

Evaluation of an anemia algorithm in chronic hemodialysis patients

By Julie Nhan, RN, MN, CNeph(C), Louise Jensen, RN, PhD, and Alan McMahon, MD, FRCPC

Learning objectives

After reading the article, the reader will be able to:

1. Identify some common complications associated with anemia.
2. Describe the pathogenesis of anemia of chronic kidney disease (CKD).
3. Understand the clinical benefits of treating anemia associated with CKD.
4. Discuss current National Kidney Foundation recommendations/guidelines on the management of anemia of CKD.
5. Understand the relevance of evaluating the clinical use of algorithms.

Abstract

Although anemia is a common complication of chronic kidney disease, practice variability in its management continues to exist. In an effort to standardize management, the Northern Alberta Renal Program implemented an anemia algorithm, the "Anemia Protocol." A cohort design was used to evaluate the effectiveness of the "Anemia Protocol" in 98 patients three months pre-implementation and three and six months post-implementation. Clinical outcomes of hemoglobin levels, iron indices, erythropoietin and iron dosages, and its associated costs, were compared pre- and post-implementation of the algorithm. This study did not show significant change in anemia or anemia management pre-versus post-implementation of the "Anemia Protocol" in the Northern Alberta Renal Program. However, this is not to imply that algorithms are not useful in clinical settings. Anemia algo-

gorithms are invaluable in standardizing management and limiting practice variability, but to ensure that intended clinical outcomes are achieved, algorithms need to be regularly evaluated and revised as necessary.

Key words: anemia algorithm, protocol, management, evaluation

A wide range of complications develops as a consequence of kidney failure. Disorders related to fluid and electrolyte imbalance may include hypervolemia, hyperkalemia, nausea and vomiting, hyperparathyroidism, bone disease and hypertension (Mitch, 2005; Snively, 2004). One of the most common complications associated with chronic kidney disease is anemia (Pendse & Singh, 2005). Anemia itself can be disruptive by causing weakness, fatigue, and tachycardia, and can also further potentiate other existing complications, such as left ventricular hypertrophy and arrhythmias (Eckardt, 2005; Levin, 2002; Levin, 2004).

Managing anemia is essential in optimizing quality of life, in enhancing well-being, and in reducing hospitalizations and morbidity. Because of practice variability and inconsistencies in patient care delivery, the National Kidney Foundation (2001) established national guidelines to help guide anemia management. These guidelines are consistent with Canadian guidelines that were released in 1999 (Barrett et al., 1999). The Northern Alberta Renal Program (NARP) in Edmonton, Alberta, adopted these guidelines and implemented an anemia algorithm, the "Anemia Protocol," (see Figure One, pages 49 and 50) to assist health professionals to assess, treat, and monitor anemia in patients with chronic kidney disease. The "Anemia Protocol" was adopted in 2004 in three satellite dialysis units of NARP. Since implementation of the "Anemia Protocol", there had not been a formal evaluation as to the overall effectiveness of the algorithm.

Background

The pathogenesis of anemia of chronic kidney disease (CKD), like anemia in general, can develop from decreased red blood cell (RBC) production, from accelerated and premature RBC destruction, or from acute or chronic blood loss. The primary cause of anemia seen in patients with CKD is from hypoproliferative anemia (Barrett et al., 1999; Ly, Marticorena, & Donnelly, 2004). As outlined by Bahlmann et al. (2003), the pathogenesis of hypoproliferative anemia is usually multifactorial, but the primary cause is from insufficient production of erythropoietin (EPO). In advanced kidney failure, the number of functioning renal

Julie Nhan, RN, MN, CNeph(C), Nurse Practitioner, Northern Alberta Renal Program, University of Alberta Hospital, Edmonton, Alberta.

Louise Jensen, RN, PhD, Professor, Faculty of Nursing, University of Alberta, Edmonton, Alberta.

Alan McMahon, MD, FRCPC, Associate Professor, Faculty of Medicine, University of Alberta, Medical Director, Northern Alberta Renal Insufficiency Clinic, Edmonton, Alberta.

*Address correspondence to Julie Nhan, University of Alberta Hospital, 8440 112 Street, Edmonton, Alberta T6G 2B7
E-mail: Julie.Nhan@capitalhealth.ca*

Submitted for publication: January 5, 2007.

Accepted for publication in revised form: June 16, 2007.

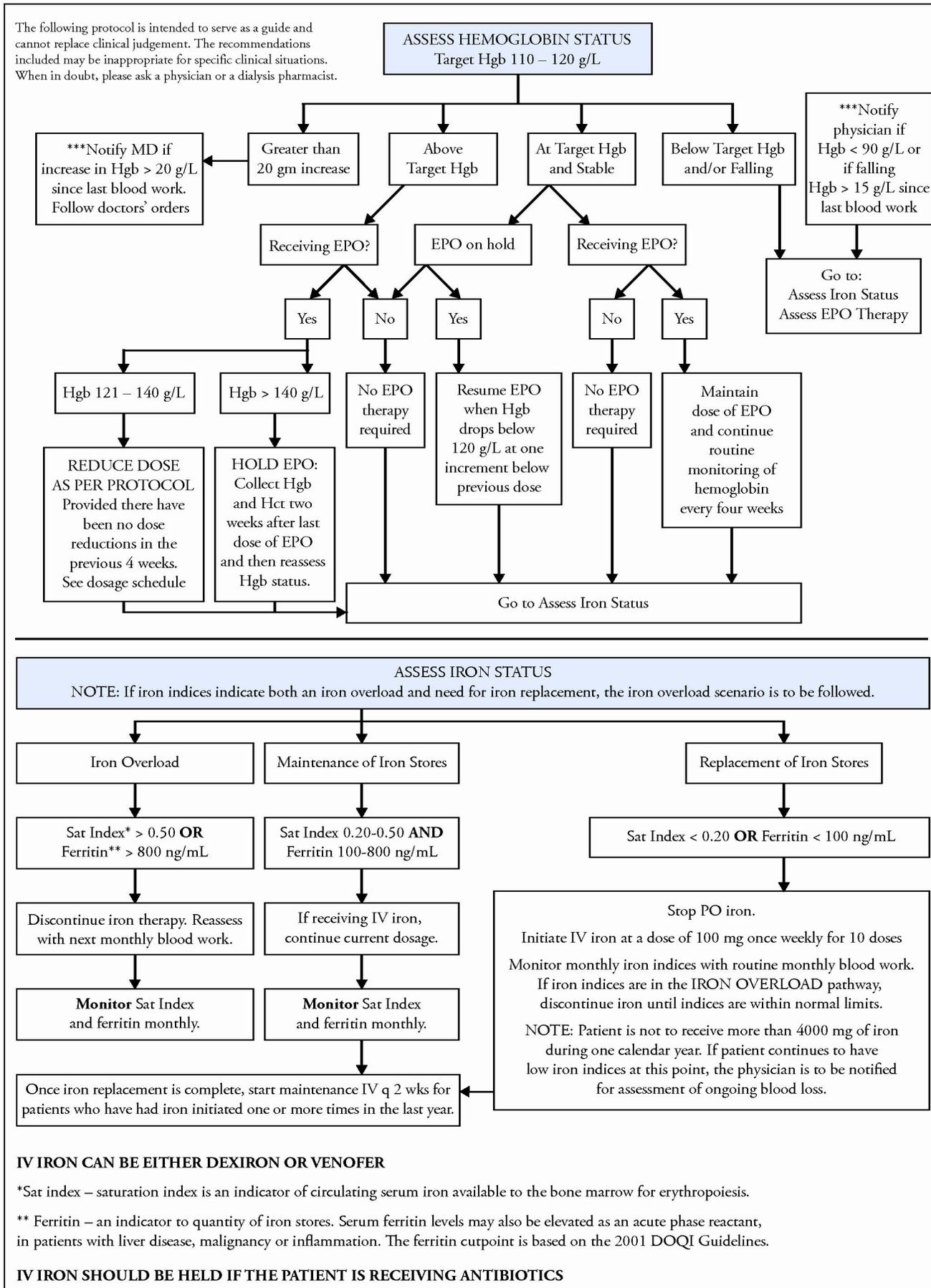


Figure One (a). Anemia Protocol

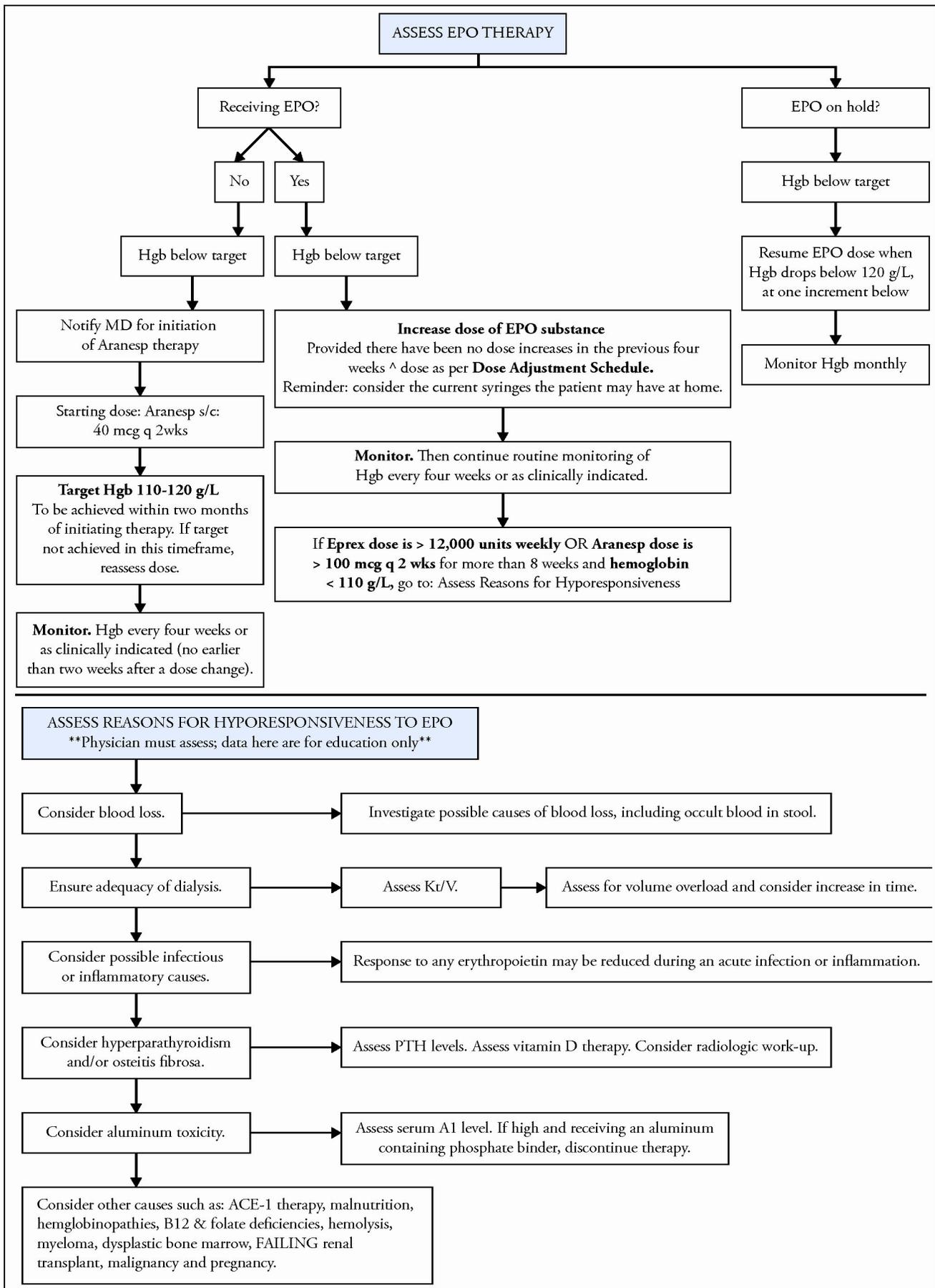


Figure One (b). Anemia Protocol

tubular cells is decreased, resulting in decreased stimulation of hematopoiesis. EPO is an erythroid specific growth factor that binds with erythroid progenitors to enhance the proliferation and differentiation of erythroblasts into reticulocytes. After two to three days, reticulocytes are then released into the blood stream where the mature RBCs normally survive for 120 days (Bahlmann et al., 2003; Pfeilschifter & Huwiler, 2004). The lifespan of RBCs in patients with CKD is decreased to 60 to 90 days. The pathogenesis of shortened lifespan of RBCs is not clear, but it is thought that the uremic environment may alter the cell physiology (Ly et al., 2004). Along with reduced EPO, shortened RBC lifespan contributes to the development of anemia of CKD.

Like anemia in general, patients with anemia of CKD may also experience fatigue, weakness, headaches, and tachycardia (Odden, Wholley, & Shlipak, 2004). In the long term, if untreated, anemia is associated with a number of physiological abnormalities, including decreased cardiac function, impaired cognitive and mental function, decreased exercise tolerance and quality of life, and may also weaken an already altered immune system (Eckardt, 2005; Levin, 2004; Roman et al., 2004; Weiner et al., 2005).

Many authors report a link between anemia and cardiovascular disease (Eckardt, 2005; Kausz, Solid, Pereira, Collins, & St. Peter, 2005; Levin, 2002; Pereira & Sarnak, 2003; Silverberg et al., 2004; Snively, 2004; Strippoli, Craig, Manno, & Schena, 2004). Anemia has been implicated in the worsening of cardiac function as well as having a role in increasing left ventricular mass (Silverberg, Wexler, & Ianina, 2004; Wexler et al., 2005). In order to maintain tissue oxygen supply, adaptive cardiovascular mechanisms are induced. Stroke volume and heart rate are increased, resulting in cardiac stress and the development of left ventricular dilation and hypertrophy and cardiomyopathy (Snively, 2004). It is estimated that at the time of dialysis initiation, three-quarters of patients already have left ventricular hypertrophy, and that, in itself, is a strong predictor of mortality (Ayus et al., 2005; Jones, Schenkel, & Just, 2005; Weiner et al., 2005).

Cardiac disease and anemia also decrease physical capacity and exercise tolerance, in turn affecting the well-being of patients with CKD (Odden et al., 2004). The mechanism by which physical capacity is reduced in patients with CKD is unclear, but it has been postulated that it may be due to patients' cardiac status, nutritional status, or anemic state (Odden et al., 2004). Odden et al. (2004) studied a cohort of 954 hemodialysis patients from the San Francisco area to examine the influence of psychosocial factors on cardiac outcomes in participants with known coronary disease. They found that both CKD and anemia were independently associated with reduced self-assessed physical function and exercise capacity. The authors concluded that patients with CKD already have lowered physical capacity that is further reduced in the presence of anemia.

Anemia is also associated with increased hospitalizations, health care costs, and mortality due to various complications. Kausz, Solid, Pereira, Collins, and St. Peter (2005)

looked at a national cohort of more than 130,000 American hemodialysis patients and compared the differences between patients who were able to achieve hemoglobin (Hgb) >110 g/L and patients who were not able to achieve this level. Patients who were not able to achieve Hgb >110 g/L had more co-morbid conditions, more hospital admissions, and more blood transfusions.

The clinical benefits of treating anemia of CKD are well documented, such as improved survival, decreased morbidity, improved cardiac function, and enhanced cognitive acuity (Collins et al., 2001; Furuland et al., 2003; Ma, Ebben, Xia, & Collins, 1999; National Kidney Foundation, 2001; Odden et al., 2004). Because effective treatment of anemia is associated with improved clinical outcomes and quality of life, and reduced hospitalizations and mortality, anemia management is a major goal of CKD management. Historically, management and treatment options for anemia of CKD have been limited. Administering blood transfusions was the common treatment option for managing and treating anemia. However, blood administration carries the risk of transmitting infectious agents, as well as potentially increasing antibodies, making transplantation a challenge, and suppressing production of EPO in some patients (Jones, Ibels, Schenkel, & Zagari, 2004; Raghavan & Marik, 2005). It is now recommended that blood transfusions be reserved for severely anemic patients who are symptomatic or for erythropoietin-resistant patients who have chronic blood loss (National Kidney Foundation, 2001).

Since the introduction of exogenous erythropoiesis-stimulating agents in Canada in 1986, the management and treatment of anemia of CKD has been revolutionized. The gene encoding EPO was cloned in 1985, leading to the production of recombinant human erythropoietin (r-HuEPO). Since its introduction, many patients are spared from transfusion dependency (Adamson & Eschbach, 1989; Eschbach, 1995). R-HuEPO is a recombinant version of EPO. They are glycoproteins that mimic natural EPO to stimulate the bone marrow to produce RBCs, which, in turn, increase oxygen availability to tissues (Debska-Slizien, Owczarzak, Lysiak-Szydłowska, & Ruthkowski, 2004; Graf, Lacombe, & Braun, 2000; Macdougall, 2000). Currently, there are two agents available in Canada: epoetin alpha (Eprex®) and darbepoietin alpha (Aranesp®). The cost associated with the use of r-HuEPO is high. It is estimated that the average cost for a patient, using 80 micrograms of darbepoietin alpha every two weeks, is \$5,500.00 per year. As of December 2000, more than 75% of hemodialysis patients are on r-HuEPO, compared to 10.3% in 1989 (Canadian Institute for Health Information, 2002).

