

Analisi costo-efficacia di darbepoetina dopo switch da epoietina-beta nei pazienti in emodialisi: studio retrospettivo monocentrico italiano



Mario Eandi⁽¹⁾, Nicola Giotta⁽²⁾, Ercole Biamino⁽²⁾, Roberto Russo⁽³⁾, Maria Michela Gianino⁽³⁾

ABSTRACT

Darbepoetin (DARB), a human erythropoietin with improved pharmacological parameters (longer half life and a dose-response relationship independent from the route of administration) is a new treatment option for chronic nephropathy-induced anemia that in many Italian dialysis centers is substituting older erythropoietins, mainly due to greater ease of use. At current prices and at the theoretical and recommended 200:1 dose conversion factor, DARB pharmaceutical cost ranges from -9% to +17% of EPO cost. In this monocentric study, real drug consumption and related actual costs of a pre-switch semester with EPO were analysed and compared to the first two post-switch semesters with DARB therapy. Furthermore, erythropoietic response was recorded and related to drug exposition levels, in order to establish a real life EPO:DARB dose conversion factor. In this experience, the conversion factor was estimated in at least 250-280:1, depending on the method adopted for the estimation. The initial dose, chosen on the basis of the recommended conversion factor, induced an excessive erythropoietic response, which was generally followed by a dose reduction and successive titration to target desired Hb levels, generating the spiraliform dose-response curve associated with delayed feed-back mechanisms.

The pharmaco-economical analysis, conducted in the perspective of the public health service, indicated that the choice of substituting DARB for EPO in the treatment of chronic kidney failure-associated anemia is univocally convenient, the former being less costly and more effective.

Keywords: chronic nephropathy-induced anemia, erythropoietins, EPO:DARB dose conversion factor
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2006; 7 (1): 45-62

INTRODUZIONE

La carenza di eritropoietina (EPO) è la causa più comune di anemia nel paziente con insufficienza renale cronica (IRC) [1,2]. La disponibilità di eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO), prodotte su scala industriale mediante tecniche di ingegneria genetica, ha rivoluzionato le modalità di trattamento dell'anemia dei pazienti con IRC, riducendo a casi eccezionali la necessità di ricorrere a trasfusioni di sangue [3,4].

La rilevanza terapeutica e l'utilità clinica della r-HuEPO per la gestione dell'anemia del paziente con IRC è risultata evidente fin dall'introduzione nella pratica clinica del primo prodotto commerciale, nel 1986 [3,5-9].

Somministrata a dosi opportune personalizzate, la r-HuEPO induce significativi incrementi dell'emoglobina (Hb), consentendo di control-

lare adeguatamente l'anemia nella maggior parte dei pazienti affetti da IRC, senza dover ricorrere a trasfusioni di sangue [10-15]. Come conseguenza si ottiene un sensibile guadagno in sopravvivenza e una significativa riduzione della morbilità e del numero di ricoveri, con miglioramento della qualità di vita correlabile al controllo della depressione, alla riduzione dell'astenia e dell'inappetenza e all'incremento delle prestazioni fisiche, delle capacità lavorative e delle attività sociali [16-27]. Inoltre il trattamento con r-HuEPO induce una parziale regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, una riduzione delle complicanze cardiovascolari, soprattutto ischemiche, e un rallentamento della progressione dell'IRC [28-42].

Attualmente sono in commercio tre differenti eritropoietine umane ricombinanti: l'epoietina- α (EPO- α) e l'epoietina- β (EPO- β)

⁽¹⁾Cattedra di Farmacologia Clinica, Università degli Studi di Torino

⁽²⁾SOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale Civile di Asti

⁽³⁾Dip Sanità Pubblica e Microbiologia, Università degli Studi di Torino

sono considerate di I generazione, mentre la darbepoetina- α (DARB) è considerata di II generazione. Tutte tre le molecole presentano la medesima sequenza di aminoacidi dell'ormone nativo, ma si differenziano per il contenuto di acido sialico. In particolare, la DARB possiede due siti di glicosilazione in più rispetto all'EPO- α e all'EPO- β e questa caratteristica strutturale consente di aumentare fino ad otto il numero di residui di acido sialico [43].

La DARB, in confronto con le r-HuEPO di I generazione, presenta una maggiore potenza e un'emivita circa 3 volte più lunga (25,3 ore vs 8,5 ore), con una clearance circa 4 volte inferiore: queste caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche della DARB consentono di allungare l'intervallo tra le dosi e di ridurre il numero delle somministrazioni [44-50].

La DARB, inoltre, grazie ad un profilo farmacocinetico più vicino a quello fisiologico, evita le repentine e intermittenti riduzioni dello stimolo eritropoietico, tipiche dei farmaci di I generazione, considerate responsabili dell'iperattivazione del processo di neocitolisi endoteliale che contribuisce all'instaurarsi dell'anemia cronica nel paziente con IRC [51,52].

L'impiego delle eritropoietine nelle anemie dei pazienti con IRC ha come obiettivo di base quello di riportare i livelli di emoglobina (Hb) a valori superiori a 11,0 g/dL. Il limite superiore di Hb non è stato definito in modo univoco ma deve essere stabilito individualmente su base clinica, considerando i rischi di complicazioni specificamente correlati a valori di ematocrito troppo elevati per questa tipologia di pazienti [53-56]. Generalmente le linee guida consigliano di non superare stabilmente valori di Hb di 12 g/dL nei pazienti con IRC che presentano manifesta comorbilità cardiovascolare. Pertanto, si può ritenere che per la maggior parte dei pazienti affetti da IRC il target terapeutico fondamentale del trattamento con eritropoietina sia quello di mantenere i livelli di Hb entro il range compreso tra 11 e 12 g/dl [57-59].

La strategia ottimale d'impiego delle eritropoietine è quella che ottiene il raggiungimento del target terapeutico individuale con la dose minima e con il minor disturbo per il paziente [13,60,61].

I primi studi clinici condotti sulla r-HuEPO hanno dimostrato che i livelli di emoglobina ed ematocrito possono essere aumentati al valore target desiderato nell'80-90% dei pazienti affetti da IRC. Analisi più recenti hanno confermato questo risultato [15,62].

L'aumento dell'emoglobina/ematocrito dipende dalla dose di farmaco somministrato [7,63].

In base ai modelli di farmacocinetica-farmacodinamica si stima che la dose minima intermittente di r-HuEPO capace di attivare l'eritropoiesi sia quella che induce concentra-

zioni midollari di eritropoietina comprese fra 200 e 600 mU/ml [64].

La dose di mantenimento presenta una variabilità interindividuale molto elevata e può oscillare di oltre 10 volte da paziente a paziente per uno stesso target di emoglobina [26,65]. Valori analoghi di variabilità interindividuale nelle dosi di mantenimento di r-HuEPO sono stati osservati anche in volontari sani [63]. Inoltre, non esistono parametri clinici o bioumorali che consentano di stabilire a priori la posologia di mantenimento necessaria.

Vista la variabilità di risposta alla terapia, di solito viene avviata una terapia con dosaggi molto bassi che vengono gradatamente aumentati fino ad ottenere la risposta desiderata [66].

Le r-HuEPO vengono somministrate per via sottocutanea o per via endovenosa. La somministrazione per via sottocutanea, rallentando l'assorbimento del farmaco, prolunga sensibilmente l'azione delle r-HuEPO di I generazione ad emivita breve, mentre non modifica la durata d'azione della DARB che già possiede un'emivita lunga. Pertanto, quando si usano la EPO- α o la EPO- β , il passaggio dalla via sottocutanea a quella endovenosa comporta una riduzione della risposta e la necessità di aumentare le dosi; quando, invece, si usa la DARB questo fenomeno non è evidente e il cambio della via di somministrazione non richiede aggiustamenti della posologia [47,65,67-70].

Numerosi studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione di DARB a dosi individualizzate consente di raggiungere l'obiettivo terapeutico e di mantenere i livelli target di emoglobina in una elevata percentuale di soggetti affetti da IRC, compresi quelli in trattamento dialitico e quelli in età pediatrica [67,69-72].

Alcuni studi controllati, inoltre, hanno dimostrato che nei pazienti dializzati il passaggio da un trattamento con EPO- α o EPO- β , ad un trattamento con DARB consente di mantenere in modo più efficiente le concentrazioni emoglobiniche entro il range desiderato. Infatti, grazie al suo peculiare profilo farmacocinetico e farmacodinamico, la DARB può essere utilizzata con successo nel paziente dializzato adottando uno schema posologico che preveda una sola somministrazione ogni 1-2 settimane, con notevoli vantaggi per il paziente e per l'organizzazione assistenziale [49,50,69,73].

Il fattore di conversione da EPO- α o EPO- β a DARB è oggetto di discussione. Sulla base del confronto tra rapporti massa/attività delle due molecole, 1 mcg di DARB corrisponderebbe a 200 IU di EPO- α o EPO- β . Tuttavia, la determinazione del fattore di conversione basato sul rapporto massa molecolare/attività biologica non tiene conto delle variabili farmacocinetiche (dose uguale, profilo ematico diverso) e farmacodinamiche (profilo ematico uguale, risposta midollare diversa) delle due molecole e ciò può comportare una stima del fattore di conversione

sensibilmente diverso da quello che si dovrebbe utilizzare nella pratica clinica [73-75].

Studi di confronto tra eritropoietine in pazienti in dialisi hanno permesso di evidenziare come nei pazienti passati da EPO- β a DARB secondo un fattore di conversione 200:1, sia stato successivamente possibile realizzare una notevole diminuzione delle dosi di DARB. Questi dati suggeriscono che, per mantenere un adeguato livello di Hb, sia sufficiente utilizzare un fattore di conversione tra EPO- β e DARB superiore al classico 200:1, indicato come standard [49,69,73].

Lo switch da EPO- β a DARB può comportare un diverso costo di trattamento dell'anemia del dializzato [61,76-78]. Tuttavia una precisa valutazione farmacoeconomica e una eventuale analisi costo-efficacia condotta sulla realtà assistenziale italiana non risultano ancora disponibili.

OBIETTIVI

Obiettivo principale di questo studio, retrospettivo e osservazionale, è attuare un'analisi farmacoeconomica dello switch da EPO- β a DARB, utilizzando i dati di un campione di pazienti dializzati afferenti ad un unico centro ospedaliero di dialisi e trattati secondo le vigenti linee guida. Confrontando costi ed efficacia dei due farmaci si intende attuare un'analisi costo-efficacia per stabilire quale dei due trattamenti sia più conveniente per il SSN italiano.

Come obiettivo secondario, lo studio si propone di verificare quale sia il fattore di conversione tra dose di EPO- β e dose di DARB che emerge dalla pratica clinica.

METODI

Campione di pazienti

L'analisi farmacoeconomica è stata attuata ricavando, con indagine retrospettiva, i dati clinici e di outcome dei pazienti afferenti al centro dialisi di un ospedale della regione Piemonte (Ospedale Civile di Asti). Le caratteristiche demografiche del campione sono riportate nella Tabella I.

