8)             | 16 (3,3)            | 32 (1,0)            |
| Malattie autoimmuni (n, %)  | 28 (2,9)             | 20 (2,4)             | 17 (1,8)            | 8 (1,6)             | 73 (2,3)            |
| BPCO, ≥ 1 px (n, %)         | 510 (53,3)           | 433 (50,9)           | 464 (49,0)          | 224 (46,2)          | 1.631 (50,4)        |
| BPCO, ≥ 2 px (n, %)         | 343 (35,9)           | 308 (36,2)           | 320 (33,8)          | 147 (30,3)          | 1.118 (34,5)        |
| BPCO, ≥ 3 px (n, %)         | 271 (28,3)           | 234 (27,5)           | 254 (26,8)          | 103 (21,2)          | 862 (26,6)          |

**Note:** NR, non riportato per data privacy (<4 pazienti coinvolti). BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; CV, cardiovascolare; px, prescrizione.

**Tabella II: Caratteristiche demografiche della coorte IRC-NDD con anemia in terapia ESA e con almeno 2 valori di Hb < 11 g/dL (totale pazienti e distribuzione per stadio IRC).**

Non è stata osservata una tendenza lineare all'aumentare dello stadio IRC per le comorbidità più frequenti come le malattie cardiovascolari (range 20,5-28,9%), l'ipertensione (oltre il 90% in tutti gli stadi), e il diabete (range 37,8%-43,2%). Un trend ascendente è stato osservato per le nefropatie

diabetiche, dal 2% al 9,5% passando dallo stadio 3a al 5 e per il rene policistico, che ha interessato fino al 3,3% dei pazienti in stadio 5 mentre la proporzione dei pazienti con malattie autoimmuni tendeva a diminuire dal 2,9% nello stadio 3a all'1,6% nello stadio 5.

Durante il periodo di follow-up, l'aderenza al trattamento con ESA è stata osservata nel 47,9% dei pazienti, con una tendenza discendente all'aumentare dello stadio IRC: si è passati infatti da una quota di pazienti aderenti pari al 65,8% nello stadio 3a ad un minimo del 35% nello stadio 5 (Figura 2). Tra i pazienti in trattamento, il 42,2% è risultato iporesponsivo. Il dosaggio medio giornaliero di ESA nella popolazione in studio è risultato pari a 4,7 mcg per darbepoetina alfa, 1,9 TU per epoetina alfa originator e 2,7 TU per epoetina alfa biosimilare, 2,6 per epoetina zeta, 3,2 mcg per metossipolietilenglicole-epoetina beta, 1,8 TU per epoetina beta, 2,7 TU per epoetina theta.

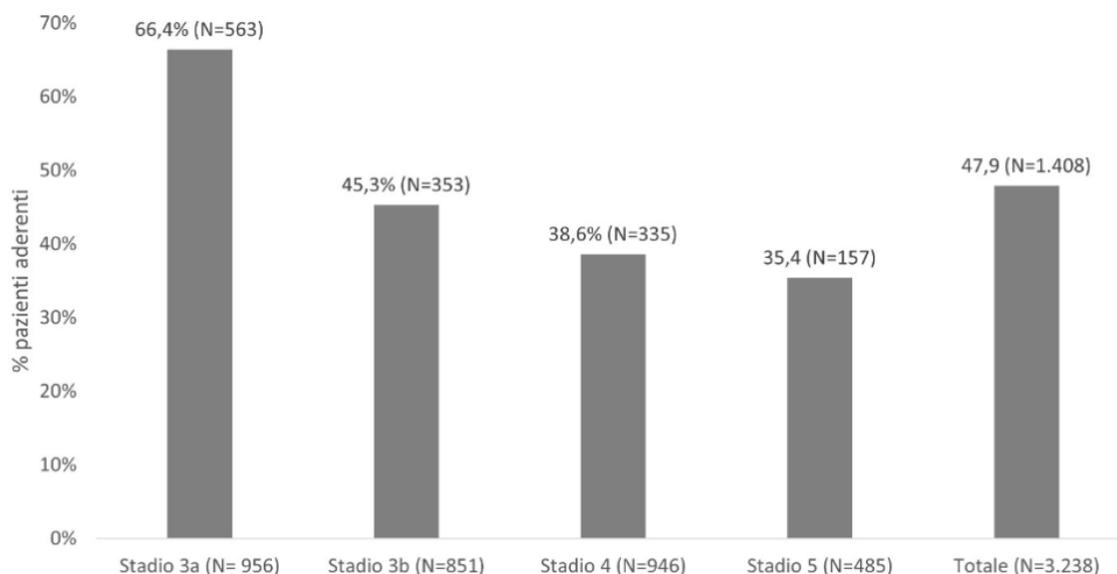


Figura 2: Aderenza al trattamento ESA durante il periodo di follow-up.