Although there is strong evidence to support maintaining Hgb >110 g/L, there is still insufficient evidence to routinely maintain Hgb >130 g/L (National Kidney Foundation, 2001). In fact, there have been inferences with higher Hgb targets and all-cause mortality, arteriovenous thrombosis and poor blood pressure control (Navaneethan, Bonifati, Schena, & Strippoli, 2006; Phrommintikul, Haas, Elsik, & Krum, 2007). Therefore, targeting the Hgb value above the current recommendation with r-HuEPO is not warranted until further evidence supports its safety and efficacy.

Despite the routine use of r-HuEPO and its associated costs, variations in anemia management practices continue to exist. This can be attributed to differences in target range and action threshold among health care providers. Since the National Kidney Foundation released its recommendations on the management of anemia in 1997 (National Kidney Foundation, 2001), many centres have developed and implemented anemia algorithms. Algorithms provide standardized approaches for assessing anemia, for initiating treatment, and for monitoring progression. Although there

are many reports on the development and implementation of anemia algorithms, there are few studies that have evaluated the effectiveness of an algorithm in anemia management (see Table One). Patterson and Allon (1998) reported that with the use of an anemia algorithm, the number of patients who were able to achieve target hematocrit (Hct) levels increased from 27% to 61% during months four to six of the algorithm use. During the same period, the proportion of patients whose transferrin saturation was <18%, decreased from 47% to 20%. Weekly epoetin alpha dose also

Table One. Studies of anemia algorithms				
Authors	Measurement	Sample	Method	Outcomes
Patterson & Allon (1998)	- Hct: 32-34% - TSAT >17% - ferritin >500 ng/mL	30 HD patients (satellite) - 57 ± 16 years - 16 men, 14 women - DM (40%), HTN (33%), GN (13%), PCKD (3%), unknown (7%) - Kt/V: 1.46 ± 0.21	Prospective, cohort study over 6 months	With use of algorithm: - # of patients with target Hct ↑ from 27-61% - # of patients below target Hct ↓ from 46% to 18% (<i>p</i> = 0.004) - # of patients above target did not ↑ - # of patients with TSAT < 18%, ↓ from 47% to 20% (<i>p</i> = 0.04) - weekly Epo dose ↓ from 11,200 ± 1,400 to 9,400 ± 1,200 (<i>p</i> = 0.06)
To et al. (2001)	Based on K/DOQI guidelines: - Hct: 33-36% - TSAT: 20-50% - ferritin: 100-800 ng/mL	49 HD patients - 60 ± 12 years - 48 men, 1 woman - DM (47%), GN (20%), HTN (18%), other (14%)	Retrospective cohort study over 6 months	-Hct without algorithm: 35.36% ± 3.33 vs. 36.21% ± 3.46 with algorithm (<i>p</i> = 0.2) - total Epo used without algorithm: 8.5 million units compared to 7.7 million units with algorithm (<i>p</i> = 0.37) - total oral iron used without algorithm: 85,605 mg compared to 95,550 mg with algorithm (<i>p</i> = 0.64) - total IV iron used without algorithm: 13,600 mg vs. 33,025 mg with algorithm (<i>p</i> < 0.001)
Brimble et al. (2003)	Based on K/DOQI guidelines: - Hgb: 11-12.5 g/dL - TSAT: 20-50% - ferritin: 100-800 ng/mL	215 HD patients - control group: 65.8 years with 37% women, 44.4% with DM - protocol group: 65.7 years with 42.1% women, 30.8% with DM	Randomized controlled trial (algorithm vs. no algorithm) over 8 months	- 42.8% of all patients were able to achieve target Hgb levels (11-12.5 g/dL), compared to 47.4% at the start of the study (<i>p</i> = 0.001) - without algorithm: 49.1-62.0% (<i>p</i> = 0.05) - with algorithm: 45.8-63.6% (<i>p</i> = 0.02) - use of algorithm >5 months, reduction of Eprex® by 2788 units/wk (<i>p</i> < 0.05)
Kimura et al. (2004)	- Hct >30% - ferritin >100 ng/mL	45 HD patients - 66.1 years - 22 men, 23 women	Prospective cohort study over 9 months	- # of patients with Hct >30%, ↑ from 17.1-78% - monthly Eprex® used, ↓ from 91,500 units to 64,200 units with use of algorithm
Note: Hct = hematocrit, TSAT = transferrin saturation, HD = hemodialysis, DM = diabetes mellitus, GN = glomerulonephritis, PCKD = polycystic kidney disease, HTN = hypertension				

decreased with the use of an algorithm. To, Stoner, Stolley, Buenvaje, and Ziegler (2001) compared the management of anemia (without an algorithm) by physicians to the management of anemia by pharmacists (with an algorithm). Patients who were managed with an anemia algorithm had equivalent outcomes to those managed without. Hct levels without an algorithm were 32% to 38.7%, compared to 32.8% to 39.7%. There was a non-significant reduction in the total number of units of epoetin alpha used and a non-significant increase in oral iron use but, at the same time, there was a significant increase in intravenous iron use. Brimble, Rabbat, McKenna, Lambert, and Carlisle (2003) also demonstrated that the use of an algorithm can safely achieve target Hgb values, but did not offer any advantage over not using an algorithm due to the substantial improvement in the control group. However, there was a substantial cost savings in the protocol group. Finally, Kimura, Masuda, and Kawabat (2004), similar to the earlier study by To et al. (2001), compared the management of anemia (without an algorithm) by physicians to the management of anemia (with an algorithm) by pharmacists. They found that with the use of an algorithm and the correction of iron deficiency, target Hct (>30%) increased from 17% to 78% and the dosages of epoetin alpha was reduced.

Purpose

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of the “Anemia Protocol” algorithm that was adopted by the Northern Alberta Renal Program (NARP). The “Anemia Protocol” algorithm, initiated at three satellite dialysis units of NARP, may provide consistencies in anemia management by having a set target range for hemoglobin level and iron indices, and the necessary actions to achieve these targets. This was the first study to evaluate the effectiveness of an algorithm, using darbepoietin alpha as the r-HuEPO of choice. The outcomes of hemoglobin level, iron indices (ferritin and transferrin saturation), recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) and iron use, and cost related to r-HuEPO and iron use were examined monthly. Effectiveness was defined as an increase in hemoglobin levels and a reduction in use and subsequent cost of r-HuEPO and iron supplements. The following questions were addressed:

1. Is there a significant difference in hemoglobin levels pre- and post-implementation of the “Anemia Protocol” algorithm?
2. Is there a significant reduction in anemia pre- and post-implementation of the “Anemia Protocol” algorithm?
3. Is there a significant difference in iron indices level pre- and post-implementation of the “Anemia Protocol” algorithm?

Variable	SDU 1* (n=26)	SDU 2* (n=46)	SDU 3* (n=26)	P value
Gender, n (%)				
Men	12 (46.2)	26 (56.5)	16 (61.5)	0.518
Women	14 (53.8)	20 (43.5)	10 (38.5)	
Age				
Mean ± SD (years)	60.6 ± 15.2	67.1 ± 16.6	63.4 ± 17.3	0.568
Range	27 - 83	21 - 91	25 - 87	
Duration of dialysis				
Mean ± SD (years)	5.2 ± 2.9	4.4 ± 2.5	3.9 ± 4.1	0.135
Diagnosis, n (%)				
Diabetes	6 (23.1)	13 (28.2)	12 (46.1)	0.075
Glomerulonephritis	9 (34.6)	13 (28.2)	3 (11.5)	
Hypertension	2 (7.7)	5 (10.9)	6 (23.1)	
Renal/Vascular	0	2 (4.3)	0	
Pyelonephritis	1 (3.8)	3 (6.5)	0	
Polycystic Kidney	2 (7.7)	0	0	
Unknown/Other	6 (23.1)	10 (21.7)	5 (19.2)	
Co-morbidities, n (%)				
Diabetes	8 (30.8)	18 (39.1)	13 (50.0)	0.364
Hypertension	18 (69.2)	38 (82.6)	16 (34.8)	0.128
°CAD	14 (53.8)	20 (43.5)	12 (46.2)	0.696
°CVA	4 (15.4)	6 (13.0)	1 (3.8)	0.363
°PVD	4 (15.4)	2 (4.3)	5 (19.2)	0.116
Malignancies	4 (15.4)	1 (2.2)	4 (15.4)	0.078
Lung Disease	3 (11.5)	3 (6.5)	3 (11.5)	0.692
Other	13 (50.0)	19 (41.3)	7 (26.9)	0.226
* 1 = Satellite Dialysis Unit (SDU) 1 * 2 = Satellite Dialysis Unit (SDU) 2 * 3 = Satellite Dialysis Unit (SDU) 3 ° CAD = coronary artery disease ° CVA = cerebral vascular accident ° PVD = peripheral vascular disease				

4. Is there a significant difference in use of r-HuEPO and iron supplements pre- and post-implementation of the “Anemia Protocol” algorithm?
5. Is there a significant difference in cost of r-HuEPO and iron supplements pre- and post-implementation of the “Anemia Protocol” algorithm?

Methods

A cohort design was used to evaluate the effectiveness of the “Anemia Protocol” algorithm in chronic hemodialysis patients. A cohort of patients was followed, who received maintenance hemodialysis for a nine-month period at three

	T1 (Pre-Implementation)			T2 (Intra-Implementation)			T3 (Post-Implementation)		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* Hgb, g/L Mean±SD Median (range)	116±13 117 (86-158)	117±13 118 (83-153)	117±12 118.5 (88-144)	115±11 116 (86-140)	114±11 113 (85-141)	112±12 113 (72-146)	114±13 114 (80-149)	113±11 114 (89-139)	114±12 114 (89-140)
Anemia (Hgb <110g/L), n	28	25	29	30	35	35	29	33	33
Ferritin, g/L Mean±SD Median (range)	516±334 449 (13-432)	517±329 429 (27-1432)	453±294 400 (24-1129)	482±338 423 (48-1650)	498±346 438 (32-1650)	491±305 453 (29-1408)	517±310 456 (61-1233)	491±308 465 (39-1535)	468±286 434 (52-1591)
∞ TSAT % Mean±SD Median (range)	35±13 33 (10-92)	35±15 32 (10-5)	33±15 29 (8-97)	34±16 32 (13-97)	32±13 29 (8-91)	34±15 31 (13-84)	37±16 33 (15-96)	32±12 31 (9-77)	33±12 31 (11-79)
Serum albumin, g/L Mean±SD Median (range)	38.7±3 39 (30-47)	38.9±3 39 (31-46)	39.1±3 39 (31-45)	38.8±3.6 39 (28-47)	38.6±3.4 39 (28-47)	38.9±3.6 39 (25-46)	38.9±3.2 39 (32-46)	38.9±3.1 39 (31-46)	38.0±4.1 38 (21-46)
° PTH, pmol/L Mean±SD Median (range)							27.1± 34.3 15.7 (1.3-193)		
▪ PRU, % Mean±SD Median (range)	75.1±5.3 75.5 (57.4- 84.7)	75.2±5.6 76.1 (54.0- 86.0)	75.6±5.0 75.5 (52.6- 86.4)	76.0±5.3 76.3 (50.2- 85.6)	75.1±5.6 75.1 (49.8- 90.1)	75.8±5.1 76.5 (50.6- 85.3)	75.4±5.4 75.7 (54.5- 84.9)	75.5±5.4 76.0 (49.6- 84.3)	75.4±4.9 75.9 (53.6- 83.0)
▪ Kt/V Mean±SD Median (range)	1.6±0.2 1.63 (0.98- 2.23)	1.6±0.3 1.64 (0.81- 2.26)	1.7±0.2 1.63 (0.83- 2.34)	1.7±0.3 1.68 (0.80- 2.31)	1.6±0.2 1.61 (0.77- 2.35)	1.7±0.2 1.68 (0.99- 2.29)	1.7±0.2 1.64 (0.91- 2.13)	1.6±0.3 1.63 (0.78- 2.23)	1.7±0.3 1.63 (0.83- 2.85)
◇ Tested for GIB, n	1	1	1	0	0	0	1	0	1
Presence of infection, n	1	1	2	1	2	1	1	0	1
<p>* Hgb: hemoglobin ∞ TSAT: transferrin saturation ° PTH: parathyroid hormone ▪ PRU, Kt/V: dialysis adequacy ◇ GIB: tested for gastrointestinal bleeding, but negative</p>									

satellite dialysis units in the Northern Alberta Renal Program (NARP). Patients eligible for the study were 18 years of age or older and had received hemodialysis treatments at each of the respective satellite dialysis units for the nine-month study period. Patients excluded from the study were those who did not complete their maintenance hemodialysis at the respective dialysis units, those who were transplanted or switched to peritoneal dialysis, those who were hospitalized, those who received epoetin alpha as the r-HuEPO of choice, and those who received blood transfusions during the study period.

There were 242 patients eligible for the study. Of the 242 patients, 70 patients were excluded because they did not dialyze for the entire nine months at their respective dialysis unit. A further 74 patients were excluded from the study for the following reasons: 41 for hospitalization (reasons for admissions were not gathered in this study), 22 for receiving blood transfusions, three for using epoetin alpha, and eight for having incomplete data. The total number of patients enrolled in the study was 98, 26 from satellite dialysis unit one, 46 from satellite dialysis unit two, and 26 from satellite dialysis unit three.

From patient health records, outcome variables of hemoglobin (Hgb) level, iron indices, r-HuEpo dose, iron supplement dose, and factors related to hypo-responsiveness were reviewed monthly. Data were collected from three time periods: pre-implementation (T1), intra-implementation (T2), and post-implementation (T3). T1 is the timeframe of three months before the implementation of the "Anemia Protocol" algorithm. After the introduction of the algorithm, a period of three months (T2) was included for staff to become familiar with the use of the algorithm; T3 is the three months following the implementation of the "Anemia Protocol" algorithm.

Blood work, including Hgb levels and iron indices, was measured in patients at the beginning of each month at the dialysis units. In patients with CKD, target values for ferritin and transferrin saturation were ≥ 100 ng/mL and $\geq 20\%$, respectively. As standard protocol in the dialysis units, if there was a 15–20 g/L discrepancy in Hgb level from the previous value, the result was reported to the responsible nephrologist. The following week, r-HuEPO and iron dosages were then adjusted according to the "Anemia Protocol" algorithm.

	T1 (Pre-Implementation)			T2 (Intra-Implementation)			T3 (Post-Implementation)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
*EPO, <i>mcg</i>									
Mean±SD	159±138	159±144	154±121	152±120	151±114	165±129	162±124	167±127	162±129
Median	120	120	120	120	120	140	140	160	140
(range)	(0-640)	(0-640)	(0-640)	(0-640)	(0-600)	(0-600)	(0-600)	(0-600)	(0-640)
Cost of EPO, \$									
Mean±SD	452.82±387.21	452.54±403.74	435.88±343.03	431.86±339.76	428.70±325.34	466.61±364.62	461.44±348.73	477.23±354.22	464.60±359.74
Median	337.68	337.68	337.68	337.68	337.68	393.96	450.24	450.24	450.24
(range)	(0-1800.96)	(0-1800.96)	(0-1800.96)	(0-1800.96)	(0-1688.40)	(0-1688.40)	(0-1688.40)	(0-1800.96)	(0-1800.96)
Iron dextran, <i>mg</i>									
Mean±SD	80.61±140.44	84.59±142.97	97.45±146.50	102.04±170.49	118.37±158.18	93.88±136.08	79.59±128.40	104.08±189.98	103.06±176.71
(range)	(0-400)	(0-400)	(0-400)	(0-1000)	(0-400)	(0-400)	(0-400)	(0-1200)	(0-1200)
Venofer, <i>mg</i>									
Mean±SD	19.39±82.06	15.31±72.30	31.63±129.71	39.8±136.78	21.43±78.98	28.57±121.84	13.27±48.99	23.47±99.28	15.31±59.81
(range)	(0-400)	(0-400)	(0-1000)	(0-1000)	(0-400)	(0-1000)	(0-200)	(0-800)	(0-400)
Oral iron, <i>n</i>	5	6	8	8	5	5	5	5	3
Cost of Iron, \$									
Mean±SD	19.37±34.71	18.91±32.52	26.64±49.89	30.15±53.07	25.54±33.79	24.44±46.90	16.88±24.52	21.65±33.48	21.71±32.07
(range)	(0-150)	(0-150)	(0-375)	(0-375)	(0-150)	(0-375)	(0-178.80)	(0-178.80)	(0-178.80)
*Epo: Aranesp dose									

Health records of patients were assessed monthly for a period of nine months to ensure that the inclusion criteria were met. Demographic information (age, gender) and clinical information (etiology of chronic kidney disease, comorbidities, and time on dialysis) were recorded. Patient health records were reviewed to document any hospital admissions or blood transfusions received; patients who received epoetin alpha or blood transfusions, or were admitted during the nine-month period at each of the satellite units were excluded from the study. Hemoglobin, ferritin and transferrin saturation levels, and values that may affect hypo-responsiveness to r-HuEPO (parathyroid hormone and albumin levels, and dialysis adequacy parameters: percent reduction of urea (PRU) and Kt/V) were also documented. Health records were also screened for any documentation of infection and/or gastrointestinal bleeding. Finally, costs related to r-HuEPO and iron use were calculated based on the University of Alberta Hospital Pharmacy Pricing Guideline.