Inizialmente sono stati considerati tutti i pazienti seguiti dal centro che, trattati con EPO- β (Neorecormon®) per almeno 6 mesi (24 settimane), sono stati successivamente convertiti al trattamento con DARB (Aranesp®). Si tratta complessivamente di 77 pazienti (40 maschi e 37 femmine) in dialisi da almeno un anno, sottoposti allo switch da EPO- β a DARB nel periodo luglio 2003-gennaio 2004. Abbiamo, quindi, rilevato il follow-up dei 77 pazienti per un periodo di 48 settimane dallo switch. Dopo lo switch, la maggior parte di questi pazienti (61/77 ossia il 79%, 32 M e 29 F) ha continuato il trattamento con DARB per tutto il periodo di follow-up. Sedici pazienti (20,8%), invece,

sono stati progressivamente persi nel follow-up di 48 settimane, la maggior parte perché deceduti (8/77 - 10,4%), altri perché trasferiti ad altra sede (6/77- 7,8%) e una minoranza perché sottoposta a trapianto (2/77- 2,6%). Dopo 24 settimane dallo switch erano in trattamento con DARB 70/77 pazienti (91%, 35 M e 35F).

Come scenario base dell'analisi farmacoeconomica abbiamo scelto di utilizzare i dati ricavati dal sottocampione di 61 pazienti per i quali era disponibile il follow-up a 48 settimane dopo lo switch.

La patologia di base condizionante il trattamento con eritropoietine era in tutti i pazienti, tranne tre, esclusivamente di origine renale. Tre pazienti, oltre allo stato di insufficienza renale, presentavano patologie che condizionano un elevato consumo di eritropoietine e precisamente: un mieloma multiplo, una grave infezione agli arti inferiori e un trait talassemico.

Un campione leggermente più ampio, costituito da 70 soggetti nei quali erano compresi i 61 del campione base, è stato utilizzato in via complementare per analizzare gli outcomes a 24 settimane dopo lo switch. Le caratteristiche demografiche di questo campione ampliato non erano sostanzialmente differenti da quello base. Si noti che questo gruppo contiene ovviamente quello utilizzato per l'analisi secondo lo scenario base.

Trattamento dell'anemia

I pazienti emodializzati afferenti al centro sono stati trattati, in assetto totalmente naturalistico, secondo le linee guida messe a punto dalla Società Italiana di Nefrologia (SIN). In particolare, la somministrazione di EPO- β e di DARB è stata individualizzata per tentativi al fine di mantenere in ciascun paziente i livelli di emoglobina (Hb) entro il range di 11-12g/dl, ritenuto ottimale per la gestione dei dializzati.

	Campione Totale Monocentrico		Campione con follow-up a 24 settimane		Campione con follow-up a 48 settimane	
	N = 77		N = 70		N = 61	
	40M	37F	35M	35F	32M	29F
	Età (anni)	Peso (kg)	Età (anni)	Peso (kg)	Età (anni)	Peso (kg)
Media	66,37	62,45	66,44	62,34	65,45	62,72
SD	14,72	15,94	14,12	16,39	14,36	16,72
Min	28,35	31,00	28	31	28	31
25%	57,88	49,00	58	48	57	48
Mediana	69,22	60,00	69	59	69	61
75%	76,65	73,00	76	73	75	73
Max	89,90	107,00	90	107	90	107

Tabella I
Caratteristiche demografiche del campione

Prima dello switch, la EPO-β veniva somministrata generalmente tre volte alla settimana per via endovenosa utilizzando le dosi minime necessarie a mantenere i livelli di Hb entro il predefinito range. Nel caso fossero necessarie dosi unitarie ≤ 2000 IU, la somministrazione avveniva generalmente una volta alla settimana.

La DARB è stata somministrata unicamente una volta a settimana per via endovenosa. La dose iniziale di DARB al momento dello switch è stata stimata su base individuale secondo il fattore di conversione 200:1 indicato dalla scheda tecnica. Successivamente la dose settimanale veniva aggiustata individualmente sulla base della risposta dell'emoglobina.

Le dosi sia di EPO-β sia di DARB venivano generalmente rapportate al peso corporeo del soggetto, ma la dose pro kilo e lo schema dei trattamenti, compresi i periodi

di sospensione, erano gestiti in funzione dei livelli di Hb via via riscontrati.

Se ritenuta non necessaria, perché l'anemia del paziente risultava ben compensata, la somministrazione di EPO-β o di DARB poteva essere sospesa per alcune settimane.

La somministrazione di preparati a base di ferro, usualmente solfato ferroso solubile (Ferlixit) per infusione endovenosa, avveniva secondo linee guida, considerando anche i livelli di ferritinemia.

Valutazione degli outcomes

Ai fini del presente studio, dalle cartelle cliniche dei pazienti abbiamo rilevato le quantità di EPO-β utilizzate in ciascuna somministrazione e il numero e le date delle somministrazioni effettuate durante le 24 settimane precedenti lo switch. Analogamente, abbiamo rilevato le quantità di DARB utilizzate in ciascuna somministrazione e il numero e le date delle somministrazioni effettuate durante le 24 e le 48 settimane dopo lo switch. Il numero di settimane di trattamento con una delle eritropoietine rispetto al numero totale di settimane di un dato intervallo di tempo è stato parametrizzato come "percentuale di saturazione temporale".

Inoltre, dalle cartelle cliniche di ciascun paziente abbiamo ricavato le date e i valori di Hb misurati nel periodo di tempo relativo all'intero studio (circa 18 mesi).

Abbiamo considerato i livelli di Hb come il parametro di riferimento fondamentale del risultato del trattamento dell'anemia.

Non abbiamo, invece, incluso nella nostra analisi altri outcomes clinici, generalmente considerati più importanti per una valutazione farmacoeconomica, come la sopravvivenza o la qualità della vita, assumendo che entrambi questi parametri non siano significativamente differenti in questo preciso contesto clinico a parità di compensazione dell'anemia.

Piuttosto, per facilitare il confronto dei due trattamenti prima e dopo lo switch, abbiamo ritenuto opportuno costruire due parametri surrogati basati sui valori di Hb: l'Area sotto la Curva delle concentrazioni di Hb (AUCHb) e il tempo di permanenza sopra livelli soglia di Hb (Tempo-sopra-Hb o T>Hb).

Per stimare entrambi i parametri surrogati abbiamo prima di tutto calcolato i valori giornalieri presunti di Hb, mediante l'interpolazione lineare dei valori misurati di Hb.

Il valore dell'AUCHb relativo ad un dato intervallo di tempo (es. 24 settimane prima o dopo lo switch) è stato quindi stimato dalla sommatoria dei valori giornalieri di Hb.

Il T>Hb relativo ad un dato intervallo di tempo è stato stimato come numero di giorni e come percentuale di giorni in cui il valore giornaliero di Hb era superiore ad 11 g/dl

	Prezzo Confezione		Prezzo/Dose al SSN	
	al Pubblico	al SSN	(euro/IU)	(euro/6.000 IU)
EPOIETINA-β				
1.000 IU	15,75	15,10	0,01510	90,60
2.000 IU	31,56	30,26	0,01513	90,78
3.000 IU	47,31	45,36	0,01512	90,72
4.000 IU	63,06	60,46	0,01512	90,69
5.000 IU	78,81	75,56	0,01511	90,67
6.000 IU	94,61	90,71	0,01512	90,71
10.000 IU	157,67	151,17	0,01512	90,70
20.000 IU	308,62	295,90	0,01480	88,77
30.000 IU	458,81	439,91	0,01466	87,98
DARBEPOETINA			(euro/mcg)	(euro/30 mcg)
10 mcg	35,80	34,33	3,43300	102,99
15 mcg	53,70	51,49	3,43267	102,98
20 mcg	71,59	68,64	3,43200	102,96
30 mcg	107,39	102,97	3,43233	102,97
40 mcg	143,19	137,29	3,43225	102,97
50 mcg	179,00	171,63	3,43260	102,98
60 mcg	214,80	205,95	3,43250	102,98
80 mcg	286,39	274,59	3,43238	102,97
100 mcg	357,99	343,24	3,43240	102,97
150 mcg	536,99	514,87	3,43247	102,97
300 mcg	841,70	807,02	2,69007	80,70
500 mcg	1.402,84	1.345,04	2,69008	80,70

Tabella II

Prezzo per confezione al pubblico e al SSN italiano e prezzo per unità di attività e per dose equivalente al SSN dei prodotti disponibili in Italia a base di EPO-β e di DARB (PNF 2005) [79]. Valori in euro

($T > Hb11$). Abbiamo scelto di fissare la soglia di Hb a 11 g/dl per calcolare i valori del Tempo-sopra-Hb ($T > Hb11$), perché questo valore di Hb costituisce il target minimo da raggiungere con una terapia eritropoietica per limitare i rischi di mortalità e morbilità correlati all'anemia del paziente in dialisi.

Tutti i dati di outcomes relativi al trattamento con EPO- β e con DARB sono stati aggregati per intervalli di tempo di 24 settimane.

Analisi dei costi

Nell'analisi dei costi abbiamo incluso soltanto il costo di acquisto dell'EPO- β e della DARB sostenuto dal SSN italiano per tramite del centro dialisi ospedaliero. Questa scelta è giustificata dal fatto che il costo di acquisto delle eritropoietine è di gran lunga il costo differenziale più rilevante del trattamento dell'anemia del paziente dializzato: altri costi teoricamente differenziali, come il costo dei materiali e del tempo necessario per la somministrazione del farmaco o il costo degli emocromi, sono di entità trascurabile rispetto al costo di acquisto delle eritropoietine.

Come costo di acquisto dei farmaci abbiamo assunto il prezzo praticato al SSN secondo il Prontuario Farmaceutico Nazionale 2005 [79].

La Tabella II riporta le confezioni disponibili in Italia di prodotti a base di epoietina- β e di darbepoietina, i relativi prezzi al pubblico e al SSN, nonché il prezzo per unità di attività (IU o mcg) e il prezzo per dosi equivalenti secondo il rapporto standard di conversione da EPO- β a darbepoietina (200 IU: 1mcg).

Abbiamo stimato il costo teorico di acquisto di ciascuna dose di EPO- β moltiplicando la quantità utilizzata per il costo/IU; analogamente abbiamo calcolato il costo di acquisto della DARB moltiplicando la quantità per il costo/mcg. Per ogni soggetto sono stati calcolati i costi cumulativi sostenuti dal SSN nelle 24 settimane del periodo pre-switch e nei due periodi contigui di 24 settimane dopo il passaggio a DARB.

Analisi statistica

Abbiamo prodotto un'esaustiva analisi statistica descrittiva per ogni gruppo di dati omogenei, stimando la media e la deviazione standard (SD), la mediana e i quartili inferiore e superiore. Il test di normalità è stato attuato con il metodo di Anderson-Darling. La quasi totalità dei gruppi di dati relativi ai parametri considerati non presentava una distribuzione normale. Pertanto, l'analisi statistica di significatività per confrontare la distribuzione di due gruppi di dati appaiati di un parametro entro lo stesso campione è stata attuata mediante il test non parametrico Wilcoxon Signed Ranks Test.

Software

Tutti i dati sono stati tabulati con Excel 2003. L'analisi statistica descrittiva è stata attuata in parte con Excel 2003 e in parte con Minitab 14.1. I test non parametrici di significatività Wilcoxon Signed Ranks Test sono stati effettuati mediante SPSS 14.0.

RISULTATI

Dosi e consumi di eritropoietine

La Tabella III riporta la statistica descrittiva delle dosi medie individuali settimanali, delle dosi medie individuali settimanali pro kilo e delle dosi cumulative individuali di EPO- β consumate nelle 24 settimane pre-switch, e di DARB, consumate nelle due frazioni di 24 settimane post-switch.

Le dosi medie individuali settimanali e le dosi medie individuali settimanali pro kilo sono state calcolate per ogni paziente come media aritmetica delle dosi settimanali rispetto alle 24 settimane di ciascun intervallo di tempo considerato.

