

# Produits acellulaires de remplacement du sang à base d'hémoglobine et risque d'infarctus du myocarde et de décès

## Une méta-analyse

Charles Natanson, MD

Steven J. Kern, BS

Peter Lurie, MD, MPH

Steven M. Banks, PhD†

Sidney M. Wolfe, MD

LE DÉVELOPPEMENT D'UN PRODUIT de substitution du sang— un liquide perfusable qui élimine le besoin de réfrigération et de compatibilité, ayant une longue durée de conservation, et réduisant le risque d'infection iatrogène, fournirait à une option potentielle de sauvetage chez les patients chirurgicaux et les patients ayant un traumatisme avec choc hémorragique, particulièrement dans des secteurs ruraux et des contextes militaires. Jusqu'ici, une grande proportion des produits de remplacement du sang en développement ont été des produits à base d'hémoglobine. Pourtant les études contrôlées et randomisées accomplies dès 1996<sup>1</sup> ont soulevé des questions sur la tolérance de ces produits et n'ont pas démontré d'avantage clinique. Néanmoins, au moins un de ces produits est approuvé pour un usage en dehors des États-Unis et de nouveaux essais cliniques sont menés ou planifiés dans le monde.<sup>2-8</sup>

Bien qu'il y ait des différences biochimiques entre les produits examinés jusqu'ici,<sup>9-15</sup> tous partagent le même mécanisme d'action et le mécanisme apparent de toxicité.<sup>16</sup> Les molécules d'hémoglobine employées pour fabri-

**Contexte** Les produits de remplacement du sang à base d'hémoglobine (HBBS) sont des liquides perfusables de transport de l'oxygène ayant de longues durées de conservation, sans aucun besoin de réfrigération ou de compatibilité, et sont idéaux dans le traitement du choc hémorragique dans des contextes éloignés. Certaines études sur les HBBS au cours de la dernière décennie ont rapporté qu'il existait des risques accrus sans avantage clinique.

**Objectif** Evaluer la tolérance des HBBS chez des patients chirurgicaux, atteints d'accidents vasculaires cérébraux et de traumatisme.

**Sources des données** Recherches dans PubMed, EMBASE, et la bibliothèque Cochrane d'articles utilisant *hemoglobin* et *blood substitutes* de 1980 jusqu'au 25 mars 2008; revues des documents de réunion du comité consultatif de la "Food and Drug Administration" (FDA); et recherches Internet des communiqués de presse des compagnies.

**Sélection des études** Les études contrôlées et randomisées comprenant des patients âgés de 19 ans et plus ayant reçu des HBBS à visée thérapeutique. Les recherches de la base de données ont procuré 70 études dont 13 répondaient à ces critères; en outre, les données de 2 autres études ont été rapportées dans 2 communiqués de presse, et des données additionnelles étaient incluses dans 1 revue pertinente de la FDA.

**Extraction des données** Données sur les décès et l'infarctus du myocarde (IDM) comme paramètres de mesure.

**Résultats** Seize études concernant 5 produits différents et 3711 patients dans des populations variées de patients ont été identifiées. Le test d'hétérogénéité des résultats de ces études n'était pas significatif pour la mortalité ou les IDM (pour les deux,  $I_2=0\%$ ,  $P\geq 0.60$ ), et les données ont été combinées à l'aide d'un modèle des effets fixes. Il y avait en général une croissance statistiquement significative du risque de décès (164 décès dans les groupes HBBS et 123 décès dans les groupes témoins; risque relatif [RR], 1.30; intervalle de confiance à 95% [IC], 1.05-1.61) et risque d'IDM (59 IDM dans les groupes HBBS et 16 IDM dans les groupes témoins; RR, 2.71; IC 95%, 1.67-4.40) avec ces HBBS. L'analyse de sous-groupe de ces études a indiqué que l'augmentation du risque n'a pas été limitée à un HBBS en particulier ou à une indication clinique.

**Conclusion** Basé sur les données disponibles, l'utilisation des HBBS est associée à un risque significativement plus important de décès et d'IDM.

JAMA. 2008;299(19):2304-2312

quer ces produits ne sont pas contenues par une membrane de globule rouge, et une fois libéré dans la vascularisation, ces molécules élimine rapidement

l'oxyde nitrique. Ceci peut avoir comme conséquence une vasoconstriction systémique, une diminution du flux sanguin, une plus grande libération

Pour le commentaire éditorial voir p 2324.

FMC disponible en ligne à  
 [www.jamaarchivescme.com](http://www.jamaarchivescme.com)  
 et questions p 2336.

**Affiliations des auteurs:** Critical Care Medicine Department, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland (Drs Natanson, Banks et Mr Kern); and Health Research Group, Public Citizen, Washington, DC (Drs Lurie et Wolfe).

†Décédé.

**Correspondance:** Charles Natanson, MD, Critical Care Medicine Department, Clinical Center, National Institutes of Health, 10 Center Dr, Bethesda, MD 20892 (cnatanson@cc.nih.gov).

des médiateurs pro-inflammatoires et de vasoconstricteurs puissants, et une perte d'inactivation des plaquettes,<sup>17-20</sup> créant des conditions qui peuvent mener à une thrombose vasculaire du cœur ou d'autres organes. Ce mécanisme a récemment été mis en évidence dans des modèles précliniques et est responsable des lésions au cours des états hémolytiques, dans lesquels l'hémoglobine est également libérée dans la circulation.<sup>21</sup>

À la différence de l'hémoglobine naturelle, les produits acellulaires de remplacement manufacturés basés sur l'hémoglobine (HBBS) peuvent être chimiquement modifiés pour réduire au minimum théoriquement ces toxicités. Il a été émis l'hypothèse que la réticulation, la polymérisation, ou la pégylation de l'hémoglobine créeront des molécules de HBBS plus larges, plus stables, empêchant l'extravasation et menant de ce fait à une réduction des toxicités liées à l'élimination de l'oxyde nitrique. Au moins un fabricant a également augmenté chimiquement l'affinité de son HBBS pour l'oxygène ( $P_{50}$  inférieur, pression partielle de l'oxygène requise pour une saturation de l'hémoglobine de 50 %) pour diminuer le transfert de l'oxygène des artérioles et pour éliminer de ce fait potentiellement les effets cardiovasculaires inadaptes.<sup>16,22-24</sup>

Le but primaire de cette étude était de passer en revue l'association entre ces HBBS et le risque d'infarctus du myocarde (IDM) et de décès dans des études réalisées dans différents contextes cliniques. Nous examinons également le processus de normalisation qui a permis des études répétées avec ces agents en dépit des problèmes persistants de tolérance.

## METHODES

Nous avons conduit des recherches, le plus récemment le 25 mars 2008, utilisant PubMed, EMBASE, et la bibliothèque Cochrane pour trouver toutes les études contrôlées et randomisées chez l'homme publiées en anglais sur les HBBS. Les recherches ont commencé en 1980 et ont employé les

**Tableau 1.** Produits Inclus dans la méta-analyse

Produit et source des caractéristiques	Compagnie	Modification chimique	$P_{50}$ mm Hg	Pourcentage de tétramère
HemAssist <sup>13</sup>	Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, Illinois	Réticulée	32	>99
Hemopure <sup>12,14</sup>	Biopure Corp, Cambridge, Massachusetts	Pyridoxylation	32-38	<5
Hemolink <sup>9,10</sup>	Hemosol BioPharma Inc, Mississauga, Ontario, Canada	Polymérisation	34	30-40
PolyHeme <sup>11</sup>	Northfield Laboratories Inc, Evanston, Illinois	Polymérisation	26-30	≤1
Hemospan <sup>15</sup>	Sangart Inc, San Diego, Californie	Pégylation	10	100

Abréviation:  $P_{50}$ , pression partielle en oxygène requise pour une saturation d'hémoglobine de 50 %.