Gli eventi analizzati durante il follow-up sono mostrati in Tabella III: 1.415 pazienti hanno avuto anemia persistente, si sono verificati nuovi eventi cardiovascolari in 983 pazienti, 21 hanno avuto un trapianto di rene e 1.435 sono deceduti. Inoltre, circa il 48% presentava un livello CRP > 15mg/L. L'analisi di sopravvivenza nei pazienti eleggibili al trattamento con ESA ha mostrato inoltre come i pazienti non in trattamento con ESA tendevano ad avere un maggior rischio di morte rispetto ai pazienti trattati (Figura 3).

|                                | Totale | Livello di infiammazione |              |              | Ipertensione | Diabete      | Altro ESA    | Carenza di ferro |
|--------------------------------|--------|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------------|
|                                |        | CRP>5mg/L                | CRP>10mg/L   | CRP>15mg/L   |              |              |              |                  |
| n                              | 3.238  | 1.947 (60,1)             | 1.723 (53,2) | 1.554 (48,0) | 3.020 (93,3) | 1.207 (37,3) | 1.330 (41,1) | 1.221 (37,7)     |
| Trapianto di reni (n, %)       | 21     | 11 (52,4)                | 10 (47,6)    | 7 (33,3)     | 19 (90,5)    | 0 (0,0)      | 12 (57,1)    | 10 (47,6)        |
| Morte (n, %)                   | 1.435  | 932 (64,9)               | 846 (59,0)   | 769 (53,6)   | 1.336 (93,1) | 540 (37,6)   | 556 (38,7)   | 500 (34,8)       |
| Insorgenza di eventi CV (n, %) | 983    | 689 (70,1)               | 622 (63,3)   | 572 (58,2)   | 943 (95,9)   | 461 (46,9)   | 393 (40,0)   | 384 (39,1)       |
| Insorgenza di tumori (n, %)    | 311    | 194 (62,4)               | 172 (55,3)   | 155 (49,8)   | 279 (89,7)   | 108 (34,7)   | 109 (35,0)   | 113 (36,3)       |
| Anemia persistente (n, %)      | 1415   | 871 (61,6)               | 782 (55,3)   | 705 (49,8)   | 1.306 (92,3) | 532 (37,6)   | 617 (43,6)   | 547 (38,7)       |

Tabella III: Eventi durante il periodo di follow-up in base alle comorbidità, carenza di ferro e livello di infiammazione nei pazienti IRC-NDD con anemia in terapia ESA.

