

Efficacité et innocuité de l'époétine alfa chez les patients de l'unité des soins intensifs

Marie-Claude Langevin, Amine Bouziane

Titre de l'article : Efficacy and Safety of Epoetin Alfa in Critically Ill Patients. N Engl J Med 2007;357:965-976

Auteurs : Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S et coll.

Commanditaires : Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development.

Cadre de l'étude : L'étude a été menée dans 115 centres médicaux répartis à travers les États-Unis, de décembre 2003 à juin 2006. En tout, 95 322 patients ont été identifiés afin d'évaluer leur admissibilité à l'étude. Parmi ces patients, 6 168 respectaient les critères d'admissibilité et 1 460 ont ultimement participé à l'étude.

Devis : Essai clinique, à répartition aléatoire, contrôlé contre placebo, à double aveugle.

Patients : Tout patient de plus de 18 ans admis pour un séjour de plus de 48 heures aux soins intensifs médicaux, chirurgicaux ou médico-chirurgicaux. La concentration d'hémoglobine (Hb) devait être inférieure à 120 g/L. Un consentement écrit était exigé.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- ✓ congé des soins intensifs prévu dans les 48 heures après la deuxième journée de séjour dans l'unité;
- ✓ syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde ou angine instable) au cours du séjour aux soins intensifs;
- ✓ un séjour supérieur à 48 heures dans une unité de soins intensifs appartenant à un autre hôpital avant le transfert;
- ✓ présence d'un dispositif mécanique au ventricule gauche;
- ✓ antécédents d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde, d'accident cérébro-vasculaire ischémique ou de tout autre événement thrombotique artériel ou veineux (excluant des thromboses superficielles);
- ✓ un désordre d'hypercoagulabilité chronique;
- ✓ tout patient dialysé;
- ✓ hypertension non contrôlée (pression artérielle systolique > 200 mm Hg ou pression artérielle diastolique > 110 mm Hg) malgré une thérapie antihypertensive adéquate;

- ✓ antécédents de nouvelles convulsions dans les trois mois précédents ou convulsions non contrôlées par la médication;
- ✓ brûlure au troisième degré sur plus de 20 % de la surface corporelle;
- ✓ femme enceinte ou qui allaite;
- ✓ diagnostic à l'admission de saignements gastro-intestinaux aigus et cliniquement significatifs ;
- ✓ transfusion au moment même de l'enrôlement du patient dans l'étude;
- ✓ traitement à l'époétine alfa (EPO) dans les derniers 30 jours;
- ✓ impossibilité ou refus de recevoir des produits sanguins;
- ✓ participation active à une autre étude clinique;
- ✓ hypersensibilité à l'époétine alfa ou à l'un de ses ingrédients.

Interventions : Les patients répartis aléatoirement recevaient soit une injection d'EPO 40 000 unités sous-cutanée, soit le placebo une fois par semaine pendant trois semaines (au jour 1 de l'étude, et aux jours 8 et 15 s'ils étaient encore à l'hôpital). Tous les patients recevaient 150 mg de fer élémentaire par jour par voie orale ou par le tube nasogastrique. Dans l'éventualité d'un échec avec la prise de fer per os (saturation transferrine < 20 % et concentration ferritine < 100 ng/ml), du fer intraveineux était utilisé. Les transfusions n'étaient pas recommandées si l'Hb était supérieure à 90 g/L.

Points évalués : Le critère d'évaluation principal consistait à comparer le pourcentage de patients ayant dû recevoir une transfusion sanguine entre le jour d'étude 1 et le jour d'étude 29.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- ✓ comparer entre les deux groupes le nombre d'unités de globules rouges transfusées durant la période s'échelonnant du jour 1 au jour 42;

Marie-Claude Langevin, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Amine Bouziane, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien au Centre hospitalier de l'Université de Montréal

- ✓ comparer la mortalité au jour 29 et au jour 140;
- ✓ comparer les changements de concentrations en hémoglobine par rapport au niveau de base au jour 29;
- ✓ recenser tous les effets secondaires observés jusqu'au jour 140.