Le distribuzioni dei tre parametri utilizzati per analizzare i consumi di EPO- β e di DARB non sono normali, ma presentano una spiccata asimmetria, con una lunga coda a destra dovuta ad una piccola minoranza di soggetti ha dovuto essere trattato con dosi di EPO- β o di DARB molto superiori a quelle usuali.

Le Figure 1, 2 e 3 illustrano l'asimmetria delle distribuzioni delle dosi cumulative individuali rispettivamente di EPO- β , somministrate nelle 24 settimane pre-switch, e di DARB, somministrate nel primo semestre (settimane 1-24) e nel secondo semestre (settimane 25-48) dopo lo switch.

L'analisi statistica non parametrica di Wilcoxon per dati appaiati ha dimostrato che le differenze tra dosi di DARB consumate nel primo semestre e quelle consumate nel secondo semestre dopo lo switch non sono significative (Tabella III).

Le dosi settimanali di EPO- β e di DARB sono state aggiustate empiricamente nel singolo paziente nel tentativo di mantenere i livelli di Hb entro il range raccomandato dalle linee guida ($11 \text{ g/dl} < Hb < 13 \text{ g/dl}$).

La somministrazione di EPO- β o di DARB è stata talvolta sospesa, a giudizio del medico, perché ritenuta non necessaria per mantenere i livelli di Hb sopra la soglia di 11 g/dl o perché i livelli di Hb erano troppo elevati.

Durante le 24 settimane pre-switch la somministrazione di EPO- β è stata attuata ininterrottamente nell'87% (53/61) dei pazienti ed è stata sospesa per qualche settimana nel rimanente 13%: nessun paziente ha potuto sospendere il trattamento per un periodo troppo prolungato e mediamente la somministrazione di EPO- β è stata attuata nel 95% delle 24 settimane.

	EPO-β			DARB					
	Dose media individuale settimanale* (IU)	Dose media individuale settimanale pro kilo (IU/kg)	Dose cumulativa individuale (IU/24 sett)	Dose media individuale settimanale* (mcg)		Dose media individuale settimanale pro kilo (mcg/kg)		Dose cumulativa individuale (mcg/24 sett)	
				Sett 1-24	Sett 25-48	Sett 1-24	Sett 25-48	Sett 1-24	Sett 25-48
N	61	61	61	61	61	61	61	61	61
Media	8.387,30	138,27	201.295,08	29,05	30,20	0,48	0,51	697,30	724,84
DS	7.206,26	110,01	172.950,22	38,05	32,20	0,56	0,49	913,15	772,78
Min	1.333	22,22	32.000	2	0	0,02	0	40	0
25° percentile	3.917	65,15	94.000	12	14	0,20	0,23	280	335
MEDIANA	6.833	109,85	164.000	23	22	0,35	0,38	540	530
75° percentile	10.833	170,45	260.000	30	39	0,54	0,69	710	930
Max	50.000	704,23	1.200.000	283	219	3,99	3,08	6.800	5.250
Wilcoxon Signed Ranks Test				N.S.		N.S.		N.S.	

Tabella III

Statistica dei consumi di EPO-β nelle 24 settimane pre-switch e di DARB nei due semestri post-switch

* Dose media settimanale di farmaco stimata per ogni paziente, riferita al periodo di 24 settimane di osservazione

Il passaggio alla DARB ha comportato la possibilità o la necessità di sospendere il trattamento in un numero più elevato di pazienti. Durante le prime 24 settimane dopo lo switch il trattamento con DARB è continuato ininterrottamente soltanto nel 39% (24/61) dei pazienti,

ma nessun paziente ha sospeso il trattamento per l'intero semestre e mediamente la somministrazione di DARB è stata attuata nell'81% delle settimane. Nel secondo semestre dopo lo switch il trattamento con DARB è stato ininterrotto nel 49% (30/61) dei pazienti, ma 3 pazienti (5%)

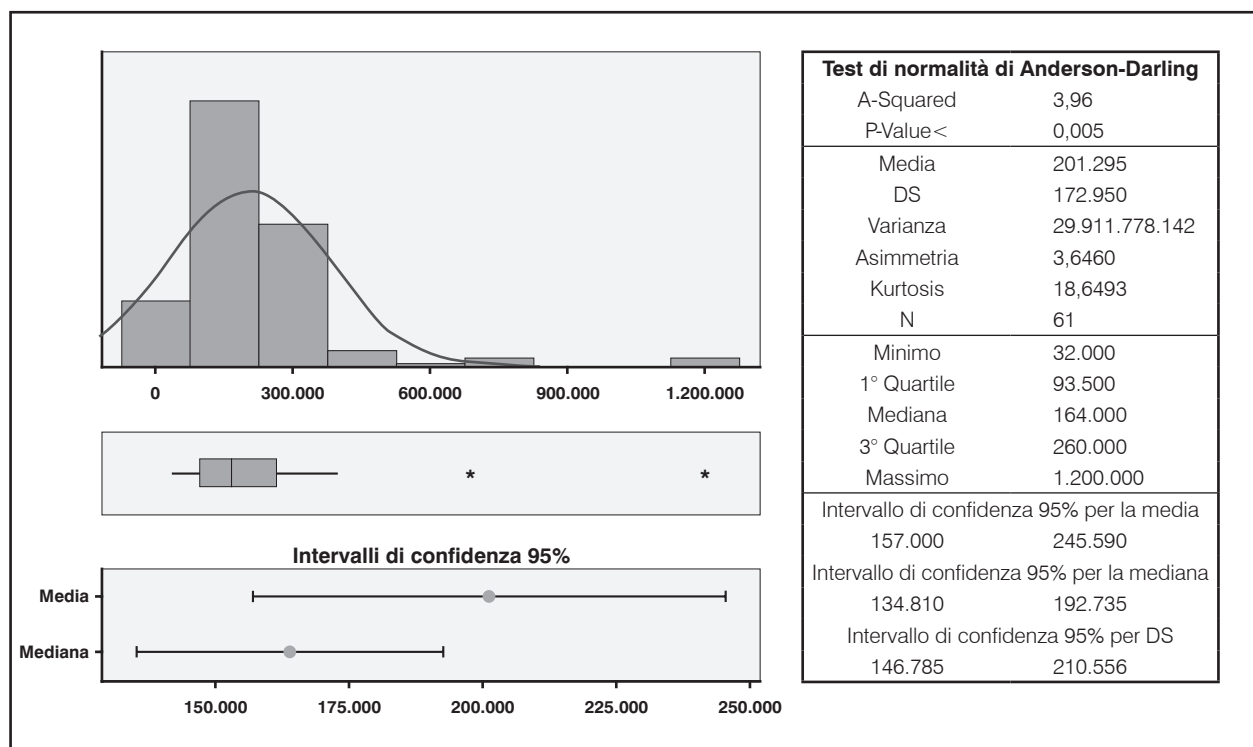


Figura 1

Distribuzione delle dosi cumulative di EPO (IU) somministrate ai pazienti nelle 24 settimane precedenti lo switch a DARB

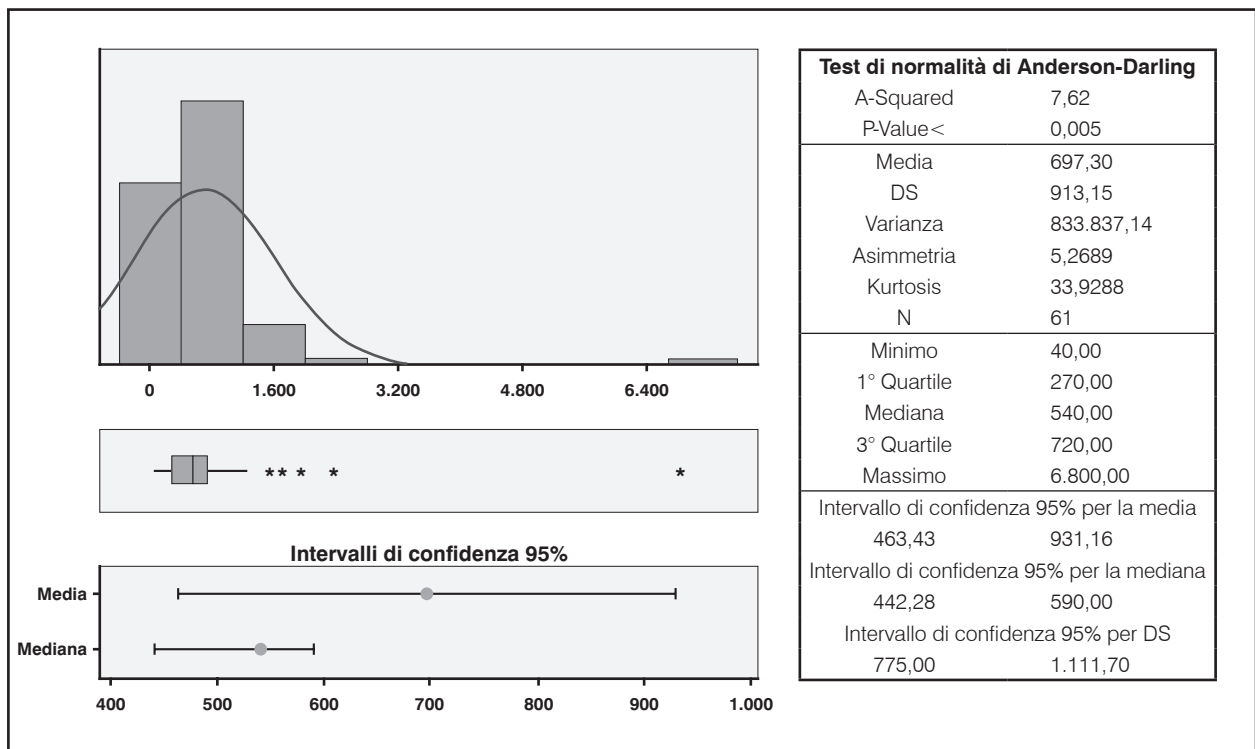


Figura 2
Distribuzione delle dosi cumulative di DARB (mcg) somministrate ai pazienti nelle prime 24 settimane successive allo switch da EPO

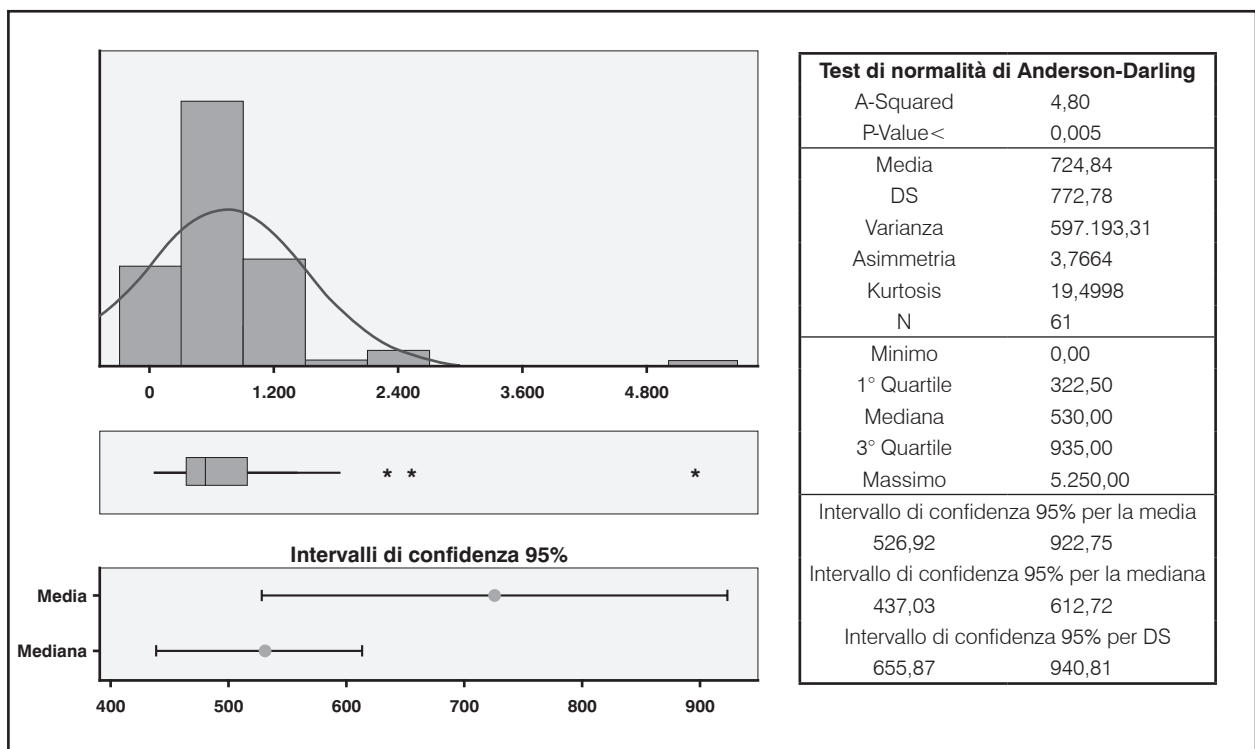


Figura 3
Distribuzione delle dosi cumulative di DARB (mcg) somministrate ai pazienti nel secondo semestre (settimane 25-48) successivo allo switch da EPO

hanno potuto sospendere il farmaco per tutto il semestre: mediamente la somministrazione di DARB è stata attuata nell'82% delle settimane.

