

Come è cambiata la gestione dell'anemia per i pazienti in dialisi alla luce dello studio DOPPS

A. Cavalli, G. Pontoriero

SC Nefrologia e Dialisi, Ospedale Alessandro Manzoni, Lecco

Introduzione

La gestione dell'anemia secondaria alla malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease, o più brevemente CKD) è un aspetto che richiede la massima attenzione da parte del Nefrologo, rappresentando un'abituale e grave complicanza della CKD la cui frequenza aumenta con il progressivo deteriorarsi della funzione renale. Di conseguenza, una larga percentuale di pazienti giunge ad iniziare il trattamento dialitico in uno stato di franca anemizzazione. Un certo grado di anemia, tuttavia, può instaurarsi precocemente nel corso dello sviluppo della CKD, specialmente in alcune categorie di pazienti, come i diabetici (1).

La gestione dell'anemia nei pazienti nefropatici ha subito una vera e propria rivoluzione nel corso degli ultimi venti anni, dopo l'introduzione, nel 1989, della terapia con eritropoietina ricombinante umana che ha drasticamente ridotto la necessità di ricorrere a periodiche trasfusioni di sangue per evitare livelli di ematocrito eccessivamente bassi (2). Un corretto approccio alla terapia dell'anemia associata alla malattia renale cronica è di fondamentale importanza per prevenire il rischio cardiovascolare nei pazienti nefropatici. Lo stato anemico, infatti, esercita la sua azione negativa sulla funzione cardiaca promuovendo lo sviluppo di una ipertrofia compensatoria del ventricolo sinistro che rappresenta un importante fattore di rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare (3, 4).

Nel corso degli ultimi anni sono state sviluppate varie linee guida internazionali per aiutare il medico ad ottimizzare e uniformare la gestione dell'anemia nel paziente con CKD. Tra esse, le più note e diffuse sono le linee guida della *National Kidney Foundation's Kidney*

Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) e le *European Best Practice Guidelines (EBPG)* dell'ERA-EDTA (European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association) pubblicate, rispettivamente, negli Stati Uniti e in Europa (5, 6).

Il DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) è uno studio internazionale, prospettico e osservazionale, iniziato nel 1996, che raccoglie i dati di un vasto campione di pazienti emodializzati selezionati con procedura casuale (7). Il DOPPS è stato sviluppato per fornire informazioni riguardanti le pratiche correnti attinenti la gestione di molte problematiche emodialitiche, tra cui anche la gestione e il trattamento dell'anemia. Lo studio si è sviluppato attraverso tre fasi successive di raccolta longitudinale di dati: mentre nel DOPPS I (1996-2001) sono stati raccolti dati dai Centri dialisi di Francia, Germania, Italia, Spagna, Gran Bretagna, Stati Uniti e Giappone, nel DOPPS II (2002-2004) e III (2005-2008) il campione dello studio è stato allargato fino a comprendere anche Centri dialisi di Belgio, Canada, Svezia, Australia e Nuova Zelanda. Fornendo risultati derivati da una popolazione molto vasta di pazienti emodializzati, il DOPPS ha permesso di valutare come l'introduzione di linee guida internazionali abbia significativamente cambiato la gestione dell'anemia di origine renale nel corso degli anni.

Il DOPPS rappresenta l'esempio classico di come studi osservazionali ben disegnati, in accordo a criteri metodologici chiari e specifici, possano permettere di ottenere delle informazioni di buona qualità nell'ambito della pratica clinica quotidiana (8). In questa rassegna riportiamo gli aspetti più interessanti che l'analisi di questo studio ha fornito sul trattamento e la gestione dell'anemia nei pazienti emodializzati.