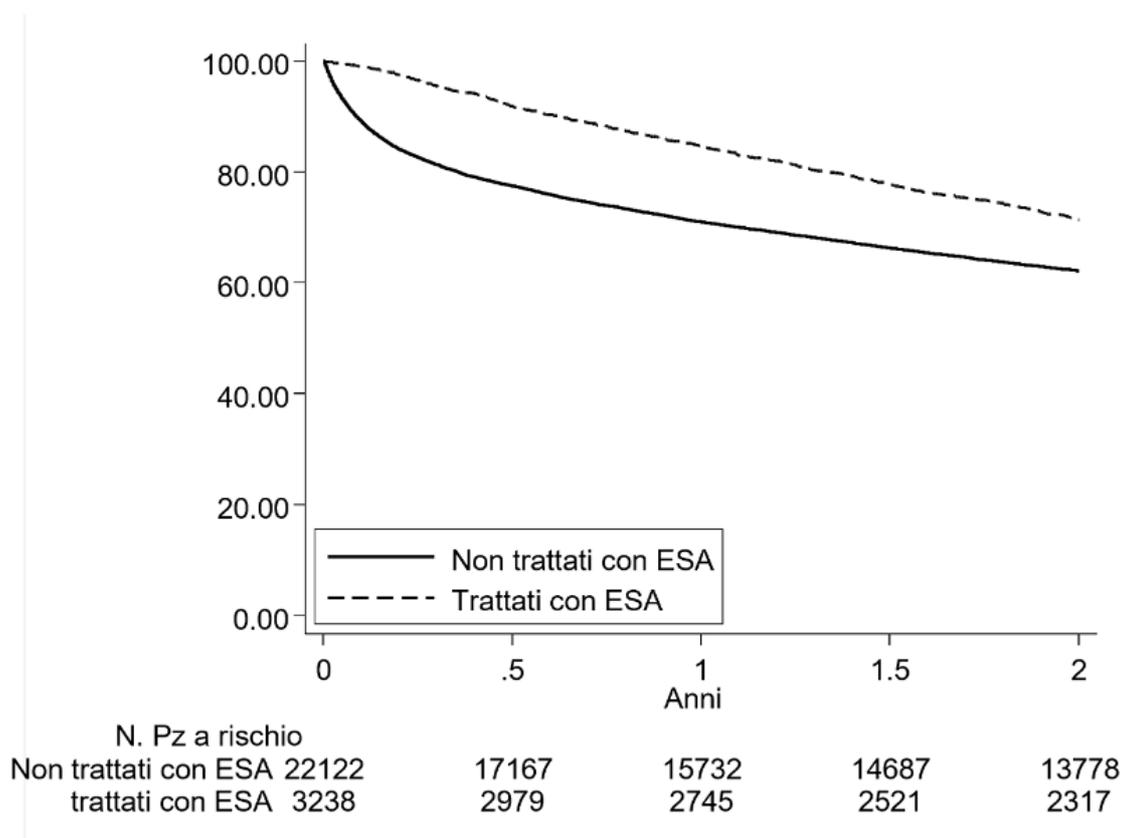


Figura 3: Analisi di sopravvivenza nei pazienti eleggibili al trattamento con ESA.

Il ricorso a visite nefrologiche specialistiche è stato valutato su una sotto-corte di pazienti con il dato disponibile ed è relativo al periodo di follow-up (2 anni) (Tabella IV): il numero medio di visite specialistiche per paziente variava da un minimo di 1,2 (stadio 3a) ad un massimo di 5,5 (stadio 5), in linea con la quota di pazienti senza visite nefrologiche che diminuiva dal 67,9% nei pazienti in stadio 3a al 53,9% nei pazienti con stadio 5. Di contro, i pazienti con almeno 2 visite nefrologiche aumentavano dal 22% al 40,9%.

|  | Stadio 3a<br>(N=377) | Stadio 3b<br>(N=301) | Stadio 4<br>(N=318) | Stadio 5<br>(N=115) | Totale (N=1.111) |
|--|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| Numero di visite nefrologiche/paziente (media, DS)               | 1,2 (2,7)            | 1,8 (3,2)            | 3,2 (5,0)           | 5,5 (8,4)           | 2,4 (4,6)        |
| Numero di visite nefrologiche/paziente (mediana, Q1-Q3, min-max) | 0 (0-1, 0-14)        | 0 (0-3, 0-13)        | 1 (0-5, 0-23)       | 0 (0-10, 0-27)      | 0 (0-3, 0-24)    |
| Pazienti senza visite nefrologiche (n, %)                        | 256 (67,9)           | 166 (55,1)           | 153 (48,1)          | 62 (53,9)           | 637 (57,3)       |
| Pazienti con 1 visita nefrologica (n, %)                         | 38 (10,1)            | 34 (11,3)            | 28 (8,8)            | 6 (5,2)             | 106 (9,5)        |
| Pazienti con almeno 2 visite nefrologiche (n, %)                 | 83 (22,0)            | 101 (33,6)           | 137 (43,1)          | 47 (40,9)           | 368 (33,1)       |

Tabella IV: Ricorso alle visite nefrologiche durante il follow-up.

