

Overlevelse efter transfusion med leukocytdepleteret og buffycoat-depleteret blod ved kolorektal kirurgi – sekundærpublikation

Et otteårs post trial-opfølgingsstudie

Ledende overlæge Lone S. Jensen, statistiker Erzsebet Puhó, chefstatistiker Lars Pedersen, overlæge Frank V. Mortensen & professor Henrik Toft Sørensen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Kirurgisk-gastroenterologisk Afdeling L og Klinisk Epidemiologisk Afdeling

Resume

I et studium med 589 patienter, som i perioden 1992-1995 havde fået foretaget kolorektal kirurgi, og som var randomiseret til at modtage transfusion med enten leukocytdepleteret eller *buffycoat*-depleteret blod ved indikation for transfusion, blev langtids-overlevelsen undersøgt. Signifikant flere patienter, som ikke havde modtaget transfusion, var i live efter syv år (59%) end patienter, som havde modtaget enten leukocytdepleteret (41%) eller *buffycoat*-depleteret (45%) blod.

Den immunsupprimerende effekt udløst af blodtransfusion er ledsaget af øget risiko for postoperative infektiøse komplikationer [1]. I en dansk, randomiseret undersøgelse fra 1995 fandt man, at patienter, som modtog transfusion med leukocytdepleteret blod, havde færre postoperative infektiøse komplikationer, end patienter, som modtog transfusion med *buffycoat*-depleteret blod [2]. Endvidere har blodtransfusion også vist sig at være forbundet med en reduceret to- og femårsoverlevelse hos patienter, der var opereret for kolorektal cancer [3, 4]. I en undergruppe af patienter, som modtog flere end fire transfusioner, fandt man imidlertid, at reduktionen i femårsoverlevelsen var størst hos patienter, som modtog transfusion med *buffycoat*-depleteret frem for leukocytdepleteret blod [4].

Transfusion med leukocytdepleteret blod kan på grund af den reducerede immunsuppression, således måske vise sig at have betydning for langtids-overlevelsen sammenlignet med transfusion med *buffycoat*-depleteret blod. Vi udførte derfor en *post trial*-opfølgning af de 569 patienter, som i en tidligere undersøgelse havde fået udført kolorektal kirurgi og var randomiseret til at modtage enten leukocytdepleteret (LD) eller *buffycoat*-depleteret (BC) blod i tilfælde af indikation for blodtransfusion [2]. Der blev foretaget analyse af patienter, der var opereret for henholdsvis benigne og maligne lidelser.

Materiale og metoder

Population

Alle patienter, som mellem januar 1992 og januar 1995 blev henvist til de kirurgisk-gastroenterologiske afdelinger ved Odense og Århus Universitetshospitaler med henblik på at få foretaget kolorektal kirurgi, blev evalueret og randomiseret [2]. I alt 589 patienter blev randomiseret, af dem modtog 142 transfusion med BC, 118 med LD, og 329 modtog ikke transfusion.

Patienterne blev ud fra den histologiske analyse klassificeret efter maligne og benigne diagnoser. Yderligere blev alle mikroskopibeskrivelser til dette studie gennemgået og revideret med henblik på at stadieinddele patienterne i henhold til Dukes' klassifikation. Hos patienter med primære gynækologiske tumorer, hvor der var indvækst i colon eller rectum, blev sygdommen bedømt som værende dissemineret (Dukes' stadium D).

Opfølgning

Fra Det Centrale Personregister modtog vi data vedrørende evt. død og immigration for alle patienterne, som blev fulgt fra den dato, hvor det kirurgiske indgreb blev foretaget, og indtil død eller januar 2003.

Dataanalyser

Den første postoperative måned blev ekskluderet fra analysen for at udelukke indflydelse fra tidlig postoperativ død (n=15). Seks af disse patienter modtog transfusion med LD, fire med BC og fem modtog ikke transfusion. Yderligere tre patienter fra det primære forsøg havde ikke modtaget transfusion og blev ekskluderet, ligesom to patienter, som havde modtaget transfusion med BC, idet de var inkluderet to gange. Herefter indgik der 569 patienter til langtidsopfølgning.