Data analysis

Data were analyzed using SPSS (version 13.0, SPSS, Inc., Chicago, IL) software. Descriptive statistics were performed on the demographic and clinical variables to provide an overview of the subjects involved in the study. Repeated measures ANOVA was used to compare the Hgb levels, iron indices, r-HuEPO and iron dosages, and costs related to r-HuEPO and iron use, to determine if there was a significant difference pre-, during, and post-implementation of the "Anemia Protocol". The presence/absence of anemia, pre- and post-implementation, was compared using Chi-square (χ^2). A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Ethical considerations

Ethical approval was obtained from the Health Research Ethics Board, University of Alberta. The director of Nursing and Medical Lead of NARP were also approached for approval to review patient health records. All patient information was kept confidential and used only for the purpose of this study. Data were organized by code numbers only, and will be kept in a locked filing cabinet for seven years.

Results

Patients ($n = 98$) had a mean age of 64.5 ± 16.5 years, with a range of 21 to 91 years. There were a total of 54 men (55%). The causes of chronic kidney disease included diabetes (31.6%), glomerulonephritis (25.5%), hypertension (13.2%), renal/vascular disease (2%), pyelonephritis (4%), polycystic kidney disease (2%), and other/unknown (21.4%), such as drug toxicities and amyloidosis. Baseline patient characteristics are summarized in Table Two. There were no significant differences in age, duration of dialysis, or incidence of diabetes, hypertension, coronary artery disease, cerebral vascular accident, peripheral vascular disease, malignancies, lung disease, or other diseases, such as liver disease, gallbladder disease or gastrointestinal diseases associated with bleeding among the three satellite dialysis units.

Hemoglobin levels and incidence of anemia

Over the nine-month study period, there was no significant change in Hgb levels ($F = 2.075$, $df = 5$, $p = 0.075$), nor was there a significant difference in Hgb levels and site of dialysis ($F = 0.243$, $df = 2$, $p = 0.785$). Anemia in the study was defined as hemoglobin < 110 g/L. The presence/absence of anemia, pre- and post-implementation, was compared using Chi-square (χ^2). There was no significant difference in the incidence of anemia throughout the study period ($\chi^2 = 6$, $p = 0.429$). Incidence of anemia was 28% pre-implementation, 34% intra-implementation, and 32% post-implementation of the anemia algorithm (see Table Three).

Iron indices

Similar to Hgb levels, there was no significant change in ferritin levels over the nine-month study period ($F = 1.205$, $df = 4$, $p = 0.309$). There was also no significant difference in ferritin levels and site of dialysis ($F = 2.937$, $df = 2$, $p = 0.058$). However, there was a significant increase in the transferrin saturation (TSAT) level over the nine-month study period ($F = 2.146$, $df = 7$, $p = 0.041$) (see Table Three).

Dose and cost of Aranesp and iron supplements

Doses of darbepoietin alpha and iron supplement remained constant from pre-implementation to post-implementation of the anemia algorithm ($F = 0.445$, $df = 3$,

Table Five. Clinical outcomes			
	Intra-implementation	Post-implementation	
	Compared to Pre	Compared to Pre	Compared to Intra
Hemoglobin	↓	↓	same
Incidence of Anemia	↑	↑	↓
Ferritin	↑	↑	↑
Transferrin saturation	same	same	same
Aranesp dose & cost	↑	↑	↑
Iron dose & cost			
Oral iron	↓	↓	↓
Iron Dextran	↑	↑	↓
Venofer	↑	↓	↓

$p = 0.745$) (see Table Four). The cost of darbepoietin alpha over the nine-month study period did not show any significant change ($F = 0.494$, $df = 3$, $p = 0.707$). There was also no significant change in cost of iron supplements ($F = 1.973$, $df = 4$, $p = 0.090$), nor was there a significant difference in costs of iron supplements and site of dialysis ($F = 1.52$, $df = 2$, $p = 0.223$).

Clinical outcomes

Although not statistically significant, there were noted differences in incidence of anemia and Hgb and ferritin levels, darbepoietin alpha and iron dose and its associated costs, pre-versus post-implementation of the "Anemia Protocol" algorithm (see Table Five). Incidence of anemia had increased, with a reflective decrease in Hgb levels after the implementation of the algorithm. The amount and cost of darbepoietin alpha used have also increased in the post-implementation timeframe. Although transferrin saturation level remained constant pre- versus post-implementation of the anemia algorithm, ferritin levels were increased.

Discussion

Findings indicate that even though the three satellite dialysis units in the NARP were able to achieve NKF-K/DOQI and the Canadian Society of Nephrology (CSN) recommended Hgb levels, between 112 ± 12 g/L to 117 ± 12 g/L, there still remained patients with Hgb levels as low as 72 g/L. Similarly, transferrin saturation levels throughout the study were from $32 \pm 13\%$ to $37 \pm 16\%$. The lowest range of transferrin saturation was between 8% and 10%. As alluded to earlier, algorithms need to be periodically reviewed and may need revision to target this group of patients with sub-optimal levels.

Although this study did not show significant differences in costs of darbepoietin alpha and iron supplements, it may be of interest to also measure the indirect and long-term costs associated with the implementation of the algorithm, including the time that was allotted to managing the algorithm. It may also be of interest to look at r-HuEPO-resistance. Some patients were receiving darbepoietin alpha 150 mcg IV weekly and others every two weeks. Would there be a significant difference in clinical outcomes if doses were decreased to every two-week dosing? A further

analysis of the reasons for hospital admissions can also be of benefit, to assess whether there is an association with increased/decreased hemoglobin and cardiovascular risks and associated complications.

Poor documentation and missing data hindered adequate collection of information. In fact, eight patients had to be excluded from the study due to missing data. Documentation of the presence of gastrointestinal bleeding and/or infection was only dependent on the accuracy of nurses or physicians' documentation of events/symptoms. Furthermore, adjustments of the doses of darbepoietin alpha and iron supplements were at the discretion of two nurses; there was no system in place to review the accuracy of their interpretation. The compliance/adherence of nurses to the algorithm throughout the study is also unclear.

Conclusion

This study did not show significant change in anemia or anemia management pre- versus post-implementation of the "Anemia Protocol" algorithm in the Northern Alberta Renal Program. Although not statistically significant, the study did note some clinical differences with the use of the "Anemia Protocol." Review of outcomes from this study highlighted problems with anemia management in a small group of patients who continued to have low Hgb levels, in spite of adequate iron stores and EPO therapy. However, this is not to imply that algorithms are not useful/valuable in clinical settings. Review/revision of the algorithm is warranted. Since the release of recommendations from the NKF-K/DOQI anemia work-group and subsequent CSN guidelines, many dialysis units adopted these guidelines and implemented algorithms as part of their anemia management. Although it is useful to have standardized approaches to anemia management, as they may limit practice variability, effectiveness of the algorithm needs to be regularly evaluated to ensure that intended clinical outcomes are achieved.

Editor's note: An updated version of the "Anemia Protocol" now being used in the Northern Alberta Renal Program is available on request from Julie Nhan at e-mail: Julie.Nhan@capitalhealth.ca

References

- Adamson, J.W., & Eschbach, J.W. (1989). Management of the anemia of chronic renal failure with recombinant erythropoietin. *The Quarterly Journal of Medicine*, 73(272), 1093-1101.
- Ayus, J.C., Go, A.S., Valderrabano, F., Verde, E., de Vinuesa, G., Achinger, S.G., et al. (2005). Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin <10 g/dL. *Kidney International*, 68(2), 788-795.
- Bahlmann, F.H., De Groot, K., Duckert, T., Niemczyk, E., Bahlmann, E., Boehm, S.M., et al. (2003). Endothelial progenitor cell proliferation and differentiation is regulated by erythropoietin. *Kidney International*, 64(5), 1648-1652.
- Barrett, B.J., Fenton, S.S., Ferguson, B., Halligan, P., Langlois, S., McCready, W., et al. (1999). Clinical practice guidelines for the management of anemia coexistent with chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10(Suppl. 13), S292-296.
- Brimble, K.S., Rabbat, C.G., McKenna, P., Lambert, K., & Carlisle, E.J. (2003). Protocolized anemia management with erythropoietin in hemodialysis patients in a randomized control trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(10), 2654-2661.
- Canadian Institute for Health Information (2002). *Canadian Organ Replacement Registry Report*. Ottawa, Ontario, Canada.

- Collins, A.J., Li, S., St. Peter, W., Ebben, J., Roberts, T., Ma, J., & Manning, W. (2001). Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36% to 39%. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12(11), 2465-2473.
- Debska-Slizien, A., Owczarzak, A., Lysiak-Szydłowska, W., & Ruthkowski, B. (2004). Erythrocyte metabolism during renal anemia treatment with recombinant human erythropoietin. *International Journal of Artificial Organs*, 27(11), 935-942.
- Eckardt, K.U. (2005). Managing a fateful alliance: anemia and cardiovascular outcomes. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 20(Suppl. 6), vi16-20.
- Eschbach, J.W. (1995). The future of r-HuEpo. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 10(Suppl. 2), 96-109.
- Furuland, H., Linde, T., Ahlmen, J., Christensson, A., Strombom, U., & Danielson, B.G. (2003). A randomized controlled trial of hemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 18(2), 353-361.
- Graf, H., Lacombe, J.L., & Braun, J. (2000). Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) effectively maintains Hb (Hb) when administered at a reduced dose frequency compared with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) in ESRD patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11, A1317.
- Jones, M., Schenkel, B., & Just, J. (2005). Epoetin alfa's effect on left ventricular hypertrophy and subsequent mortality. *Internal Journal of Cardiology*, 100(2), 253-265.
- Jones, M., Ibels, L., Schenkel, B., & Zagari, M. (2004). Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: A meta-analysis. *Kidney International*, 65(3), 757-767.
- Kausz, A.T., Solid, C., Pereira, B.J., Collins, A.J., & St. Peter, W. (2005). Intractable anemia in hemodialysis patients: A sign of sub-optimal management or a marker of disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 45(1), 136-147.
- Kimura, T., Arai, M., Masuda, H., & Kawabat, A. (2004). Impact of a pharmacist-implemented anemia management in outpatients with end-stage renal disease in Japan. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27(11), 1831-1833.
- Levin, A. (2004). Cardiac disease in chronic kidney disease: current understanding and opportunities for change. *Blood Purification*, 22(1), 21-27.
- Levin, A. (2002). The role of anemia in the genesis of cardiac abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 17(2), 207-210.
- Ly, J., Marticorena, R., & Donnelly, S. (2004). Red blood cell survival in chronic renal failure. *American Journal of Kidney Diseases*, 44(4), 715-719.
- Ma, J.Z., Ebben, J., Xia, H., & Collins, A.J. (1999). Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10(3), 610-619.
- Macdougall, I.C. (2000). Novel erythropoiesis stimulating protein. *Seminars in Nephrology*, 20(4), 375-381.
- Mitch, W.E. (2005). Cachexia in chronic kidney disease: a link to defective central nervous system control of appetite. *Journal of Clinical Investigation*, 115(6), 1476-1478.
- National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease, 2000 (2001). *American Journal of Kidney Diseases*, 37, S182-238.
- National Kidney Foundation. NKF-DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in Chronic Kidney Disease. Retrieved January 3, 2006, from http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_anemia
- Navaneethan, S., Bonifati, C., Schena, F., & Strippoli, G. (2006). Evidence for optimal hemoglobin targets in chronic kidney disease. *Journal of Nephrology*, 19(5), 640-647.
- Odden, M.C., Wholley, M., & Shlipak, M. (2004). Association of chronic kidney disease and anemia with physical capacity: The heart and soul study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(11), 2908-2915.
- Patterson, P., & Allon, M., MD. (1998). Prospective evaluation of an anemia treatment algorithm in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 32(4), 635-641.
- Pendse, S., & Singh, A.K. (2005). Complications of chronic kidney disease: anemia, mineral metabolism, and cardiovascular disease. *Medical Clinics of North America*, 89(3), 549-561.
- Pereira, A.A., & Sarnak, M.J. (2003). Anemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Kidney International Supplement*, 87, S32-39.
- Pfeilschifter, J., & Huwiler, A. (2004). Erythropoietin is more than just a promoter of erythropoiesis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(8), 2240-2241.
- Phrommintikul, A., Haas, S., Elsik, M., & Krum, H. (2007). Mortality and target hemoglobin concentrations in anemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet*, 369(9559), 381-388.
- Raghavan, M., & Marik, P.E. (2005). Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest*, 127(1), 295-307.
- Roman, R.M., Lobo, P.I., Taylor, R.P., Goodkin, D.A., LaBrecque, J., Powers, K.L., et al. (2004). Prospective study of the immune effects of normalizing the hemoglobin concentration in hemodialysis patients who receive recombinant human erythropoietin. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(5), 1339-1346.
- Silverberg, D.S., Wexler, D., Blum, M., Wollman, Y., Schwartz, D., Sheps, D., et al. (2004). The interaction between heart failure, renal failure and anemia – The cardio-renal anemia syndrome. *Blood Purification*, 22(3), 277-284.
- Silverberg, D.S., Wexler, D., & Ianina, A. (2004). The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *Journal of Nephrology*, 17(6), 749-761.
- Snively, C.S. (2004). Chronic kidney disease: prevention and treatment of common complications. *American Family Physician*, 70(10), 1921-1928.
- Strippoli, G.F., Craig, J., Manno, C., & Schena, F. (2004). Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(12), 3154-3165.
- To, L.L., Stoner, C.P., Stolley, S.N., Buenavaje, J.D., & Ziegler, T.W. (2001). Effectiveness of a pharmacist-implemented anemia management protocol in an outpatient hemodialysis unit. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 58(21), 2061-2065.
- Weiner, D.E., Tighiouart, H., Vlagopoulos, P.T., Griffith, J.L., Salem, D.N., Levey, A.S., & Sarnak, M.J. (2005). Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(6), 1803-1810.
- Wexler, D., Silverberg, D., Blum, M., Sheps, D., Keren, G., Wollman, Y., et al. (2005). Anemia as a contributor to morbidity and mortality in congestive heart failure. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 20(Suppl. 7), vii11-vii15.

Evaluation of an anemia algorithm in chronic hemodialysis patients

By Julie Nhan, RN, MN, CNeph(C), Alan McMahon, MD, FRCPC, and Alison Thomas, RN, MN/ACNP, CNeph(C)

1. The primary cause of anemia seen in patients with chronic kidney disease (CKD) is:

- (a) insufficient amount of iron for erythropoiesis
- (b) insufficient production of erythropoietin (EPO)
- (c) enhanced proliferation and differentiation of erythroblasts
- (d) accelerated and premature red blood cell destruction

2. Current practice guidelines recommend the target range for hemoglobin (Hgb) for hemodialysis patients to be:

- (a) 90–100 g/L
- (b) 100–110 g/L
- (c) 110–120 g/L
- (d) 120–130 g/L

3. There is insufficient research evidence to support maintaining Hgb levels in patients with end stage renal disease (ESRD) at a level greater than:

- (a) 110 g/L
- (b) 120 g/L
- (c) 130 g/L
- (d) 140 g/L

4. In a healthy individual, the normal lifespan of a mature red blood cell is:

- (a) 60 days
- (b) 90 days
- (c) 100 days
- (d) 120 days

5. One cause for hyporesponsiveness to erythropoietin (EPO) therapy can be:

- (a) over dialysis
- (b) iron overload
- (c) fluid overload
- (d) acute infection

Case one

Mrs. S.T., 72 years old, has ESRD secondary to diabetic nephropathy and was recently started on hemodialysis. Two weeks ago she began EPO treatment. Blood work today revealed a Hgb of 95 g/L.

Questions 6-11 refer to this case.