Livelli di emoglobina e terapia con eritropoietina

Nel corso delle tre fasi del DOPPS è emerso un aumento significativo della concentrazione media di emoglobina nei pazienti emodializzati, pur in presenza di sensibili differenze tra i diversi Paesi coinvolti nello studio (9). Infatti, nel DOPPS I il valore medio di emoglobina (Hb) era compreso tra 9,7 e 11,4 g/dL (dati rispettivamente di Giappone e Stati Uniti); nel DOPPS II i livelli di Hb erano compresi tra 10,1 (in Giappone) e 12 g/dL (in Svezia), nel DOPPS III si è, infine, registrata una ulteriore tendenza verso l'alto della correzione dell'anemia (range della Hb 10,5-12 g/dL), con l'eccezione della Svezia, che aveva livelli di Hb più alti nel DOPPS II, rispetto al DOPPS III (9). Anche la percentuale di pazienti con emoglobina superiore o uguale a 12 g/dL (limite superiore del target di emoglobina attualmente raccomandato dalle linee guida internazionali) (10) è andata progressivamente crescendo nel corso degli anni nella maggior parte dei paesi DOPPS, superando anche il 50% in Belgio, Spagna, Stati Uniti, Australia e Nuova Zelanda (9). È importante sottolineare come i dati sopra riportati si riferiscano a pazienti emodializzati prevalenti, cioè stabili in trattamento dialitico, perché il valore medio di emoglobina nei pazienti emodializzati incidenti, cioè all'inizio del trattamento dialitico, è sempre sensibilmente più basso, anche di 2 g/dL, rispetto a pazienti già da tempo stabilizzati in trattamento emodialitico (8). Nel corso dei primi mesi dopo l'inizio della dialisi, infatti, si verifica un aumento significativo dei valori di emoglobina – oltre che della percentuale di utilizzo di eritropoietina – ma sono necessari vari mesi per raggiungere un grado di

correzione dell'anemia pari a quanto raccomandato nelle linee guida (8).

Parallelemente all'incremento dei valori medi di emoglobina è stato registrato un significativo incremento della dose media di agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) in quasi tutti i Paesi DOPPS, anche dopo aver tenuto conto dei principali fattori che possono agire sull'eritropoiesi (Fig. 1) (9). L'entità di aumento nella dose di ESA tra il DOPPS I e il III variava tra il 9,6% del Giappone e il 106,6% della Francia, mentre il primato in termini di dosaggio medio di eritropoietina e di pazienti trattati con elevate dosi di eritropoietina è sempre stato appannaggio degli Stati Uniti (9), probabilmente in virtù delle peculiari caratteristiche cliniche e dialitiche (alta percentuale di soggetti con diabete mellito, comorbilità cardio-vascolare ed elevato numero di pazienti con protesi vascolare come accesso emodialitico) tipiche della popolazione americana (Tab. I).

Quello che emerge chiaramente dall'analisi dei dati DOPPS è un'associazione diretta tra dosaggi di ESA e valori medi di emoglobina. Una valutazione di qualche anno fa ha messo in evidenza come le principali caratteristiche dei pazienti che richiedevano più elevati dosaggi di ESA erano: bassi valori di saturazione della transferrina e di albuminemia, elevato peso corporeo, giovane età, sesso femminile, presenza di comorbilità (cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco cronico, altre patologie cardiovascolari, disturbi psichiatrici, dispnea, patologia renale diversa dalla malattia policistica, sanguinamento gastroenterico nell'anno precedente), utilizzo di un catetere quale accesso vascolare dialitico, bassi valori di emoglobina e somministrazione endovenosa dell'ESA (11). Di rilievo è inoltre

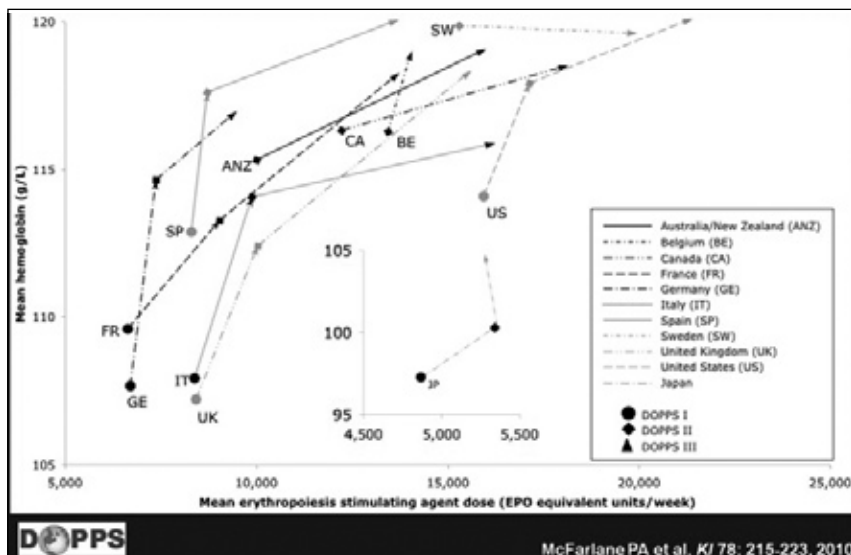


Fig. 1 - Dose media di ESA (unità di eritropoietina per via endovenosa alla settimana) e livelli di emoglobina nei diversi Paesi partecipanti a DOPPS I, II e III.