Il costo medio annuo è stato valutato nei pazienti vivi durante il follow-up, ed è riportato in Tabella V. La voce di costo ad impatto più elevato era rappresentata dalla spesa relativa ai farmaci, pari a €4.391, con un range tra stadi IRC compreso tra €3.291 e €5.986, seguito dalla voce dei ricoveri, di circa €3.591 (da €3.735 stadio 3a a €3.260 stadio 5), dai test di laboratorio (€1.460, con un notevole aumento da €777 a €6.392 al progredire dello stadio) e dalle visite specialistiche (€129).

| NDD-CKD anemia ESA treatment cohort                       |                                   |                              |                                |                                |                                |
|---|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|   | Stadio 3a<br>(N=590)              | Stadio 3b<br>(N=547)         | Stadio 4<br>(N=515)            | Stadio 5 (N=192)               | Totale (N=1.844)               |
| Farmaci, € (media, DS)                                    | 5,986<br>(10.053)                 | 3.654 (6.390)                | 3.291 (4.020)                  | 4.540 (9.824)                  | 4.391 (7.760)                  |
| ESA, € (media, DS)  | 2.270<br>(3.625)                  | 1.625 (2.816)                | 1.539 (2.301)                  | 1.547 (2.246)                  | 1.799 (2.942)                  |
| Ricoveri, € (media, DS)                                   | 3.735<br>(5.154)                  | 3.651 (5.661)                | 3.488 (6.025)                  | 3.260 (4.269)                  | 3.591 (5.479)                  |
| Visite, € (media, DS)                                     | 107 (115)                         | 90 (96)                      | 114 (235)                      | 353 (724)                      | 129 (287)                      |
| Lab test, € (media, DS)                                   | 777<br>(1.746)                    | 672 (2.644)                  | 1.240 (4.331)                  | 6.392 (12.843)                 | 1.460 (5.315)                  |
| Lab test patologia-correlati, € (media, DS)               | 149 (176)                         | 141 (192)                    | 149 (192)                      | 141 (214)                      | 146 (189)                      |
| MEDIANE   |                                   |                              |                                |                                |                                |
| Farmaci, € (mediana, Q1-Q3, min-max)                      | 2.765<br>(1.280-5.831, 11-61.421) | 2.169 (990-4.113, 12-29.269) | 2.160 (1.135-4.022, 12-19.041) | 2.399 (1.244-4.771, 10-49.221) | 2.343 (1.169-4.566, 10-39.108) |
| ESA, € (mediana, Q1-Q3, min-max)                          | 1.031<br>(323-2.616, 6-17.320)    | 731 (225-1.970, 5-14.585)    | 883 (298-2.029, 4-12.857)      | 728 (286-1.913, 9-11.228)      | 843 (281-2.150, 4-14.910)      |
| Ricoveri, € (mediana, Q1-Q3, min-max)                     | 1.867 (0-5.675, 0-26.218)         | 1.823 (0-4.873, 0-32.632)    | 1.867 (0-4.570, 0-30.142)      | 1.830 (0-4.500, 0-21.778)      | 1.856 (0-4.865, 0-26.218)      |
| Visite, € (mediana, Q1-Q3, min-max)                       | 70 (23-149, 0-547)                | 63 (21-124, 0-435)           | 71 (23-124, 0-972)             | 86 (28-269, 0-3.310)           | 69 (23-136, 0-1.477)           |
| Lab test, € (mediana, Q1-Q3, min-max)                     | 269 (89-776, 0-8.164)             | 166 (48-462, 0-7,344)        | 195 (71-534, 0-26.550)         | 393 (84-3.044, 0-54.340)       | 225 (71-656, 0-30.451)         |
| Lab test patologia-correlati, € (mediana, Q1-Q3, min-max) | 105 (37-191, 0-868)               | 87 (31-174, 0-979)           | 102 (45-185, 0-849)            | 66 (6-172, 0-1.382)            | 95 (35-182, 0-861)             |

**Tabella V: Costi medi annuali diretti per i pazienti IRC-NDD con anemia in terapia ESA vivi durante il follow-up.**

## Discussione

La presente analisi ha mostrato una fotografia della gestione dell'anemia in IRC-NDD e del carico economico dei pazienti IRC-NDD (stadio 3a-5) con anemia in terapia ESA in termini di caratteristiche demografiche e cliniche, percorsi terapeutici, accesso alle visite specialistiche nefrologiche e costi assistenziali a carico del SSN in contesti di reale pratica clinica sul territorio italiano, coinvolgendo una popolazione di circa 1,5 milioni di assistibili.