6. Following the Northern Alberta Renal Program's (NARP) "Anemia Protocol," what change should the nephrology nurse make to the EPO dose:

- (a) increase dosage by one increment and check Hgb two weeks after the last dose
- (b) continue with current EPO dosage and check Hgb in two weeks time
- (c) decrease dosage by one increment and check Hgb two weeks after the last dose
- (d) continue with current EPO dosage and check Hgb in four weeks time

7. According to the "Anemia Protocol," the next step is for the nephrology nurse to assess:

- (a) iron status
- (b) folate deficiencies
- (c) dialysis adequacy
- (d) nutritional parameters

8. Mrs. S.T.'s transferrin saturation (TSAT) is 18% and her serum ferritin is 80 ng/mL. The nephrology nurse understands that a TSAT <20% and serum ferritin <100 ng/mL indicate:

- (a) adequate iron stores
- (b) adequate iron availability
- (c) iron deficiency
- (d) iron overload

9. Transferrin saturation (TSAT) is an indicator of:

- (a) circulating serum iron available to the bone marrow for erythropoiesis
- (b) available iron stores in the body for erythropoiesis
- (c) available iron-binding sites for saturation
- (d) circulating serum iron available for iron-binding sites

10. Following the "Anemia Protocol," Mrs. S.T. should now receive:

- (a) iron supplements PO daily
- (b) iron supplements PO twice daily
- (c) iron supplements IV weekly for 10 doses
- (d) iron supplements IV every two weeks for 10 doses

11. According to the "Anemia Protocol," the maximum dose of iron that should be provided is:

- (a) 2,000 mg iron per year
- (b) 3,000 mg iron per year
- (c) 4,000 mg iron per year
- (d) 5,000 mg iron per year

End of case one

Case two

Mr. R.B., 68 years old, has ESRD secondary to hypertensive nephrosclerosis and has been on hemodialysis for the past three years. Two months ago, he began having difficulty tolerating oral iron and had stopped taking it, resulting in low TSAT and serum ferritin levels. In response to this, the nephrology nurse practitioner initiated a course of intravenous iron therapy. Mr. R.B. continues to receive EPO treatment and iron therapy intravenously. His Hgb today is 142 g/L.

Questions 12-16 refer to this case.

12. According to the “Anemia Protocol,” what change should be made to Mr. R.B.’s EPO dose?

- (a) hold dosage and check Hgb two weeks after last dose
- (b) decrease dosage by one increment and check Hgb two weeks after last dose
- (c) increase dosage by one increment and check Hgb two weeks after last dose
- (d) continue with current dosage and check Hgb two weeks after last dose

13. Once Mr. R.B.’s Hgb is back within target range, the EPO dose should:

- (a) continue to be held, as EPO treatment is not required
- (b) be restarted at a dose reduction of one increment below previous dosage
- (c) be restarted at the same dosage
- (d) be restarted at a dose reduction of two increments below previous dosage

Mr. R.B. tells his nephrology nurse today that his family physician has started him on an antibiotic for pneumonia. The course for the antibiotic is seven days in length.

14. Mr. R.B. is due for his maintenance IV iron dose today. According to the “Anemia Protocol,” how will the antibiotic therapy impact on his intravenous iron dose?

- (a) current intravenous iron dosing should be maintained
- (b) iron therapy should be held until antibiotics are discontinued
- (c) iron therapy should be discontinued
- (d) iron therapy should be increased

15. Two weeks after the discontinuation of the antibiotics, iron studies for Mr. R.B. reveal a TSAT of 24% and serum ferritin of >800 ng/mL. The most likely reason for a dramatic increase in ferritin level is:

- (a) a side effect of antibiotic therapy
- (b) a response of the bone marrow to the intravenous iron therapy
- (c) a change in iron metabolism, as a result of the antibiotic therapy
- (d) a result of the resolving infectious process

16. According to the iron overload pathway, a change in therapy would include:

- (a) a reduction in EPO dosage and reassessment with next monthly blood work
- (b) an increase in EPO dosage and reassessment with next monthly blood work
- (c) a discontinuation of iron therapy and reassessment with next monthly blood work
- (d) no change in iron therapy and reassessment with next monthly blood work

End of case two

Case three

Mrs. A.J., 65 years old, has end-stage renal disease (ESRD) secondary to IgA nephropathy. She had a cadaveric renal transplant in 2000 and was recently started back on hemodialysis. She receives dialysis via a right radiocephalic fistula. Mrs. A.J.’s past medical history includes hypertension (on ramipril [Altace]), dyslipidemia, paroxysmal atrial fibrillation (for which she is on warfarin [Coumadin]) and osteoporosis. She is on maximum EPO treatment as allowed by the “Anemia Protocol” and IV iron therapy every two weeks.

Recent blood work revealed Hgb 86 g/L, serum ferritin 600 ng/ml, TSAT 21%. The nephrology nurse notes that for the past three months, Mrs. A.J.’s Hgb has ranged between 83–87 g/L.

Questions 17-20 refer to this case.

17. According to the “Anemia Protocol,” the nephrology nurse should first inform the nephrologist then:

- (a) redraw the Hgb level and re-adjust the EPO dose accordingly
- (b) increase the EPO dose by one increment above previous dose
- (c) leave the EPO dose the same and reassess next week
- (d) explore reasons why the Hgb level has not increased

18. Based on Mrs. A.J.’s medical history, the nephrology nurse would expect the nephrologist to:

- (a) stop the ramipril, as this class of drugs can induce a hypo-responsive state to endogenous erythropoietin
- (b) consider chronic blood loss, as Mrs. A.J. is at increased risk of bleeding due to her warfarin use
- (c) increase the frequency of IV iron, as iron deficiency is the most common cause of EPO hypo-responsiveness
- (d) consider malignancy, as Mrs. A.J. had been on a period of immunosuppressant therapy after her renal transplant

19. According to the “Anemia Protocol,” which of the following initial investigations for hyporesponsiveness to EPO therapy would be considered for Mrs. A.J.:

- (a) examination of stools to rule out occult blood loss
- (b) assessment of Kt/V to rule out excessive dialysis
- (c) assessment of parathyroid hormone level to indicate need for aluminum phosphate binders
- (d) referral to hematology for bone marrow examination

20. Other investigations for Mrs. A.J. may include:

- (a) thorough physical examination to assess for any signs and symptoms of infection/inflammation
- (b) bone density study to evaluate the presence/extent of osteitis fibrosa
- (c) white blood cell scan to investigate for the possibility of fistula infection
- (d) further blood work, including vitamins A and B12 to exclude deficiencies

End of case three

**CONTINUING EDUCATION STUDY
ANSWER FORM**

CE: 3.0 hrs continuing education

Evaluation of an anemia algorithm in chronic hemodialysis patients

By Julie Nhan, RN, MN, CNeph(C), Alan McMahon, MD, FRCPC,
and Alison Thomas, RN, MN/ACNP, CNeph(C)

Volume 17, Number 3

Post-test instructions:

- Select the best answer and circle the appropriate letter on the answer grid below.
- Complete the evaluation.
- Send only this answer form (or a photocopy) to:
CANNT National Office,
336 Yonge St., Ste. 322,
Barrie, ON, L4N 4C8
or submit online to www.cannt.ca
- Enclose a cheque or money order payable to CANNT.
- Post-tests must be postmarked by September 30, 2008.
- If you receive a passing score of 80% or better, a certificate for 3.0 contact hours will be awarded by CANNT.
- Please allow six to eight weeks for processing. You may submit multiple answer forms in one mailing, however you may not receive all certificates at one time.

CANNT member – \$12; Non-member – \$15

Post-test answer grid

Please circle your answer choice:

1. a b c d
2. a b c d
3. a b c d
4. a b c d
5. a b c d
6. a b c d
7. a b c d
8. a b c d
9. a b c d
10. a b c d
11. a b c d
12. a b c d
13. a b c d
14. a b c d
15. a b c d
16. a b c d
17. a b c d
18. a b c d
19. a b c d
20. a b c d

Evaluation

	Strongly disagree		Strongly agree		
1. The offering met the stated objectives.	1	2	3	4	5
2. The content was related to the objectives.	1	2	3	4	5
3. This study format was effective for the content.	1	2	3	4	5
4. Minutes required to read and complete:					
	50	75	100	125	150

Comments: _____

Complete the following:

Name: _____

Address: _____

CANNT member Yes No Expiration date of card _____

Évaluation d'un arbre décisionnel dans la prise en charge de l'anémie chez les patients en hémodialyse chronique

Par Julie Nhan, inf. aut., M.Sc.Inf., CNéph(C), Louise Jensen, inf. aut., Ph.D., et Alan McMahon, MD, FRCPC

Objectifs d'apprentissage

Après lecture de l'article, le lecteur sera en mesure de :

1. déterminer certaines complications courantes associées à l'anémie;
2. décrire la pathogenèse de l'anémie dans l'insuffisance rénale chronique (IRC);
3. comprendre les bienfaits cliniques du traitement de l'anémie associée à l'IRC;
4. connaître les dernières recommandations et (ou) lignes directrices de la National Kidney Foundation sur la prise en charge de l'anémie dans l'IRC;
5. saisir l'importance d'évaluer l'utilisation clinique des arbres décisionnels.

Résumé

Bien que l'anémie soit une complication courante de l'insuffisance rénale chronique (IRC), les disparités dans la pratique liée à sa prise en charge persistent toujours. Dans un effort d'uniformisation, le Programme de néphrologie du nord de l'Alberta a mis en place un arbre décisionnel dans le traitement de l'anémie, appelé « Protocole de traitement de l'anémie ». Une étude de cohorte a été menée auprès de 98 patients pour évaluer l'efficacité du « Protocole de traitement de l'anémie » trois mois avant sa mise en application, puis à trois et à six mois après sa mise en application. Les résultats cliniques des taux d'hémoglobine (Hb), des indices de fer, des dosages d'érythropoïétine (EPO) et de fer ainsi que les coûts associés ont été comparés avant et après la mise en application de l'arbre décisionnel. Cette étude n'a pas permis de montrer un changement significatif dans l'anémie ou dans la prise en charge de l'anémie avant et après la mise en application du « Protocole de traitement de l'anémie » dans le cadre du Programme de néphrologie du nord de l'Alberta. Toutefois, cela ne veut pas dire que les arbres décisionnels ne sont pas utiles en milieu clinique. En fait, les arbres décisionnels dans le traitement de l'anémie se sont révélés d'une très grande valeur dans la normalisation de la prise en charge et dans la limitation de la variabilité de la pratique. Toutefois, afin d'assurer l'atteinte des résultats cliniques prévus, les arbres décisionnels doivent être évalués régulièrement et révisés, au besoin.

Mots clés : anémie, arbre décisionnel, protocole, prise en charge, évaluation

Un vaste éventail de complications survient à la suite de l'insuffisance rénale. Les déséquilibres fluidiques et électrolytiques peuvent entraîner les troubles suivants : hypervolémie, nausée et vomissements, hyperparathyroïdie, ostéopathie et hypertension (Mitch, 2005; Snively, 2004).

L'une des complications les plus courantes associées à l'insuffisance rénale chronique (IRC) est l'anémie (Pendse et Singh, 2005). L'anémie en soi peut entraîner des perturbations, telles que la faiblesse, la fatigue et la tachycardie, et peut également potentialiser davantage d'autres complications sous-jacentes, telles que l'hypertrophie du ventricule gauche et l'arythmie (Eckardt, 2005; Levin, 2002; Levin, 2004).

La prise en charge de l'anémie est essentielle dans l'optimisation de la qualité de vie du patient, en augmentant son bien-être, et dans la réduction des séjours à l'hôpital et de la morbidité. Du fait des disparités dans la pratique et du manque de standardisation avec lequel les soins sont apportés aux patients, la National Kidney Foundation (2001) a énoncé des lignes directrices pour aider dans la prise en charge de l'anémie. Ces lignes directrices américaines sont conformes aux lignes directrices canadiennes qui ont été publiées en 1999 (Barrett et al., 1999). Le Programme de néphrologie du nord de l'Alberta (NARP, de l'anglais Northern Alberta Renal Program) à Edmonton, en Alberta, a adopté ces lignes directrices et mis en place un arbre décisionnel dans la prise en charge de l'anémie, appelé « Protocole de traitement de l'anémie » (voir Figure 1, à pages 63 et 64) pour aider les professionnels de la santé à

Julie Nhan, inf. aut., M.Sc.Inf., CNéph(C), infirmière praticienne, Programme de néphrologie du nord de l'Alberta, University of Alberta Hospital, à Edmonton, en Alberta.

Louise Jensen, inf. aut., Ph.D., professeure, Faculté des Sciences infirmières, University of Alberta, à Edmonton, en Alberta.

Alan McMahon, MD, FRCPC, professeur agrégé, Faculté de médecine, University of Alberta, Directeur médical, Centre d'insuffisance rénale du nord de l'Alberta, à Edmonton, en Alberta.

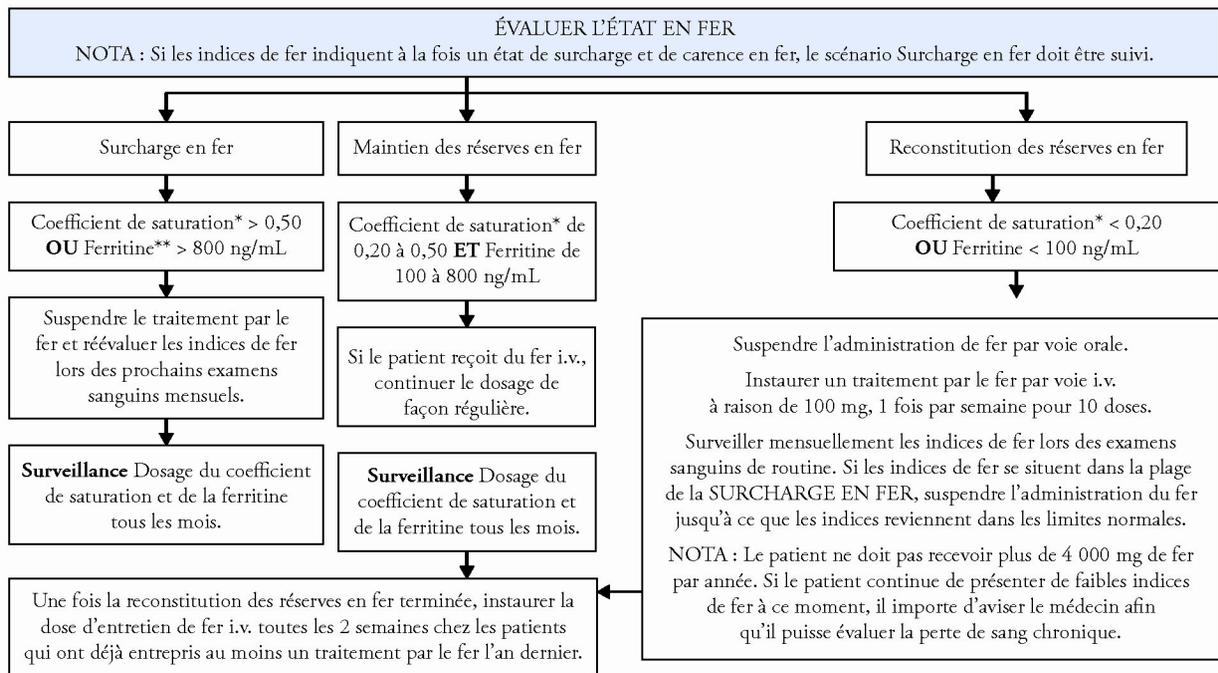
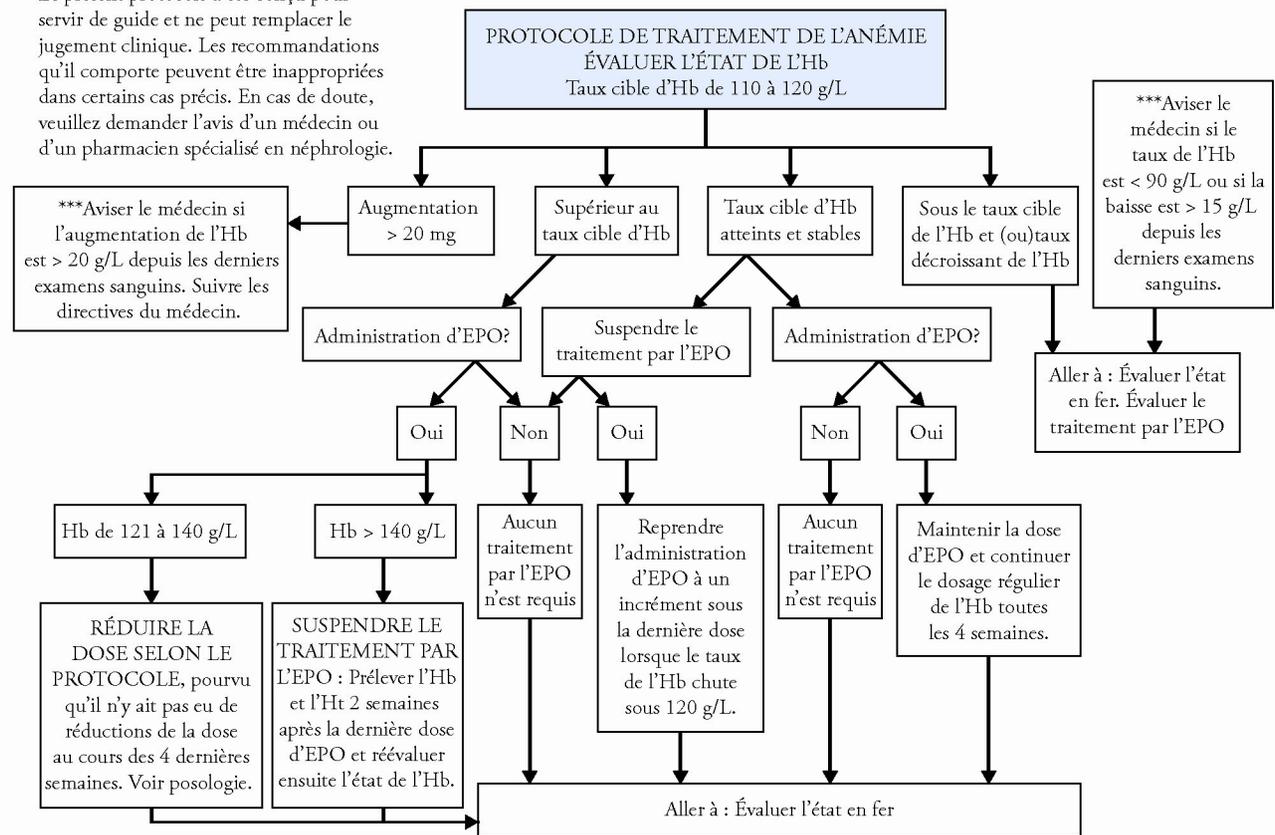
Adresse de correspondance de Mme Julie Nhan : University of Alberta Hospital, 8440 112 Street, Edmonton, Alberta T6G 2B7

Courriel: julie.nhan@capitalhealth.ca

Soumis pour publication : le 5 janvier 2007.