TABELLA I - CAMBIAMENTI PERCENTUALI ED ASSOLUTI NEL DOSAGGIO MEDIO DI ESA NEI DIVERSI STATI PARTECIPANTI AL DOPPS I, II E III

Country	Percent ESA dose change			Absolute ESA dose change (U/week) ^a		
	DOPPS phase			DOPPS phase		
	I to II	II to III	I to III	I to II	II to III	I to III
ANZ ^c	NA ^d	60.1%	NA ^d	NA ^d	6014	NA ^d
Belgium	NA ^d	4.7%	NA ^d	NA ^d	628	NA ^d
Canada	NA ^d	48.5%	NA ^d	NA ^d	5933	NA ^d
France	36.1%	51.8%	106.6%	2400	4694	7094
Germany	10.2%	28.4%	41.5%	683	2099	2782
Italy	17.8%	64.3%	93.6%	1496	6357	7853
Japan	10.9%	-1.1%	9.6%	523	-60	463
Spain	5.1%	57.1%	65.2%	425	4990	5415
Sweden	NA ^d	30.5%	NA ^d	NA ^d	4671	NA ^d
UK ^c	19.4%	55.4%	85.5%	1633	5568	7201
US ^c	7.4%	25.0%	34.2%	1178	4283	5461

^aMean dose of erythropoietin (EPO) or darbepoietin in intravenous EPO equivalent units/week.
^cANZ, Australia/New Zealand; UK, United Kingdom; US, United States.
^dNot applicable: This country did not participate in DOPPS I.

DOPPS McFarlane PA et al. *KJ* 78: 215-223, 2010

il fatto che i pazienti giapponesi presentino costantemente livelli di emoglobina inferiori rispetto agli altri soggetti partecipanti al DOPPS e ricevano una dose media di ESA inferiore. Questo riscontro è in parte giustificabile dalle ridotte dimensioni corporee dei pazienti orientali e dalla minor severità dei fattori di comorbidità associati alla CKD con conseguente minore resistenza all'eritropoietina e, quindi, la necessità di più basse dosi di ESA. Tuttavia, i più bassi livelli di emoglobina del Giappone riflettono anche le indicazioni delle linee guida locali che raccomandano un target di emoglobina più basso rispetto a quanto consigliato dalle linee guida occidentali e altri aspetti di tecnica di prelievo e di politica di rimborso dell'eritropoietina (12).

Anemia e terapia marziale

Nei pazienti con CKD, la terapia marziale non solo corregge la carenza di un fondamentale microelemento catalitico dell'organismo, ma soprattutto rappresenta un indispensabile adiuvante alla terapia con eritropoietina per raggiungere e mantenere i livelli di emoglobina stabili e in target (13). Dopo la pubblicazione dei risultati dello studio TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) (14), che ha messo in luce alcuni aspetti critici della terapia con ESA in corso di malattia renale cronica, la somministrazione integrata di ferro ed ESA è diventata un elemento cardine per l'ottimizzazione della correzione dell'anemia secondaria alla insufficienza renale elevando la supplementazione marziale a ruolo di fondamentale rilievo.

Secondo i dati DOPPS del 2004, la percentuale di pa-

zienti emodializzati prevalenti in terapia con ferro per via endovenosa era molto eterogenea nei vari Paesi, variando tra il 38% del Giappone e l'89% del Belgio (10). Tuttavia, anche nei Paesi in cui vi era un'elevata percentuale di pazienti con supplementazione marziale endovena, una percentuale consistente di soggetti (31-38%) continuava a presentare valori di saturazione della transferrina inferiore al 20% e, quindi, indicativi di carenza marziale, secondo le linee guida K/DOQI e le EBPB. Non è stata individuata una significativa associazione dei valori di saturazione della transferrina né con la percentuale di pazienti che ricevevano ferro endovena né con il numero di dosi di ferro endovena somministrate nell'arco di quattro mesi. Questo dato conferma la presenza di un significativo deficit delle scorte marziali nei soggetti emodializzati, malgrado una rilevante parte di essi riceva periodiche supplementazioni di ferro endovena (11). La percentuale di pazienti in terapia con ferro endovena si è dimostrata direttamente correlata al valore di emoglobina medio rilevato nel Centro dialisi.