Dei 101.143 pazienti IRC-NDD identificati, circa il 40% era anemico; tale dato risulta in linea con uno studio prospettico di coorte condotto in Italia nel 2003, in cui è stata riportata una prevalenza di anemia lieve nel 41,3% dei pazienti adulti IRC-NDD (stadio 3-5), identificata durante la prima visita in 25 cliniche specialistiche [23]. Inoltre, un altro studio osservazionale italiano condotto su 755 pazienti prevalenti IRC-NDD ha valutato una prevalenza dell'anemia grave e lieve rispettivamente nel 18% e nel 44% dei casi, che è rimasta invariata dopo 6 mesi (19,3 e 43,2%), e gli autori sottolineano come questo dato possa essere associato ad una inerzia clinica nella gestione dell'anemia [19].

Dalla nostra analisi emerge come tra i pazienti eleggibili al trattamento, solo il 13% sia effettivamente in terapia con ESA. Nonostante l'analisi per singolo stadio riveli un forte incremento nei pazienti trattati con il progredire dell'IRC, dal 7% nello stadio 3a al 40% nello stadio 5, si osserva

una quota residuale di 60% di pazienti in tale stadio senza un trattamento ESA. La percentuale riscontrata di pazienti trattati è risultata solo di poco maggiore nei pazienti con valori di Hb < 10 g/dL. Tali dati potrebbero suggerire la presenza di altre cause reversibili di anemia che potrebbero essere corrette utilizzando terapie alternative agli ESA, come ad esempio carenze marziali, il cui trattamento di prima linea consigliato dalle linee guida KDIGO è rappresentato dall'utilizzo di formulazioni a base di ferro [24]. Inoltre, il dato potrebbe essere sottostimato in quanto la somministrazione degli ESA avvenuta durante eventuali ricoveri potrebbe non essere tracciabile all'interno del database. Una ulteriore spiegazione potrebbe risiedere nel dato relativo alle visite nefrologiche che, seppur l'analisi sia stata condotta in un sottogruppo di pazienti con il dato disponibile, ha evidenziato come oltre la metà di questi non presentasse nemmeno una visita nefrologica (in regime di rimborsabilità). Tuttavia, il trend di sotto-utilizzo delle terapie a base di ESA è stato precedentemente descritto in letteratura sia a livello internazionale che nazionale: Alagoz e colleghi [25] hanno riscontrato un sotto-uso di ESA nei pazienti con anemia severa in Turchia, con 56 pazienti effettivamente trattati su 159 candidabili al trattamento. L'inerzia terapeutica è stata inoltre descritta da Minutolo et al. [19] con circa il 34% di pazienti IRC-NDD seguiti da Centri Nefrologici in Italia che non ricevevano una terapia ESA nonostante avessero una condizione anemica confermata nell'arco dei 6 mesi di osservazione. Tale tendenza è stata recentemente confermata dall'analisi CKDopps, che ha mostrato come un'ampia percentuale di pazienti con anemia da IRC-NDD non abbia ricevuto farmaci per l'anemia entro 1 anno [18]. Dunque la ridotta prescrizione di ESA potrebbe essere dovuta sia ad un inizio tardivo della terapia, come documentato in letteratura, sia al fatto che generalmente i prescrittori inseriscono gli ESA in base ai livelli di Hb e non in base allo stadio: la classificazione K/DOQI della CKD applicata ad una popolazione con molti anziani come quella italiana tende a sovrastimare la perdita di GFR rispetto alle effettive necessità depurative di soggetti con bassa attività metabolica e una alimentazione "mediterranea" piuttosto bilanciata. Se il basso GFR è "age-adjusted" per una perdita fisiologica di 0,75 mL/min/anno a partire dai 30 anni vi è molta meno "insufficienza renale" di quanto il valore stimato faccia ritenere in termini di effettiva depurazione (azotemia, iperpotassiemia, iperfosforemia, sovraccarico di volume) e quindi anche meno anemia di quanto non ci si attenda in base allo stadio K/DOQI. In linea con la tendenza di riduzione delle prescrizioni ESA, anche l'aderenza ai trattamenti diminuiva con il progredire della patologia. In quest'ultimo caso, l'offerta nefrologica ambulatoriale in alcune aree è poco capillare e con lunghe liste di attesa, e ciò comporta lunghi spostamenti, difficili per persone anziane e/o disabili e di conseguenza rallenta il follow-up del paziente che, se poco seguito, potrebbe tendere ad una minor aderenza.