La "percentuale di saturazione temporale" è stata significativamente superiore durante il periodo di trattamento con EPO-β rispetto ad

entrambi i semestri del trattamento con DARB (Wilcoxon Signed Ranks Test <0,001), ma non statisticamente differente nei due successivi semestri di trattamento con DARB.

La Figura 4 riassume l'andamento delle mediane (25°-75° percentile) delle dosi indivi-

duali di EPO- β somministrate in ognuna delle 24 settimane pre-switch e di DARB somministrate in ognuna delle 48 settimane post-switch nel campione base di 61 soggetti. Inoltre sono riportate le analoghe mediane delle dosi di EPO- β e di DARB stimate nel campione ampliato di 70 soggetti, limitatamente al primo semestre dopo lo switch.

La Figura 4 evidenzia come la mediana delle dosi individuali di EPO- β si mantenga praticamente costante, salvo sporadiche oscillazioni, nelle 24 settimane prima dello switch attestandosi attorno alle 6.000 IU. Dopo lo switch, la mediana delle dosi di DARB si mantiene costante per 8 settimane al valore di 30 mcg, per poi diminuire nelle successive 5 settimane fino a 10 mcg e oscillare tra i 10 e 15 mcg per altre 10 settimane. Infine la mediana delle dosi di DARB risale stabilmente a 20 mcg, mostrando una netta tendenza a ridurre il periodo e l'entità delle oscillazioni.

Le mediane e i relativi quartili inferiore e superiore stimati sul campione ampliato di 70 soggetti sono praticamente sovrapponibili a quelli stimati sul campione base di 61 soggetti.

L'andamento delle medie (+ SD) delle dosi settimanali di EPO- β e di DARB è simile a quello evidenziato con le mediane (Figura 5). A causa della distribuzione asimmetrica delle dosi individuali, le medie delle dosi settimanali assumono valori superiori a quelle delle rispettive mediane e le oscillazioni appaiono più smorzate.

Complessivamente, le Figure 4 e 5 evidenziano una elevata variabilità interindividuale delle dosi settimanali di EPO- β e di DARB e

una elevata variabilità del processo di aggiustamento individuale delle posologie.

La dispersione attorno alla media delle dosi di DARB nelle prime due settimane dopo lo switch è inferiore a quella registrata nelle settimane successive.

Risultati del trattamento eritropoietico

La Figura 6 rappresenta l'andamento delle medie (\pm SD) delle concentrazioni settimanali di Hb registrate nel campione base di 61 pazienti e nel campione ampliato di 70 pazienti (limitatamente alle prime 24 settimane dopo lo switch). Le concentrazioni settimanali di Hb stimate per ciascun paziente sono la media aritmetica dei valori giornalieri di Hb della settimana ottenuti per interpolazione dai valori misurati.

Complessivamente, le medie delle concentrazioni settimanali di Hb evidenziano una tendenza alla oscillazione, meno rilevante nel periodo di trattamento con EPO- β con variazioni contenute entro il range 11-12 g/dl, più marcata nel primo semestre di trattamento con DARB con variazioni che talvolta superano il range raccomandato compreso tra 11g/dl e 13 g/dl, ma con tendenza allo smorzamento dell'oscillazione nel secondo semestre dopo lo switch.

Subito dopo l'inizio del trattamento con DARB la media delle concentrazioni settimanali di Hb assume una netta tendenza al rialzo, raggiungendo in 8 settimane il valore di 12,2 (\pm 1,3) g/dl. Successivamente, in 12 settimane i valori medi di Hb diminuiscono progressivamente fino a 11,6 (\pm 1,3) g/dl, e quindi in altre 5 settimane si riducono a 10,8 (\pm 1,2) g/dl, per poi risalire ancora gradatamente in circa 20 settimane a 11,8 (\pm 1,4) g/dl.

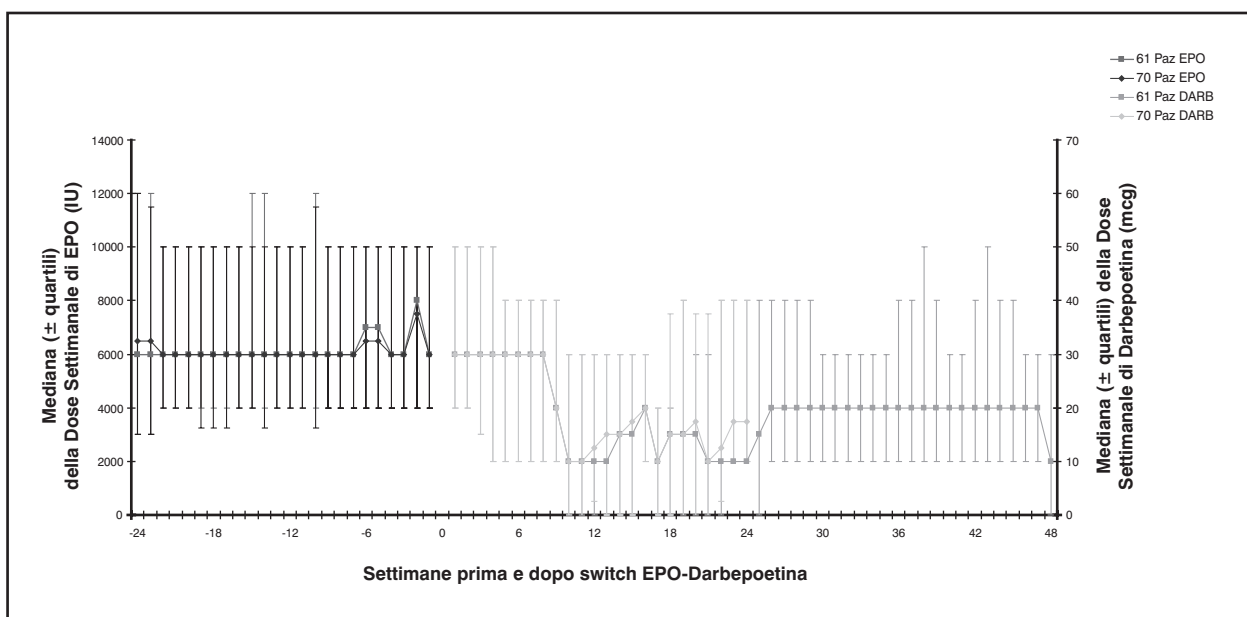


Figura 4

Trend delle mediane (25° - 75° percentile) delle dosi settimanali di EPO- β e di DARB somministrate al campione base di 61 pazienti e al campione ampliato di 70 pazienti, limitatamente a 24 settimane dopo lo switch. Il numero della settimana pre e post-switch di ciascun paziente è sincronizzato sulla settimana dello switch (settimana zero)

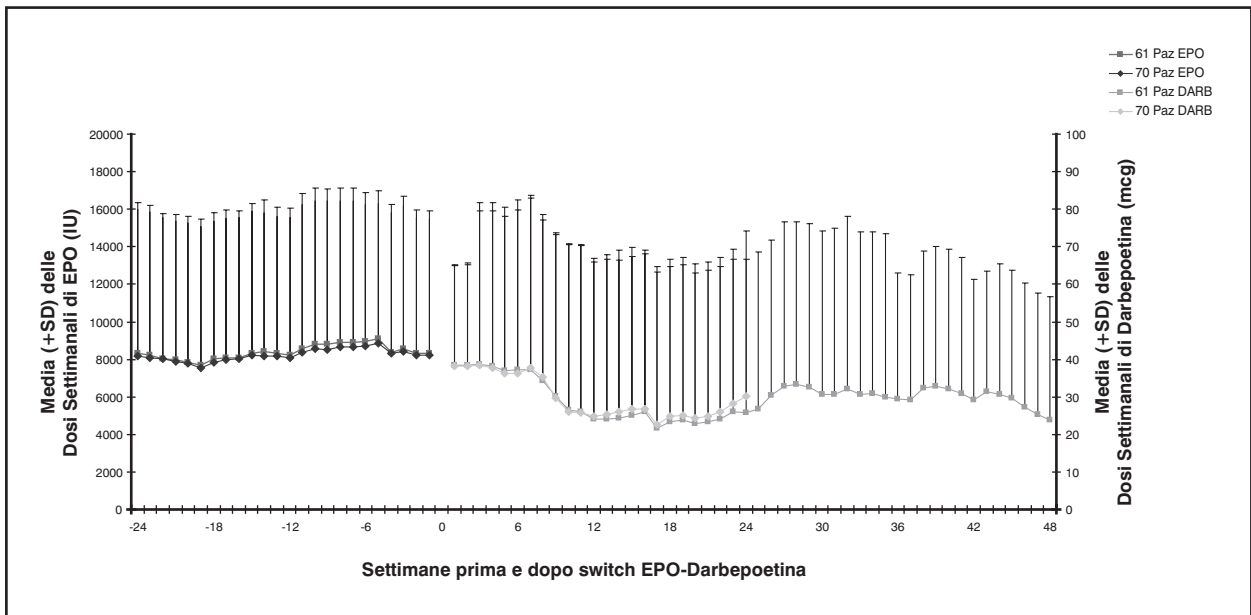


Figura 5

Trend delle medie (+SD) delle dosi settimanali di EPO- β e di DARB somministrate al campione base di 61 pazienti e al campione ampliato di 70 pazienti, limitatamente a 24 settimane dopo lo switch. Il numero della settimana pre e post-switch di ciascun paziente è sincronizzato sulla settimana dello switch (settimana zero)