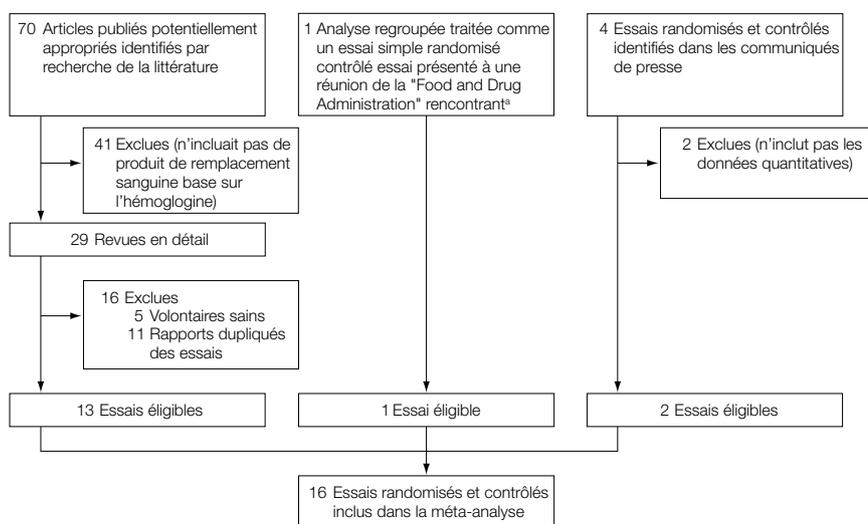
termes *blood substitutes* et *hemoglobin*. Les études étaient exclues si elles n'impliquaient pas un HBBS, si tous les patients étaient des volontaires en bonne santé ou de moins de 19 ans, ou si les résultats étaient inclus dans des rapports ultérieurs. Les études éligibles devaient inclure le décès ou l'IDM comme paramètres mesurables.

Les données les plus complètes pour un de ces produits (Hemopure; Biopure Corp, Cambridge, Massachusetts) ont été présentées dans une présentation de diapositives auprès de la "Food and Drug Administration" (FDA) lors d'une réunion de comité consultatif.<sup>25</sup> Les compagnies doivent soumettre les résultats des essais à la FDA à la fin des études, indépendamment de fait de savoir si les résultats de ces études sont publiés ou non. Les articles publiés sur Hemopure représentaient 23.2 % des patients de l'analyse de la FDA<sup>14,26-31</sup> mais n'ont pas été séparément identifiés par la FDA. Au lieu de cela, la FDA a fait une analyse « regroupée » pour augmenter la dimension de l'échantillon,<sup>25</sup> mais les méthodes de regroupement et le nombre des différentes de l'analyse n'ont pas été rapportés. Pour empêcher la duplication de données tout en incluant dans notre analyse le nombre maximum de patients étudiés avec Hemopure, nous avons utilisé seulement la compilation de la FDA et elle a été traitée comme une seule étude. Le sponsor n'a pas répondu à notre demande par email des données des études non publiées.

Nous avons également recherché sur Internet les communiqués de presse de toutes les compagnies connues pour être impliquées dans le développement des HBBS. Nous avons employé comme mots-clés les noms de ces compagnies et de leurs produits respectifs (TABLEAU 1). Les communications des compagnies ayant des données quantitatives sur les études contrôlées et randomisées répondant à nos critères d'inclusion sont présentées. Les données de 2 études sur PolyHeme (Northfield Laboratories Inc, Evanston, Illinois) étaient disponibles seulement sous la forme de communiqués de presse par la compagnie.<sup>32,33</sup> La demande au commanditaire pour plus de données détaillées non publiées sur ces 2 études a été refusée, et nous avons été dirigés vers ces mêmes communiqués de presse. Les données qualitatives pour un HBBS discontinué, Optro (Baxter Healthcare Corp, Deerfield, Illinois),<sup>34</sup> et une autre étude sur Hemolink (Hemosol BioPharma Inc., Mississauga, Ontario, Canada)<sup>35</sup> n'étaient également disponibles que sous la forme de communiqués de presse. Les demandes de données quantitatives ont été refusées. Manquant de données, nous n'avons pu inclure ces 2 dernières études dans notre méta-analyse.

Deux d'entre nous (C.N. et S.J.K.) ont indépendamment passé en revue les études incluses en utilisant un formulaire normalisé de recueil des données.

**Figure 1.** Sélection des études



Les articles publiés sur Hemopure n'ont pas été séparément identifiés par la "Food and Drug Administration" (FDA). Au lieu de cela, la FDA a décrit une analyse regroupée pour augmenter la dimension de l'échantillon mais n'a pas rapporté le nombre des études différentes. Nous avons traité la compilation de la FDA comme une seule étude.

Un troisième auteur a résolu toutes les anomalies. La mortalité et les IDM ont été choisis comme variables parce que, basé sur une première revue, ces données étaient généralement rapportées. Nous avons également soustrait d'autres données descriptives des études incluses,<sup>1,13,23,25,32,33,36-45</sup> tel que l'aveugle, la thérapie utilisée chez les témoins, et les dates d'inclusion. Nous avons demandé les dates d'inclusion aux auteurs, mais dans plusieurs cas, nous n'avons reçu aucune réponse.

L'analyse en intention-de-traiter a été employée en cas de disponibilité. Les patients (n=5) ont été rapportés comme manquants dans seulement une de ces études.<sup>39</sup> Nous avons considéré les patients ayant des données manquantes à la fois dans le groupe traitement (n=1) et le groupe témoin (n=4) comme étant des survivants, mais nous les avons également analysés comme non survivants pour voir si ceci affectait les résultats globaux. Dans 2 études, les patients ont été randomisés une première fois dans 1 des 3 groupes représentant différentes doses du produit. Chaque groupe de dose a été alors randomisé indépen-

damment pour être traité à cette dose ou à son propre état témoin.<sup>37,42</sup> Ces données ont été traités comme 3 études indépendantes dans chaque essai. La plupart des études n'ont rapporté ni une procédure d'adjudication pour confirmer les IDM ni une procédure pour attribuer les décès ou les IDM au produit. Pour l'uniformité, les résultats pour les décès ou l'IDM ont donc été analysés sous leurs formes brutes.

Pour éviter des dénominateurs de 0 dans le calcul de l'erreur type, une valeur de correction de 0.5 a été ajoutée à chaque cellule de n'importe quelle étude dans laquelle il y avait une cellule vide simple dans le Tableau 2 x 2. Nous avons évalué l'homogénéité des effets du traitement des études pour l'association entre les HBBS et la mortalité et les IDM en utilisant le test Breslow-Day<sup>46</sup> et un I<sup>2</sup> statistique associé.<sup>47</sup> Nous avons alors utilisé un test de Cochran-Mantel-Haenszel<sup>48</sup> pour estimer les risques relatifs regroupés (RR) de mortalité et d'IDM pour ces produits avec des intervalles de confiance associés à 95 % (IC), en utilisant des modèles d'effets fixes dans le package

R *metabin* (<http://www.r-project.org>). Pour toutes les analyses de l'ensemble des données complètes pour chaque paramètre, un modèle des effets fixes a été requis en raison des valeurs nulles pour les évaluations de la variance entre études. Le risque relatif a été choisi comme mesure récapitulative de l'effet taille pour produire la plus petite preuve d'hétérogénéité, de même que pour produire un résultat facilement interprétable.

Les « forest plots » conventionnels ont été calculés, avec les tailles d'évaluation du paramètre proportionnelles à la variance inverse de chaque évaluation. Les méta-analyses cumulées de mortalité et d'IDM, utilisant des modèles d'effets fixes, ont été effectuées pour tous les années où les études étaient connues avoir été achevées ou, si les dates de fin étaient indisponibles, l'année où les études étaient publiées ou rendues publiques. Des analyses de sous-groupe des critères de mortalité et d'IDM ont été faites pour construire des évaluations avec l'effet du traitement pour chaque indication clinique et chaque produit, le contenu du tétramère (dichotomisé à la médiane pour les divers produits), le P<sub>50</sub> (également dichotomisé à la médiane), et le statut de publication (publié/non publié). Les différences entre les sous-groupes choisis ont été examinées à l'aide d'un test décomposé de Breslow-Day.<sup>49</sup>

Tous les essais significatifs ont été réalisés à un niveau  $\alpha=0.05$ . Les essais d'hétérogénéité et le test décomposé de Breslow-Day comparant les effets du traitement entre les sous-groupes étaient des tests unilatéraux.<sup>49</sup> Les tests significatifs de l'effet traitement étaient bilatéraux.