Approuvé pour publication dans sa forme révisée : le 16 juin 2007.

Le présent protocole a été conçu pour servir de guide et ne peut remplacer le jugement clinique. Les recommandations qu'il comporte peuvent être inappropriées dans certains cas précis. En cas de doute, veuillez demander l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien spécialisé en néphrologie.



LE FER I.V. PEUT ÊTRE SOIT DU DEXIRON®, SOIT DU VENOFER®

*Coefficient de saturation – indicateur de fer sérique circulant mobilisable par la moelle osseuse pour l'érythropoïèse.

**Ferritine – indicateur de la quantité des réserves en fer. On peut également observer une augmentation du taux de ferritine sérique, en réaction à une phase aiguë, chez les patients atteints de maladie hépatique, de tumeurs malignes ou d'inflammation. Le taux cible de ferritine est fixé d'après les lignes directrices NKF/DOQI de 2001.

SUSPENDRE LE TRAITEMENT PAR LE FER I.V. SI LE PATIENT REÇOIT DES ANTIBIOTIQUES.

Figure 1 (a). Protocol de traitement de l'anémie

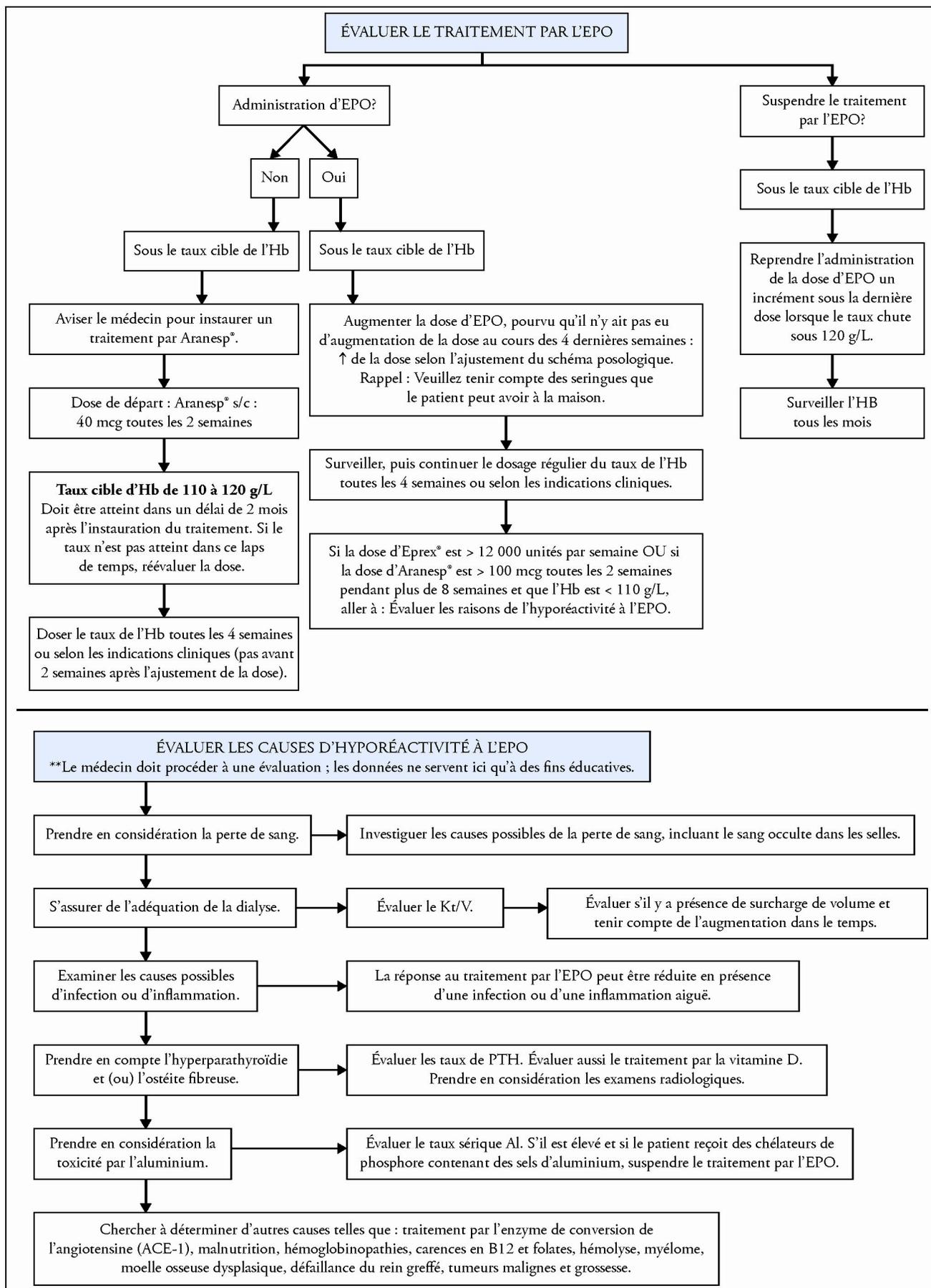


Figure 1 (b). Protocole de traitement de l'anémie

évaluer, à traiter et à prévenir l'anémie chez les patients atteints d'IRC. Le « Protocole de traitement de l'anémie » a été adopté en 2004 dans trois centres satellites de dialyse du NARP. Depuis la mise en œuvre de ce protocole, aucune évaluation officielle portant sur l'efficacité globale de l'arbre décisionnel n'a eu lieu.

Généralités

La pathogenèse de l'anémie consécutive à l'IRC, tout comme l'anémie en général, peut se produire à la suite d'une diminution de la production des érythrocytes ou globules rouges, d'une destruction accélérée et précoce des globules rouges ou d'une perte de sang aiguë ou chronique. La principale cause de l'anémie que l'on observe chez les patients atteints d'IRC est issue de l'anémie hypoproliférative (Barrett et al., 1999; Ly, Marticorena et Donnelly, 2004). Comme l'ont souligné Bahlmann et ses collaborateurs (2003), la pathogenèse de l'anémie hypoproliférative est habituellement multifactorielle, mais la cause première consiste en une production insuffisante d'érythropoïétine (EPO). À un stade avancé de la maladie, il y a une diminution du nombre de cellules tubulo-rénales, ce qui diminue la stimulation de l'hématopoïèse. L'EPO est une glycoprotéine. Cette hormone est un facteur de croissance des précurseurs des globules rouges qui se lie à des récepteurs spécifiques (cellules progénitrices) pour augmenter la prolifération et la différenciation des érythroblastes en réticulocytes. Après deux à trois jours, les réticulocytes sont ensuite libérés dans la circulation sanguine où les globules rouges matures survivent normalement pendant 120 jours (Bahlmann et al., 2003; Pfeilschifter et Huwiler, 2004). La durée de vie des globules rouges chez les patients atteints d'IRC est réduite à 60-90 jours. On n'a pu établir avec certitude la pathogenèse des globules rouges dont la durée de vie est raccourcie, mais on pense que l'environnement urémique peut modifier la physiologie cellulaire (Ly et al., 2004). En plus d'un taux réduit d'EPO, la courte durée de vie des globules rouges contribue à la survenue de l'anémie dans l'IRC.

Comme dans l'anémie en général, les patients atteints d'anémie associée à l'IRC peuvent aussi éprouver de la fatigue, de la faiblesse, des céphalées et de la tachycardie (Odden, Wholley et Shlipak, 2004). À long terme, si elle n'est pas traitée, l'anémie est associée à un certain nombre d'anomalies physiologiques, incluant une altération de la fonction cardiaque, une détérioration des fonctions cognitive et mentale, une diminution de la tolérance à l'effort et une baisse de la qualité de vie, et peut également affaiblir un système immunitaire déjà compromis (Eckardt, 2005; Levin, 2004; Roman et al., 2004; Weiner et al., 2005).

Beaucoup d'auteurs ont signalé une corrélation entre l'anémie et la maladie cardiovasculaire (Eckardt, 2005; Kausz, Solid, Pereira, Collins et St. Peter, 2005; Levin, 2002; Pereira et Sarnak, 2003; Silverberg et al., 2004; Snively, 2004; Strippoli, Craig, Manno et Schena, 2004). L'anémie provoque l'aggravation de la fonction cardiaque et l'augmentation de la masse du ventricule gauche (Silverberg, Wexler et Ianina, 2004; Wexler et al., 2005). Afin de maintenir l'apport en oxygène dans les tissus, les mécanismes cardiovasculaires d'adaptation sont mis à contribution. Il s'ensuit une augmentation du volume d'éjection systolique et du rythme cardiaque,

ce qui entraîne un stress cardiaque, la dilatation et l'hypertrophie du ventricule gauche et une myocardiopathie (Snively, 2004). On évalue qu'au moment d'entreprendre la dialyse, les trois quarts des patients présentent déjà une hypertrophie ventriculaire gauche et ceci en soi est un puissant indicateur de mortalité (Ayus et al., 2005; Jones, Schenkel et Just, 2005; Weiner et al., 2005).

Une cardiopathie et l'anémie diminuent aussi la capacité physique et la tolérance à l'effort, qui, à leur tour, affectent le bien-être des patients atteints d'IRC (Odden et al., 2004). Le mécanisme qui entraîne la réduction de la capacité physique chez les patients atteints d'IRC demeure non élucidé. On croit que cette réduction peut être consécutive à l'état cardiaque, nutritionnel ou anémique des patients (Odden et al., 2004). Dans une étude menée auprès d'une cohorte de 954 patients en hémodialyse de la région de San Francisco (Odden et al., 2004), les chercheurs ont examiné l'effet des facteurs psychologiques sur les résultats cardiaques chez des participants présentant une coronaropathie avérée. Ils ont découvert que l'IRC et l'anémie étaient toutes les deux associées de façon indépendante à une réduction de la capacité physique et de la tolérance à l'effort selon l'appréciation des patients. Les auteurs ont conclu que les patients atteints d'IRC présentent déjà une capacité physique réduite, qui est encore plus affaiblie en cas d'anémie.

L'anémie est également associée à une augmentation des hospitalisations, des coûts en soins médicaux et de la mortalité en raison de complications variées. Kausz, Solid, Pereira, Collins et St. Peter (2005) ont examiné de très près les résultats d'une cohorte nationale de plus de 130 000 patients américains en hémodialyse et ont comparé les différences entre les patients qui avaient obtenu un taux d'Hb > 110 g/L et ceux qui n'ont pu atteindre ce taux. Les patients qui n'ont pu atteindre un taux d'Hb > 110 g/L comptaient un plus grand nombre de conditions comorbides, de séjours à l'hôpital et de transfusions sanguines.

Les bienfaits cliniques, tels que l'augmentation du taux de survie, la diminution de la morbidité, l'amélioration de la fonction cardiaque et la hausse de l'acuité cognitive, liés au traitement de l'anémie dans l'IRC font l'objet de maints rapports d'études (Collins et al., 2001; Furuland et al., 2003; Ma, Ebben, Xia et Collins, 1999; National Kidney Foundation, 2001; Odden et al., 2004). Étant donné qu'un traitement efficace de l'anémie est associé à de meilleurs résultats cliniques, à une meilleure qualité de vie et à un taux réduit d'hospitalisations et de décès, la prise en charge de l'anémie devient donc un objectif majeur dans celle de l'IRC. Historiquement, les options de prise en charge et de traitement de l'anémie consécutive à l'IRC étaient limitées. La transfusion sanguine était l'option de choix. Cependant, l'administration de culots sanguins comporte certains risques dont la transmission d'agents infectieux, l'augmentation de la production d'anticorps – la survie du rein greffé devenant ainsi un défi de taille à relever – et la diminution de la production d'EPO chez certains patients (Jones, Ibels, Schenkel et Zagari, 2004; Raghavan et Marik, 2005). On recommande aujourd'hui de réserver les transfusions sanguines aux patients gravement anémiques qui manifestent des symptômes ou aux patients présentant des pertes de sang chroniques chez qui le traitement à l'EPO a été inefficace (National Kidney Foundation, 2001).

L'avènement des agents exogènes stimulant l'érythropoïèse en 1986 au Canada a révolutionné la prise en charge et le traitement de l'anémie dans l'IRC. Le gène de codage de l'EPO a été cloné en 1985, ce qui a entraîné la production d'EPO humaine recombinante (r-HuEPO). Depuis sa mise en marché, de nombreux patients ne dépendent plus des transfusions (Adamson et Eschbach, 1989; Eschbach, 1995). La r-HuEPO est une version recombinante ou de synthèse (reproduite par génie génétique) de l'EPO. Il existe des glycoprotéines qui imitent l'EPO naturelle pour stimuler la moelle osseuse à produire des globules rouges, qui à leur tour, augmentent l'apport en oxygène dans les tissus (Debska-Slizien, Owczarzak, Lysiak-Szydłowska et Ruthkowski, 2004; Graf, Lacombe et Braun, 2000; Macdougall, 2000). À l'heure actuelle, il y a deux agents offerts au Canada : l'époétine alpha (Eprex®) et la darbépoétine alpha (Aranesp®). Le coût associé à l'administration de r-HuEPO est élevé. On évalue que le coût moyen par patient recevant 80 microgrammes (μg) de darbépoétine alpha toutes les deux semaines s'élève à 5 500 \$ par année. Depuis décembre 2000, on administre la r-HuEPO à plus de 75 % des patients hémodialysés comparativement à 10,3 % en 1989 (RCITO, 2002).

Bien qu'il y ait un fort élément de preuve venant appuyer le maintien de l'Hb > 110 g/L, il subsiste toujours une insuffisance de données probantes pour maintenir de façon régulière l'Hb > 130 g/L (National Kidney Foundation, 2001). En fait, on observe des inférences entre des taux cibles plus élevés d'Hb, la mortalité toutes causes confondues, la thrombose artérioveineuse et la tension artérielle mal maîtrisée (Navaneethan, Bonifati, Schena et Strippoli, 2006; Phrommintikul, Haas, Elsik et Krum, 2007). Par conséquent, il n'y a aucune garantie de succès à cibler une valeur d'Hb supérieure aux recommandations actuelles entourant l'emploi de r-HuEPO jusqu'à ce que de nouvelles preuves viennent étayer son innocuité et son efficacité.