Résultats : Sur les 1 460 patients recrutés, 733 ont été assignés au le groupe EPO et 727 au groupe placebo. À la fin de l'étude, on comptait 618 patients du groupe EPO et 593 du groupe placebo.

Critère d'évaluation principal : Aucune différence n'a été observée dans le pourcentage de patients des deux groupes ayant dû recevoir une transfusion sanguine (46 % du groupe EPO contre 48,3 % du groupe placebo avec intervalle de confiance [IC95 %] 0,85 à 1,06 ; p = 0,34).

Critères d'évaluation secondaires :

- Pas de différence dans le nombre moyen d'unités transfusées par patient;
- Augmentation supérieure de l'Hb par rapport à la valeur de base dans le groupe EPO par rapport au placebo (16 g/L contre 12 g/L pour le groupe placebo, p < 0,001);
- Aucune différence dans la concentration moyenne d'Hb entre les deux groupes;
- Pas de différence de mortalité totale (Rapport de cotes [RC] ajusté à 29 jours = 0,79 avec IC95 % : 0,56 à 1,10 et RC ajusté à 140 jours = 0,86 et IC95 % : 0,65 à 1,13). Mentionnons qu'une analyse de Kaplan-Meier permet d'observer une mortalité à 29 jours

significativement inférieure dans le groupe EPO (8,5 % contre 11,4 % pour le groupe placebo p = 0,02);

- Augmentation significative des événements thrombotiques dans le groupe EPO versus placebo (16,5 % contre 11,5 % avec le placebo, IC95 % 1,06 à 1,86 ; p = 0,008);
- ✓ Dans le sous-groupe de patients n'ayant pas reçu d'héparine, événements thrombotiques 20,3 % avec l'EPO et 12,8 % avec le placebo (RC : 1,58 avec IC95 % : 1,09 à 2,28 ; p = 0,008). Dans le sous-groupe de patients ayant reçu de l'héparine, pas de différence statistiquement significative quant aux événements thrombotiques, soit 12,3 % avec l'EPO contre 10,2 % avec le placebo (RC : 1,16 avec IC95 % : 0,75 à 1,80 ; p = 0,41);
- Aucune différence entre les deux groupes en termes de durée de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital (moyenne de 8 jours aux soins intensifs avec l'EPO contre 7 jours avec placebo ; p = 0,43 et moyenne de 15 jours à l'hôpital pour les deux groupes);
- Aucune différence entre les deux groupes en termes de nombre de jours sans ventilation mécanique ou de durée moyenne de ventilation mécanique.

Mentionnons que les pratiques de transfusion étaient similaires entre les deux groupes. En effet, la concentration moyenne d'hémoglobine avant la transfusion était de 80 ± 10 g/L dans le groupe placebo et de 82 ± 9 g/L dans le groupe EPO. Ajoutons que le nombre de doses d'EPO était variable entre les patients.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

| | |
|---|---|
| Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? | OUI. Une stratification a aussi été réalisée selon le site et le groupe d'admission exclusif (trauma, chirurgical non-trauma et médical non-trauma). |
| Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? | OUI, tous les patients ont été inclus dans les analyses statistiques. Des 1 460 patients ayant été répartis dans un des deux groupes de traitement, 109 patients ont été perdus au suivi. Le suivi des patients était complet pour les variables d'aboutissement mais pas pour les effets secondaires. |
| Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? | OUI. |
| Les traitements ont-ils été faits à l'insu des patients, des médecins et du personnel concernés? | OUI. |
| Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? | OUI, les caractéristiques des patients dans les deux groupes étaient similaires. Cependant, les patients chirurgicaux et médicaux étaient plus âgés que les patients du groupe trauma. |

Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de la recherche? OUI.

Quels sont les résultats? Objectif primaire : Voir tableau I

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? Objectifs secondaires : Voir tableau I

Quelle est la précision de l'effet évalué? Un intervalle de confiance à 95 % a été fixé.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre des mes soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? Non, puisque seulement 24% des patients éligibles ont été inclus dans l'étude. De plus, il est difficile d'évaluer l'innocuité de la molécule puisque les critères d'exclusion étaient très nombreux.

Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? Oui, la mortalité, la durée de séjour à l'hôpital, la durée de séjour à l'unité des soins intensifs, la durée de ventilation mécanique, les besoins transfusionnels ainsi que les effets indésirables importants ont été abordés.

Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? NON, puisque peu de bénéfiques ont été observés.

Tableau I : Résumé des résultats

| OBJECTIF PRIMAIRE | | | | |
|---|----------------|--------------------|----------------------------|------------------|
| | EPO (n=733) | Placebo (n=727) | RR IC 95 % | Valeur p |
| Cohorte totale - nombre (%) | 337 (46) | 351 (48,3) | 0,95 (0,85-1,06) | 0,34 |
| Trauma – nombre/total (%) | 215/402(53,5) | 216/391 (55,2) | 0,97 (0,85-1,10) | 0,619 |
| Unités transfusées par patient | | | | |
| Moyenne | 4,5 ± 4,6 | 4,5 ± 4,8 | - | 0,42 |
| Médiane | 3,0 | 3,0 | | 0,69 |
| OBJECTIFS SECONDAIRES | | | | |
| Mortalité | | | | |
| | EPO (n=733) | Placebo (n=727) | Rapport de cotes (IC 95 %) | |
| | | | Non ajusté | Ajusté* |
| Jour 29 | | | | |
| Cohorte totale - nombre/total (%) | 62/733 (8,5) | 83/727 (11,4) | 0,73 (0,53-1,02) | 0,79 (0,56-1,10) |
| Trauma - nombre/total (%) | 14/402 (3,5) | 26/391 (6,6) | 0,52 (0,27-0,99) | 0,37 (0,19-0,72) |
| Jour 42 | | | | |
| Cohorte totale | 104/733 (14,2) | 122/727 (16,8) | 0,83 (0,64-1,08) | 0,86 (0,65-1,13) |
| Trauma | 24/40/2 (6) | 36/391 (9,2) | 0,63 (0,38-1,06) | 0,40 (0,23-0,69) |
| Événements thrombotiques | | | | |
| | EPO No (%) | Placebo No (%) | Valeur p | |
| Peu importe l'événement | 120 (16,5) | 83 (11,5) | 0,008 | |
| Embolie pulmonaire | 16 (2,2) | 12 (1,7) | 0,57 | |
| Accident vasculaire cérébral | 14 (1,9) | 16 (2,2) | 0,72 | |
| Thrombose veineuse profonde | 63 (8,7) | 42 (5,8) | 0,04 | |
| Infarctus du myocarde | 15 (2,1) | 6 (0,8) | 0,08 | |
| Arrêt cardiaque ou fibrillation ventriculaire | 15 (2,1) | 12 (1,7) | 0,69 | |

* Variables d'ajustement pour la mortalité : Une régression Cox a été réalisée pour ajuster les rapports de cotes avec plusieurs covariables : âge, sexe, groupe d'admission, le score APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), la valeur de base de l'hémoglobine, du fer et de la créatinine, les comorbidités, et le score Injury severity (pour les traumatismes).

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; RR : risque relatif.

Discussion

Après un séjour aux soins intensifs de trois jours ou plus, près de 95 % des patients développent une anémie². Les études observationnelles montrent que jusqu'à 45 % des patients de l'unité des soins intensifs finissent par recevoir des transfusions sanguines pour corriger cette anémie (moyenne de 4,5 unités de globules rouges par patient)^{2,3}. L'étiologie de l'anémie des patients placés aux soins intensifs peut présenter des similitudes avec l'anémie observée dans les maladies inflammatoires chroniques, où l'on observe une diminution de la synthèse d'érythropoïétine, une altération du métabolisme martial et un ralentissement de l'hématopoïèse. D'autres facteurs peuvent également contribuer à l'anémie typique des patients des soins intensifs, tels que les saignements chirurgicaux ou gastro-intestinaux ainsi que les prélèvements sanguins répétitifs pour la réalisation de tests de laboratoire⁴. À eux seuls, ces derniers peuvent nécessiter une ponction quotidienne de sang allant jusqu'à 49 mL par patient².