## RESULTATS

Seize études sur 5 HBBS distincts ont répondu aux critères d'inclusion<sup>1,13,23,25,32,33,36-45</sup> (FIGURE 1, TABLEAU 2). Les valeurs P<sub>50</sub> allaient de 10 mm Hg d'oxygène (affinité la plus élevée) à 38 mm Hg (affinité la plus basse) et le pourcentage de tétramère d'hémoglobine

allait de moins de 1 % à 100 % (Tableau 1). Quatre études étaient décrites comme à double insu, 7 en simple aveugle, 4 en tant qu'ouvert ou non en aveugle, et 1 était sans information. Cinq études ont étudié les HBBS chez des patients atteints de traumatisme, 10 chez divers patients chirurgicaux, et 1 chez des patients ayant un AVC. Douze de ces 16 épreuves ont

**Tableau 2.** Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse

Source	Produit	Date d'inclusion	Patients	Aveugle, type d'étude	Dose de produit	Contrôle	Patients, Nb.		Critère
							Traitement	Témoins	
Gould et al, <sup>38</sup> 1998	PolyHeme <sup>a</sup>	NR	Trauma, Chirurgie en urgence	Ouvert, phase II; multicentrique	1-6 unités	Sang allogénique	21	23	Evitement d'une transfusion sanguine allogénique
Garrioch et al, <sup>37</sup> 1999	HemAssist <sup>b</sup>	NR	Chirurgie vasculaire	Simple aveugle, phase II, monocentrique	50 mg/kg	LR solution	5	5	Propriétés vasoactives
					100 mg/kg	LR solution	6	6	
					200 mg/kg	LR solution	5	5	
Przybelski et al, <sup>42</sup> 1999	HemAssist	NR	Choc hémorragique, hypovolémique	Double aveugle durant la randomisation seulement, phase II, multicentrique	50 ml	Sérum physio	27	26	Insuffisance rénale, ischémie ou lésion myocardique, dysfonction hépatique
					100 ml	Sérum physio	22	20	
					200 ml	Sérum physio	22	20	
Saxena et al, <sup>1</sup> 1999	HemAssist	Août 1994–Novembre 1996	AVC aigu ischémique	Simple aveugle, phase II, multicentrique	25, 50, ou 100 mg/kg 10% toutes les 6 heures pendant 72 heures (12 doses)	Sérum physio	40	45	NIHSS, Echelles de Barthel, et Rankin à 3 mois
Sloan et al, <sup>45</sup> 1999	HemAssist	Février 1997–Janvier 1998	Choc sévère traumatique hémorragique	Simple aveugle, phase III, multicentrique	500-1000 ml	Sérum physio	58	53	Mortalité à 28 jours
Lamy et al, <sup>13</sup> 2000	HemAssist	NR	Chirurgie cardiaque	Simple aveugle, Phase II/III Multicentrique	Jusqu'à 3 perfusions de 250 ml	PRBCa	104	105	Evitement de la transfusion sanguine
Schubert et al, <sup>43</sup> 2002	HemAssist	NR	Chirurgie orthopédique	Ouvert, phase II, monocentrique	Jusqu'à 750 ml	PRBCa	12	12	Evitement de la transfusion à 28 jours
Hill et al, <sup>40</sup> 2002	Hemolink <sup>c</sup>	1999-2000	Pontage coronaire	Simple aveugle, phase II, multicentrique	3 doses séquentielles blocs de 250 ml, 500 ml, ou 750 ml	6% Hetastarch	28	32	Evitement de la transfusion à 28 jours
Schubert et al, <sup>44</sup> 2003	HemAssist	1996-1998	Chirurgie programmée	Double insu phase II/III, multicentrique	Jusqu'à trois perfusions de 250 ml à 10%	PRBCa	92	89	Evitement d'une transfusion allogénique
Kerner et al, <sup>41</sup> 2003	HemAssist	Juin 1998–Juillet 1997	Sévère choc hémorragique	Simple aveugle, phase III, multicentrique	Volume maximal de 1000 mL	Standard réanimation d'un choc hémorragique	58	63	Réduction es scores de défaillance organiques et des décès à 5 jours
Greenburg and Kim, <sup>39</sup> 2004	Hemolink	NR	Pontage coronaire	Double insu, phase III, multicentrique	750 ml	10% Pentastarch	148	151	Besoin pour transfusion allogénique en PRBC
Bloomfield et al, <sup>36</sup> 2004	HemAssist	NR	Chirurgie vasculaire	Single insu phase II, monocentrique	50 mg/kg	Hetastarch	5	5	Tolérance et pharmacodynamique
FDA presentation, <sup>25</sup> 2006	Hemopure <sup>d</sup>	1994-2000	Chirurgie programmée	NR	NR	LR solution, hetastarch, PRBCs	797	661	NR
Northfield Laboratories, <sup>32</sup> 2006	PolyHeme	1998-2000	Chirurgie vasculaire	Ouvert, phase III, multicentrique	Jusqu'à 6 unités	Solutions standards seulement	81	71	Evitement d'une perfusion allogénique
Olofsson et al, <sup>23</sup> 2006	Hemospan <sup>e</sup>	Août 2004–Février 2005	Chirurgie orthopédique	Double insu, phase II, multicentrique	250 ml + 750 ml RA ou 500 ml + 500 ml RA	Ringer Acétate	46	28	Événements indésirables sévères
Northfield Laboratories, <sup>33</sup> 2007	PolyHeme	NR	Traumatisme	Ouvert, phase III, multicentrique	NR	Liquide standard dans l'ambulance, sang à l'hôpital	350	364	Mortalité à jour 1 et jour 30 et événements indésirables graves et durables

Abréviations : FDA, Food and Drug Administration; LR, lactate Ringer; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; NR, non rapporté; PRBCs, unite de globules rouges.

<sup>a</sup>Manufacturé par Northfield Laboratories Inc, Evanston, Illinois.

<sup>b</sup>Manufacturé par Baxter Healthcare Corp, Deerfield, Illinois.

<sup>c</sup>Manufacturé par Hemosol BioPharma Inc, Mississauga, Ontario, Canada.

<sup>d</sup>Manufacturé par Biopure Corp, Cambridge, Massachusetts. Les articles publiés sur Hemopure n'ont pas été séparément identifiés par la FDA. A la place, la FDA a fait une analyse regroupée pour augmenter la dimension de l'échantillon mais n'a pas rapporté le nombre des différentes études. Nous avons traité la compilation de la FDA comme une seule étude.