Overlevelseskurver fra de tre grupper (BC, LD og ikke-transfunderede) blev konstrueret ved hjælp af Kaplan Meiers metode og sammenlignet med Log-rank-test. Materialet blev stratificeret efter mulige konfunderinger (alder, køn, malign lidelse, operationstype (colon eller rectum) og udvikling af postoperative infektiøse komplikationer). Risikoen for død i de tre grupper blev sammenlignet ved hjælp af Cox-regressionsanalyse, og den relative mortalitetsratio blev beregnet med tilhørende 95% sikkerhedsinterval. Analyserne blev

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

udført separat for maligne og benigne lidelser. Vi anvendte en SAS-softwarepakke (version 8.2 SAS Institute, North Carolina).

Resultater

Patientkarakteristika for de tre grupper fremgår af **Tabel 1**. Efter syv år var 59% af de patienter, som ikke havde modtaget transfusion, i live (**Figur 1**) i modsætning til henholdsvis 45% af de patienter, som havde modtaget transfusion med BC, og 41% af dem, som havde modtaget transfusion med LD ($p=0,0007$, transfunderede vs. ikke transfunderede). Mortalitetssratioen for hele opfølgingsperioden var 1,45 (95% sikkerhedsinterval 1,09-1,92) for patienter, som havde modtaget transfusion med LD, og 1,26 (95% sikkerhedsinterval 0,96-1,66) for dem, som havde modtaget transfusion med BC, sammenlignet med de patienter, som ikke havde modtaget transfusion.

Blandt patienter, der var opereret for en malign lidelse, var 52% af dem, som ikke havde modtaget transfusion, i live efter syv år, hvorimod det kun var tilfældet for henholdsvis 37% og 35% af dem, som havde modtaget transfusion med BC og LD ($p=0,003$). Mortalitetssratioen for hele opfølgingsperioden var 1,49 (95% sikkerhedsinterval 1,10-2,02) for patienter, som havde modtaget transfusion med LD, og 1,36 (95% sikkerhedsinterval 1,02-1,83) for dem, som havde modtaget transfusion med BC, sammenlignet med dem, som ikke havde modtaget transfusion.

Efter stratifikation efter Dukes' klassifikation var 64% med Dukes' A-cancer i live sammenlignet med respektive 54% og 28% for Dukes' B- og Dukes' C/D-cancer ($p<0,0001$). Endvidere fandt man hos patienter med Dukes' A-cancer en mortalitetsratio for hele opfølgingsperioden på henholdsvis 2,56 (95% sikkerhedsinterval 0,94-6,98) og 1,91 (95% sikkerhedsinterval 0,50-7,32) hos patienter, som havde modtaget transfusion

med BC og LD; hos Dukes' B-patienter var mortalitetsratioen henholdsvis 1,26 (95% sikkerhedsinterval 0,80-1,97) og 1,23 (95% sikkerhedsinterval 0,77-1,96) hos patienter, som havde modtaget transfusion med BC og LD og hos Dukes' C/D-cancer-patienter, var mortalitetsratioen henholdsvis 1,40 (95% sikkerhedsinterval 0,91-2,15) og 1,68 (95% sikkerhedsinterval 1,10-2,57) hos patienter, som havde modtaget transfusion med BC og LD. Der blev ikke fundet nogen forskel i overlevelse hos patienter, som havde modtaget transfusion med LD eller BC, ligesom operationstypen og forekomsten af postoperative infektiøse komplikationer var uden indflydelse på langtidsoverlevelsen.

Blandt patienter, der var opereret for benigne lidelser, var 81% af dem, som ikke havde modtaget transfusion, i live efter syv år sammenlignet med henholdsvis 80% og 64% af dem, som havde modtaget transfusion med BC og LD ($p=0,33$). Mortalitetssratioen for hele opfølgingsperioden var på henholdsvis 0,83 (95% sikkerhedsinterval 0,35-1,97) og 1,80 (95% sikkerhedsinterval 0,80-4,04) for patienter, som havde modtaget transfusion med BC og LD, sammenlignet med dem, som ikke havde modtaget transfusion.

Diskussion

Resultaterne af denne langtidsopfølgingsundersøgelse af patienter, der var blevet opereret for maligne og benigne lidelser i colon og rectum, viser, at der var en skadelig virkning på overlevelsen hos patienter, som har modtaget perioperativ transfusion med både LD- og BC-blod. Overlevelsen var specielt reduceret hos patienter, som blev opereret for Dukes' C/D-cancer, men uden association til tumors beliggenhed i colon eller rectum. Forekomsten af postoperative infektiøse komplikationer havde ingen indflydelse på langtidsoverlevelsen.