Les critères appliqués aux transfusions visant à corriger l'anémie des patients placés aux soins intensifs sont variables et peuvent dépendre du médecin traitant³. De plus, l'utilisation de produits sanguins peut être associée à de rares mais importants effets secondaires, tels une surcharge volémique, un effet immunomodulateur, la transmission d'infections et le risque de détresse respiratoire post-transfusionnelle^{2,5}. Ajoutons l'anaphylaxie, le purpura et l'hémolyse, qui constituent des réactions transfusionnelles possibles². Au chapitre de l'efficacité, il a été souligné que le sang stocké depuis plus de 15 jours n'améliorait pas le transport de l'oxygène, notamment à cause de la diminution importante de la concentration de 2,3-diphosphoglycérate dans les globules rouges². Enfin, quelques études observationnelles évaluant les bienfaits des transfusions sanguines en cas d'anémie aux soins intensifs ont été réalisées au cours des dernières années. On a observé une augmentation de la durée de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital ainsi qu'une mortalité plus élevée (29 %) des patients ayant reçu une transfusion sanguine que de ceux n'en ayant pas reçu (14 %)⁶. D'autres études ont aussi établi une relation entre les transfusions et l'augmentation du nombre d'infections^{2,9,10,11}.

C'est dans cette perspective que certains ont suggéré l'administration d'une forme exogène d'érythropoïétine pour augmenter la synthèse d'hémoglobine et diminuer le recours aux transfusions sanguines. L'EPO est un analogue synthétique de l'érythropoïétine, synthétisée par les techniques de l'ADN recombinant⁶. Une étude à répartition aléatoire regroupant des patients de l'unité des soins intensifs a évalué la réponse à une dose d'époétine alfa de 300 U/kg tous les deux jours pendant cinq jours⁸. Les concentrations endogènes d'EPO ont augmenté de 23 ± 13 jusqu'à un maximum de 166 ± 98 unités/L au jour 10. De plus, on a observé une augmentation du décompte de réticulocytes dans le groupe EPO au jour 13 ainsi qu'une augmentation significative du nombre de globules rouges⁸.

Trois études majeures, à répartition aléatoire, ont évalué l'utilisation de l'EPO aux soins intensifs (EPO 1, EPO 2 et EPO 3)^{1,9,10}. EPO 1, qui regroupait 160 patients des unités des soins intensifs médicaux et chirurgicaux, a démontré une diminution significative du nombre de transfusions avec l'administration d'une dose d'époétine alfa de 300 U/kg/jour pendant cinq jours puis tous les deux jours pendant un maximum de six semaines. Quarante-cinq pour cent (45 %) des patients ont été transfusés ou sont décédés dans le groupe époétine alfa contre 55 % dans le groupe placebo. Aucune différence dans la mortalité ou la fréquence d'effets indésirables n'a été démontrée⁹. Dans l'étude EPO 2, menée auprès de 1 302 patients utilisant la même dose d'époétine alfa que la présente étude EPO 3, le nombre de patients nécessitant une transfusion sanguine a diminué de 10 % avec le recours à l'EPO (50,5 % versus 60,4 %)¹⁰. Dans l'étude EPO 3, aucune réduction dans la fréquence des transfusions n'a été observée entre le groupe placebo et le groupe EPO¹.