Malgré l'utilisation courante de r-HuEPO et de ses coûts élevés, les disparités dans la pratique liée à la prise en charge de l'anémie sont toujours d'actualité. Ces disparités peuvent être attribuables aux écarts dans la plage des taux cibles et au seuil décisionnel des fournisseurs de soins de santé. Depuis la publication des recommandations de la National Kidney Foundation sur la prise en charge de l'anémie en 1997 (National Kidney Foundation, 2001), bon nombre de centres ont conçu et mis en place des arbres décisionnels dans le traitement de l'anémie. Ces arbres fournissent des approches normalisées dans l'évaluation de l'anémie, l'instauration d'un traitement et le suivi de son évolution. Bien qu'il y ait de nombreux rapports faisant état de la conception et de la mise en œuvre d'arbres décisionnels dans le traitement de l'anémie, très peu d'études ont été menées pour évaluer leur efficacité dans la prise en charge de l'anémie (voir Tableau 1). Patterson et Allon (1998) ont constaté qu'avec l'emploi d'un arbre décisionnel dans le traitement de l'anémie, le nombre de patients ayant pu atteindre des taux d'hématocrite (Ht) plus élevés avait augmenté, passant de 27 à 61 %, durant les mois quatre à six de son utilisation. Au cours de la même période, la proportion de patients chez qui la saturation de la transferrine était < 18 % avait diminué, passant de 47 à 20 %. La dose hebdomadaire d'époétine alpha avait aussi

diminué avec l'utilisation d'un arbre décisionnel. To, Stoner, Stolley, Buenvaje et Ziegler (2001) ont comparé la prise en charge de l'anémie par des médecins (sans arbre décisionnel) à la prise en charge de l'anémie par des pharmaciens (avec arbre décisionnel). Les patients qui ont été pris en charge avec un arbre décisionnel dans le traitement de leur anémie ont obtenu des résultats équivalant à ceux qui ont été pris en charge sans l'utilisation d'un arbre décisionnel. Les taux d'Ht sans l'utilisation d'un arbre décisionnel ont été de 32 à 38,7 %, comparativement à des taux de 32,8 à 39,7 %. On a fait état d'une réduction non significative du nombre total d'unités d'époétine alpha administrées et d'une augmentation non significative de fer administré par voie orale, mais, au même moment, on a constaté une augmentation significative de fer administré par voie intraveineuse. Brimble, Rabbat, McKenna, Lambert et Carlisle (2003) ont également montré que l'utilisation d'un arbre décisionnel permet d'atteindre en toute innocuité les valeurs cibles de l'Hb, mais qu'elle n'a offert aucun avantage additionnel par rapport à une prise en charge sans arbre décisionnel, en raison d'une amélioration importante relevée dans le groupe témoin. On a toutefois observé une importante économie de coûts dans le groupe ayant suivi le « Protocole de traitement de l'anémie ». Enfin, Kimura, Masuda et Kawabat (2004) ont comparé, tout comme To et ses collaborateurs (2001) l'ont fait précédemment dans une étude similaire, la prise en charge de l'anémie par des médecins (sans arbre décisionnel) à la prise en charge de l'anémie par des pharmaciens (avec arbre décisionnel). Les chercheurs ont découvert qu'avec l'utilisation d'un arbre décisionnel associée à la rectification de la carence en fer, les valeurs cibles de l'Ht (> 30 %) avaient augmenté, passant de 17 à 78 %, et que la dose d'époétine alpha avait, quant à elle, diminué.

But

La présente étude avait pour but d'évaluer l'efficacité de l'arbre décisionnel du « Protocole de traitement de l'anémie » qui a été adopté dans le cadre du Programme de néphrologie du nord de l'Alberta (NARP). Cet arbre décisionnel, instauré dans trois centres satellites de dialyse du NARP, peut apporter une certaine uniformité dans la prise en charge de l'anémie, en fixant des plages cibles pour les taux d'Hb et les indices de fer et en entreprenant les actions nécessaires pour atteindre ces valeurs cibles. Il s'agit de la première étude à évaluer l'efficacité d'un arbre décisionnel, en utilisant la darbépoétine alpha comme r-HuEPO de prédilection. On a donc examiné tous les mois les résultats relatifs aux taux d'Hb, aux indices de fer (ferritine et saturation de la transferrine) ainsi qu'à l'administration de r-HuEPO et de suppléments de fer et leurs coûts associés. Dans le cadre de cette étude, l'efficacité a été définie par une augmentation des taux d'Hb et une réduction de l'administration de r-HuEPO et de suppléments de fer et de leurs coûts subséquents. Les questions suivantes ont été posées :

1. Y a-t-il une différence importante dans les taux d'Hb avant et après la mise en application de l'arbre décisionnel du « Protocole de traitement de l'anémie » ?
2. Y a-t-il une réduction significative de l'anémie avant et après la mise en application de l'arbre décisionnel du « Protocole de traitement de l'anémie » ?

3. Y a-t-il une différence importante dans les indices de fer avant et après la mise en application de l'arbre décisionnel du « Protocole de traitement de l'anémie » ?
4. Y a-t-il une différence importante dans l'administration de r-HuEPO et de suppléments de fer avant et après la mise en application de l'arbre décisionnel du « Protocole de traitement de l'anémie » ?
5. Y a-t-il une différence importante des coûts associés à l'administration de r-HuEPO et de suppléments de fer avant et après la mise en application de l'arbre décisionnel du « Protocole de traitement de l'anémie » ?

Méthodologie

On a privilégié une étude de cohorte pour évaluer l'efficacité de l'arbre décisionnel du « Protocole de traitement de l'anémie » chez les patients en hémodialyse chronique. On a suivi une cohorte de patients qui a reçu une hémodialyse d'entretien pendant une période de neuf mois dans trois centres satellites de dialyse du Programme de néphrologie du nord de l'Alberta (NARP). Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus et devaient recevoir des traitements d'hémodialyse dans l'un

Auteurs	Paramètres	Cohorte	Méthode	Résultats
Patterson et Allon (1998)	- Ht: 32-34 % - TSAT >17 % - Ferritine >500 ng/mL	30 patients HD (satellite) - 57 ans ± 16 ans - 16 hommes, 14 femmes - DS (40 %), HTA (33 %), GN (13 %), MPR (3 %), étiologie inconnue (7 %) - Kt/V : 1.46 ± 0.21	Étude de cohorte prospective > 6 mois	Avec arbre décisionnel : - ↑ du n ^{bre} de patients avec Ht cible de 27 à 61 % - ↓ du n ^{bre} de patients sous Ht cible de 46 à 18 % ($p = 0,004$) - Le n ^{bre} de patients dont l'Ht est supérieure aux valeurs cibles n'a pas ↑ - du n ^{bre} de patients avec TSAT de 18 %, de 47 à 20 % ($p = 0,04$) - de la dose hebdomadaire d'EPO de 11 200 ± 1 400 unités à 9 400 ± 1 200 unités ($p = 0,06$)
To et al. (2001)	- Ht: 33-36 % - TSAT: 20-50 % - Ferritine: 100-800 ng/mL	49 patients HD - 60 ans ± 12 ans - 48 hommes, 1 femme - DS (47 %), GN (20 %), HTA (18 %), autres (14 %)	Étude de cohorte prospective > 6 mois	- Ht : 35,36 % ± 3,33 sans arbre décisionnel vs 36,21 % ± 3,46 avec arbre décisionnel ($p = 0,2$) - Total d'EPO : 8,5 millions d'unités sans arbre décisionnel vs 7,7 millions d'unités avec arbre décisionnel ($p = 0,37$) - Total de fer oral : 85 605 mg sans arbre décisionnel vs 95 550 mg avec arbre décisionnel ($p = 0,64$) - Total de fer i.v. : 13 600 mg sans arbre décisionnel vs 33 025 mg avec arbre décisionnel ($p < 0,001$)
Brimble et al. (2003)	Selon les lignes directrices K/DOQI : - Hb: 11-12.5 - TSAT: 20-50 % - Ferritine : 100-800 ng/mL	215 patients HD - groupe témoin : 65,8 ans avec 37 % femmes, 44,4 % avec DS - groupe protocole : 65,7 ans avec 42,1 % femmes, 30,8 % avec DS	Étude contrôlée à répartition aléatoire (avec arbre décisionnel) vs sans arbre décisionnel > 8 mois	- 42,8 % de tous les patients ont pu atteindre les taux cibles d'Hb (11-12,5 g/dL) vs 47,4 % au départ ($p = 0,001$) - sans arbre décisionnel : 49,1-62,0 % ($p = 0,05$) - avec arbre décisionnel : 45,8-63,6 % ($p = 0,02$) - avec arbre décisionnel > 5 mois, d'Epex [®] de 2 788 unités/semaine ($p < 0,05$)
Kimura et al. (2004)	- Ht >30% - Ferritine >100 ng/mL	45 patients HD - 66,1 ans - 22 hommes, 23 femmes	Étude de cohorte prospective > 9 mois	- ↑ du n ^{bre} de patients avec Ht > 30 %, de 17.1-78 % - ↓ de la dose mensuelle d'Epex [®] administrée, de 91 500 unités à 64 200 unités avec arbre décisionnel

Note : Ht = hématoците, TSAT = saturation de la transferrine, HD = hémodialyse, DS = diabète sucré, GN = glomérulonéphrite, MPR = maladie polykystique des reins, HTA = hypertension artérielle.

des centres satellites de dialyse au cours de la période d'étude de neuf mois. Ont été exclus de l'étude les patients qui n'ont pas terminé leur traitement d'hémodialyse d'entretien dans leur centre de dialyse respectif; qui ont reçu une greffe du rein; qui sont passés à la dialyse péritonéale; qui ont été hospitalisés; qui ont reçu l'époétine alpha comme r-HuEPO de choix et qui ont reçu des transfusions sanguines durant l'étude.

Deux cent quarante-deux (242) patients étaient admissibles à l'étude. De ce nombre, 70 patients ont été exclus parce qu'ils n'ont pas procédé à leur dialyse pendant les neuf mois de l'étude dans leur centre satellite respectif. On a également procédé à l'exclusion de 74 patients additionnels pour les raisons suivantes : 41 patients ont été hospitalisés (les causes d'hospitalisation n'ont pas été répertoriées dans cette étude), 22 ont reçu des transfusions sanguines, trois ont utilisé de l'époétine alpha et huit présentaient des données incomplètes. Les 98 patients inscrits à cette étude ont été répartis comme suit : 26 dans le centre satellite de dialyse n°1; 46 dans le centre satellite de dialyse n°2 et 26 dans le centre satellite de dialyse n°3.

À partir du dossier médical de chaque patient, on a passé en revue tous les mois les valeurs de l'Hb, les indices de fer, les doses de r-HuEPO et de suppléments de fer administrées et les facteurs liés à l'hyporéactivité. Les données ont été recueillies en trois temps : avant la mise en application (T1), pendant la mise en application (T2) et après la mise en application (T3). Le T1 est la période de trois mois avant la mise en application de l'arbre décisionnel du « Protocole de traitement de l'anémie ». Après la présentation de l'arbre décisionnel, une période de trois mois (T2) a été ajoutée pour permettre au personnel infirmier de se familiariser avec l'utilisation de l'arbre décisionnel. Le T3 comporte les trois mois après la mise en application de l'arbre décisionnel du « Protocole de traitement de l'anémie ».

Au début de chaque mois, on a procédé à des examens sanguins, incluant les taux d'Hb et les indices de fer, chez les patients dans les trois centres de dialyse. Chez les patients atteints d'IRC, les valeurs cibles de la ferritine et de la saturation de la transferrine étaient ≥ 100 ng/mL et ≥ 20 %, respectivement. Conformément au protocole standard dans les centres de dialyse, en présence d'un écart de 15 à 20 g/L dans le taux d'Hb par rapport aux valeurs obtenues précédemment, le résultat était signalé au néphrologue responsable. La semaine suivante, les dosages de r-HuEPO et de fer étaient ensuite ajustés d'après l'arbre décisionnel du « Protocole de traitement de l'anémie ».

Les dossiers médicaux des patients ont été évalués tous les mois pendant une période de neuf mois pour s'assurer que les critères d'inclusion étaient satisfaits. Renseignements démographiques (âge, sexe) et données cliniques (étiologie de l'IRC, comorbidités, durée de la dialyse) ont été consignés par écrit. Les dossiers médicaux des patients ont été passés en revue afin de documenter toute hospitalisation ou toute transfusion sanguine reçue. Les patients qui ont reçu de l'époétine alpha ou des transfusions sanguines ou qui ont été hospitalisés au cours des neuf mois de l'étude, et ce, dans chacun des centres satellites de dialyse, ont été exclus de l'étude. Les taux d'Hb, de ferritine et de saturation de la trans-

ferrine et les valeurs pouvant modifier l'hyporéactivité à la r-HuEPO (taux de parathormone et d'albumine et paramètres d'adéquation de la dialyse : coefficient de perte d'urée [%] et Kt/V) ont également été documentés. Les dossiers médicaux ont aussi été passés en revue pour relever toute indication d'infection et (ou) de saignement gastro-intestinal. Enfin, les coûts liés à l'administration de r-HuEPO et de suppléments de fer ont été calculés en fonction des lignes directrices pour l'établissement des prix de la pharmacie du University of Alberta Hospital.

Analyse des données

Les données ont été analysées au moyen du logiciel SPSS (version 13.0, SPSS, inc., Chicago, IL). Des statistiques descriptives ont été effectuées sur les variables démographiques et cliniques afin de fournir une vue d'ensemble des sujets ayant participé à l'étude. L'analyse de la variance (ANOVA ou analysis of variance) des mesures répétées a été utilisée pour comparer les taux d'Hb, les indices de fer, les dosages de r-HuEPO et de fer ainsi que les coûts liés à l'administration de r-HuEPO et de suppléments de fer, afin de déterminer s'il y avait une différence significative avant, pendant et après la mise en application de l'arbre décisionnel du « Protocole de traitement de l'anémie ». La présence ou l'absence d'anémie, avant et après la mise en application de l'arbre décisionnel, a été comparée en utilisant l'analyse du chi carré (χ^2). Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Considérations éthiques

Le bureau d'éthique pour la recherche en santé (Health Research Ethics Board) de la University of Alberta a consenti à accorder son approbation en matière d'éthique. On a également demandé à la direction des sciences infirmières et des services médicaux du NARP de donner leur accord pour l'examen des dossiers médicaux des patients. Toute information relative aux patients a été conservée de façon confidentielle et n'a été utilisée que pour les besoins de l'étude. Les données sont consignées par numéro de code et seront conservées dans un classeur sous clé pendant sept ans.

Résultats

Les patients ($n = 98$) avaient un âge moyen de $64,5 \pm 16,5$ ans, soit une plage de 21 à 91 ans. Il y avait un total de 54 hommes (55 %). Les causes de l'IRC incluaient le diabète (31,6 %), la glomérulonéphrite (25,5 %), l'hypertension (13,2 %), la maladie rénale/vasculaire (2 %), la pyélonéphrite (4 %), la maladie polykystique des reins (2 %), et autres causes d'étiologie inconnue (21,4 %), comme les toxicités médicamenteuses et l'amylose. Les caractéristiques des patients au début de l'étude sont présentées dans le Tableau 2. Parmi les trois centres satellites de dialyse, on n'a relevé aucune différence significative quant à l'âge et à la durée de la dialyse ou quant à la survenue de diabète, d'hypertension, de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, de maladie vasculaire périphérique, de tumeurs malignes, de maladie pulmonaire ou autres affections, telles que maladie du foie, maladie de la vésicule biliaire ou maladies gastro-intestinales associées à un saignement.

Taux d'Hb et fréquence de l'anémie

À la fin de la période de neuf mois de l'étude, on n'a constaté aucun changement significatif dans les taux d'Hb ($F = 2,075$, $df = 5$, $p = 0,075$), ni aucune différence significative dans les taux d'Hb et le centre de dialyse ($F = 0,243$, $df = 2$, $p = 0,785$). Dans cette étude, l'anémie était définie par un taux d'Hb < 110 g/L. La présence ou l'absence d'anémie, avant et après la mise en application de l'arbre décisionnel, a été comparée au moyen de l'analyse du chi carré (χ^2). On n'a soulevé aucune différence significative dans la fréquence de l'anémie tout au long de la période de l'étude ($\chi^2 = 6$, $p = 0,429$). La fréquence de l'anémie était de 28 % avant, de 34 % pendant et de 32 % après la mise en application de l'arbre décisionnel dans le traitement de l'anémie (voir Tableau 3).

Indices de fer

De façon comparable aux taux d'Hb, on n'a noté aucun changement significatif dans les taux de ferritine pendant les neuf mois de l'étude ($F = 1,205$, $df = 4$, $p = 0,309$). Il n'y a eu aucune différence significative dans le taux de ferritine et le centre de dialyse ($F = 2,937$, $df = 2$, $p = 0,058$). Cependant, il n'y a eu aucune augmentation significative dans la saturation de la transferrine (TSAT) pendant toute la durée de l'étude ($F = 2,146$, $df = 7$, $p = 0,041$) (voir Tableau 3).

Posologie de la darbépoéine alpha (Aranesp®) et des suppléments de fer et coûts de leur administration respective

Les doses de darbépoéine alpha et de suppléments de fer sont demeurées constantes avant, pendant et après la mise en application de l'arbre décisionnel dans le traitement de l'anémie ($F = 0,445$, $df = 3$, $p = 0,745$) (voir Tableau 4). Le coût relatif à l'administration de la darbépoéine alpha pendant toute la durée de l'étude n'a pas montré de changement significatif ($F = 0,494$, $df = 3$, $p = 0,707$). De plus, il n'y a eu aucun changement significatif dans le coût associé aux suppléments de fer ($F = 1,973$, $df = 4$, $p = 0,090$), pas plus qu'il n'y a eu de différence significative dans les coûts des suppléments de fer et le centre de dialyse ($F = 1,52$, $df = 2$, $p = 0,223$).