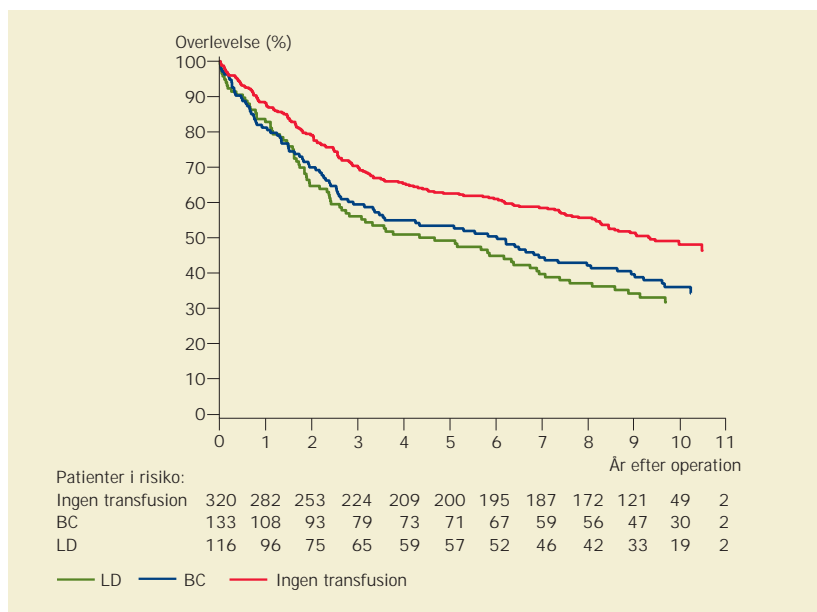
Styrken i dette studie er den initiale randomisering, som

Tabel 1. Kliniske karakteristika for de tre patientgrupper.

Kliniske karakteristika	Transfusion med leukocytdepleteret blod n=116	Transfusion med buffycoat-depleteret blod (n=133)	Ingen transfusion (n=320)
Alder, median, år (spændvidde)	69 (35-89)	68 (29-92)	64 (22-90)
Køn (mænd/kvinder)	53/63	61/72	170/150
Vægt, median, kg (spændvidde)	67 (40-114)	68 (42-104)	70 (34-108)
Hæmatokrit, median (spændvidde)	0,37 (0,19-0,48)	0,37 (0,27-0,47)	0,40 (0,28-0,51)
Hæmoglobin, mmol/l, median (spændvidde)	7,9 (3,3-9,9)	7,8 (4,3-9,9)	8,5 (5,2-11,4)
Diagnose			
Cancer	94 (81%)	108 (81%)	247 (77%)
Noncancer	22 (19%)	25 (19%)	73 (23%)
Det totale antal opfølgingsmåneder	7.328	9.110	25.022
Antal døde i opfølgingsperioden	78 (67%)	85 (64%)	161 (50%)
Operationer			
Colon	65 (56%)	77 (58%)	235 (73%)
Rectum	51 (44%)	56 (42%)	85 (27%)
Postoperative komplikationer			
Sårinfektion	0	17 (13%)	2 (0,6%)
Intraabdominal absces	0	5 (4%)	1
Sepsis	0	1	0
Pneumoni	3 (3%)	32 (24%)	9 (3%)

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Figur 1. Overlevelseskurver for de tre grupper (Kaplan-Meier). Log-rank-test $p=0,0008$. BC: *Buffycoat*-depleteret. LD: Leukocytdepleteret.



sikrer en ligelig fordeling af kendte og ukendte konfunderinger mellem LD- og BC-gruppen, samt anvendelsen af det nationale centrale personnummerregister med komplette opfølgingsdata. Vi tog hensyn til adskillige konfunderinger i regressionsanalysen, men det forhindrer fortsat ikke, at ukontrolleret konfundering kan være en medvirkende forklaring på forskellen mellem de patienter, som havde modtaget transfusion, og dem, som ikke havde modtaget transfusion. Begrænses analysen udelukkende til patienter med benigne lidelser, fandt man ingen forskelle i overlevelsen.