<sup>e</sup>Manufacturé par Sangart Inc, San Diego, Californie.

rapporté les décès et 10 ont rapporté les IDM. Le temps médian d'accomplissement de chacune des 8 études avec les dates d'inclusion connues jusqu'à ce que les données aient été publiées ou rendues publiques dans des communiqués de

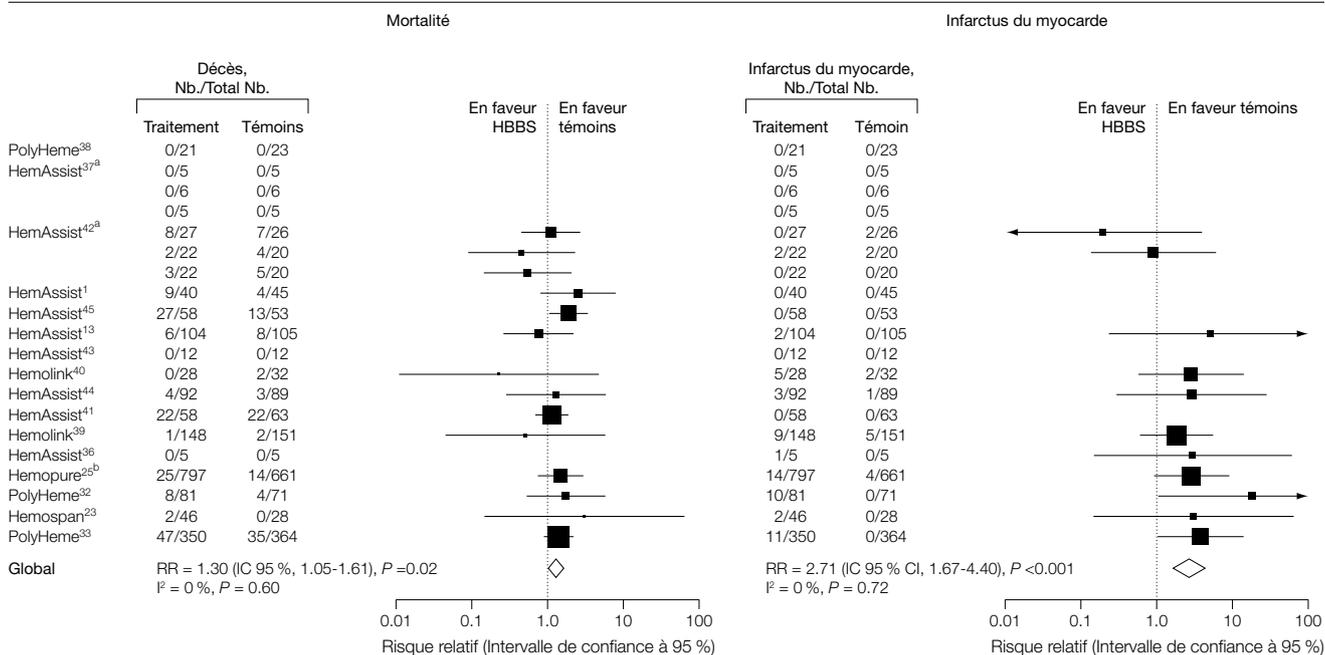
presse a été de 4 ans, avec une gamme allant de 1 à 6 ans.

**Mortalité et IDM**

Il y a eu au total 164 décès chez les patients sous HBBS et 123 décès chez

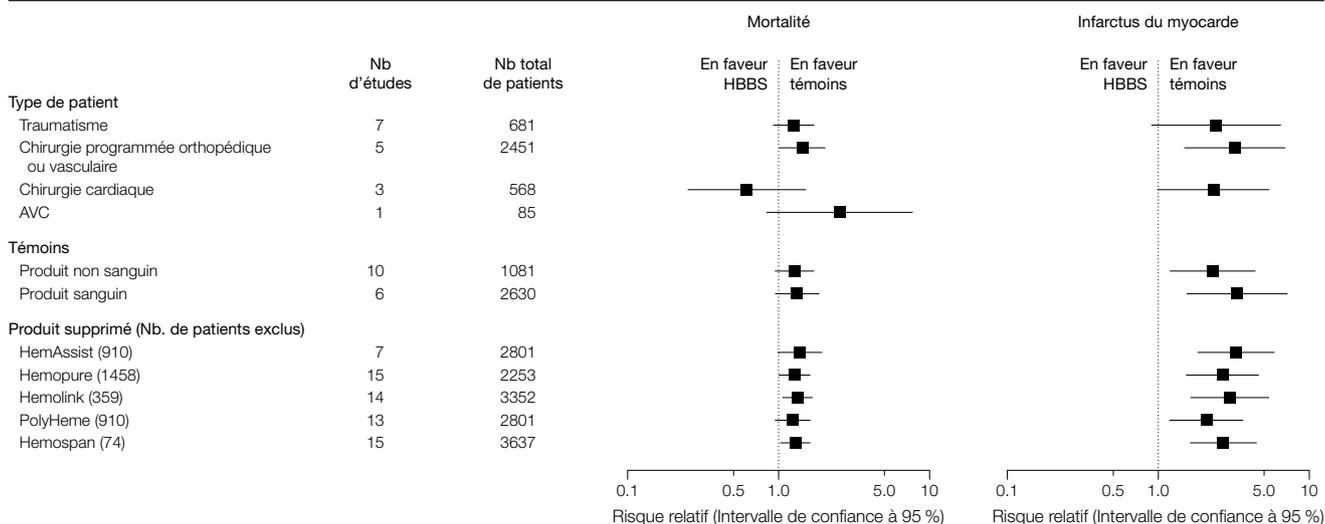
les patients témoins. Il n'y a eu aucune preuve d'hétérogénéité entre les études pour le critère mortalité ( $I^2=0\%$ ,  $P=0.60$ ). De façon générale, cette classe de produits HBBS a été associée à un risque significativement plus grand de

**Figure 2.** Mortalité et infarctus du myocarde

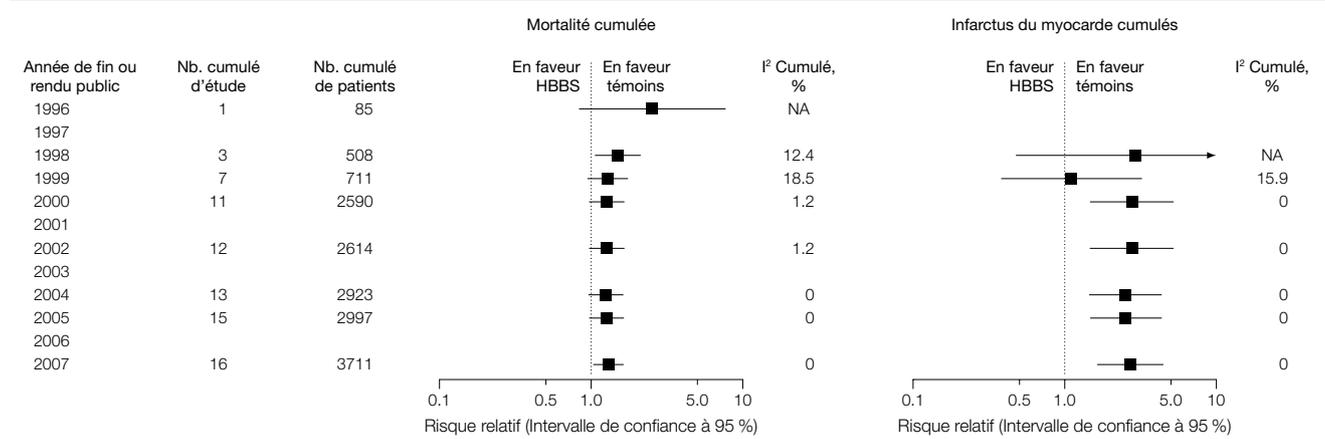


La taille des marqueurs de données est proportionnelle à la variance inverse de chaque évaluation de paramètre. <sup>a</sup>Les études ont impliqué la randomisation des patients vers 1 des 3 doses, suivi de randomisations indépendantes dans les groupes de traitement et témoins. <sup>b</sup>Les articles édités sur Hemopure n'ont pas été séparément identifiés par la "Food and Drug Administration" (FDA). A la place, la FDA a fait une analyse regroupée pour augmenter la dimension de l'échantillon mais n'a pas rapporté le nombre des différentes études. Nous avons traité la compilation de FDA comme une seule étude. RR indique risque relative; IC, intervalle de confiance.

**Figure 3.** Analyse de sous-groupe



**Figure 4.** Mortalité et infarctus du myocarde cumulés



NA indique non applicable

décès (RR, 1.30; IC 95 %, 1.05-1.61) (Figure 2).

Il y a eu au total 59 IDM chez les patients sous HBBS et 16 IDM chez les patients témoins. Il n'y a eu aucune preuve d'hétérogénéité dans les différentes études pour le critère IDM (I<sup>2</sup>=0 %, P=0.72). Pour ces études combinées, il y a eu un risque significativement plus élevé d'IDM chez les patients recevant des HBBS (RR, 2.71; IC 95 %, 1.67-4.40) (Figure 2).