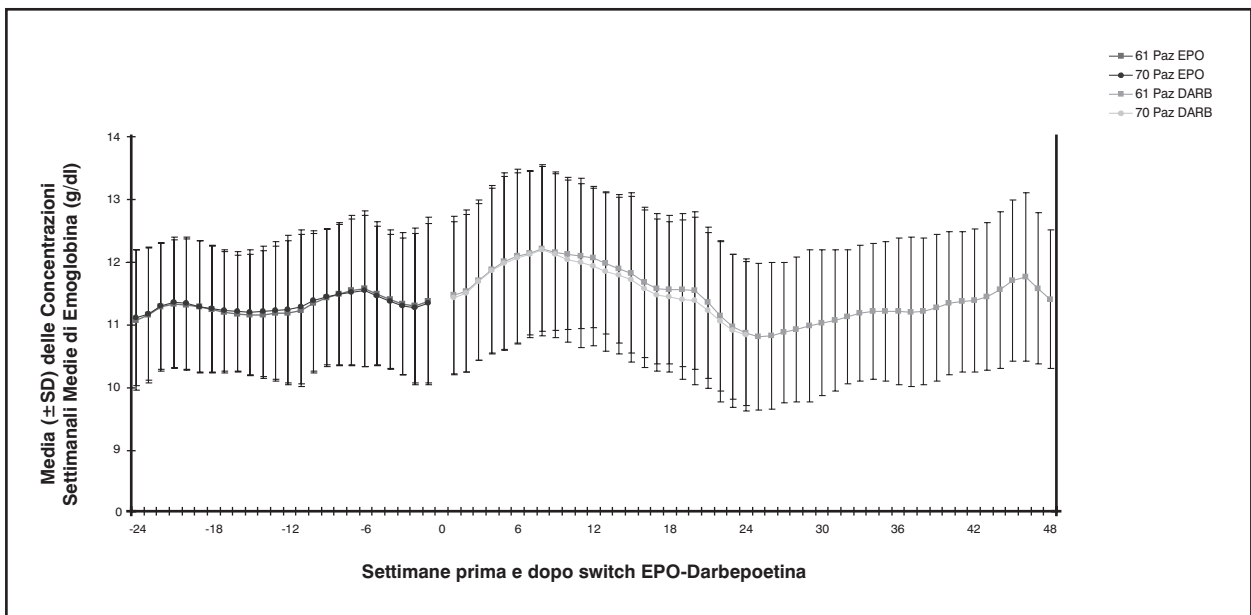


Figura 6

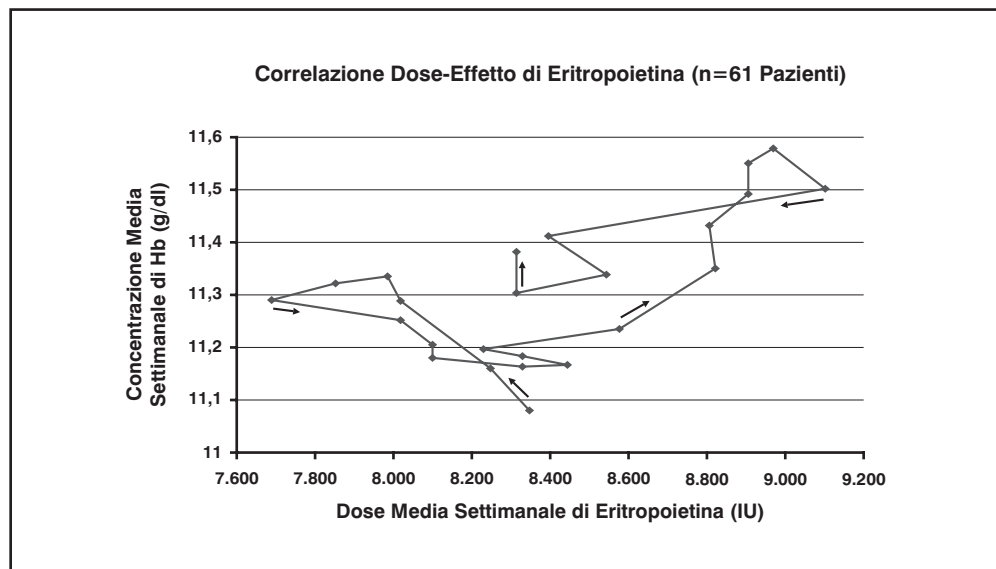
Trend delle medie (\pm SD) delle concentrazioni settimanali medie di Hb registrate nel campione base di 61 pazienti e nel campione ampliato di 70 pazienti, limitatamente alle 24 settimane post-switch. Il numero della settimana pre e post-switch di ciascun paziente è sincronizzato sulla settimana dello switch (settimana zero)

Il confronto visivo dei grafici delle Figure 5 e 6 evidenzia una chiara, seppur approssimativa, analogia negli andamenti delle medie delle dosi settimanali di EPO- β e DARB e negli andamenti delle medie delle concentrazioni di Hb. Nelle 24 settimane pre-switch il trend delle dosi di EPO- β e delle concentrazioni di Hb erano praticamente sovrapponibili. Dopo lo switch, effettuato sulla base del rapporto di dosi 200 IU:1 mcg, secondo le indicazioni della scheda tecnica, il mantenimento delle dosi iniziali di DARB

ha comportato un aumento della stimolazione eritroide, rispetto alle fasi precedenti, e l'innalzamento delle concentrazioni di Hb. Sulla base delle informazioni ottenute dalla misura seriatà dell'emoglobina, il medico ha quindi reagito, riducendo le dosi di DARB. Ciò ha comportato una riduzione graduale delle concentrazioni di Hb, manifestatasi con una certa isteresi. Successivamente, ad una eccessiva riduzione dell'emoglobina il medico ha reagito ancora, aumentando le dosi di DARB e innescando di

Figura 7

Correlazione dose-effetto dell'EPO- β sulla concentrazione di emoglobina. La direzione delle frecce indica la sequenza temporale delle rilevazioni sincrone della media delle dosi di EPO e della media delle concentrazioni settimanali di Hb



fatto un fenomeno oscillatorio sia delle dosi di DARB sia delle concentrazioni di Hb.

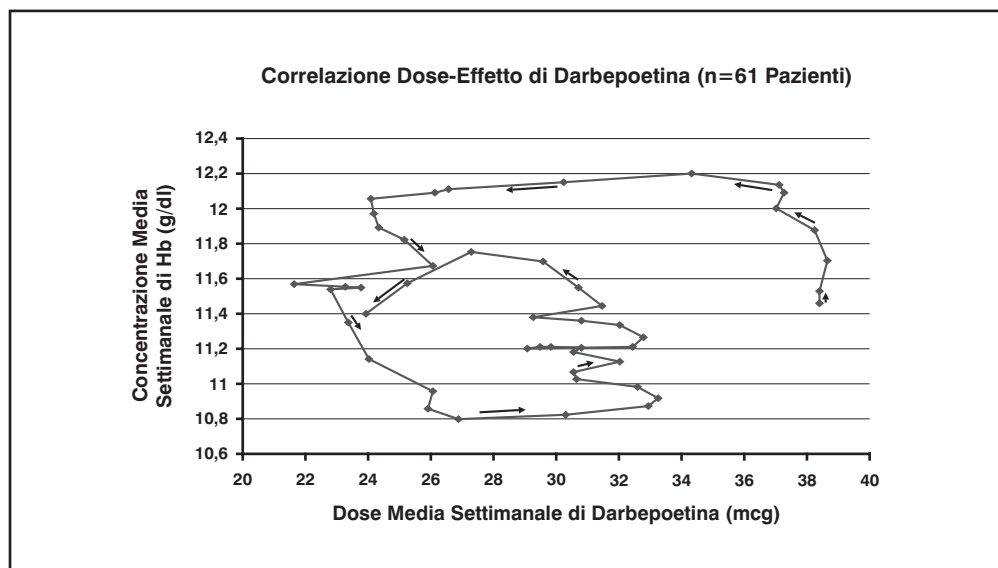
Le Figure 7 e 8 rappresentano bene la complessità delle relazioni tra dosi, rispettivamente di EPO- β e di DARB, e concentrazioni di Hb, nel loro svolgersi temporale. In entrambi i casi, l'insieme dei punti che rappresentano l'accoppiata dose-effetto rilevata in ognuna delle settimane di trattamento, non assumono la classica forma sigmoide, ma si disperdono nel piano cartesiano in modo apparentemente disordinato. Tuttavia, unendo i punti secondo la sequenza temporale delle settimane, emerge una figura geometrica complessa con andamento tendenzialmente spiraliforme in senso anti-orario, più evidente con la DARB e meno con l'EPO- β . In particolare, mentre la curva relativa all'EPO- β , pur mantenendo l'andamento spiraliforme antiorario, tende ad intrecciarsi e ad appiattirsi su se stessa, la curva relativa alla DARB nel primo tratto è chiaramente spiraliforme e nella

parte finale tende a chiudersi quasi a formare un cerchio. Questo tipo di correlazione dose-effetto può essere interpretata in vario modo: una delle spiegazioni più accreditate consiste nel considerare il loop anti-orario come risultato di una isteresi o ritardo della risposta rispetto allo stimolo. Nel caso in esame, tuttavia, la spiegazione delle morfologie delle correlazioni dose-effetto evidenziate nelle Figure 7 e 8 è necessariamente più complicata e dipende verosimilmente da diversi fattori, tra i quali, oltre al ritardo tra stimolo e risposta, occorre considerare la funzione di feed-back introdotta dalla strategia di aggiustamento della posologia.

Per indicare in modo sintetico e semplice l'effetto complessivo delle eritropoietine sui livelli di Hb abbiamo utilizzato due parametri surrogati ricavati dalle curve di Hb dei singoli pazienti nei singoli intervalli di tempo considerati: l'AUCHb e il Tempo-sopra-Hb11g/dl ($T > Hb11$).

Figura 8

Correlazione dose-effetto della DARB sulla concentrazione di emoglobina. La direzione delle frecce indica la sequenza temporale delle rilevazioni sincrone della media delle dosi di DARB e della media delle concentrazioni settimanali di Hb



La Tabella IV riporta la statistica descrittiva, e i test di significatività statistica per dati appaiati, dei valori individuali di AUCHb, stimati sommando i valori giornalieri misurati e/o interpolati di Hb per il numero di giorni relativi alle 24 settimane pre-switch e alle 2 frazioni di 24 settimane post-switch.

Nelle 24 settimane pre-switch la mediana (25% e 75% percentile) delle AUCHb è stata di 1794,71 (1733,47 – 1851,84) g/dl·gg.

La mediana (25% e 75% percentile) delle AUCHb relativa al primo semestre dopo lo switch è stata di 1994,26 (1.911,43 – 2069,38) g/dl·gg, mentre quella relativa al secondo semestre è stata di 1870,63 (1813,69 – 1922,10) g/dl·gg. Le differenze tra la mediana delle AUCHb del semestre pre-switch e le mediane delle AUCHb del primo e del secondo semestre dopo lo switch sono risultate statisticamente significative ($P < 0,001$). Anche la mediana delle AUCHb relative al primo semestre di DARB è risultata significativamente superiore alla mediana del secondo semestre.

Il secondo parametro surrogato, utilizzato per quantificare in modo sintetico l'effetto complessivo delle eritropoietine, è stato il Tempo-sopra-Hb11g/dl (T>Hb11), espresso come percentuale di tempo, rispetto al totale dell'intervallo considerato, in cui la concentrazione di Hb è risultata superiore alla soglia prefissata di 11 g/dl. Per ogni paziente si è stimato il T>Hb11 durante le 24 settimane pre-switch, le prime 24 settimane post-switch e le successive 24 settimane del secondo semestre post-switch.

La Tabella V riporta la statistica descrittiva, e i test di significatività statistica per dati appaiati, dei valori individuali di T>Hb11, stimati per l'intervallo delle 24 settimane pre-switch e delle 2 frazioni di 24 settimane post-switch.