Résultats cliniques

Bien qu'elles soient non statistiquement significatives, on a noté des différences dans la fréquence de l'anémie et les taux d'Hb et de ferritine, les doses de darbépoéine alpha et de suppléments de fer ainsi que leurs coûts associés avant la mise en application de l'arbre décisionnel du « Protocole de traitement de l'anémie » comparativement aux coûts après sa mise en application (voir Tableau 5). La fréquence de l'anémie a augmenté, avec une diminution proportionnelle des taux d'Hb

Tableau 2. Caractéristiques des patients au début de l'étude

Variable	CSD 1* (n=26)	CSD 2* (n=46)	CSD 3* (n=26)	Valeur p
Sexe, n (%)				0,518
Homme	12 (46,2)	26 (56,5)	16 (61,5)	
Femmes	14 (53,8)	20 (43,5)	10 (38,5)	
Âge				0,568
Moyenne ± ÉT (ans)	60,6 ± 15,2	67,1 ± 16,6	63,4 ± 17,3	
Plage	27 - 83	21 - 91	25 - 87	
Durée de la dialyse				0,135
Moyenne ± ÉT (ans)	5,2 ± 2,9	4,4 ± 2,5	3,9 ± 4,1	
Diagnostic, n (%)				0,075
Diabète sucré	6 (23,1)	13 (28,2)	12 (46,1)	
Glomérulonéphrite	9 (34,6)	13 (28,2)	3 (11,5)	
Hypertension	2 (7,7)	5 (10,9)	6 (23,1)	
Maladie rénale/vasculaire	0	2 (4,3)	0	
Pyélonéphrite	1 (3,8)	3 (6,5)	0	
Maladie polykystique des reins	2 (7,7)	0	0	
Unknown/Other	6 (23,1)	10 (21,7)	5 (19,2)	
Comorbidités, n (%)				
Diabète	8 (30,8)	18 (39,1)	13 (50,0)	0,364
Hypertension	18 (69,2)	38 (82,6)	16 (34,8)	0,128
° CP	14 (53,8)	20 (43,5)	12 (46,2)	0,696
° AVC	4 (15,4)	6 (13,0)	1 (3,8)	0,363
° AVP	4 (15,4)	2 (4,3)	5 (19,2)	0,116
Tumeurs malignes	4 (15,4)	1 (2,2)	4 (15,4)	0,078
Maladie pulmonaire	3 (11,5)	3 (6,5)	3 (11,5)	0,692
Autres	13 (50,0)	19 (41,3)	7 (26,9)	0,226
* 1 = Satellite Dialysis Unit (SDU) 1 ° CAD = coronary artery disease ÉT = écart-type				
* 2 = Satellite Dialysis Unit (SDU) 2 ° CVA = cerebral vascular accident				
* 3 = Satellite Dialysis Unit (SDU) 3 ° PVD = peripheral vascular disease				

Tableau 3. Valeurs de laboratoire avant, pendant et après la mise en application de l'arbre décisionnel									
	T1 (avant)			T2 (pendant)			T3 (après)		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
* Hb, g/L Moyenne ± ÉT Médiane (plage)	116±13 117 (86-158)	117±13 118 (83-153)	117±12 118,5 (88-144)	115±11 116 (86-140)	114±11 113 (85-141)	112±12 113 (72-146)	114±13 114 (80-149)	113±11 114 (89-139)	114±12 114 (89-140)
Anemia (Hb <110g/L), n	28	25	29	30	35	35	29	33	33
Ferritine, g/L Moyenne ± ÉT Médiane (plage)	516±334 449 (13-432)	517±329 429 (27-1432)	453±294 400 (24-1129)	482±338 423 (48-1650)	498±346 438 (32-1650)	491±305 453 (29-1408)	517±310 456 (61-1233)	491±308 465 (39-1535)	468±286 434 (52-1591)
° % de TSAT Moyenne ± ÉT Médiane (plage)	35±13 33 (10-92)	35±15 32 (10-5)	33±15 29 (8-97)	34±16 32 (13-97)	32±13 29 (8-91)	34±15 31 (13-84)	37±16 33 (15-96)	32±12 31 (9-77)	33±12 31 (11-79)
Albumine sérique, g/L Moyenne ± ÉT Médiane (plage)	38,7±3 39 (30-47)	38,9±3 39 (31-46)	39,1±3 39 (31-45)	38,8±3,6 39 (28-47)	38,6±3,4 39 (28-47)	38,9±3,6 39 (25-46)	38,9±3,2 39 (32-46)	38,9±3,1 39 (31-46)	38,0±4,1 38 (21-46)
° PTH, pmol/L Moyenne ± ÉT Médiane (plage)							27,1± 34,3 15,7 (1,3-193)		
▪ PRU, % Moyenne ± ÉT Médiane (plage)	75,1±5,3 75,5 (57,4- 84,7)	75,2±5,6 76,1 (54,0- 86,0)	75,6±5,0 75,5 (52,6- 86,4)	76,0±5,3 76,3 (50,2- 85,6)	75,1±5,6 75,1 (49,8- 90,1)	75,8±5,1 76,5 (50,6- 85,3)	75,4±5,4 75,7 (54,5- 84,9)	75,5±5,4 76,0 (49,6- 84,3)	75,4±4,9 75,9 (53,6- 83,0)
▪ Kt/V Moyenne ± ÉT Médiane (plage)	1,6±0,2 1,63 (0,98- 2,23)	1,6±0,3 1,64 (0,81- 2,26)	1,7±0,2 1,63 (0,83- 2,34)	1,7±0,3 1,68 (0,80- 2,31)	1,6±0,2 1,61 (0,77- 2,35)	1,7±0,2 1,68 (0,99- 2,29)	1,7±0,2 1,64 (0,91- 2,13)	1,6±0,3 1,63 (0,78- 2,23)	1,7±0,3 1,63 (0,83- 2,85)
◇ Testé pour SGI, n	1	1	1	0	0	0	1	0	1
Présence d'infection, n	1	1	2	1	2	1	1	0	1
<p>* Hb : hémoglobine ° TSAT : saturation de la transferrine ° PTH : parathormone ▪ PRU (pourcentage de réduction de l'urée), Kt/V : adéquation de la dialyse ◇ SGI : testé pour saignement gastro-intestinal, mais résultat négatif</p>									

	T1 (avant)			T2 (pendant)			T3 (après)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
*EPO, <i>mcg</i> Moyenne ± ÉT Médiane (plage)	159±138 120 (0-640)	159±144 120 (0-640)	154±121 120 (0-640)	152±120 120 (0-640)	151±114 120 (0-600)	165±129 140 (0-600)	162±124 140 (0-600)	167±127 160 (0-600)	162±129 140 (0-640)
Coût de l'EPO, \$ Moyenne ± ÉT Médiane (plage)	452,82± 387,21 337,68 (0-1800,96)	452,54± 403,74 337,68 (0-1800,96)	435,88± 343,03 337,68 (0-1800,96)	431,86± 339,76 337,68 (0-1800,96)	428,70± 325,34 337,68 (0-1688,40)	466,61± 364,62 393,96 (0-1688,40)	461,44± 348,73 450,24 (0-1688,40)	477,23± 354,22 450,24 (0-1800,96)	464,60± 359,74 450,24 (0-1800,96)
Fer dextran, <i>mg</i> Moyenne ± ÉT (plage)	80,61± 140,44 (0-400)	84,59± 142,97 (0-400)	97,45± 146,50 (0-400)	102,04± 170,49 (0-1000)	118,37± 158,18 (0-400)	93,88± 136,08 (0-400)	79,59± 128,40 (0-400)	104,08± 189,98 (0-1200)	103,06± 176,71 (0-1200)
Venofer®, <i>mg</i> Moyenne ± ÉT (plage)	19,39± 82,06 (0-400)	15,31± 72,30 (0-400)	31,63± 129,71 (0-1000)	39,8± 136,78 (0-1000)	21,43± 78,98 (0-400)	28,57± 121,84 (0-1000)	13,27± 48,99 (0-200)	23,47± 99,28 (0-800)	15,31± 59,81 (0-400)
Fer oral, <i>n</i>	5	6	8	8	5	5	5	5	3
Coût du fer, \$ Moyenne ± ÉT (range)	19,37± 34,71 (0-150)	18,91± 32,52 (0-150)	26,64± 49,89 (0-375)	30,15± 53,07 (0-375)	25,54± 33,79 (0-150)	24,44± 46,90 (0-375)	16,88± 24,52 (0-178,80)	21,65± 33,48 (0-178,80)	21,71± 32,07 (0-178,80)

*Epo : dose d'Aranesp®

	Pendant la mise en application de l'arbre décisionnel		Après la mise en application de l'arbre décisionnel	
	vs avant		vs avant	vs pendant
Hémoglobine (Hb)	↓		↓	Identique
Fréquence de l'anémie	↑		↑	↓
Ferritine	↑		↑	↑
Saturation de la transferrine (TSAT)	Identique		Identique	Identique
Dose et coût de la darbépoéctine alpha (Aranesp®)	↑		↑	↑
Dose et coût des suppléments de fer				
Fer oral	↓		↓	↓
Fer dextran	↑		↑	↓
Venofer® (fer i.v.)	↑		↓	↓

après la mise en application de l'arbre décisionnel. Le volume et le coût de la darbépoétine alpha administrée ont aussi augmenté après la période de mise en application. Bien que le taux de saturation de la transferrine soit demeuré constant avant et après la mise en application de l'arbre décisionnel, les taux de ferritine se sont élevés.

Discussion

Selon les constatations l'étude, même si les trois centres satellites de dialyse du NARP ont été en mesure d'atteindre des taux d'Hb de 112 ± 12 g/L à 117 ± 12 g/L, tels qu'ils sont recommandés par les lignes directrices de la National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF-K/DOQI) et de la Société canadienne de néphrologie (SCN), il y a encore des patients qui présentent des taux d'Hb aussi bas que 72 g/L. De façon similaire, les pourcentages de saturation de la transferrine tout au long de l'étude ont été de 32 ± 13 % à 37 ± 16 %. La plage la plus étroite de la saturation de la transferrine était de 8 à 10 %. Comme il a été dit précédemment, les arbres décisionnels doivent être périodiquement revus et peuvent nécessiter une révision afin de cibler ce groupe de patients affichant des taux sous-optimaux.

Bien que cette étude n'ait pas montré de différences significatives dans les coûts relatifs à la darbépoétine alpha et aux suppléments de fer, il peut être intéressant de mesurer les coûts indirects et à long terme associés à la mise en application de l'arbre décisionnel, incluant le laps de temps (trois mois) qui a été alloué à sa gestion. Il peut aussi être intéressant d'examiner la résistance à la r-HuEPO. Certains patients ont reçu 150 µg de darbépoétine alpha i.v. toutes les semaines alors que d'autres en ont reçu toutes les deux semaines. Y aurait-il eu une différence significative dans les résultats cliniques si le schéma posologique avait été ramené à une fois toutes les deux semaines? Il serait également utile de procéder à une analyse plus poussée sur les motifs d'hospitalisation afin d'évaluer s'il y a une corrélation entre l'augmentation ou la diminution des taux d'Hg et les risques cardiovasculaires et les complications associées.

Une documentation insuffisante et des données manquantes ont empêché une collecte adéquate de l'information. En fait, huit patients ont dû être exclus de l'étude en raison de

données manquantes. La consignation par écrit des saignements gastro-intestinaux et (ou) de toute infection dépendait uniquement de la précision avec laquelle le personnel infirmier et les médecins documentaient ces symptômes ou manifestations. De plus, l'ajustement des doses de darbépoétine alpha et de suppléments de fer était laissé à la discrétion des deux infirmières; il n'y avait pas de système en place pour réviser la justesse de leur interprétation. La rigueur et l'observance des infirmières à l'égard de l'arbre décisionnel tout au long de l'étude sont également incertaines.

Conclusion

Cette étude n'a pas montré un changement significatif dans l'anémie ou la prise en charge de l'anémie avant et après la mise en application de l'arbre décisionnel du « Protocole de traitement de l'anémie » du NARP. L'étude a toutefois permis de relever certaines différences cliniques avec l'utilisation du « Protocole de traitement de l'anémie », malgré le fait que ces différences soient statistiquement non significatives. Une revue des résultats de l'étude a permis de mettre en évidence des ratés dans la prise en charge de l'anémie pour un petit groupe de patients qui ont continué de présenter de faibles taux d'Hg, en dépit des réserves suffisantes en fer et d'un traitement à l'EPO. Toutefois, cela ne veut pas dire que les arbres décisionnels n'ont pas leur utilité ou leur importance en milieu clinique. La revue ou révision des arbres décisionnels s'avère néanmoins justifiée. Depuis la publication des recommandations américaines du groupe de travail sur l'anémie de la NKF-K/DOQI et par la suite des lignes directrices canadiennes de la SCN, bon nombre de centres de dialyse ont adopté ces lignes directrices et mis en œuvre des arbres décisionnels dans la prise en charge de l'anémie. Bien qu'il soit utile d'avoir des approches normalisées dans la prise en charge de l'anémie, puisqu'elles peuvent limiter les disparités dans la pratique, l'efficacité de l'arbre décisionnel doit être évaluée régulièrement afin d'assurer l'atteinte des résultats cliniques anticipés.

Note de l'éditeur : Pour obtenir la dernière version du « Protocole de traitement de l'anémie » actuellement utilisé par le NARP, veuillez communiquer avec Julie Nhan à l'adresse électronique suivante : julie.nhan@capitalhealth.ca

References

- Adamson, J.W., & Eschbach, J.W. (1989). Management of the anemia of chronic renal failure with recombinant erythropoietin. *The Quarterly Journal of Medicine*, 73(272), 1093-1101.
- Ayus, J.C., Go, A.S., Valderrabano, F., Verde, E., de Vinuesa, G., Achinger, S.G., Lorenzo, V., Arieff, A.I., & Luno, J. (2005). Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin <10 g/dL. *Kidney International*, 68(2), 788-95.
- Bahlmann, F.H., De Groot, K., Duckert, T., Niemczyk, E., Bahlmann, E., Boehm, S.M., Haller, H., & Fliser, D. (2003). Endothelial progenitor cell proliferation and differentiation is regulated by erythropoietin. *Kidney International*, 64(5), 1648-52.
- Barrett, B.J., Fenton, S.S., Ferguson, B., Halligan, P., Langlois, S., McCready, W., Muirhead, N., & Weir, R. (1999). Clinical practice guidelines for the management of anemia coexistent with chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10(Suppl. 13), S292-6.
- Brimble, K.S., Rabbat, C.G., McKenna, P., Lambert, K., & Carlisle, E.J. (2003). Protocolized anemia management with erythropoietin in hemodialysis patients in a randomized control trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(10), 2654-61.
- Collins, A.J., Li, S., St. Peter, W., Ebben, J., Roberts, T., Ma, J., & Manning, W. (2001). Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12(11), 2465-73.

