

Litteratur

1. Shaver SW, Pang JJ, Wainman DS, Wall KM, Gross PM. Morphology and function of capillary networks in subregions of the rat tuber cinereum. *Cell Tissue Res* 1992; 267: 437-48.
2. Kizer JS, Nemeroff CB, Youngblood WW. Neurotoxic amino acids and structurally related analogs. *Pharmacol Rev* 1978; 29: 301-18.
3. Meister B, Ceccatelli S, Hökfelt T, Andén NE, Andén M, Theodorsson E. Neuropeptides, neuropeptides and binding sites in the rat mediobasal hypothalamus: effects of monosodium glutamate (MSG) lesions. *Exp Brain Res* 1989; 76: 343-68.
4. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377: 530-2.
5. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor (OB-R). *Cell* 1995; 83: 1263-71.

PCR-tekniken för virus-screening bör förbättras

Orsaken till de fall av virusmitta som skett med plasmaläkemedel har inte enbart varit brister i befintliga virusinaktiveringssteg som Thomas Wahlberg antyder i *Läkartidningen* 51-52/95. Faktorer som också spelat in har varit avskiljning av plasma med antikroppar mot hepatit C-virus, (HCV) vilket lett till att balansen mellan virus och skyddande antikroppar förändrats, plasmaursprung, samt brister i Good Manufacturing Procedure (GMP), vilka lett till misslag vid tillverkning.

Absolut 100 procent säkra produkter kan aldrig bevisas. Detta gäller alla läkemedel. Varje risk måste bedömas individuellt för varje produkt och produktionsprocess. Den alltid återkommande frågan är hur stor risk vi är villiga att acceptera (risk-benefit), dvs vad anses tillräckligt säkert?

Olika PCR-test under utveckling

Användandet av polymerkedjereaktion (PCR) som teknik har marknadsförts som om det skulle vara en slutgiltig

lösning på säkerhetsproblemet med plasmaläkemedel. Detta är en alltför grov och enkelriktad framställning. Olika PCR-test är fortfarande under utveckling. I två stora europeiska undersökningar (kallade Eurohep) [1, samt N Lelie, pers medd 1996] har en häpnadsväckande stor diskrepans mellan deltagande laboratoriers resultat demonstrerats vid försök att detektera HCV. Bara en minoritet lyckades korrekt identifiera och verifiera virusmittade prov. Detta trots att dessa laboratorier har god PCR-erfarenhet och tillgång till väl definierade och validerade metoder.

Utveckling av internationella PCR-standarder är nödvändig. Exempel på en komplicerande faktor är att man har upptäckt flera olika HCV-genotyper. För att detektera dessa måste flera referensstandarder tas fram, eftersom nuvarande PCR-test bara känner igen enstaka virusstammar och inte verkar fungera på alla patogena varianter. Användning av en för enkel PCR-test kan medföra en falsk säkerhet vid negativt svar. Den största svagheten med PCR är annars att tekniken inte skiljer infektiösa från icke-infektiösa virus.

Med optimal känslighet detekterar PCR ca 1-10 nukleinsyramolekyler per provvolym. På grund av små testvolym innebär detta i praktiken detektionsgränser av 100 till 1000 nukleinsyramolekyler per mililiter. Den enda tillverkare av plasmaläkemedel som hittills har infört PCR-test har satt detektionsgränser på 500 nukleinsyraekvivalenter per mililiter. Ett negativt PCR-test innebär *inte* att det testade provet är fritt från virus utan att det innehåller <500 virusgenom/ml.

Ytterligare en dimension förs in om man vill extrapolera resultatet till hela den donerade plasmapåsens innehåll. Hur stor är sannolikheten att hela innehållet är sant fritt från virus då det testade lilla provuttaget är negativt, dvs innehåller <500 virusgenom/ml? Att genomföra PCR-test på varje donerad enhet är praktiskt svårt då stora tillverkare samlar in flera tiotusental enheter per vecka. Vid testning av plasma-pooler kommer en virusmittad enhet att spädas ut med många icke kontaminerade enheter, vilket ytterligare minskar möj-

ligheten att detektera virus. Trots sin känslighet blir PCR-testets detektionsgräns starkt försämrad av denna utspädning.