Nel 50% dei pazienti (mediana) le concentrazioni di Hb permangono al di sopra della soglia di 11 g/dl per il 67,86% del tempo di trattamento con EPO- β : la variabilità interindividuale del parametro è molto ampia, oscilla dallo zero al 100% (25% e 75% percentili = 44,05% - 82,74%).

Nel primo semestre dopo lo switch la mediana dei T>Hb11 è di 72,62% e la variabilità interindividuale si mantiene molto elevata, con escursioni dallo zero al 100% (25% e 75% percentili = 59,93% - 88,69%). Nel secondo semestre dopo lo switch, la mediana dei T>Hb11 si riduce a 54,76%, mantenendo una variabilità interindividuale molto estesa (25% e 75% percentili = 40,48% - 73,21%).

Le distribuzioni dei T>Hb11 relativi ai due semestri post-switch sono equivalenti e la differenza tra le medie non è statisticamente significativa. Rispetto al periodo di trattamento con EPO- β , i valori del parametro T>Hb11 subiscono un incremento statisticamente significativo durante il primo semestre dopo lo switch a DARB ($P=0,016$), ma ritornano a valori non significativamente differenti durante il secondo

	AUCHb (g/dl · gg)		
	EPO- β 1-24 sett	DARB 1-24 sett	DARB 25-48 sett
N	61	61	61
Media	1.785,88	1.987,75	1.883,11
SD	110,32	132,34	127,01
Min	1.410,44	1.627,11	1.561,86
25% Percentile	1.733,47	1.911,43	1.813,69
Mediana	1.794,71	1.994,26	1.870,63
75% Percentile	1.851,84	2.069,38	1.922,10
Max	2.059,10	2.238,47	2.432,99
Wilcoxon Signed Ranks Test	P < 0,001		P < 0,001
		P < 0,001	

Tabella IV

Statistica descrittiva del parametro surrogato AUCHb, stimato per ciascun paziente in relazione alle frazioni di tempo di 24 settimane pre- e post-switch da EPO- β a DARB

semestre ($P=0,163$). La differenza tra i valori di T>Hb11 nei due successivi semestri di trattamento con DARB è altamente significativa ($P=0,001$).

Fattore di conversione tra dose di EPO e dose di DARB

La dose iniziale di DARB è stata scelta individualmente sulla base del fattore di conversione 200 IU:1 mcg rispetto all'ultima dose di EPO- β utilizzata. Questa strategia, nel campione esaminato, ha comportato un sensibile incremento dei livelli di Hb, facendo in alcuni casi superare la soglia dei 13 g/dl. Come risposta di adattamento il medico ha quindi aggiustato

	T>Hb11 (%)		
	EPO- β 1-24 sett	DARB 1-24 sett	DARB 25-48 sett
N	61	61	61
Media	61,73	70,85	56,77
SD	28,19	25,06	23,76
Min	0	0	0
25% Percentile	44,05	58,93	40,48
Mediana	67,86	72,62	54,76
75% Percentile	82,74	88,69	73,21
Max	100,00	100,00	100,00
Wilcoxon Signed Ranks Test	P = 0,016		P = 0,001
		P = 0,163	

Tabella V

Statistica descrittiva del parametro surrogato T>Hb11, stimato per ciascun paziente in relazione alle frazioni di tempo di 24 settimane pre- e post-switch da EPO- β a DARB

la dose di DARB tendenzialmente al ribasso rispetto alla scelta iniziale, seguendo comunque l'andamento dei livelli di Hb.

La Figura 9 riporta il trend di variazione del rapporto iniziale tra ultima dose mediana di EPO-β e dosi mediane di DARB nelle settimane successive allo switch da EPO-β. In questa esperienza clinica, condotta in assetto naturalistico, il rapporto iniziale tra ultima dose mediana di EPO e prima dose mediana di DARB è stato di 200:1. Dopo alcune settimane di stabilità, il valore iniziale di tale rapporto ha subito un progressivo aumento, raggiungendo il valore massimo di 600:1 nella 10^a settimana dopo lo switch. In pratica questo aumento notevole del rapporto di conversione è dovuto alla diminuzione della dose mediana settimanale di DARB da 30mcg a 10mcg. Nelle 14 settimane successive il rapporto tra dosi mediane ha subito profonde oscillazioni, ma nel secondo semestre dopo lo switch si è stabilizzato attorno a 300:1.

Il trend del rapporto tra ultima dose media settimanale di EPO-β e dosi medie di DARB nelle settimane successive allo switch è simile a quello osservato con il rapporto tra mediane. In questo caso il rapporto di conversione iniziale è stato stimato mediamente in 216:1, raggiungendo un picco massimo di 285:1 alla 45^a settimana di trattamento con DARB.

Nel tentativo di eliminare o ridurre l'influenza delle oscillazioni dovute agli aggiustamenti delle posologie, abbiamo stimato il fattore di conversione mediante il rapporto tra dosi cumulative individuali di EPO-β nelle 24 settimane precedenti lo switch e dosi cumulative di DARB nel primo o nel secondo semestre (settimane 1-24 e 25-48) dopo lo switch.

La Figura 10 riporta le correlazioni tra dose cumulativa individuale di EPO-β nelle 24 settimane pre-switch e dosi cumulative individuali di DARB nei due successivi periodi di 24 settimane ciascuno, dopo lo switch. Entrambe le correlazioni possono essere considerate rettilinee

con un fattore di proporzionalità (pendenza) di 0,004 quando la dose cumulativa di EPO-β viene correlata alla dose cumulativa di DARB del primo semestre, e di 0,0036 quando viene correlata alla dose cumulativa di DARB del secondo semestre. Tali fattori di proporzionalità corrispondono ad un rapporto di conversione tra dose di EPO e dose di DARB rispettivamente di 250:1 e di 278:1.

Questi valori del fattore di conversione possono essere ulteriormente corretti tenendo conto dei differenti risultati ottenuti sui livelli di Hb. Le medie delle AUCHb relative al primo e al secondo semestre del trattamento con DARB sono risultate significativamente aumentate rispetto alla media delle AUCHb riscontrate nel semestre pre-switch del trattamento con EPO-β: gli incrementi rispetto al semestre pre-switch, sono stati mediamente dell'11,3% nel primo semestre post-switch e del 5,4% nel secondo semestre.

In linea teorica, una stima più rigorosa del rapporto di conversione può essere derivata dal confronto delle correlazioni dose-effetto dei due farmaci. Nel caso specifico, tuttavia, tali correlazioni dose-effetto sono complesse e non consentono di ottenere una stima puntuale della dose di ciascun farmaco che correla con un dato livello di Hb (vedi Figure 7 e 8). Inoltre, può risultare arbitraria e non fondata la scelta del livello di effetto (livello di Hb) non essendo stimabile un effetto medio o mediano, né un effetto minimo e massimo della correlazione.

Osservando comparativamente i grafici delle Figure 7 e 8, sembra ragionevole assumere il valore di 11,4 g/dl o di 11,5 g/dl di Hb per confrontare le dosi di EPO e di DARB. Nella prima ipotesi, 11,4 g/dl di Hb sono correlati a dosi settimanali di EPO-β comprese tra 8.400 e 8.800 IU, e a dosi settimanali di DARB comprese tra 23 e 32 mcg. Pertanto, la stima del fattore di conversione potrebbe variare da un minimo di 265:1 ad un massimo di 383:1.

Nella seconda ipotesi, 11,5 g/dl di Hb sono correlati a dosi settimanali di EPO-β comprese tra 8.900 e 9.100 IU, a dosi settimanali di DARB comprese tra 22 e 31 mcg. In questo caso il fattore di conversione potrebbe oscillare da un minimo di 287:1 ad un massimo di 413:1.

Analisi dei costi e analisi costo-efficacia

L'analisi dei costi sostenuti dal centro ospedaliero di dialisi per l'acquisto di EPO e di DARB è riportata nella Tabella VI.

Il fabbisogno di EPO-β nelle 24 settimane pre-switch ha comportato un costo mediano (25% e 75% percentile) di acquisto per paziente di 2.479,19 (1.407,40 – 3.930,42) euro.

Il fabbisogno di DARB nelle prime 24 settimane post-switch ha comportato un costo mediano (25% e 75% percentile) di acquisto per paziente di 1.853,53 (961,09 – 2.437,05)

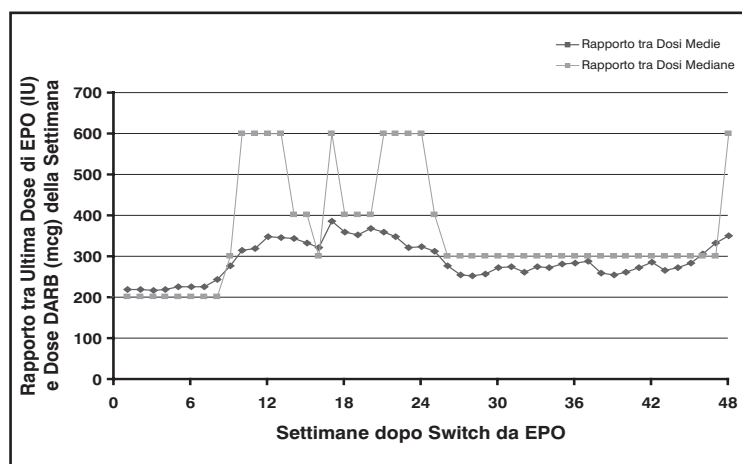


Figura 9
Trend dei rapporti tra ultima dose mediana (o media) di EPO-β e dosi mediane (o medie) di DARB nelle settimane successive allo switch

euro. Nel secondo semestre dopo lo switch, il costo medio per l'acquisto di DARB è stato di 1.819,21 (1.149,88 – 3.192,19) euro. Netamente significative sono risultate le differenze tra il costo medio di acquisto di EPO-β nel semestre pre-switch e il costo medio di acquisto di DARB in ciascuno dei due semestri post-switch. Le differenze tra i costi di acquisto di DARB nei due semestri non sono risultate statisticamente significative.

Il costo/paziente medio per l'acquisto di DARB necessaria per un semestre (24 settimane) è risultato sempre significativamente inferiore al costo/paziente medio per l'acquisto di EPO necessaria per un semestre. Contemporaneamente l'effetto eritropoietico della DARB, espresso come valori giornalieri di Hb integrati nell'arco di 24 settimane (AUCHb) è risultato significativamente superiore all'effetto eritropoietico dell'EPO integrato per un medesimo intervallo di tempo. Secondo questa esperienza clinica, pertanto, la DARB alle dosi utilizzate, appare dominante sull'EPO perché meno costosa e più efficace.

Quando si valuti l'effetto eritropoietico con il parametro T>Hb11, l'efficacia dell'EPO-β durante le 24 settimane pre-switch risulta inferiore a quella della DARB del primo semestre dopo lo switch, ma non statisticamente differente da quella della DARB del secondo semestre. Pertanto, anche in base al parametro T>Hb11 dobbiamo concludere che la DARB appare dominante sull'EPO-β in quanto costa meno, essendo più efficace o ugualmente efficace alle dosi utilizzate.

DISCUSSIONE

La DARB è stata introdotta da pochi anni nell'armamentario terapeutico italiano come farmaco indicato, tra l'altro, per il trattamento dell'anemia secondaria ad IRC. Le caratteristiche farmacologiche e farmacodinamiche migliorative della DARB, in particolare la lunga emivita e l'indipendenza della correlazione dose-effetto dalla via di somministrazione sottocutanea o endovenosa, ne facilitano l'impiego clinico, essendo sufficiente somministrare una dose ogni una o due settimane utilizzando indifferentemente la via sottocutanea o la via endovenosa senza dover riaggiustare la posologia [45, 46, 48, 49, 67, 69, 70, 72, 80-82]. In virtù di questi vantaggi diversi centri di dialisi hanno progressivamente sostituito la somministrazione bi-trisettimanale di EPO con quella settimanale di DARB o la somministrazione settimanale di EPO con quella quindicinale di DARB, attuando lo switch secondo il fattore di conversione posologico di 200:1 indicato dalla scheda tecnica di registrazione [50,73].