I più recenti dati a nostra disposizione, cioè quelli del DOPPS III (15), mostrano una tendenza verso più elevate percentuali di utilizzo della terapia marziale endovena nella maggior parte dei Paesi, con l'eccezione di Belgio, Svezia, Spagna e Germania che mostravano un'elevata frequenza di ricorso alla terapia marziale endovena già nelle precedenti fasi del DOPPS. Anche nelle due nazioni che nel 2003 presentavano le percentuali più basse (Giappone e Italia) si è assistito a un incremento rilevante del numero di pazienti trattati con ferro per via endovenosa (dal 38 al 43,8% e dal 53 al 63,3%, rispettivamente) (15). Tuttavia, non si è parallelamente assistito a un aumento dei valori mediani di

TABELLA II - ANDAMENTO DEI VALORI MEDI DI FERRO SOMMINISTRATO PER VIA ENDOVENOSA NEI DIVERSI STATI PARTECIPANTI AL DOPPS I, II E III

Country	DOPPS I	DOPPS II	DOPPS III	P-value ^a
ANZ ^b	NA ^c	193 ± 9	185 ± 8	0.53
Belgium	NA ^c	262 ± 9	250 ± 8	0.32
Canada	NA ^c	210 ± 9	261 ± 14	0.002
France	199 ± 7	221 ± 11	308 ± 16	<0.001
Germany	257 ± 7	245 ± 8	251 ± 10	0.61
Italy	218 ± 12	228 ± 12	273 ± 16	0.005
Japan	NA	NA	99 ± 4	NA
Spain	190 ± 7	229 ± 10	187 ± 9	0.83
Sweden	NA ^c	270 ± 9	403 ± 17	<0.001
UK ^b	214 ± 10	233 ± 12	259 ± 16	0.016
US ^b	276 ± 7	247 ± 6	227 ± 5	<0.001

^aLevel of significance for linear trend within country, across DOPPS phases.
^bANZ, Australia/New Zealand; UK, United Kingdom; US, United States.
^cNot applicable: This country did not participate in DOPPS I.

DOPPS McFarlane PA et al. *KJ* 78: 215-223, 2010

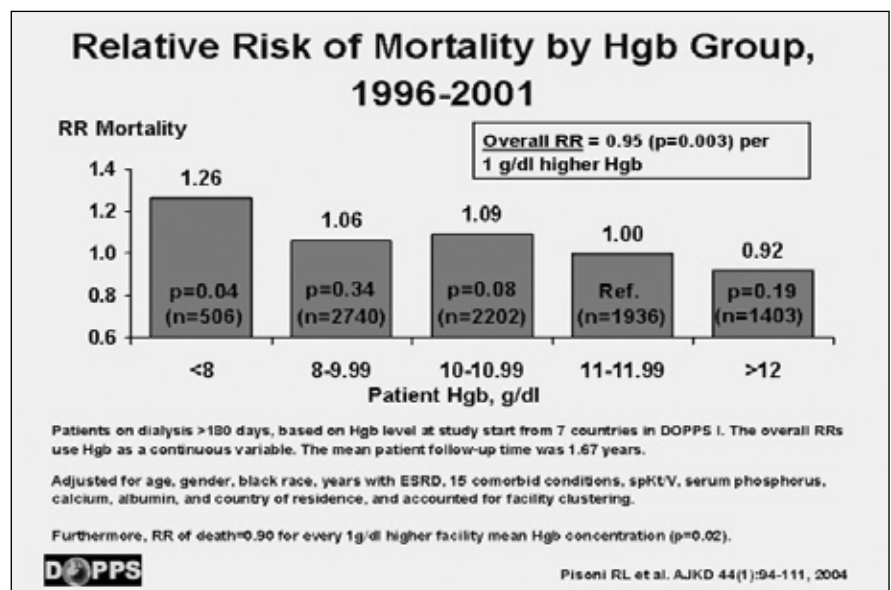
saturazione della transferrina negli anni. La dose media mensile di ferro somministrato endovena nel corso delle diverse fasi del DOPPS è aumentato significativamente in quattro Paesi (Canada, Francia, Italia e Svezia), ed è diminuita in maniera rilevante solo negli Stati Uniti. Attualmente, in Svezia e in Francia vengono somministrate le dosi più elevate di ferro (>300 mg/mese), mentre in Giappone non viene superato il dosaggio di 100 mg/mese (9) (Tab. II).