Fler och bättre inaktiveringsmetoder

Diskussionen om plasmaläkemedels säkerhet är inte bara knuten till testning av plasmaråvara utan också till utvecklingen av än bättre virusinaktiveringsmetoder. I en framtid kommer vi att uppleva väl utvecklade, helt automatiserade och billigare varianter av PCR-test, till och med för flera virus samtidigt. Förhoppningsvis kan kostnaderna för dessa balanseras mot en motsvarande besparing genom att ersätta nuvarande antikropps- och antigen-test. PCR-test kommer inte att kunna ersätta virusinaktiveringsmetoder i produktionsprocesser, utan dessa måste kontinuerligt vidareutvecklas med fler och bättre inaktiveringsmetoder som skydd mot de virus som PCR inte förmår detektera.

Bertil Eriksson
fil dr, Pharmacia AB,
Stockholm

Litteratur

1. Zaaier HL, Cuypers HTM, Reesink HW, Winkel IN, Gerken G, Lelie PN. Reliability of polymerase chain reaction for detection of hepatitis C virus. *Lancet* 1993; 341: 722-4.

Replik:

För avvaktande inställning kan äventyra säkerheten

Bertil Erikssons kommentarer innehåller några punkter, där vi har samma åsikter:

– Hundraprocentigt säkra läkemedel kommer aldrig att finnas (vare sig de fraktioneras ur plasma, framställs med rekombinant teknik eller syntetiseras kemiskt).

– Säkerheten för plasmaläkemedel är främst beroende av respektive produkts virusinaktiveringsmetod(er).

– PCR-tekniken kan förbättras.

– Internationell PCR-standard är önskvärd (men kommer att kräva tid att utarbeta.)

Säkerheten för plasmaläskeddel bör dock inte äventyras genom en alltför avvaktande och konservativ inställning. Det finns inga internationella standarder för de olika tillverkningsstegen i fraktioneringsprocessen. Varje tillverkare måste granskas och bedömas för sig. Virusinaktiveringsmetoderna varierar påtagligt mellan producenter. I vårt land förefaller många användare av plasmaläkemedel att vara mindre oroade av att enbart solvent-detergentmetoden, som ju enbart oskadliggör hölje-försedda virus, används för de läkemedel som dominerar på marknaden. Allt tätare kommer nu rapporter om hepatit A-smitta, som orsakats av plasmaläkemedel, som virusinaktiverats med denna metod [1].

Snabb utveckling av PCR-tekniken

Utvecklingen för PCR-teknik går snabbt och standardiseringsprocesserna kommer ju alltid långt på efterkälken. Även beträffande PCR-metoder måste varje aktör i plasmaläkemedelsbranschen på ett seriöst sett visa relevansen och precisionen för den teknik man använder för virusscreening av plasmapooler och slutprodukter. Redan idag finns högkvalitativa metoder, som använder fler än en primer samtidigt, riktade mot stabila regioner av det aktuella virusgenomet. Att PCR-tekniken ännu har svårt att skilja levande och döda virus är ingen nackdel från säkerhetssynpunkt, men kan öka produktionskostnaderna.

Även om detektionsgränsen för något virus som testas med en aktuell PCR-metod skulle vara 500 virusgenom/ml, är ändå metoden 1 000 gånger känsligare än de alternativa immunologiska testen.

PCR-testning av plasma-produkter håller på att bli ett krav ute i världen. Sålunda har redan FDA och Paul Ehrlich-institutet infört krav på PCR-testning i vissa sammanhang.

Myndigheter och experter verkar vara överens om att PCR-tekniken kommer att ytterligare öka säkerheten för plasmaläkemedel. Med förfinad teknik inom området i kombination med effektiva virusinaktiveringssteg borde maximalt säkra blod- och plasma-produkter kunna framställas. Detta ger en grund för en fortsatt existens av en försäknings- och produktinriktad

plasmafraktioneringsindustri. Vi kommer även i framtiden att behöva tillgång till en hel del säkra plasmaprodukter, som inte kommer att kunna framställas med rekombinant teknik, exempelvis albumin och immunglobuliner.

Thomas Wahlberg
docent,
Health Indicator AB,
Stockholm

Litteratur

1. Mc Carthy M. Hepatitis A linked to clotting factors in USA. *Lancet* 1996; 347: 251.

Slutreplik

Jag delar Thomas Wahlbergs synpunkter med några undantag vilka behöver ses i större perspektiv.

1. Att PCR inte förmår skilja på infektiösa och icke-infektiösa virus måste ses som en klar nackdel från säkerhetssynpunkt. En tänkt applicering av PCR har varit att använda denna känsliga teknik i virusvalideringsstudier. Både solventdetergent och pasteurisering är kraftfulla virusinaktiverande metoder. Tyvärr kan PCR inte kvantifiera effekten av avdöningen utan registrerar att lika mycket virus finns kvar efter inaktivering som före. Självklart är det en skillnad ur säkerhetssynpunkt om plasmaläkemedel utsatts för virusinaktivering eller inte.