Vore fund er overensstemmende med fundene i bl.a. meta-analyser [5], som dog er baseret på observationelle data, kort opfølgning, heterogenitet i studiedesign og population og reduceret konfunderingskontrol. Derimod blev sammenhængen mellem blodtransfusion og prognose for patienter opereret for kolorektal cancer undersøgt i tre randomiserede studier [3, 6, 7]. Både *Tartter* og *Heiss et al* [6, 7] fandt en tofold øget risiko for recidiv efter blodtransfusion. Imidlertid fandt man efter en opfølgning på median 22 måneder ikke nogen forskel i recidivfri overlevelse [7], og i en regressionsanalyse fandt man, at selve behovet for blodtransfusion var en uafhængig prædiktør for recidiv. I modsætning hertil fandt *Houbiers et al* [3] kun en beskedne påvirkning af recidivrisikoen efter perioperativ blodtransfusion, men noget overraskende derimod en bedre overlevelse efter to år hos patienter, som ikke havde modtaget transfusion (81% vs. 69%). Hos patienter, som havde modtaget flere end fire portioner blod, fandt man desuden en lidt bedre overlevelse hos dem, som havde modtaget transfusion med LD-blod frem for BC-blod (51,7% vs. 60,2%) [4].

I vores studie var blodtransfusion forbundet med reduceret langtidsoverlevelse hos patienter med kræft. I studiet blev transfusionseffekten undersøgt af to transfusionsregimener,

henholdsvis med og uden immunsupprimerende potentiale, og der fandtes ingen forskelle i overlevelse mellem de to regimener. Dette indikerede, at den skadelige virkning af blodtransfusion på overlevelsen måske medieres af andet end immunsuppression. Den manglende effekt af blodtransfusion på overlevelsen hos patienter med benigne sygdomme er i modstrid med hypotesen om, at transfusion har betydning for død, der ikke er cancerrelateret [3, 4].

Mekanismen bag blodtransfusions betydning for overlevelsen er fortsat ukendt. Det har været foreslået, at hvis der er en effekt på overlevelsen, synes den at have sit potentiale hurtigt efter transfusionen [4]. I overensstemmelse hermed har *Mynster et al* [8] foreslået, at virkningen af transfusion synes at have sammenhæng med risikoen for udvikling af postoperative infektiose komplikationer og øget risiko for recidiv, idet tilbagefaldet fortrinsvis sås hos transfunderede patienter, som havde haft infektiose komplikationer. Vi fandt imidlertid, at den skadelige virkning på overlevelsen fortsatte over tid, og at den var uafhængig af, hvorvidt patienten havde haft postoperative infektiose komplikationer. Sidstnævnte var i studiet tydeligt relateret til transfusion med allogene leukocytter [2].

Ud over muligheden for immunmodulation kunne også angiogene mekanismer være involveret i transfusionens betydning for overlevelsen. Bioaktive substanser akkumuleres ekstracellulært ved opbevaring af blod [9], og i dette studie blev transfusionen filtreret *bed-side (post storage)*, hvilket har givet muligheder for frigivelse af substanserne inden filtrering og hermed transfusion til patienten. Nogle af disse substanser er angiogene og kan være involveret i kolorektal tumorprogression [10].

Konklusivt kan undersøgelsens resultater medvirke til at

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

forklare nogle af de manglende link, der eksisterer mellem transfusionseffekten perioperativt som immunologisk og en effekt på langtidsprognosen. Forbindelsen mellem disse parametre udspilles højest sandsynligt via nonimmunologiske mekanismer.

Korrespondance: Lone S. Jensen, Kirurgisk-gastroenterologisk Afdeling L, Århus Sygehus, DK-Århus C. E-mail: lsjen@as.aaa.dk

Antaget: 7. oktober 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Acknowledgements: The study was supported by the Western Danish Research Forum for Health Sciences and from Ingeborg and Leo Dannins Foundation for Scientific Research. The sponsors had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for decision to submit for publication.

This article is based on a study first reported in *Lancet* 2005;365:680-1.