In Italia l'acquisto di una dose di DARB, ai prezzi del Prontuario Farmaceutico Nazionale 2005, costa al SSN dal 9% in meno al 17% in

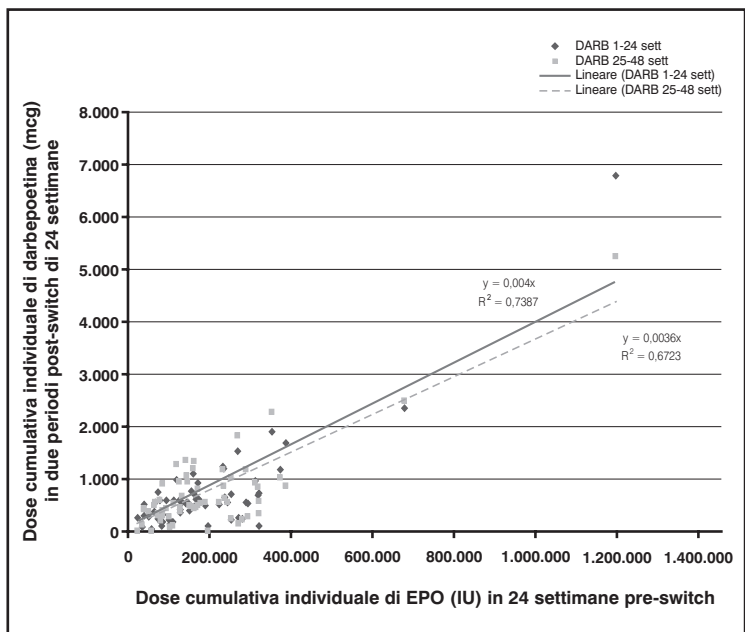


Figura 10
Correlazioni tra dose cumulativa individuale di EPO-β nelle 24 settimane pre-switch e dosi cumulative individuali di DARB nei due successivi periodi post-switch di 24 settimane

più di una dose equivalente di EPO (fissato il rapporto di conversione posologico a 200:1) [79]. Tale variabilità dipende dalla scelta delle confezioni di EPO e di DARB: le confezioni di DARB a dosaggio elevato di 300 e 500 mcg, usate raramente, costano il 9% in meno, mentre quelle a dosaggio di 10-150 mcg, normalmente usate, costano dal 13 al 17% in più rispetto alla dose equivalente di EPO. Nell'uso effettivo, tuttavia, il rapporto di conversione posologico iniziale non viene mantenuto e le dosi di DARB vengono spesso ridotte. Inoltre, la riduzione del

	Costo Acquisto per il SSN (2005)		
	EPO-β 1-24 sett	DARB 1-24 sett	DARB 25-48 sett
N	61	61	61
Media	3.023,97	2.313,12	2.447,81
SD	2.544,91	2.606,99	2.421,98
Min	483,74	137,30	0
25% Percentile	1.407,40	961,09	1.149,88
Mediana	2.479,19	1.853,53	1.819,21
75% Percentile	3.930,42	2.437,05	3.192,19
Max	17.596,40	18.440,93	15.570,53
Wilcoxon Signed Ranks Test	P < 0,001		P = 0,356
			P = 0,008

Tabella VI
Statistica descrittiva dei costi sostenuti dal SSN italiano per l'acquisto di EPO-β, consumata da ciascun paziente dializzato nelle 24 settimane pre-switch, e di DARB, consumata nei due semestri post-switch. Valori in euro

numero complessivo di somministrazioni, resa possibile, a parità di risultati, dall'utilizzo di DARB ad intervalli prolungati, può comportare qualche risparmio sul costo dei materiali necessari per la somministrazione e soprattutto sul tempo dedicato dal personale sanitario per effettuare i trattamenti.

Non è, dunque, definito se l'impiego della DARB, in sostituzione dell'EPO, rappresenti un aggravio di spesa oppure un risparmio per il SSN italiano che ha in carico i pazienti dializzati.

Al fine di chiarire questo problema, nel presente lavoro abbiamo confrontato i consumi reali, e i relativi costi effettivi, di un semestre (24 settimane) di trattamento pre-switch con EPO- β (Neorecormon®) con quelli del primo e del secondo semestre del trattamento post-switch con DARB (Aranesp®). Inoltre, abbiamo correlato i consumi con gli effetti eritropoietici, valutati mediante la misura seriata dei livelli di Hb e la stima dei parametri AUCHb e T>Hb11.

I dati di consumo e di outcome sono stati ricavati retrospettivamente da un campione di 61 pazienti affetti da IRC, afferenti ad un unico centro di emodialisi del Piemonte (Ospedale Civile di Asti) e trattati secondo le linee guida SIN. Il campione, per il ridotto numero di pazienti e per la loro afferenza ad un unico centro, non pretende di essere fedelmente rappresentativo dell'intera popolazione di pazienti dializzati italiani. Tuttavia, possiamo affermare che si tratta di un campione che include tutte le più comuni problematiche cliniche correlate all'anemia da IRC e alla sua gestione con eritropoietine secondo gli abituali canoni terapeutici attualmente adottati dai nefrologi italiani [58,59].

I dati di consumo, da soli o rapportati ai livelli di Hb, indicano che il fabbisogno di DARB diminuisce nelle settimane successive alla conversione, assestandosi, pur con ampie oscillazioni, attorno ad un rapporto di conversione posologico di 250-280:1, sensibilmente più elevato dell'iniziale rapporto teorico 200:1. Siamo giunti a tale risultato sia stimando il rapporto tra la dose di EPO- β dell'ultima settimana prima dello switch e le dosi di DARB consumate nelle successive settimane, sia stimando il rapporto tra la dose cumulativa di EPO- β consumata da ciascun paziente nel semestre precedente lo switch e le dosi cumulative di DARB consumate nel primo o nel secondo semestre dopo lo switch.

La stima del fattore di conversione attuata con il confronto delle correlazioni dose-effetto porterebbe a valori ancora più elevati e oscillanti entro range ancora più ampi.

La riduzione delle dosi di DARB, osservata dopo la conversione da EPO- β , non può essere considerata frutto di arbitrarietà o di bias, ma è ben correlata agli andamenti dei livelli di Hb, utilizzati dal medico come informazioni di feedback per aggiustare la posologia. La morfologia

delle curve di correlazione dose-effetto (Figure 11 e 12) dimostrano chiaramente l'esistenza di un sistema a feed-back sottostante. In particolare, la correlazione dose-effetto relativa alla DARB, con la sua figura nettamente spiraliforme che, partendo dall'esterno, tende a convergere verso un cerchio interno, evidenzia una maggiore incertezza iniziale nella scelta della dose ottimale e un progressivo miglioramento nell'aggiustamento della posologia necessaria a mantenere i livelli di Hb a target. La figura a cerchio interno di raggio ridotto, ma non ulteriormente riducibile, è dovuta verosimilmente all'insieme di due fattori: l'isteresi o ritardo della risposta eritropoietica allo stimolo prolungato introdotto con la dose di DARB e l'imprecisione residua nella scelta della dose capace di ridurre al minimo la fluttuazione dei livelli di Hb.

Una stima del fattore di conversione analoga alla nostra è stata ottenuta da un recente studio controllato randomizzato monocentrico condotto su 81 pazienti [83]. In questo lavoro la scelta della dose iniziale di DARB veniva fatta secondo il classico fattore di conversione 200:1, ma l'aggiustamento della posologia era supportato da un programma informatico, messo a punto dagli autori per mantenere i livelli di Hb costanti ad un livello prefissato dal medico [83-85]. I risultati ottenuti con tale sofisticata tecnica di supporto alle decisioni sono confrontabili con quelli ottenuti nel nostro campione di pazienti, gestiti con i comuni metodi di aggiustamento della posologia sulla base dei valori di Hb ottenuti nel tempo, filtrati dall'esperienza clinica. Ulteriori indagini sono necessarie per verificare se l'utilizzo di supporto alle decisioni possa migliorare i risultati e ridurre le oscillazioni dei livelli di Hb sotto trattamento con DARB.

L'analisi farmacoeconomica condotta in questo studio ha dimostrato che la scelta di sostituire la somministrazione trisettimanale di EPO- β con la monosettimanale di DARB è risultata univocamente conveniente, in quanto i costi di acquisto di DARB nei due semestri post-switch sono risultati sempre significativamente inferiori ai costi di acquisto di EPO nel semestre pre-switch. Poiché i cosiddetti "costi nascosti" della somministrazione di EPO- β sarebbero necessariamente superiori a quelli della somministrazione di DARB, essendo più elevato il numero di somministrazioni per uno stesso intervallo di tempo, non abbiamo ritenuto necessario approfondire l'analisi dei altri fattori di costo correlabili ai due farmaci. In particolare riteniamo che i costi dei materiali e del lavoro dei sanitari correlabili alla somministrazione di EPO- β siano necessariamente più elevati di quelli correlabili alla somministrazione di DARB. Inoltre, non vi è motivo di ritenere che gli eventuali costi delle reazioni avverse e degli esami di laboratorio necessari per monitorare i risultati siano significativamente differenti con l'uso di EPO- β o con l'uso di DARB.

L'aggiustamento delle posologie sia di EPO- β sia di DARB, finalizzato a mantenere i valori di Hb entro un range ottimale per la gestione dei pazienti con IRC in trattamento dialitico, comporta che i risultati terapeutici dei due trattamenti dovrebbero essere teoricamente equivalenti. Il confronto dei risultati attuato utilizzando il parametro surrogato T>Hb11 indica, infatti, che il trattamento con EPO- β nel semestre pre-switch è stato equivalente al trattamento con DARB nel secondo semestre post-switch. Nel primo semestre post-switch il T>Hb11 è risultato significativamente superiore a quelli del semestre pre-switch e del secondo semestre post-switch.

Il confronto dei risultati mediante il secondo parametro surrogato, l'AUC_{Hb}, ha dimostrato, invece, che nel caso specifico di questa esperienza l'uso di DARB ha portato ad un miglio-

ramento complessivo dei livelli di Hb, sia pure con più ampie oscillazioni. È prospettabile che tale differenza tra i due trattamenti possa essere eliminata da un miglioramento della strategia di aggiustamento delle relative posologie. In ogni caso possiamo affermare che lo switch da EPO- β a DARB non peggiora i risultati del trattamento dell'anemia, ma semmai li migliora.

Applicando i criteri decisionali dell'analisi costo-efficacia ai nostri risultati, possiamo dunque concludere che il trattamento con DARB è "dominante" sul trattamento con EPO- β , essendo contemporaneamente meno costoso e più efficace o efficace almeno quanto quest'ultimo. Secondo la nostra esperienza, la sostituzione di EPO- β trisettimanale con DARB settimanale nei pazienti dializzati è economicamente conveniente per il SSN italiano, rimanendo validi il costo di acquisto in vigore nel 2005.