Les seules données disponibles dans laquelle le nombre nécessaire pour nuire pouvait être déterminé, provenaient de comptes récapitulatifs des taux globaux d'événements dans toutes les études (sans ajustement pour la longueur du suivi). Un calcul à partir de ces additions rapporte une évaluation du nombre nécessaire pour nuire de 62 patients traités pour chaque décès associé au traitement et de 50 patients traités pour chaque IDM associé au traitement.

### Analyses des sous-groupes

La Figure 3 montre les données de mortalité et d'IDM selon les sous-groupes. Excepté la chirurgie cardiaque, les RR de mortalité dans les sous-groupes de patients ont été pareillement élevés, mais n'étaient pas statistiquement significatifs pour les sous-groupes traumatisme et AVC.

Pour la chirurgie cardiaque, le RR était inférieur à 1, mais n'était pas statistiquement significatif comparé aux études de chirurgie orthopédique ou vasculaire programmée (P=0.11, test décomposé de Breslow-Day<sup>49</sup>). Pour les IDM, le RR était élevé dans tous les groupes de patients pour lesquels il y existait des données appropriées, mais n'était pas statistiquement significatif pour les sous-groupes de chirurgie cardiaque ou traumatisme.

Dans l'analyse comparant les études sur les HBBS aux patients témoins avec des produits non-sanguins et ceux ayant des produits sanguins, les RR de la mortalité et d'IDM étaient élevés, mais pour la mortalité ni l'un ni l'autre n'ont atteint une signification statistique. Dans les analyses enlevant alternativement chaque produit HBBS, les RR de la mortalité et d'IDM sont restés élevés, excepté lorsque le poly-Heme a été enlevé; dans ce cas, le RR pour la mortalité était augmenté sans signification statistique.

Bien que les études non publiées sur les HBBS aient eu un RR plus élevé de mortalité (RR, 1.45; IC 95 %, 1.04-2.02; 3 études) que les études publiées (RR, 1.19; IC 95 %, 0.90-1.56; 13 études), un test d'égalité des 2 RR n'a pas atteint la signification statistique (P=0.53). Les résultats pour les IDM ont été semblables. La division de ces 5 produits HBBS

en contenu en tétramère bas contre contenu en tétramère haut et valeurs P<sub>50</sub> basses contre valeurs P<sub>50</sub> élevées a eu comme conséquence des évaluations semblables de l'augmentation du risque d'IDM et de décès comme dans la série globale de données. Pour la mortalité, le RR pour le contenu bas de tétramère était de 1.37 (IC 95 %, 0.99-1.89) et pour le contenu haut en tétramère de 1.24 (IC 95 %, 0.94-1.64); pour la P<sub>50</sub> basse, le RR était de 1.46 (IC 95 %, 0.99-2.15) et pour une P<sub>50</sub> haute de 1.23 (IC 95 %, 0.95-1.58). Pour les IDM, le RR pour le contenu bas en tétramère était de 3.28 (IC 95 %, 1.84-5.87) et pour le contenu haut en tétramère de 1.55 (IC 95 %, 0.62-3.88); pour une P<sub>50</sub> basse, le RR était de 5.61 (IC 95 %, 1.95 - 16.16) et pour une P<sub>50</sub> haute de 2.04 (IC 95 %, 1.17-3.57).

### Mortalité et IDM cumulés

La Figure 4 montre les méta-analyses cumulatives de la mortalité et des IDM par année où les études complétaient les inclusions ou, si de telles données n'étaient pas disponibles, l'année où les résultats d'étude étaient publiés ou étaient rendus publics par des communiqués de presse ou une présentation de la FDA. Vers 1998, il était apparent qu'il existait une croissance significative du risque relatif de décès associé HemAssist (Baxter Healthcare Corp),

un des rares produits ayant des données disponibles à ce point.

Vers la fin de 2000, au moins 8<sup>1,13,37,41-45</sup> des 9 études sur HemAssist, toutes les études sur Hemopure,<sup>25</sup> 2 études sur PolyHeme,<sup>32,38</sup> et la première étude sur Hemolink<sup>40</sup> avaient été achevées. À ce moment-là, les RR de mortalité et d'IDM étaient tous deux accrus (RR, 1.27; IC 95 %, 0.99-1.63, et RR, 2.77; IC 95 %, 1.49-5.15, respectivement). Les données d'essais additionnels qui étaient devenues disponibles depuis 2000 ont exercé peu d'effet sur les RR cumulatifs de mortalité ou d'IDM.

## COMMENTAIRE

Sur la base des données des essais randomisés et contrôlés de 5 HBBS différents menés au cours de la dernière décennie dans la chirurgie programmée, les traumatismes, et les patients atteints d'AVC, il y a eu une croissance globale de 30 % statistiquement significative du risque de mortalité. Il y a également eu une augmentation statistiquement significative de 2,7 fois du risque d'IDM associé à ces produits. Les analyses de sous-groupe ont indiqué que les risques accrus étaient généralement constants, indépendamment de la population des patients ou du type de produit, bien que ces analyses aient réduit la puissance statistique. Le profil d'accroissement du risque démontré par une série de HBBS dans un choix de contextes cliniques plaide pour une politique où n'importe quel HBBS nouveau ou existant devrait être soumis à des études précliniques dans des modèles animaux qui reproduisent les toxicités connues des HBBS démontrées chez l'homme avant de permettre de procéder à d'autres essais cliniques avec cette classe de produit.

Les commanditaires doivent de par la loi rapporter leurs résultats à la FDA en temps utile après la fin des études, même s'ils ne publient pas leurs résultats. Cependant, les données rapportées par les commanditaires à la FDA ne sont pas rendues publiques par la FDA à moins que le produit soit approuvé ou si un comité consultatif se réunit pour discuter du produit. L'analyse cumu-

lative de mortalité présentée dans la Figure 4 indique que des méta-analyses rapides des études sur les HBBS par la FDA auraient très probablement démontré les risques significatifs dès 2000. L'agence aurait placé un moratoire sur les études à ce point, les décès relatifs aux produits et les IDM dans les études suivantes auraient très probablement été évités.

Cependant, ces données n'étaient pas à la disposition des scientifiques, du public, des comités institutionnels de revue, ou des fabricants concurrents d'HBBS. Par exemple, au moins 7 des 9 études sur HemAssist étaient terminées vers 1998; mais, en raison des délais avant publication de 3 à 5 ans, ces études ont été publiées entre 1999 et 2003.<sup>1,13,41-45</sup> Les données sur une large proportion de patients (approximativement 75 %) dans les études sur Hemopure, terminées vers 2000, n'ont pas été publiées, et ces données ne sont devenues publiquement connues qu'après que Public Citizen (Washington, C.C) ait poursuivi la FDA pour rendre public une réunion du comité consultatif de la FDA<sup>50</sup> de décembre 2006 dans lequel les données avaient été présentées. Les données de la première grande étude sur PolyHeme ont été seulement rendues publiques lorsque la compagnie, répondant à un article critique dans la presse grand public,<sup>51</sup> a publié un communiqué de presse le 19 décembre 2006, 6 années après que la fin de l'étude.<sup>32,33</sup>

Les données d'au moins 2 autres études n'ont toujours pas été publiées dans la littérature médicale; seules les descriptions qualitatives sont fournies par des communiqués de presse. Les deux études ont été terminées précocement pour des raisons de tolérance. Dans une étude faisant participer des patients de chirurgie vasculaire menée vers la fin des années 90, Optro a été associé à des effets négatifs gastro-intestinaux, une hypertension, et une augmentation des résistances périphériques totales.<sup>34</sup> En 2003, il a été rapporté que Hemolink induisait une augmentation des IDM,<sup>35</sup> comme il a été décrit dans 2 études précédemment publiées sur ce

produit chez des patients de chirurgie cardiaque.<sup>39,40</sup> Il est possible qu'il y ait plus d'essais cliniques qui n'ont pas été rendus publics.