Riguardo al profilo di comorbidità, la quasi totalità dei pazienti era ipertesa, coerentemente con il dato emerso dallo studio IRIDE, in cui la quota dei pazienti ipertesi variava tra l'84% e 91% negli stadi 3a-5 [20] mentre la proporzione di pazienti diabetici descritta nella nostra analisi (40% circa) era in linea con il 35% riportato in una coorte trattata con ESA con Hb < 11 g/dL descritta in uno studio osservazionale svedese [26].

L'analisi di sopravvivenza trattati vs non trattati elaborata considerando i 2 anni di follow-up ha mostrato come i pazienti in trattamento tendevano ad incorrere in un rischio minore di morte rispetto ai pazienti non trattati. Tuttavia, l'analisi è di carattere descrittivo e il risultato non deve essere interpretato come un nesso di causalità tra la presenza/assenza di trattamento ESA e la mortalità. Le motivazioni potrebbero risiedere in caratteristiche cliniche differenti tra i due gruppi, per cui i non trattati potrebbero presentare un profilo di rischio intrinseco maggiore rispetto ai trattati; oppure i pazienti in trattamento potrebbero essere più seguiti da Centri Nefrologici ed essere dunque più controllati. I risultati emersi da uno studio svedese indicano che l'inizio di una terapia ESA con valori Hb < 11 g/dL non è correlato ad un aumento della mortalità o di eventi cardiovascolari nei pazienti IRC-NDD, mentre quando l'Hb scende per la prima volta sotto la soglia < 10-11 g/dL

l'inizio della terapia ESA è stata associata a una migliore sopravvivenza [26]. In direzione contraria sono i dati nei diversi studi clinici randomizzati sui pazienti trattati con ESA, in cui la correzione totale dell'anemia (valori Hb > 12 g/dL), rispetto alla correzione parziale (valori Hb < 12 g/dL), è risultata associata a un aumento del rischio di eventi avversi e mortalità [27]: nello studio CREATE, in cui pazienti IRC-NDD sono stati randomizzati per ricevere un trattamento ESA per la correzione totale o parziale dell'anemia, non è stata osservata una riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti con correzione totale, i quali hanno invece mostrato un rischio maggiore, seppur non statisticamente significativo, di morte [28]. Nello studio clinico CHOIR, i pazienti nel gruppo con il target più elevato di Hb presentavano un rischio più elevato di eventi cardiovascolari e morte rispetto a quelli nel gruppo target più basso [29]. L'analisi del consumo di risorse focalizzata sull'accesso alle visite specialistiche ha evidenziato una tendenza incrementale nel numero medio e nella quota di pazienti con visite nefrologiche in regime di rimborsabilità all'aumentare dello stadio IRC. Oltre la metà dei pazienti analizzati non presentava alcun accesso a tali visite; data l'età avanzata dei pazienti in studio, una motivazione potrebbe risiedere in una scarsa mobilità di questi, o nel fatto che una quota di pazienti potrebbe essere assistita in strutture residenziali. In uno studio prospettico italiano condotto su pazienti non seguiti da Centri Nefrologici, i pazienti CKD negli stadi 3b-5 presentavano un rischio di ESRD (*End Stage Renal Disease*) e morte maggiore rispetto ai pazienti ai primi stadi, suggerendo l'importanza della presa in carico di tali pazienti presso ambulatori di Nefrologia [30]. Infine, l'analisi dei costi ha evidenziato un elevato *burden* economico per i pazienti, dovuto soprattutto alla spesa relativa ai farmaci, di cui gli ESA incidono per circa un 40%.