BIBLIOGRAFIA

1. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35:134-148
2. Eschbach JW, Varma A, Stivelman JC. Is it time for a paradigm shift? Is erythropoietin deficiency still the main cause of renal anaemia? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 5):2-7
3. Urabe A, Takaku F, Mizoguchi H, et al. Effect of recombinant human erythropoietin on the anemia of chronic renal failure. *Int J Cell Cloning* 1988; 6:179-191
4. Powe NR, Griffiths RI, Greer JW, et al. Early dosing practices and effectiveness of recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 1993; 43:1125-1133
5. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, et al. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986; 1175-1178
6. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al. Correction of the anaemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987; 316:73-78
7. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Delano BG, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989; 111:992-1000
8. Pollok M, Bommer J, Gurland HJ, et al. Effects of recombinant human erythropoietin treatment in end-stage renal failure patients. Results of a multicenter phase II/III study. *Contrib Nephrol* 1989; 76:201-211
9. Winearls CG. Treatment of anaemia in haemodialysis patients with recombinant erythropoietin. *Nephron* 1989; 51 (Suppl 1):26-28
10. Frenken LA, Verberckmoes R, Michielsen P, et al. Efficacy and tolerance of treatment with recombinant-human erythropoietin in chronic renal failure (pre-dialysis) patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:782-786
11. Schaefer RM, Schaefer L, Heidland A. Recombinant human erythropoietin for anaemia associated with chronic renal failure in predialysis patients. *Przegl Lek* 1992; 49:41-42
12. Albertazzi A, Di LL, Daniele F, et al. Efficacy and tolerability of recombinant human erythropoietin treatment in pre-dialysis patients: results of a multicenter study. *Int J Artif Organs* 1998; 21:12-18
13. Horl WH. A need for an individualized approach to end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 6):17-21
14. Macdougall IC. Erythropoietin and renal failure. *Curr Hematol Rep* 2003; 2:459-464
15. Germain M, Ram CV, Bhaduri S, et al. Extended epoetin alfa dosing in chronic kidney disease patients: a retrospective review. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2146-2152

16. Rader B, Manninen DL, Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. *J Am Med Assoc* 1990; 263:825-830
17. Spinowitz BS. EPO-one year later: a look at rehabilitation. The impact of long-term epoetin beta therapy on ESRD patient quality of life. *Nephrol News Issues* 1990; 4:35-37
18. Keown PA. Quality of life in end-stage renal disease patients during recombinant human erythropoietin therapy. The Canadian Erythropoietin Study Group. *Contrib Nephrol* 1991; 88:81-86
19. Whittington R, Barradell LB, Benfield P. Epoetin: a pharmacoeconomic review of its use in chronic renal failure and its effects on quality of life. *Pharmacoeconomics* 1993; 3:45-82
20. Briggs WA, Gimenez LF. Clinical application of recombinant erythropoietin in predialysis renal failure. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8:927-932
21. Marrades RM, Roca J, Campistol JM, et al. Effects of erythropoietin on muscle O₂ transport during exercise in patients with chronic renal failure. *J Clin Invest* 1996; 97:2092-2100
22. Moreno F, Aracil FJ, Perez R, et al. Controlled study on the improvement of quality of life in elderly hemodialysis patients after correcting end-stage renal disease-related anemia with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:548-556
23. Valderrabano F. Erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 1996; 50:1373-1391
24. Mocks J, Franke W, Ehmer B, et al. Analysis of safety database for long-term epoetin-beta treatment. A metaanalysis covering 3697 patients, in Koch KM, Stein G (eds). Pathogenetic and therapeutic aspects of chronic renal failure. New York: Marcel Dekker, 1997
25. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, et al. Physical symptoms and quality of life in patients on chronic dialysis: results of The Netherlands Cooperative Study on Adequacy of Dialysis (NECOSAD). *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1163-1170
26. Weiss LG, Clyne N, Divino Filho, et al. The efficacy of once weekly compared with two or three times weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized controlled multicentre trial. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15:2014-2019
27. Fukuhara S, Lopes AA, Bragg-Gresham JL, et al. Health-related quality of life among dialysis patients on three continents: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2003; 64:1903-1910
28. Verbeelen D, Bossuyt A, Smits J, et al. Hemodynamics of patients with renal failure treated with recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol* 1989; 31:6-11
29. Abels R. Rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients treated with erythropoietin. *Semin Nephrol* 1990; 10:20-25
30. Schwartz AB, Prior JE, Mintz GS, et al. Cardiovascular hemodynamic effects of correction of anemia of chronic renal failure with recombinant-human erythropoietin. *Transplant Proc* 1991; 23:1827-1830
31. Martin GR, Ongkingo JR, Turner ME, et al. Recombinant erythropoietin (Epopen) improves cardiac exercise performance in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 1993; 7:276-280
32. 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
33. Nagao K, Tsuchihashi K, Ura N, et al. Appropriate hematocrit levels of erythropoietin supplementary therapy in end-stage renal failure complicated by coronary artery disease. *Can J Cardiol* 1997; 13:747-753
34. Jeren-Strujić B, Raos V, Jeren T, et al. Morphologic and functional changes of left ventricle in dialyzed patients after treatment with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO). *Angiology* 2000; 51:131-139
35. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:14-18
36. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, et al. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:307-312
37. Rossert J, McClellan WM, Roger SD, et al. Epoetin treatment: what are the arguments to expect a beneficial effect on renal disease progression?. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:359-362
38. 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

39. 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
40. Katz SD, Mancini D, Androne AS, et al. Treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2004;10:S13-S16
41. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int* 2004; 65:1492-1498
42. Dean BB, Dylan M, Gano A, Jr, et al. Erythropoiesis-stimulating protein therapy and the decline of renal function: a retrospective analysis of patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:981-987
43. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl 3):3-13
44. Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with Epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2392-2395
45. Allon M, Kleinman K, Walczyk M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of darbepoetin alfa and epoetin in patients undergoing dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:546-555
46. Lerner G, Kale AS, Warady BA, et al. Pharmacokinetics of darbepoetin alfa in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:933-937
47. Macdougall IC. Optimizing the use of erythropoietic agents- pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 5):66-70
48. Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JF, et al. 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
49. 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
50. Del Vecchio L, Villa G, Carraro G, et al. Italian study on the treatment of anaemia in chronic dialysis patients switched over to less frequent doses of darbepoetin from human recombinant erythropoietin (rHuEPO)]. *G Ital Nefrol* 2004; 21: 259-266
51. Rice L, Alfrey CP, Driscoll T, et al. Neocytolysis contributes to the anemia of renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:59-62
52. Trial J, Rice L, Alfrey CP. Erythropoietin withdrawal alters interactions between young red blood cells, splenic endothelial cells, and macrophages: an in vitro model of neocytolysis. *J Investig Med* 2001; 49:335-345
53. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al. The safety of epoetin-alpha: results of clinical trials in the United States. *Contrib Nephrol* 1991; 88:72-80
54. Collins AJ, Keane WF. Higher haematocrit levels: do they improve patient outcomes, and are they cost effective? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1627-1629
55. Ritz E, Amann K. Optimal haemoglobin during treatment with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:S16-S22
56. Strippoli GF, Manno C, Schena FP, et al. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic renal disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* CD003967, 2003
57. Aljama P, Bommer J, Canaud B, et al. Practical guidelines for the use of NESP in treating renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl 3):22-28
58. Triolo G, Italian Society of Nephrology. Guidelines for the treatment of anemia in chronic renal failure. *G Ital Nefrol* 2003; 20 (Suppl 24):S61-S82
59. Locatelli F, Aljama P, Barany P, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 19 2004; Suppl 2:ii1-47
60. Tonelli M, Winkelmayr WC, Jindal KK, et al. The cost-effectiveness of maintaining higher hemoglobin targets with erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 64:295-304
61. Deray G. Achieving therapeutic targets in renal anaemia: considering cost-efficacy. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:1095-1101
62. Dar Santos AE, Shalansky KF, Jastrzebski JP. Management of anemia in erythropoietin-resistant hemodialysis patients. *Ann Pharmacother* 2003; 37:1768-1773

63. Flaharty KK, Caro J, Erslev A, et al. Pharmacokinetics and erythropoietic response to human recombinant erythropoietin in healthy men. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47:557-564
64. Piccoli A, Malagoli A, Komninos G, et al. Subcutaneous epoetin-alpha every one, two, and three weeks in renal anemia. *J Nephrol* 2002; 15:565-574
65. Besarab A. Optimizing epoetin therapy in end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:S13-S22
66. Walter J, Gal J, Taraba I. The beneficial effect of low initial dose and gradual increase of erythropoietin treatment in hemodialysis patients. *Artif Organs* 1995; 19:76-80
67. Macdougall IC, Matcham J, Gray SJ, et al. Correction of anaemia with darbepoetin alfa in patients with chronic kidney disease receiving dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:576-581
68. Molina M, Garcia Hernandez MA, Navarro MJ, et al. Change of EPO treatment from subcutaneous epoetin to intravenous epoetin or darbepoetin alfa. *Nefrologia* 2004; 24:564-571
69. Brunkhorst R, Bommer J, Braun J, et al. Darbepoetin alfa effectively maintains haemoglobin concentrations at extended dose intervals relative to intravenous or subcutaneous recombinant human erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1224-1230
70. Cervelli MJ, Gray N, McDonald S, et al. Randomized cross-over comparison of intravenous and subcutaneous darbepoetin dosing efficiency in haemodialysis patients. *Nephrology* 2005; 10:129-135
71. Toto RD, Pichette V, Navarro J, et al. Darbepoetin alfa effectively treats anemia in patients with chronic kidney disease with de novo every-other-week administration. *Am J Nephrol* 2004; 24:453-460
72. Moore T, Chookie S. Extended dosing of darbepoetin alfa in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a review of recent data. *Nephrol Nurs J* 2005; 32:399-407
73. Shalansky K, Jastrzebski J. Complete switch to darbepoetin in a hemodialysis unit. *Clin Nephrol* 2005; 64:55-63
74. Scott SD. Dose conversion from recombinant human erythropoietin to darbepoetin alfa: recommendations from clinical studies. *Pharmacotherapy* 2002; 22:S160-S165
75. Barnett AL, Cremieux PY. Dose conversion from epoetin alfa to darbepoetin alfa for patients with chronic kidney disease receiving hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2003; 23:690-693
76. Anderson ER, Jr., Gibson G. Considerations in darbepoetin alfa cost and reimbursement: a model for pharmacy managers. *Pharmacotherapy* 2003; 23:119S-124S
77. Brophy DF, Ripley EB, Holdford DA. Pharmacoeconomic considerations in the health system management of anaemia in patients with chronic kidney disease and end stage renal disease.[erratum in *Expert Opin Pharmacother*. 2003 Oct;4(10):1887]. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:1461-1469
78. Morreale A, Plowman B, DeLattre M, et al. Clinical and economic comparison of epoetin alfa and darbepoetin alfa. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:381-395
79. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Prontuario Farmaceutico Nazionale 2005.
80. Egrie JC, Dwyer E, Browne JK, et al. Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin. *Exp Hematol* 2003; 31:290-299
81. Glaspy J. Phase III clinical trials with darbepoetin: implications for clinicians. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18:407-416
82. Jacobs C, Frei D, Perkins AC: Results of the European Survey on Anaemia Management 2003 (ESAM 2003): current status of anaemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anaemia management over the last 5 years. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 3:iii3-24
83. Tolman C, Richardson D, Bartlett C, et al. Structured Conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using computerized decision-support system: a randomized clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1463-1470
84. Richardson D, Bartlett C, Will E. Intervention thresholds and ceilings can determine the hemoglobin outcome distribution in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:2007-2013
85. Richardson D, Bartlett C, Will E. Optimizing erythropoietin therapy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:109-117