Per quanto riguarda i parametri utilizzati nel monitoraggio delle scorte marziali, va sottolineato il progressivo aumento nei valori mediani di ferritinemia e la riduzione della percentuale di pazienti con livelli

di ferritinemia inferiore a 100 ng/mL nel corso delle diverse fasi DOPPS, con trend più o meno marcati, ma comuni a tutti i Paesi partecipanti allo studio (11, 15).

Anche nel caso della gestione della terapia marziale il DOPPS ha evidenziato significativi cambiamenti nella pratica clinica quotidiana che, almeno in parte, rispecchiano le raccomandazioni delle attuali linee guida a garantire più adeguate scorte marziali. Il DOPPS, inoltre, ha messo in luce alcuni aspetti su cui è ancora aperta la discussione, come la difficoltà nel raggiungere i target desiderati e il limite nella somministrazione di elevati dosaggi di ferro.

Fig. 2 - Associazione tra valori di emoglobina e andamento del rischio relativo di morte in pazienti emodializzati.





Anemia e outcome

Un contributo rilevante fornito dal DOPPS è stato il riscontro di una stretta associazione tra elevati livelli di emoglobina e riduzione di morbilità e mortalità nei pazienti emodializzati (11, 16). Questo dato è stato però messo in discussione da alcuni studi e trial, anche randomizzati, che hanno ottenuto risultati discordanti e a volte opposti rispetto al DOPPS. Alcuni di questi studi, tuttavia, sono caratterizzati da alcuni limiti, come l'eccessiva selezione della popolazione in studio, che ne rendono i risultati non facilmente generalizzabili alla popolazione emodialitica in toto (17). Il DOPPS ha esaminato un'ampia popolazione di pazienti emodializzati utilizzando analisi statistiche che consentono la correzioni dei risultati sulla base di alcune caratteristiche dei pazienti, quali l'eziologia della CKD, le comorbilità, il tasso di ospedalizzazione, la tipologia di accesso vascolare, la modalità dialitica (18), particolarmente importanti quando si valuta la gestione dell'anemia nella pratica clinica. Il DOPPS ha documentato che, indipendentemente da fattori potenzialmente confondenti, in generale, il rischio relativo di morte e ospedalizzazione erano ridotti rispettivamente del 5% e 6% per ogni gr/dL di aumento dei valori di emoglobina rispetto al basale. Va notato tuttavia che il rischio di sviluppare l'outcome ospedalizzazione e/o morte variava a seconda dei valori di emoglobina considerati, essendo molto marcato nei casi più severi di anemia (rischio relativo di morte 1,26, $p=0,04$, e di ospedalizzazione 1,55, $p<0,0001$, per valori di emoglobina <8 g/dL), e pressoché inesistente per valori di emoglobina >12 g/dL (rischio relativo di morte 0,92, $p=0,19$, rispetto a valori di emoglobina 11-11,9 g/dL, e assenza di differenze riguardo il tasso di ospedalizzazione) (Fig. 2).

Questi interessanti risultati rimanevano validi anche in un'analisi svolta a livello di Centro, ovvero prendendo in considerazione i valori medi di emoglobina nelle varie Unità di dialisi: i Centri con più basso rischio di morte e ospedalizzazione erano quelli con valori medi di emoglobina più alti.