L'étude la plus récente sur PolyHeme mérite une mention spéciale pour 2 raisons. D'abord, la FDA a donné son approbation à cette étude chez des patients atteints de traumatisme bien que la FDA ait vraisemblablement eu en sa possession des données non publiées montrant une croissance significative des IDM dans une étude antérieure sur PolyHeme chez des patients en chirurgie vasculaire<sup>32</sup>; la FDA avait aussi les résultats des études impliquant d'autres produits HBBS montrant également un effet négatif; la FDA avait mis un frein clinique sur une étude dans les traumatismes avec Hemopure en raison d'événements défavorables graves dans des études précédentes, la plupart du temps non publiées, avec ce HBBS.<sup>25</sup> Les résultats de l'étude dans les traumatismes avec PolyHeme ont été rendus publics dans un communiqué de presse de la compagnie en 2007 et ont montré un risque accru non significatif de mortalité et une croissance significative du risque d'IDM chez les patients ayant reçu du PolyHeme.<sup>33</sup> En second lieu, le manque de publication des résultats d'une étude plus antérieure en chirurgie vasculaire avec PolyHeme et des études précédentes avec un autre HBBS a signifié que l'examen complet des résultats des essais précédents par les comités de revue institutionnels examinant l'étude dans les traumatismes avec PolyHeme dans de nombreux centres participants n'était pas possible.

Aujourd'hui, 5 études sur les HBBS sont en cours et au moins une est prévue. Une étude sur Hemopure incluant actuellement des patients après traumatisme en Afrique du Sud,<sup>2</sup> où le produit est approuvé pour usage chez l'homme dans le traitement de l'anémie aiguë des patients chirurgicaux adultes. D'autres études en cours sur Hemopure font participer des patients ayant une chirurgie par pontage de l'artère coronaire au Royaume-Uni, en Grèce, et en Afrique du Sud<sup>4</sup> et chez des patients

coronaires ayant une revascularisation percutanée programmée aux Pays-Bas.<sup>3</sup> Deux études sont également en cours avec Hemospan (Sangart Inc., San Diego, Californie), toutes deux dans le traitement de l'hypotension chez des patients subissant une arthroplastie de hanche, au Royaume-Uni, en Belgique, aux Pays Bas, en Pologne, en Suède, et en République Tchèque.<sup>5</sup> La marine des Etats-Unis et le fabricant de Hemopure avaient soumis à la FDA une autre étude chez des patients atteints de traumatisme. En décembre 2006, le comité consultatif sur les produits sanguins de la FDA a voté 11 voix contre 8 que les avantages de cette étude de phase III n'étaient pas supérieurs aux risques chez différents patients.<sup>50</sup> Le centre de recherches médicales de la Marine et les fabricants de Hemopure ont depuis soumis un nouveau protocole pour une étude de phase II dans les traumatismes hors milieu hospitalier, mais la FDA a placé cette épreuve en stand-by.<sup>7</sup>

Les risques des produits HBBS devraient être pesés contre les avantages démontrés. Les résultats primaires d'efficacité étudiés dans les études sur les HBBS varient. Sept études ont examiné la capacité des HBBS de limiter les transfusions sanguines. Deux de ces études ont signalé que les HBBS ont prévenu en aigu le besoin de transfusions sanguines, mais ceci a été totalement compensé par une augmentation des besoins transfusionnels par la suite.<sup>13,43</sup> Deux études ont été arrêtées précocement pour raisons de tolérance,<sup>32,44</sup> et les 3 autres études ont rapporté une diminution des besoins de transfusion, une statistiquement significative<sup>39</sup> et les 2 autres non significatives.<sup>38,40</sup> D'autres études ont évalué si les HBBS pouvaient améliorer les résultats neurologiques des AVC<sup>1</sup> ou prévenir la défaillance organique et la décès dans différent contextes cliniques.<sup>33,41,45</sup> Certaines de ces études ont trouvé une croissance significative de la morbidité, mortalité, ou des deux; cependant, aucune étude sur les HBBS n'a montré de résultats statistiquement significatifs, pertinents, et salutaires au long terme.

Nous reconnaissons que notre méta-analyse a plusieurs limites. Les détails sur certains protocoles d'étude étaient indisponibles en partie en raison du manque de publication par les compagnies des données et notre prise en compte résultante des communiqués de presse et des présentations du comité consultatif de la FDA pour certaines données.<sup>25,32,33</sup> Les données pour Hemopure étaient basées sur une analyse regroupée de la FDA selon des méthodes peu claires prenant en compte un nombre inconnu d'études; nous avons traité l'analyse regroupée comme s'il s'agissait d'un seul essai.<sup>25</sup> Le nombre de patients dans l'analyse regroupée sur Hemopure a représenté 39% du nombre total de patients de toute la méta-analyse pour tous les produits. L'effet sur la méta-analyse d'avoir traité toutes les études Hemopure comme une seule étude est incertain, mais la similitude des évaluations du RR pour l'analyse regroupée sur Hemopure et du RR pour toutes les autres études combinées suggère que cette approche a très probablement exercé un effet limité sur les évaluations globales du risque.

Bien que le groupe témoin ait varié d'un essai à l'autre (par exemple, du sérum physiologique aux globules rouges en passant par divers remplissages plasmatiques), dans chaque cas l'intervention témoin représentait le traitement habituel dans cette population de patients. Les niveaux de l'aveugle dans les essais ont également variés, allant de diverses formes de simple aveugle au double aveugle complet,<sup>23</sup> preuve qu'un tel aveugle est faisable. Une étude<sup>23</sup> a jugé si les événements défavorables graves étaient attribuables au traitement. Pour l'uniformité, nous avons analysé partout les données non jugées. Les résultats globaux de notre méta-analyse sont inchangés si les événements défavorables graves non attribuables de cette étude sont considérés comme des non événements. De même, dans la seule étude<sup>39</sup> ayant des données de résultats manquantes, les résultats globaux de la méta-analyse

sont inchangés si les patients (n=5) ayant des données absentes sont traités comme des survivants ou non.

Les résultats de toutes les études sur des agents expérimentaux menées chez l'homme de la phase I à la phase IV devraient être révélés entièrement et rapidement aux communautés scientifiques et médicales. L'étude de cas détaillée ici souligne à la fois l'inefficacité scientifique et les risques réels des patients en raison du manque actuel de rapporter rapidement les données. Quand on permet « la science secrète », les scientifiques ne peuvent pas bâtir sur les succès ou les échecs d'autres chercheurs examinant des produits semblables, et les patients peuvent être à plusieurs reprises exposés à des risques inutiles.

Une solution directe à ces problèmes serait que le Congrès renverse la politique de la FDA de traiter de façon confidentielle les documents des compagnies soumis lors du processus de développement d'un produit, y compris les applications pour investigation de nouveaux traitements. L'agence ne confirme même pas l'existence d'une investigation sur un nouveau traitement, un nouveau traitement, ou l'application d'une licence biologique jusque (et seulement si) le produit est approuvé, à moins qu'il n'appartienne à une minorité de produits qui bénéficient d'une audition du comité consultatif<sup>52</sup> ou que l'application ne soit formellement abandonnée—ce qui est rare.