Cette observation peut s'expliquer par un changement des pratiques de transfusions sanguines au cours des dernières années. En effet, Hébert et coll.¹¹ ont démontré qu'il était possible de réduire le nombre de transfusions sanguines en comparant une stratégie de transfusion « restrictive » avec une stratégie « libérale ». La stratégie libérale de transfusion, qui prévalait depuis plusieurs années, consistait à procéder à une transfusion lorsque l'hémoglobine était inférieure à 100 g/L pour viser une Hb située entre 100 et 120 g/L. La stratégie restrictive évaluée respectait un seuil de transfusion de 70 g/L pour viser une Hb située entre 70 et 90 g/L. En abaissant le seuil de transfusion, on n'a remarqué aucune différence du taux de mortalité entre les deux groupes. Les résultats de l'étude d'Hébert et coll. semblent avoir encouragé l'application d'une stratégie transfusionnelle plus restrictive dans les unités de soins intensifs. Ainsi, alors que, dans l'étude EPO 2, le seuil d'hémoglobine avant la transfusion était de 85 g/L, il était en moyenne de 80 g/L dans l'étude EPO 3^{1,10}. Ce changement de pratique a certainement contribué à réduire le nombre de transfusions sanguines et, par le fait même, à diminuer la probabilité que l'EPO puisse avoir eu un impact quelconque sur le nombre de transfusions. De plus, mentionnons que près de 30 % des patients inclus dans l'étude EPO 3 n'ont reçu qu'une seule dose d'époétine alfa. Ainsi, un court séjour aux soins intensifs pourrait avoir eu un impact sur les résultats de l'objectif primaire. Enfin, la dose d'époétine alfa utilisée lors d'EPO 3, une dose plus faible que celle servie au cours d'EPO 1, pourrait expliquer les résultats différents de ceux obtenus dans les études précédentes.

Une méta-analyse, aussi publiée en 2007¹² et qui incluait l'étude EPO 3, a permis de dresser un tableau analogue. Cette revue a regroupé neuf études contrôlées avec l'EPO pour évaluer le taux de mortalité, la durée de séjour à l'hôpital, la durée de séjour aux soins intensifs, la durée de ventilation mécanique, les besoins transfusionnels ainsi que les effets indésirables. L'EPO n'a démontré aucun effet statistiquement significatif sur les indicateurs cliniques

majeurs sauf sur les besoins transfusionnels. Comparativement au placebo, l'EPO a réduit la probabilité pour un patient de recevoir au moins une transfusion ainsi que le nombre moyen d'unités de sang transfusées par patient. Cependant, rappelons encore une fois que la plupart des études incluses dans la méta-analyse ont été réalisées avant l'adoption généralisée d'une stratégie de restriction des transfusions sanguines.

Au chapitre de l'innocuité dans l'étude EPO 3, la fréquence des événements vasculaires thrombotiques en présence d'EPO était plus importante, et ce, dans tous les sous-groupes. Mentionnons que ce risque semblait neutralisé lorsque le patient recevait de l'héparine¹. Le mécanisme exact responsable de cette augmentation du risque thrombotique demeure inconnu. Chose certaine, des études futures devront être conduites pour bien évaluer le risque thromboembolique lorsque la dose d'EPO est de 40 000 unités et pour ainsi mieux décrire le rapport risque-efficacité.

Fait intéressant, on a observé une diminution statistiquement significative du taux de mortalité à 29 et 140 jours dans le sous-groupe des patients avec trauma. Cette réduction ne semble pas avoir été liée à la diminution des transfusions reçues par rapport au placebo. On ignore pour l'instant par quel mécanisme la mortalité a été diminuée dans ce sous-groupe. Selon les auteurs de l'étude, l'EPO pourrait, à titre de cytokine, empêcher l'apoptose et protéger les cellules des dommages hypoxémiques¹. Avant de changer les pratiques, il est primordial de mener des études supplémentaires à plus grande échelle pour explorer les effets et confirmer les bienfaits possibles de l'EPO pour les patients souffrant d'un trauma. Les patients traumatisés sont particulièrement exposés au risque de thromboses et il sera intéressant de voir comment l'EPO influence simultanément la mortalité et le risque thrombotique.

Les données probantes actuelles montrent que le traitement à l'EPO des patients de l'unité des soins intensifs amène peu de bienfaits quant à la réduction du nombre de transfusions sanguines. Plus important, l'effet de l'EPO semble être annihilé lorsqu'on adopte une stratégie transfusionnelle plus restrictive. Ce fut le cas dans la présente étude EPO 3. Il faut par ailleurs ajouter que l'EPO n'a jamais démontré d'impact significatif sur les marqueurs lourds, tels que la mortalité, la durée du séjour aux soins intensifs ou la durée de ventilation mécanique. Ceci rend très difficile le positionnement de l'EPO en termes de coûts-bienfaits. Selon l'étude pharmacoéconomique de Shermock et coll. en 2005, il faudrait traiter 28 785 et 81 000 patients à l'EPO et dépenser 25 600 000 et 71 800 000 \$ américains pour prévenir respectivement un événement morbide et un événement fatal lié aux transfusions sanguines¹³.