Anemia e politica sanitaria

Uno degli scopi del DOPPS è l'analisi di diversi aspetti della pratica emodialitica con particolare attenzione a quegli ambiti che alla luce delle più recenti acquisizioni assumono maggiore rilevanza clinica. Per quanto riguarda il trattamento dell'anemia secondaria a CKD la pubblicazione di alcuni trial clinici randomizzati (14, 19, 20) ha messo in dubbio la sicurezza e i possibili benefici associati al raggiungimento di valori di emoglobina su-

periori a 12 g/dL, situazione non infrequente se si considera che oltre il 50% dei pazienti emodializzati negli Stati Uniti (9) presenta simili livelli di emoglobina. Per questo motivo, una recente analisi (9) ha preso in considerazione i dati delle tre fasi del DOPPS per valutare quale ruolo avesse giocato nel progressivo incremento dei valori di emoglobina la modalità di rimborso della terapia con ESA.

In generale, nei Paesi DOPPS sono state messe in atto delle politiche di controllo per scoraggiare un ingiustificato aumento della terapia con ESA. Tutti i Paesi DOPPS, ad eccezione di Francia e Spagna, attuano delle restrizioni di rimborso all'introduzione della terapia con ESA richiedendo un certo grado di anemia o la presenza di sintomi secondari ad essa prima di poter ricorrere a questo tipo di trattamento. I risultati dello studio DOPPS non hanno, tuttavia, individuato una chiara correlazione tra queste limitazioni e il trend di aumento nell'utilizzo degli ESA. Una volta iniziata la terapia con ESA, il rimborso del farmaco è spesso limitato a un massimo di dose che varia tra le 9.000 unità/settimana del Giappone e le 500.000 unità/mese (125.000 unità/settimana) degli Stati Uniti. Negli Stati Uniti vengono applicate delle restrizioni nel rimborso della terapia quando si mantengono i valori di emoglobina oltre il target per un prolungato periodo di tempo (ad esempio, un ematocrito superiore al 37,5% per tre mesi). Questo provvedimento ha in parte sortito l'effetto desiderato, infatti, benché gli Stati Uniti fossero l'unico Paese DOPPS che prevedesse, nel 2006, un aumento di spesa per la terapia con ESA, l'aumento del suo consumo è stato nettamente inferiore a quanto registrato negli altri Paesi. In Germania, un utilizzo di ESA maggiore di quanto previsto determina un mancato pagamento del farmaco. In Canada, Italia, Spagna e Giappone il costo della terapia rientra generalmente nel budget complessivo a disposizione del Centro dialisi, per cui un aumento ingiustificato di ESA determina una riduzione delle risorse economiche destinate ad altre finalità. Nonostante questo, Canada, Italia e Spagna hanno mostrato il trend più significativo di aumento dell'uso di ESA. In alcuni altri Paesi (Canada, Svezia e Stati Uniti), invece, si richiede al paziente di contribuire al pagamento della terapia con ESA somministratagli. Dall'indagine condotta nei Centri DOPPS non sembra si possa attribuire il trend di crescita di utilizzo degli ESA né a "spinte" provenienti dalle case farmaceutiche né a possibili benefici economici derivanti dal raggiungimento dei target di correzione dell'anemia. Nonostante le politiche sanitarie nazionali siano tutte sostanzialmente concordi nello scoraggiare l'aumento ingiustificato della terapia con ESA, in nessun Paese DOPPS si è verificato un calo nel consumo di questa categoria di farmaci e

ciò suggerisce che, a livello internazionale, la scelta dei nefrologi a favore di un completo e robusto trattamento dell'anemia secondaria a CKD è prevalente rispetto a ragioni di tipo meramente economico anche quando queste potrebbero portare a vantaggi personali.

Conclusioni

Nel corso degli anni, il DOPPS ha fornito numerose informazioni sui più vari aspetti riguardanti il trattamento emodialitico compreso anche la gestione dell'anemia secondaria a CKD. In questo ambito è risultato evidente un trend verso una maggior adesione a quanto raccomandato dalle linee guida internazionali come dimostrato dall'aumento dei valori medi di emoglobina e di utilizzo degli ESA e una maggiore attenzione a garantire adeguate scorte marziali.