Lo studio presenta dei limiti. I database amministrativi contengono le informazioni inerenti al consumo di risorse sanitarie rimborsate dal SSN, per cui i consumi a carico del paziente non sono tracciati. Per tale motivo, non è stato possibile valutare l'utilizzo di supplementazioni di ferro orale, mentre si è riscontrata la somministrazione di ferro endovenoso per solo l'1,1% dei pazienti; per la stessa natura dei database amministrativi non è stato possibile tracciare il ricorso a visite specialistiche in ambito privato non rimborsato. Nei database non è riportata l'indicazione per i farmaci prescritti, per cui le terapie ESA potrebbero essere correlate a condizioni diverse dall'anemia da CKD. Al fine di minimizzare tale *bias*, sono stati esclusi i pazienti con precedente diagnosi di cancro. Inoltre, la presenza di prescrizione ESA potrebbe essere stata sottostimata se avvenuta in fase di ricovero, non sempre tracciabile, o all'interno di strutture di ricovero e cura per le quali il dato non è tracciato all'interno dei flussi amministrativi. Di conseguenza, anche l'aderenza ad ESA potrebbe risultare sottostimata. Inoltre, l'aderenza è calcolata sulla base delle prescrizioni dispensate, mentre non è possibile tracciare il reale utilizzo fatto dal paziente. I pazienti sono stati stimati eleggibili alla terapia ESA sulla base dei livelli di Hb, per cui il dato potrebbe essere sovrastimato in mancanza di informazioni cliniche che potrebbero rappresentare controindicazioni a tale trattamento, o di anemia dovuta ad altre cause.

## Conclusioni

La presente analisi condotta in contesti *real-world* di pratica clinica in Italia ha fornito una panoramica sulla gestione terapeutica dei pazienti IRC-NDD (stadio 3a-5) anemici, con particolare riguardo ai pazienti in trattamento con ESA. I dati hanno evidenziato una tendenza al sotto-utilizzo di ESA, oltre ad una aderenza non ottimale alla terapia e hanno mostrato come in una quota significativa di pazienti non sia stato osservato il ricorso alle visite nefrologiche (in regime di rimborsabilità). Tali fattori potrebbero contribuire ad aumentare il carico complessivo della malattia, e suggeriscono la necessità di implementare azioni volte a migliorare il profilo di gestione del paziente anemico e del suo trattamento farmacologico.

## Riconoscimenti

Elisa Giacomini ha fornito un supporto significativo come medical writer per la stesura di questo manuscript. Francesca Donà è stata ideatrice dello studio e ha lavorato nella squadra di progetto fino ai primi risultati di interim.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mallappallil M, Friedman EA, Delano BG, McFarlane SI, Salifu MO. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management. *Clin Pract (Lond)*. 2014;11(5):525–35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25589951/>.
2. Palaka E, Grandy S, Van Haalen H, McEwan P, Darlington O. The impact of CKD anaemia on patients: incidence, risk factors, and clinical outcomes – a systematic literature review. *International Journal of Nephrology*. 2020;2020. <https://doi.org/10.1155/2020/7692376>.
3. Fishbane S, Ross DW, Hong S. Anemia in non-dialysis-dependent CKD: to treat or not to treat? *American Journal of Kidney Diseases*. 2019;73(3):297–9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.11.006>.
4. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Frontiers in Medicine*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.642296>.
5. Del Vecchio L, Locatelli F. Investigational hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI) for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(7):613–21. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1493455>.
6. Wetmore JB, Tziveleki S, Collins AJ, Solid CA. Effects of the prospective payment system on anemia management in maintenance dialysis patients: implications for cost and site of care. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):53. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0267-x>.
7. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 28 settembre 2012;23(10):1631–4. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011111078>.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2012;2(4):279–335. <http://www.kidney-international.org>.
9. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, et al. Renal association clinical practice guideline on anaemia of chronic kidney disease. *BMC Nephrology*. 2017;18(1):1–29. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0688-1>.
10. Società Italiana di Nefrologia. Linea Guida: identificazione, prevenzione e gestione della Malattia Renale Cronica nell'adulto. 2012. [https://documenti.sinitaly.org/wp-content/uploads/sites/7/2017/03/LG\\_MRC2012.pdf](https://documenti.sinitaly.org/wp-content/uploads/sites/7/2017/03/LG_MRC2012.pdf)
11. Agenzia Italiana del Farmaco. Piano terapeutico AIFA per prescrizione ssn di eritropoietine. pag. 1–2. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/516919/piano\\_terapeutico\\_eritropoietine\\_\\_ex\\_nota\\_12\\_\\_allegato\\_1\\_0.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/516919/piano_terapeutico_eritropoietine__ex_nota_12__allegato_1_0.pdf).
12. Gazzetta Ufficiale Della Repubblica Italiana, Anno 160°, Numero 92; Giovedì, 18 aprile 2019. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2019/04/18/92/sg/pdf>
13. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JPA, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int*. agosto 2004;66(2):753–60. <https://doi.org/10.1053/j.1523-1755.2004.00797.x>
14. Kausz AT, Khan SS, Abichandani R, Kazmi WH, Obrador GT, Ruthazer R, et al. Management of patients with chronic renal insufficiency in the Northeastern United States. *J Am Soc Nephrol*. luglio 2001;12(7):1501–7. <https://doi.org/10.1681/ASN.V1271501>.
15. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int*. settembre 2004;66(3):1131–8. <https://doi.org/10.1053/j.1523-1755.2004.00863.x>.
16. Lefebvre P, Vekeman F, Sarokhan B, Enny C, Provenzano R, Cremieux P-Y. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa. *Curr Med Res Opin*. ottobre 2006;22(10):1929–37. <https://doi.org/10.1185/030079906X132541>.
17. Wong MMY, Tu C, Li Y, Perlman RL, Pecoits-Filho R, Lopes AA, et al. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3-5ND patients in the chronic kidney disease outcomes and practice patterns study: Often unmeasured, variably treated. *Clinical Kidney Journal*. 2020;13(4):613–24. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz091>.
18. Lopes MB, Tu C, Zee J, Guedes M, Pisoni RL, Robinson BM, et al. A real-world longitudinal study of anemia management in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: a multinational analysis of CKDopps. *Scientific Reports*. 1 dicembre 2021;11:1784. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79254-6>.
19. Minutolo R, Locatelli F, Gallieni M, Bonofiglio R, Fuiano G, Oldrizzi L, et al. Anaemia management in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multicentre prospective study in renal clinics. *Nephrol Dial Transplant*. dicembre 2013;28(12):3035–45. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft338>.
20. Cozzolino M, Bolasco P, Ronco C, Conte G, Menè P, Mereu MC, et al. Clinical Management of Chronic Kidney Disease Patients in Italy: Results from the IRIDE Study. 2018;140(1):39–47. <https://doi.org/10.1159/000490769>.
21. Gallieni M, De Luca N, Santoro D, Meneghel G, Formica M, Grandaliano G, et al. Management