Litteratur

- Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM et al. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1992;79:513-6.
- Jensen LS, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B et al. Randomised comparison of leucocyte-depleted versus buffy-coat-depleted blood transfusion and complications after colorectal surgery. *Lancet* 1996;348:841-5.
- Houbiers JGA, Brand A, van de Watering et al. Randomised controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet* 1994;344:573-8.
- Van de Watering LMG, Brand A, Houbiers JGA et al. Perioperative blood transfusion, with or without allogeneic leucocytes, relate to survival, not to cancer recurrence. *Br J Surg* 2001;88:267-72.
- Amato AC, Pescatori M. Effect of perioperative blood transfusion on recurrence of colorectal cancer. Meta-analysis stratified on risk factors. *Dis Colon Rectum* 1998;41:570-85.
- Tartter P. The association of preoperative blood transfusion with colorectal cancer recurrence. *Ann Surg* 1992;216:633-8.
- Heiss MM, Mempel W, Delanoff C et al. Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous vs allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol* 1994;12:1859-67.
- Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard et al. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2000;87:1553-62.
- Mynster T, Dybkjær E, Reimert CM et al. Prestorage leukofiltration of whole blood and SAGM blood prevents extracellular bioactive substance accumulation. *Inflamm Res* 1999;38:363-8.
- Wong MP, Cheung N, Yuen ST et al. Vascular endothelial growth factor is up-regulated in the early pre-malignant stage of colorectal tumour progression. *Int J Cancer* 1999;81:845-50.

Behandling af svær sarkoidose med tumornekrosefaktor alpha-hæmmer (infliximab)

Overlæge Nils Milman & afdelingslæge Tina Brandt Sørensen

H:S Rigshospitalet, Hjertecentret, Medicinsk Afdeling B, Afsnit for Lungetransplantation, og Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Lungemedicinsk Afdeling B

Sarkoidose er en generaliseret granulomatøs sygdom, der histologisk er karakteriseret ved forekomsten af epitelioidcellegranulomer uden nekrose i et eller flere organsystemer [1]. Incidensen i Danmark er 7,2 pr. 10⁵ personår, dvs. at der årlig bliver diagnosticeret omkring 400 nye tilfælde af sarkoidose [2]. Udvikling af klinisk sarkoidose kræver både en genetisk disposition og eksposition for et eller flere uidentificerede antigen(er) [1]. Sarkoidose er pga. sin multifacetterede klinik fortsat en udfordring for klinikerne både med hensyn til diagnose, behandling og vurdering af prognosen.

Størstedelen af patienterne med sarkoidose har et mildt sygdomsforløb, der ikke nødvendiggør behandling. I tilfælde, hvor behandling er påkrævet på grund af faldende lungfunktion eller ekstratorakal sygdom, anvendes prednisolon som monoterapi hos de fleste patienter [1, 3]. Prednisolon har et bredt antiinflammatorisk spektrum og dæmper granulomdan-

nelsen. Hvis det kliniske respons på steroidbehandling er utilstrækkeligt, eller steroid skal gives i høj dosis over længere tid, bør behandlingen suppleres med cytostatikum, methotrexat eller azathioprin [3], som begge hæmmer lymfocytproliferationen og har steroidbesparende effekt ved sarkoidose [3].

Nogle sarkoidosepatienter har et utilstrækkeligt respons på kombinationsbehandling med steroid og cytostatikum. Hos denne gruppe patienter kan man forsøge behandling med tumornekrosefaktor alpha (TNF- α)-hæmmer [3].

Sygehistorie

En 29-årig mand fik i september 1995 perifer lymfadenitis. Biopsi fra en lymfeknude på halsen viste epitelioidcellegranulomer, hvilket er foreneligt med sarkoidose. Dyrkning for mykobakterier gav negativt resultat. Patienten havde normal lungfunktion. Røntgen af thorax viste forstørrede lymfeknuder i hilus/mediastinum og ingen lungeinfiltrater klassificeret som pulmonal sarkoidose stadium I. Der var spontan regression af såvel hilusadenitis som perifer lymfadenitis.

I april 2001 fik patienten atter hævelse af de perifere lymfeknuder. Klinisk sås der adenitis på halsen og i begge ingvinae. Der var hyperkalcaemi og stigende serumangiotensinconverterende enzym (S-ACE). En ultralydskanning af abdomen viste forstørret milt og store lymfeknuder i ingvinae. Biopsi fra