Oltre a rappresentare "una valida cartina di torna-sole" dell'attività emodialitica internazionale, il DOPPS ha permesso di evidenziare associazioni molto interessanti dal punto di vista clinico, mostrando come i valori di emoglobina siano fortemente associati con il rischio di ospedalizzazione e morte nei pazienti emodializzati. L'opportunità di raccogliere un'ampia messe di dati clinici da una vasta coorte di soggetti in trattamento emodialitico in vari Paesi evoluti e la possibilità di analizzarli con sofisticate metodologie statistiche, alla luce di una dettagliata descrizione di vari fattori di comorbilità, ha permesso al DOPPS di ottenere risultati validi e scientificamente coerenti che permettono di monitorare l'implementazione delle linee guida nella pratica clinica quotidiana e sviluppare nuove ipotesi di ricerca da testare in studi clinici controllati.

Riassunto

L'anemia è una frequente complicanza della malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease, o più brevemente CKD) e rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare che aggrava ulteriormente la prognosi dei pazienti nefropatici. Gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) e la supplementazione marziale rappresentano i cardini su cui attualmente si basa la terapia di questa complicanza della CKD.

Il Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) – studio internazionale, prospettico, osservazionale – è stato avviato nel 1996 per raccogliere informazioni riguardanti le pratiche cliniche di gestione

di molte problematiche attinenti l'emodialisi, tra cui anche il trattamento dell'anemia. Nel corso degli anni, il DOPPS ha evidenziato una crescente aderenza nei confronti di quanto raccomandato dalle linee guida internazionali, come dimostrato dall'aumento dei valori medi di emoglobina, dall'utilizzo di ESA in una percentuale crescente di pazienti e da una maggiore attenzione a garantire adeguate scorte marziali. Il DOPPS, inoltre, ha messo in risalto una rilevante associazione tra valori di emoglobina e rischio di ospedalizzazione e morte nei pazienti emodializzati.

Oggigiorno il DOPPS rappresenta, anche nel campo della gestione dell'anemia secondaria alla CKD, un importante riferimento scientifico, che dimostra come uno studio osservazionale, eseguito in accordo ad adeguati criteri metodologici, possa diventare uno strumento informativo, credibile e capace di suggerire nuove ipotesi da testare in successivi studi clinici controllati.

Parole chiave: Anemia, DOPPS, Malattia renale cronica, ESA.

Indirizzo degli Autori:

Giuseppe Pontoriero, MD
S.C. Nefrologia e Dialisi
Ospedale Alessandro Manzoni
Via Dell'Eremo, 9/11
23900 Lecco
g.pontoriero@ospedale.lecco.it

Bibliografia

1. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002; 162: 1401-08.
2. US Renal Data System. USRDS Annual Data Report, treatment modalities. *Am J Kidney Dis* 1994; 24(Suppl 2): S57-75.
3. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125-34.
4. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-92.

5. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines. 2000 update. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl 1): S1-238.
6. European Best Practice Guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. Working party for European Best Practice Guidelines for the management of anemia in patients with chronic kidney failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl 5): S1-50.
7. Young EW, Goodkin DA, Mapes DL, et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): an international Hemodialysis study. *Kidney Int* 2000; 57(Suppl): S74-81.
8. Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa 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(Suppl 2): S27-33.
9. McFarlane P, Pisoni RL, Eichleay MA, Wald R, Port FK, Mendelssohn D. International trends in erythropoietin use and haemoglobin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010; 78: 215-23.
10. Locatelli F, Aljama P, Canaud B, et al; Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(9): 2846-50.
11. 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.
12. Port FK, Pisoni RL, Bommer J, et al. Improving Outcomes for Dialysis Patients in the International Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 246-55.
13. Del Vecchio L, Cavalli A, Tucci B, Locatelli F. Chronic kidney disease-associated anemia: new remedies. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11(9): 1030-38.
14. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361(21): 2019-32.
15. 2009 Annual Report of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: Hemodialysis Data 1999-2008. Arbor Research Collaborative for Health, Ann Arbor, MI. http://www.dopps.org/annualreport/html/iron_iv_c_mostrec2009.htm (accesso il 28 Settembre 2010).
16. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anemia in hemodialysis patients of five European Countries: Association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 121-32.
17. Locatelli F, Andrulli S, Del Vecchio L. Difficulties of implementing clinical guidelines in medical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1284-87.
18. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3270-77.
19. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339(9): 584-90.
20. Singh AK. Does the TREAT give the boot to ESAs in the treatment of CKD anemia? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 2-6.