- Debska-Slizien, A., Owczarzak, A., Lysiak-Szydłowska, W., & Ruthkowski, B. (2004). Erythrocyte metabolism during renal anemia treatment with recombinant human erythropoietin. *International Journal of Artificial Organs*, 27(11), 935-42.
- Eckardt, K.U. (2005). Managing a fateful alliance: Anemia and cardiovascular outcomes. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 20(Suppl. 6), vi16-20.
- Eschbach, J.W. (1995). The future of r-HuEpo. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 10(Suppl. 2), 96-109.
- Furuland, H., Linde, T., Ahlmen, J., Christensson, A., Strombom, U., & Danielson, B.G. (2003). A randomized controlled trial of hemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 18(2), 353-61.
- Graf, H., Lacombe, J.L., & Braun, J. (2000). Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) effectively maintains Hb (Hb) when administered at a reduced dose frequency compared with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) in ESRD patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11, A1317.
- Institut canadien d'information sur la santé. (2002). *Registre canadien des insuffisances et des transplantations d'organes (RCITO)*. Ottawa, Ontario.
- Jones, M., Schenkel, B., & Just, J. (2005). Epoetin alfa's effect on left ventricular hypertrophy and subsequent mortality. *Internal Journal of Cardiology*, 100(2), 253-65.
- Jones, M., Ibels, L., Schenkel, B., & Zagari, M. (2004). Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: A meta-analysis. *Kidney International*, 65(3), 757-67.
- Kausz, A.T., Solid, C., Pereira, B.J., Collins, A.J., & St. Peter, W. (2005). Intractable anemia in hemodialysis patients: A sign of sub-optimal management or a marker of disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 45(1), 136-47.
- Kimura, T., Arai, M., Masuda, H., & Kawabat, A. (2004). Impact of a pharmacist-implemented anemia management in outpatients with end-stage renal disease in Japan. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27(11), 1831-3.
- Levin, A. (2004). Cardiac disease in chronic kidney disease: Current understanding and opportunities for change. *Blood Purification*, 22(1), 21-7.
- Levin, A. (2002). The role of anemia in the genesis of cardiac abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 17(2), 207-10.
- Ly, J., Marticorena, R., & Donnelly, S. (2004). Red blood cell survival in chronic renal failure. *American Journal of Kidney Diseases*, 44(4), 715-19.
- Ma, J.Z., Ebben, J., Xia, H., & Collins, A.J. (1999). Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10(3), 610-19.
- Macdougall, I.C. (2000). Novel erythropoiesis stimulating protein. *Seminars in Nephrology*, 20(4), 375-81.
- Mitch, W.E. (2005). Cachexia in chronic kidney disease: A link to defective central nervous system control of appetite. *Journal of Clinical Investigation*, 115(6), 1476-78.
- National Kidney Foundation. (2001). K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease, 2000. *American Journal of Kidney Diseases*, 37, S182-238.
- Navaneethan, S., Bonifati, C., Schena, F., & Strippoli, G. (2006). Evidence for optimal hemoglobin targets in chronic kidney disease. *Journal of Nephrology*, 19(5), 640-7.
- NKF-DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in Chronic Kidney Disease. [En ligne], http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_anemia (Page consultée le 3 janvier, 2006).
- Odden, M.C., Wholley, M., & Shlipak, M. (2004). Association of chronic kidney disease and anemia with physical capacity; the heart and soul study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(11), 2908-15.
- Patterson, P., & Allon, M., MD. (1998). Prospective evaluation of an anemia treatment algorithm in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 32(4), 635-41.
- Pendse, S., & Singh, A.K. (2005). Complications of chronic kidney disease: Anemia, mineral metabolism, and cardiovascular disease. *Medical Clinics of North America*, 89(3), 549-61.
- Pereira, A.A., & Sarnak, M.J. (2003). Anemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Kidney International Supplement*, 87, S32-9.
- Pfeilschifter, J., & Huwiler, A. (2004). Erythropoietin is more than just a promoter of erythropoiesis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(8), 2240-1.
- Phrommintikul, A., Haas, S., Elsik, M., & Krum, H. (2007). Mortality and target hemoglobin concentrations in anemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: A meta-analysis. *Lancet*, 369(9559), 381-8.
- Raghavan, M., & Marik, P.E. (2005). Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest*, 127(1), 295-307.
- Roman, R.M., Lobo, P.I., Taylor, R.P., Goodkin, D.A., LaBrecque, J., Powers, K.L., & Bolton, W.K. (2004). Prospective study of the immune effects of normalizing the hemoglobin concentration in hemodialysis patients who receive recombinant human erythropoietin. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(5), 1339-46.
- Silverberg, D.S., Wexler, D., Blum, M., Wollman, Y., Schwartz, D., Sheps, D., Keren, G., & Iaina, A. (2004). The interaction between heart failure, renal failure and anemia – the cardio-renal anemia syndrome. *Blood Purification*, 22(3), 277-84.
- Silverberg, D.S., Wexler, D., & Iaina, A. (2004). The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *Journal of Nephrology*, 17(6), 749-61.
- Snively, C.S. (2004). Chronic kidney disease: Prevention and treatment of common complications. *American Family Physician*, 70(10), 1921-8.
- Strippoli, G.F., Craig, J., Manno, C., & Schena, F. (2004). Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(12), 3154-65.
- To, L.L., Stoner, C.P., Stolley, S.N., Buenavaje, J.D., & Ziegler, T.W. (2001). Effectiveness of a pharmacist-implemented anemia management protocol in an outpatient hemodialysis unit. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 58(21), 2061-5.
- Weiner, D.E., Tighiouart, H., Vlagopoulos, P.T., Griffith, J.L., Salem, D.N., Levey, A.S., & Sarnak, M.J. (2005). Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(6), 1803-10.
- Wexler, D., Silverberg, D., Blum, M., Sheps, D., Keren, G., Wollman, Y., Schwartz, D., & Iaina, A. (2005). Anemia as a contributor to morbidity and mortality in congestive heart failure. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 20(Suppl. 7), vii11-vii15.

Évaluation d'un arbre décisionnel dans la prise en charge de l'anémie chez les patients en hémodialyse chronique

By Julie Nhan, RN, MN, CNeph(C), Alan McMahon, MD, FRCPC, and Alison Thomas, RN, MNIACNP, CNeph(C)

1. La cause première d'anémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) est :

- a) quantité insuffisante de fer pour l'érythropoïèse
- b) production insuffisante d'érythropoïétine (EPO)
- c) augmentation de la prolifération et de la différenciation des érythroblastes
- d) destruction accélérée et prématurée des globules rouges

2. Les lignes directrices actuelles recommandent la plage suivante de valeurs cibles pour l'hémoglobine (Hb) chez les patients en hémodialyse :

- a) de 90 à 100 g/L
- b) de 100 à 110 g/L
- c) de 110 à 120 g/L
- d) de 120 à 130 g/L

3. On ne dispose pas de données probantes suffisantes pour appuyer le maintien des taux d'Hb chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) à un taux supérieur à :

- a) 110 g/L
- b) 120 g/L
- c) 130 g/L
- d) 140 g/L

4. Chez une personne en santé, la durée de vie des globules rouges matures est de :

- a) 60 jours
- b) 90 jours
- c) 100 jours
- d) 120 jours

5. Une cause d'hyporéactivité à l'EPO peut être :

- a) la surdialyse
- b) la surcharge en fer
- c) la surcharge liquidienne
- d) l'infection aiguë

Cas no 1

Mme S.T., âgée de 72 ans, présente une IRT secondaire à une néphropathie diabétique et a entamé récemment des traitements d'hémodialyse. Depuis deux semaines, elle suit un traitement à l'EPO. Ses examens sanguins d'aujourd'hui ont révélé un taux d'Hb de 95 g/L.

Les questions 6 à 11 portent sur ce cas.

6. D'après le « Protocole de traitement de l'anémie » du Programme de néphrologie du nord de l'Alberta (NARP), quel changement l'infirmière en néphrologie devrait-elle apporter à la dose d'EPO?

- a) augmentation de la dose par un incrément et dosage de l'Hb deux semaines après la dernière dose
- b) maintien de la dose actuelle d'EPO et dosage de l'Hb dans deux semaines
- c) diminution de la dose par un incrément et dosage de l'Hb deux semaines après la dernière dose
- d) maintien de la dose actuelle d'EPO et dosage de l'Hb dans quatre semaines

7. D'après le « Protocole de traitement de l'anémie », l'infirmière en néphrologie doit ensuite procéder à l'évaluation :

- a) de l'état en fer
- b) de la carence en folates
- c) de l'adéquation de la dialyse
- d) des paramètres nutritionnels

8. Le pourcentage de saturation de la transferrine (TSAT) de Mme S.T. est de 18 % et son taux de ferritine sérique est de 80 ng/mL. L'infirmière en néphrologie sait qu'une TSAT < 20 % et qu'un taux de ferritine sérique < 100 ng/mL indiquent :

- a) des réserves en fer suffisantes
- b) une bonne accessibilité au fer
- c) une carence en fer
- d) une surcharge en fer

9. La saturation de la transferrine (TSAT) est un indicateur de :

- a) fer sérique circulant mobilisable par la moelle osseuse pour l'érythropoïèse
- b) réserves en fer accessibles dans l'organisme pour l'érythropoïèse
- c) sites de fixation du fer accessibles pour la saturation
- d) fer sérique circulant mobilisable pour les sites de fixation du fer

10. Avec le « Protocole de traitement de l'anémie », Mme S.T. devrait maintenant recevoir des suppléments de fer :

- a) par voie orale tous les jours
- b) par voie orale deux fois par jour
- c) par voie intraveineuse toutes les semaines pour 10 doses
- d) par voie intraveineuse toutes les deux semaines pour 10 doses

11. Selon le « Protocole de traitement de l'anémie », la dose maximale de fer qu'il est permis d'administrer est :

- a) 2 000 mg par année
- b) 3 000 mg par année
- c) 4 000 mg par année
- d) 5 000 mg par année

Fin du cas no 1

Cas no 2

M. R.B., âgé de 68 ans, présente une IRT secondaire à la néphrosclérose hypertensive. Il reçoit des traitements d'hémodialyse depuis trois ans. Il y a deux mois, il a commencé à avoir de la difficulté à tolérer le fer oral et il a donc cessé de prendre ses comprimés de fer, ce qui a entraîné une diminution de la TSAT et un faible taux de ferritine sérique. En réponse à ceci, l'infirmière praticienne en néphrologie a instauré l'administration de fer par voie intraveineuse. M. R.B. continue de recevoir son traitement à l'EPO et son fer intraveineux. Son taux d'Hb est de 142 g/L.

Les questions 12 à 16 portent sur ce cas.

12. Selon le « Protocole de traitement de l'anémie », quel changement devrait-on apporter à la dose d'EPO de M. R.B.?

- a) interruption de la dose et dosage de l'Hb deux semaines après la dernière dose
- b) diminution de la dose par un incrément et dosage de l'Hb deux semaines après la dernière dose
- c) augmentation de la dose par un incrément et dosage de l'Hb deux semaines après la dernière dose
- d) maintien de la dose actuelle et dosage de l'Hb deux semaines après la dernière dose

13. Dès que le taux d'Hb de M. R.B. est revenu dans la plage des valeurs cibles, il faut :

- maintenir l'interruption de la dose, puisque le traitement à l'EPO n'est pas requis
- reprendre le traitement en diminuant la dose par un incrément par rapport à la dernière dose reçue
- reprendre le traitement avec la même dose
- reprendre le traitement en diminuant la dose par deux incréments par rapport à la dernière dose reçue

M. R.B. confie aujourd'hui à son infirmière en néphrologie que son médecin de famille lui a prescrit un antibiotique pour sa pneumonie. La durée du traitement est de sept jours.

14. M. R.B. doit recevoir sa dose d'entretien de fer i.v. aujourd'hui. Selon le « Protocole de traitement de l'anémie », de quelle façon l'antibiothérapie va-t-elle se répercuter sur la dose de fer i.v.?

- la dose de fer i.v. actuelle doit être administrée
- le traitement par le fer doit être interrompu jusqu'à la fin de la prise des antibiotiques
- le traitement par le fer doit être abandonné
- la dose de fer doit être augmentée

15. Deux semaines après l'arrêt des antibiotiques, les analyses de fer de M. R.B. ont révélé une TSAT de 24 % et un taux de ferritine sérique > 800 ng/mL. La principale cause de cette augmentation impressionnante du taux de ferritine est :

- un effet secondaire de l'antibiothérapie
- une réponse de la moelle osseuse au traitement par le fer i.v.
- un changement dans le métabolisme du fer, consécutif à l'antibiothérapie
- un résultat du processus de résolution de l'infection

16. Selon l'évolution des surcharges de fer, un changement de traitement pourrait inclure :

- une réduction de la dose d'EPO et une réévaluation au moment des examens sanguins du mois prochain

b) une augmentation de la dose d'EPO et une réévaluation au moment des examens sanguins du mois prochain

c) une interruption du traitement par le fer et une réévaluation au moment des examens sanguins du mois prochain

d) aucun changement dans le traitement par le fer et une réévaluation au moment des examens sanguins du mois prochain

Fin du cas no2

Cas no 3

Mme A.J., âgée de 65 ans, présente une IRT consécutive à une glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA. Elle a reçu une greffe du rein provenant d'un donneur cadavérique en 2000. On l'a remise sous hémodialyse récemment. Elle reçoit sa dialyse par une fistule radiocéphalique droite. Les antécédents médicaux de Mme A.J. incluent l'hypertension (ramipril [Altace®]), la dyslipidémie, la fibrillation auriculaire paroxystique (pour laquelle elle prend de la warfarine [Coumadin®]) et l'ostéoporose. Elle reçoit la dose maximale d'EPO, telle qu'elle est permise par le « Protocole de traitement de l'anémie », et un traitement par le fer i.v. toutes les deux semaines.

De récents examens sanguins ont révélé un taux d'Hb de 86 g/L, un taux de ferritine sérique de 600 ng/mL et une saturation de la transferrine (TSAT) de 21 %. L'infirmière en néphrologie remarque que, depuis les trois derniers mois, le taux d'Hb de Mme A.J. se situe dans une plage de 83 à 87 g/L.

Les questions 17 à 20 portent sur ce cas.

17. Selon le « Protocole de traitement de l'anémie », l'infirmière en néphrologie doit d'abord informer le néphrologue et ensuite elle doit :

- refaire le dosage de l'Hb et réajuster la dose d'EPO en conséquence
- augmenter la dose d'EPO par un incrément par rapport à la dernière dose reçue
- maintenir la même dose d'EPO et redoser le taux d'Hb la semaine suivante
- explorer pourquoi le taux d'Hb n'a pas augmenté

18. En fonction des antécédents médicaux de Mme A.J., l'infirmière en néphrologie doit s'attendre à ce que le néphrologue :

a) arrête le traitement au ramipril, étant donné que cette classe de médicaments peut causer un état d'hyporéactivité à l'EPO endogène

b) prenne en considération la perte de sang chronique, étant donné que Mme A.J. présente un risque élevé de saignement associé à la prise de warfarine.

c) augmente la fréquence du traitement par le fer i.v., étant donné que la carence en fer est la cause la plus commune d'hyporéactivité à l'EPO

d) prenne en considération la présence de tumeurs malignes, étant donné que Mme A.J. suit un traitement immunosuppresseur depuis sa greffe rénale

19. Selon le « Protocole de traitement de l'anémie », lequel des tests préliminaires suivants doit-on prendre en considération dans la prise en charge de l'hyporéactivité à l'EPO chez Mme A.J.?

- examen des selles pour déterminer s'il y a des pertes de sang occulte
- évaluation du Kt/V pour déterminer une dialyse excessive
- dosage de la parathormone pour déterminer s'il faut prescrire des chélateurs de phosphore à base d'aluminium
- consultation en hématologie pour un examen de la moelle osseuse

20. Dans le cas de Mme A.J., on peut procéder à d'autres tests, comme :

- un examen physique complet afin de détecter tout signe et symptôme d'infection ou d'inflammation
- un test de densité osseuse afin d'évaluer la présence d'ostéite fibreuse ou l'étendue de cette maladie
- une numération des globules blancs (leucocytémie) afin d'explorer la possibilité d'une infection au niveau de la fistule
- d'autres examens sanguins, incluant les vitamines A et B12 afin d'exclure toute carence possible

Fin du cas no 3

FORMULAIRE DE RÉPONSE À LA
SÉRIE SUR LA FORMATION CONTINUE

É.C. : 3 h éducation continue

Évaluation d'un arbre décisionnel dans la prise en charge de l'anémie chez les patients en hémodialyse chronique

Par Julie Nhan, inf. aut., M.Sc.Inf., CNéph(C), Louise Jensen, inf. aut., Ph.D.
et Alan McMahon, MD, FRCPC

Volume 17, Numéro 3

Directives pour compléter le questionnaire :

- Choisir la meilleure réponse et encercler la lettre correspondante sur la grille de réponses ci-après
- Terminer l'évaluation
- Retourner ce formulaire seulement (ou une photocopie) à
l'ACITN,
336 Yonge St., Ste. 322,
Barrie, ON L4N 4C8
- Joindre un chèque ou un mandat poste payable à l'ACITN
- Les tests doivent être envoyés avant le 30 septembre 2008, l'oblitération postale en fait foi.
- Si vous recevez une note de 80 % et plus, un certificat équivalent à 3 heures de formation sera émis par l'ACITN
- Veuillez prévoir de six à huit semaines pour le traitement. Vous pouvez soumettre plus d'un formulaire par enveloppe, mais vous ne recevrez pas nécessairement tous les certificats en même temps.

Membre de l'ACITN B 12 \$; autre B 15 \$

Grille de réponse

Veuillez encercler votre choix :

- a b c d
- a b c d
- a b c d
- a b c d
- a b c d
- a b c d
- a b c d
- a b c d
- a b c d
- a b c d
- a b c d
- a b c d
- a b c d
- a b c d
- a b c d
- a b c d
- a b c d
- a b c d
- a b c d

Évaluation

	Pas du tout d'accord		Entièrement d'accord		
1. La présentation reconstruit les objectifs visés.	1	2	3	4	5
2. Le contenu correspondait aux objectifs.	1	2	3	4	5
3. La présentation de l'étude convenait au contenu.	1	2	3	4	5
4. Temps requis en minutes pour lire et remplir le questionnaire :					
	50	75	100	125	150

Commentaires: _____

Prière de donner les renseignements suivants :

Nom: _____

Adresse: _____

Membre de l'ACITN Oui Non Date d'expiration de la carte _____