Il y a 3 décennies, le panel de revue sur la régulation des nouveaux traitements remettait en cause la pratique de longue date de conserver les investigations sur les nouveaux traitements et les applications pour les nouveaux traitements confidentiels et a conclu que « la nécessité de rendre public les données scientifiques sur la tolérance et l'efficacité des traitements disponibles est pressante [et] peut être réalisée sans éliminer l'incitation existante à investir dans la recherche et le développement des médicaments. » Le panel continuait pour recommander que le « congrès modifie immédiatement le *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* pour

s'assurer que les données de tolérance et d'efficacité ne sont pas des secrets commerciaux à des fins de prohibitions fédérales contre la libération de l'information confidentielle et privilégiée. »<sup>53</sup>

Une deuxième approche complémentaire serait de modifier par le Congrès le *Freedom of Information Act*. L'exemption 4 de l'Acte permet le refus par n'importe quelle agence fédérale du matériel ou des informations commerciales confidentielles considérés comme secret commercial ; c'est l'exemption le plus souvent citée par la FDA et le plus approprié dans ce contexte.<sup>52</sup> Les Cours de justice ont soutenu que l'exemption ne prévoit pas un équilibre entre l'intérêt commercial et l'intérêt public.<sup>54</sup> C'est-à-dire que si le matériel cherché est une information commerciale confidentielle, l'exemption est déclenchée, indépendamment de la force de l'intérêt public à divulguer ces renseignements. Un changement relativement mineur de l'expression statutaire de l'exemption 4 pour permettre de tenir compte de l'intérêt public augmenterait nettement la révélation des données.

En conclusion, une grande attention a récemment été orientée sur les enregistrements des essais cliniques.<sup>55</sup> Cette approche est indépendante de changements à la FDA. Les études devraient être enregistrées dès leur commencement de sorte que l'absence de terminer ou de publier une étude puisse être détectée. Le décret récemment passé *reauthorization bill* de la FDA<sup>56</sup> prévoit une base de données qui inclut les études en cours aussi bien que la signalisation éventuelle des résultats d'étude et des effets indésirables. Cependant, il n'existe maintenant aucune nécessité de signaler les produits non approuvés. Si l'intérêt public dans la l'augmentation de la diffusion des informations scientifiques doit être accompli et si les patients doivent être protégés, chacun de ces 3 remèdes devra être décrété.

En conclusion, dans cette analyse des données disponibles d'essais cliniques, l'utilisation des HBBS a été associée à un risque significativement plus important de décès et d'IDM.

**Publié en ligne :** 28 avril 2008 (doi:10.1001/jama.299.19.jrv80007).

**Contributions des auteurs :** Le Dr. Natanson a eu un accès complet à toutes les données de l'étude et accepte la responsabilité de l'intégrité des données et de l'exactitude de l'analyse de données.

**Conception et schéma de l'étude :** Natanson, Wolfe.

**Recueil des données :** Natanson, Kern, Wolfe.

**Analyse et interprétation des données :** Natanson, Kern, Lurie, Wolfe.

**Rédaction du manuscrit :** Natanson, Kern, Lurie, Wolfe.

**Revue critique du manuscrit :** Natanson, Lurie, Wolfe.

**Analyse statistique :** Natanson, Kern, Banks.

**Obtention du financement :** Natanson, Wolfe.

**Aide administrative, technique, et matérielle :** Natanson, Wolfe.

**Supervision de l'étude :** Natanson, Wolfe.

**Liens financiers :** En 2004, le Dr. Natanson déclare avoir été payé \$10 000 par Hemosol Incona pour revoir une étude de chirurgie cardiaque de son produit HBBS, Hemolink. Il n'y a aucun autre conflit financier rapporté par le Dr. Natanson avec des fabricants de ces types des produits ou d'autres produits sanguins. Actuellement, le Dr. Natanson déclare être consultant spécial non payé du gouvernement auprès de la FDA pour le produit HBBS Hemopure (Biopure Corp, Cambridge, Massachusetts). Aucun des autres auteurs n'a déclaré de liens financiers.

**Financement/Soutien :** Le Warren G. Magnuson Clinical Center du National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, et Public Citizen, Washington, DC, ont apporté leur soutien à cette étude.

**Rôle du sponsor :** Public Citizen et les instituts nationaux de la santé n'ont joué aucun rôle dans la conception et la conduite de l'étude ; dans la recueil, l'analyse, et l'interprétation des données ; ou dans la préparation, la revue, ou l'approbation du manuscrit.

**Note :** Les opinions exprimées sont celles des auteurs et ne représentent pas la position officielle ou les politiques des National Institutes of Health.

**Remerciements :** Le Dr. Banks, statisticien mathématique senior, Critical Care Medicine Department, National Institutes of Health, est décédé inopinément pendant les étapes finales de la rédaction du manuscrit. Le Dr. Banks a consacré sa vie à son travail aux progrès de la science ; ses collègues pleurent sa perte.

#### BIBLIOGRAPHIE

- Saxena R, Wijnhoud AD, Carton H, et al. Controlled safety study of a hemoglobin-based oxygen carrier, DCLHb, in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30(5):993-996.
- A single-center study to evaluate the safety and tolerability of hemoglobin-based oxygen carrier-201 (HBOC 201) in trauma subjects (phase II-safety and tolerability). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00301483>. Accessed December 10, 2007.
- Phase II, open-label study in the catheterization laboratory setting to challenge the concept that HBOC-201 administration might improve myocardial "oxygenation" and myocardial function at the moment of (brief) coronary occlusion. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00479895>. Accessed December 10, 2007.
- Enhancement of tissue preservation during cardiopulmonary bypass with HBOC-201 (registry study). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00301535>. Accessed December 10, 2007.
- A randomized, double-blind, phase III study of the efficacy and safety of an oxygen-carrying plasma

expander, Hemospan, compared with Voluven to treat hypotension in patients undergoing primary hip arthroplasty with spinal anesthesia. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00420277>. Accessed January 8, 2007.

6. Biopure announces 2007 first quarter financial results [news release]. Cambridge, MA: Biopure Corporation; 2007. <http://www.prnewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=104&STORY=/www/story/02-15-2007/0004528855&EDATE=>. Accessed April 9, 2008.

7. Biopure announces 2007 third quarter financial results [news release]. Cambridge, MA: Biopure Corporation; 2007. <http://www.prnewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=109&STORY=/www/story/08-23-2007/0004650729&EDATE=>. Accessed April 9, 2008.

8. Dawson James Securities reiterates speculative buy recommendation on Biopure Corp (Nasdaq: BPUR) with \$3.00 price target [news release]. Boca Raton, FL: Dawson James Securities; 2007. <http://www.prnewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=104&STORY=/www/story/05-22-2007/0004593850&EDATE=>. Accessed April 9, 2008.

9. Caron A, Menu P, Faivre-Fiorina B, Labrude P, Alayash AI, Vigneron C. Cardiovascular and hemorheological effects of three modified human hemoglobin solutions in hemodiluted rabbits. *J Appl Physiol*. 1999; 86(2):541-548.

10. Workshop on criteria for safety and efficacy evaluation of oxygen therapeutics as red cell substitutes. Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. September 27, 1999; Bethesda, MD. <http://www.fda.gov/cber/minutes/oxygen092799.pdf>. Accessed April 9, 2008.

11. Gould SA, Moore EE, Hoyt DB, et al. The lifesustaining capacity of human polymerized hemoglobin when red cells might be unavailable. *J Am Coll Surg*. 2002;195(4):445-452.

12. Jahr JS, Osgood S, Rothenberg SJ, et al. Lactate measurement interference by hemoglobin-based oxygen carriers (Oxyglobin, Hemopure, and Hemolink). *Anesth Analg*. 2005;100(2):431-436.

13. Lamy ML, Daily EK, Brichant JF, et al. Randomized trial of diaspirin cross-linked hemoglobin solution as an alternative to blood transfusion after cardiac surgery: the DCLHb Cardiac Surgery Trial Collaborative Group. *Anesthesiology*. 2000;92(3):646-656.

14. Levy JH, Goodnough LT, Greilich PE, et al. Polymerized bovine hemoglobin solution as a replacement for allogeneic red blood cell transfusion after cardiac surgery: results of a randomized, double-blind trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124(1):35-42.

15. Vandegriff KD, Malavalli A, Wooldridge J, Lohman J, Winslow RM. MP4, a new nonvasoactive PEG-Hb conjugate. *Transfusion*. 2003;43(4):509-516.

16. Rohlfis RJ, Bruner E, Chiu A, et al. Arterial blood pressure responses to cell-free hemoglobin solutions and the reaction with nitric oxide. *J Biol Chem*. 1998; 273(20):12128-12134.

17. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*. 1995;96(1):60-68.

18. Lin G, Macdonald RL, Marton LS, Kowalczyk A, Solenski NJ, Weir BK. Hemoglobin increases endothelin-1 in endothelial cells by decreasing nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;280(3):824-830.

19. Phelan M, Perrine SP, Brauer M, Faller DV. Sickie erythrocytes, after sickling, regulate the expression of the endothelin-1 gene and protein in human endothelial cells in culture. *J Clin Invest*. 1995;96(2):1145-1151.

20. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and

- extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005;293(13):1653-1662.
21. Minneci PC, Deans KJ, Zhi H, et al. Hemolysis associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3409-3417.
  22. Matheson B, Kwansa HE, Bucci E, Rebel A, Koehler RC. Vascular response to infusions of a non-extravasating hemoglobin polymer. *J Appl Physiol*. 2002;93(4):1479-1486.
  23. Olofsson C, Ahl T, Johansson T, et al. A multicenter clinical study of the safety and activity of maleimide-polyethylene glycol-modified hemoglobin (Hemospan) in patients undergoing major orthopedic surgery. *Anesthesiology*. 2006;105(6):1153-1163.
  24. Tsai AG, Cabrales P, Manjula BN, Acharya SA, Winslow RM, Intaglietta M. Dissociation of local nitric oxide concentration and vasoconstriction in the presence of cell-free hemoglobin oxygen carriers. *Blood*. 2006;108(10):3603-3610.
  25. Food and Drug Administration presentation to Blood Products Advisory Committee: NMRC RESUS protocol using HBOC-21. December 14, 2006. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-42705\\_9.ppt](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-42705_9.ppt). Accessed April 9, 2008.
  26. Brauer P, Standl T, Wilhelm S, Burmeister MA, Schulte am Esch J. Transcranial Doppler sonography mean flow velocity during infusion of ultrapurified bovine hemoglobin. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1998;10(3):146-152.
  27. Gonzalez P, Hackney AC, Jones S, et al. A phase I/II study of polymerized bovine hemoglobin in adult patients with sickle cell disease not in crisis at the time of study. *J Invest Med*. 1997;45(5):258-264.
  28. Kasper SM, Grune F, Walter M, Amr N, Erasmi H, Buzello W. The effects of increased doses of bovine hemoglobin on hemodynamics and oxygen transport in patients undergoing preoperative hemodilution for elective abdominal aortic surgery. *Anesth Analg*. 1998;87(2):284-291.
  29. Kasper SM, Walter M, Grune F, Bischoff A, Erasmi H, Buzello W. Effects of a hemoglobin-based oxygen carrier (HBOC-201) on hemodynamics and oxygen transport in patients undergoing preoperative hemodilution for elective abdominal aortic surgery. *Anesth Analg*. 1996;83(5):921-927.
  30. LaMuraglia GM, O'Hara PJ, Baker WH, et al. The reduction of the allogenic transfusion requirement in aortic surgery with a hemoglobin-based solution. *J Vasc Surg*. 2000;31(2):299-308.
  31. Sprung J, Kindscher JD, Wahr JA, et al. The use of bovine hemoglobin glutamer-250 (Hemopure) in surgical patients: results of multicenter, randomized, single-blinded trial. *Anesth Analg*. 2002;94(4):799-808.
  32. Northfield Laboratories releases summary observations from its elective surgery trial [news release]. Evanston, IL: Northfield Laboratories Inc; 2006. [http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=91374&p=irol-newsArticle\\_print&ID=833808&highlight=-](http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=91374&p=irol-newsArticle_print&ID=833808&highlight=-). Accessed April 9, 2008.
  33. Northfield Laboratories reports results of pivotal phase III trauma study [news release]. Evanston, IL: Northfield Laboratories Inc; 2007. <http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=91374&p=irol-newsArticle&ID=1005951&highlight=->. Accessed April 9, 2008.
  34. Lowe KC. Blood substitutes: from chemistry to clinic. *J Mater Chem*. 2006;16(43):4189-4196.
  35. Hemosol to review safety data prior to continuing enrolment in cardiac trial [news release]. Toronto, ON: Hemosol Inc; 2003. <http://www.secinfo.com/dRx61.23h.htm>. Accessed April 9, 2008.
  36. Bloomfield EL, Rady MY, Esfandiari S. A prospective trial of diaspirin cross-linked hemoglobin solution in patients after elective repair of abdominal aortic aneurysm. *Mil Med*. 2004;169(7):546-550.
  37. Garrioch MA, McClure JH, Wildsmith JA. Haemodynamic effects of diaspirin crosslinked haemoglobin (DCLHb) given before abdominal aortic aneurysm surgery. *Br J Anaesth*. 1999;83(5):702-707.
  38. Gould SA, Moore EE, Hoyt DB, et al. The first randomized trial of human polymerized hemoglobin as a blood substitute in acute trauma and emergent surgery. *J Am Coll Surg*. 1998;187(2):113-120.
  39. Greenburg AG, Kim HW. Use of an oxygen therapeutic as an adjunct to intraoperative autologous donation to reduce transfusion requirements in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Surg*. 2004;198(3):373-383.
  40. Hill SE, Gottschalk LI, Grichnik K. Safety and preliminary efficacy of hemoglobin raffiner for patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002;16(6):695-702.
  41. Kerner T, Ahlers O, Veit S, Riou B, Saunders M, Pison U. DCL-Hb for trauma patients with severe hemorrhagic shock: the European "On-Scene" multicenter study. *Intensive Care Med*. 2003;29(3):378-385.
  42. Przybelski RJ, Daily EK, Micheels J, et al. A safety assessment of diaspirin cross-linked hemoglobin (DCLHb) in the treatment of hemorrhagic, hypovolemic shock. *Prehosp Disaster Med*. 1999;14(4):251-264.
  43. Schubert A, O'Hara JF Jr, Przybelski RJ, et al. Effect of diaspirin crosslinked hemoglobin (DCLHb HemAssist) during high blood loss surgery on selected indices of organ function. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 2002;30(4):259-283.
  44. Schubert A, Przybelski RJ, Eidt JF, et al. Diaspirin-crosslinked hemoglobin reduces blood transfusion in noncardiac surgery: a multicenter, randomized, controlled, double-blinded trial. *Anesth Analg*. 2003;97(2):323-332.
  45. Sloan EP, Koenigsberg M, Gens D, et al. Diaspirin cross-linked hemoglobin (DCLHb) in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock: a randomized controlled efficacy trial. *JAMA*. 1999;282(19):1857-1864.
  46. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research: volume I, the analysis of case-control studies. *IARC Sci Publ*. 1980;(32):5-338.
  47. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-560.
  48. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959;22(4):719-748.
  49. Cochran WG. Some methods for strengthening the common chi-square tests. *Biometrics*. 1954;10(4):417-451.
  50. Food and Drug Administration Blood Products Advisory Committee 88th Meeting: FDA presentations. December 13, 2006. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4270B1-index.htm>. Accessed August 28, 2007.
  51. Burton TM. Blood-substitute study is criticized by US agency. *Wall Street Journal (Eastern Edition)*. March 10, 2006:A3.
  52. Lurie P, Zieve A. Sometimes the silence can be like the thunder: access to pharmaceutical data at the FDA. *Law Contemp Probl*. 2006;69(3):85-97.
  53. Dorsen N, Weiner N, Astin A. *Review Panel on New Drug Regulation: Final Report*. Washington, DC: Dept of Health, Education, and Welfare; 1977.
  54. Public Citizen Health Research Group v Food and Drug Administration (Schering), 185 F3d 898 (DC Cir 1999).
  55. Damle A, Lurie P, Wolfe SM. *A Policy Study of Clinical Trial Registries and Results Databases*. Washington, DC: Public Citizen's Health Research Group (<http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7534>); 2007.
  56. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, Pub L No. 110-85, 110th Cong, 1st Sess (2007).