Sur le plan de l'innocuité, il sera important de mieux décrire le risque thrombotique inquiétant observé avec le recours à l'EPO. Dans l'étude EPO 3, le risque d'événements thrombotiques avec l'usage d'EPO était supérieur de 41 % par rapport au placebo. La dose optimale devra également être précisée. En effet, la dose de 40 000 unités/

semaine provient essentiellement d'études en chirurgie et en oncologie, et il n'est pas sûr que ce soit le meilleur régime à utiliser aux soins intensifs. Enfin, des études supplémentaires devront s'attarder aux bienfaits non hématopoïétiques de l'EPO pour les patients des unités critiques, notamment les traumatisés. Des données plus convaincantes en termes de risques-bienfaits sont nécessaires avant d'instaurer une utilisation généralisée de l'EPO, spécifiquement pour les patients ayant un trauma.

Conclusion

Avec les données actuelles, les deux approches à précociser dans la gestion de l'anémie à l'unité des soins intensifs devraient être 1) la réduction des prélèvements sanguins au strict minimum requis et 2) une stratégie transfusionnelle restrictive avec un seuil de transfusion de 70 g/L (excluant les patients ayant subi un événement coronarien aigu), afin d'éviter une exposition inutile aux transfusions sanguines. Le manque d'efficacité, le coût très élevé et l'innocuité incertaine de l'EPO représentent autant d'obstacles à une utilisation généralisée de l'EPO aux soins intensifs.

Pour toute correspondance :

Marie-Claude Langevin

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Département de pharmacie

Pavillon Saint-Luc

1058, rue Saint-Denis

Montréal (Québec) H2X 3J4

Téléphone : 514 890-8000, poste 36163

Télécopieur : 514 412-7382

Courriel : marie-claude.langevin.chum@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S et coll. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med* 2007; 357:965-76.
2. Shermock KM, Horn ED, Rice TL. Erythropoietic agents for anemia of critical illness. *Am J HealthSyst Pharm* 2008; 65:540-6.
3. Darveau M, Notebaert E, Denault AY, Bélsisle S. Recombinant human erythropoietin use in intensive care. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1068-74.
4. Voils SA, Harpe SH, Brophy GM. Comparison of Darbepoetin alfa and Epoetin alfa in the Management of Anemia of Critical Illness. *Pharmacotherapy* 2007; 27:535-41.
5. De Castro V, Duranteau J. L'anémie et sa compensation transfusionnelle en réanimation. *Hématologie* 2006;12: 44-9.
6. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A et coll. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288:1499-507.
7. Janssen-Ortho. Monographie de produit : Eprex [en ligne] http://www.janssen-ortho.com/JOL/pdf_files/EPREX_F.pdf (site visité le 1 août 2008).
8. Van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhager RJ, Braam BG, Marx JJ, Van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patient. *Crit Care Med* 2000; 28: 2773-2778
9. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, Pearl RG, Gubler KD, Enny C et coll. Efficacy of Recombinant Human Erythropoietin in the Critically Ill Patient : A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Crit Care Med* 1999; 27:2346-50.
10. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ et coll. Efficacy of Recombinant Human Erythropoietin in Critically Ill Patients, A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288:2827-35.
11. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et coll. A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
12. Zarychanski R, Turgeon AF, McIntyre L, Fergusson DA. Erythropoietin-receptor agonists in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *CMAJ* 2007; 177:725-34.
13. Shermock KM, Horn E, Lipsett PA, Pronovost PJ, Dorman T. Number needed to treat and cost of recombinant human erythropoietin to avoid one transfusion-related adverse event in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; 33:497-503.