- of CKD-MBD in non-dialysis patients under regular nephrology care: a prospective multicenter study. *J Nephrol*. febbraio 2016;29(1):71–8. <https://doi.org/1007/s40620-015-0202-4>.
22. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Official Journal of the International Society of Nephrology-Kidney international Supplement. 2013;3(1).
  23. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Zamboli P, Cianciaruso B, Nappi F, et al. Prevalence and prognosis of mild anemia in non-dialysis chronic kidney disease: a prospective cohort study in outpatient renal clinics. *American Journal of Nephrology*. dicembre 2010;32(6):533–40. <https://doi.org/1159/000321468>.
  24. Liberti ME, Garofalo C, Saggiocca A, Borrelli S, Conte G, De Nicola L, et al. Iron deficiency in ND-CKD: from diagnosis to treatment. *G Ital Nefrol*. 28 settembre 2017;34(5):50–61.
  25. Alagoz S, Dincer MT, Eren N, Bakir A, Pekpak M, Trabulus S, et al. Prevalence of anemia in predialysis chronic kidney disease: Is the study center a significant factor? *PLOS ONE*. 2 aprile 2020;15(4):e0230980. <https://doi.org/1371/journal.pone.0230980>.
  26. Evans M, Carrero J-J, Bellocco R, Barany P, Qureshi AR, Seeberger A, et al. Initiation of erythropoiesis-stimulating agents and outcomes: a nationwide observational cohort study in anaemic chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 26 settembre 2016;gfw328. <https://doi.org/1093/ndt/gfw328>.
  27. Drüeke TB. Lessons from clinical trials with erythropoiesis-stimulating agents (ESAs). *Renal Replacement Therapy*. 28 novembre 2018;4(1):46. <https://doi.org/10.1186/s41100-018-0187-2>.
  28. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt K-U, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 16 novembre 2006;355(20):2071–84. <https://doi.org/1056/NEJMoa062276>.
  29. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 16 novembre 2006;355(20):2085–98. <https://doi.org/1056/NEJMoa065485>.
  30. Minutolo R, Lapi F, Chiodini P, Simonetti M, Bianchini E, Pecchioli S, et al. Risk of ESRD and death in patients with CKD not referred to a nephrologist: a 7-year prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 5 settembre 2014;9(9):1586–93. <https://doi.org/2215/CJN.10481013>.