2. De skillnader i känslighet mellan PCR och alternativa immunologiska metoder som anförts gäller bara om man testar samma material. Denna skillnad elimineras om man jämför PCR applicerat på en plasmapool och det immunologiska testet applicerat på en donerad plasmaenhet.

3. Det har under senare tid kommit flera rapporter om överföring av hepatit A-smitta med produkter vilka behandlats med solvent-detergentmetoden (S/D). Detta visar att det antingen skett förändringar i plasmaråvaran, vi har bättre och effektivare detektionsmetoder, eller att förändringar skett i produktionsprocesser. Att S/D-metoden ensam inte förmår inaktivera icke-höljesförsedda virus har aldrig framhållits. I det första publicerade arbetet noterade Horowitz och medarbetare [1], i mitten av 1980-talet, att S/D-metoden inte förmår inaktivera icke-höljesförsedda virus. Vid denna tidpunkt framstod inte hepa-

tit A-virus som något kliniskt relevant hot.

Som kontrast till S/D har pasteurisering och annan värmebehandling en inaktiverande effekt även mot icke-höljesförsedda virus, vilket gör värmebehandling till en bättre metod mot dessa virus. Tyvärr verkar dock effekten av värmebehandling inte att vara helt fullgod mot kliniskt betydligt allvarligare höljesförsedda virus, då det förekommit rapporter som indikerat hepatit C-smitta också med pasteuriserade faktor VIII-koncentrat [2].

Vid direkt jämförelse mellan pasteurisering och S/D har den senare metoden i laboratorieförsök visat sig klart överlägsen vid inaktivering av höljesförsedda virus som HIV-1, Sindbis virus (modell för HCV) [3] och hepatit B-virus från anka (modell för HBV) [4]. Vid i övrigt jämförbara

processer bör därför S/D-behandlade produkter boga för en bättre säkerhetsmarginal mot dessa virus.

Trots att plasmaläkemedel idag är säkrare än någonsin tidigare kommer utvecklingen av test och inaktiveringsmetoder att fortsätta. En förhoppning är dock att riktiga åtgärder vidtas vid rätt tidpunkt och på ett sätt som möjliggör att resultat från olika laboratorier kan verifieras och jämföras.

Bertil Eriksson
fil dr, Pharmacia AB,
Stockholm

Litteratur

1. Horowitz B, Wiebe ME, Lippin A, Stryker MH. Inactivation of viruses in labile blood derivatives. 1. Disruption of lipid-enveloped viruses by tri(n-butyl) phosphate detergent combinations. *Transfusion* 1985; 25: 516-22.
2. Klarman D, Kreutz W, Auerswald G, Auberger K, Rabenau H, Gürtler L. Hepatitis C and pasteurised factor VIII and IX concentrates. *Tromb Haemost* 1995; 73: 736-7.
3. Eriksson B, Westman L, Jernberg M. Virus validation of plasma-derived products produced by Pharmacia, with particular reference to immunoglobulins. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1994; 5, suppl 3: S37-S44.
4. Horowitz B, Prince AM, Horowitz MS, Watklevicz C. Viral safety of solvent-detergent treated blood products. In: Brown F, ed. *Virological safety aspects of plasma derivatives*. *Developments in biological standardization*. Basel: Karger, 1993; 81: 147-61.

Ge er till känna!

Läkartidningen har som huvudregel att på insändar- och debattsidorna ej publicera anonyma insändare. Undantag kan dock göras t ex när författaren tar upp problem med viss allmängiltighet, men där ett offentliggörande av identiteten kan vålla skribenten personlig skada.

Författaren kan i sådana fall uttrycka önskemål om anonym publicering. Dock måste hans eller hennes identitet vara känd av redaktionen, bl a för undvikande av förfalskade inlägg. Vidare kan redaktionen behöva nå författaren beträffande oklarheter i texten, eller för att delge eventuella repliker etc.

Redaktionen förbehåller sig rätten att avgöra om inlägget skall publiceras eller ej. Vid publicering respektivas då självfallet önskemålet om anonymitet, såväl i den tryckta texten som i kontakter med eventuellt berörda instanser eller personer, som kan behöva beredas tillfälle till kommentar.

Därför: Uppge alltid författarnamnet i följebrev eller på annat sätt, med begäran om anonym behandling. Inlägg där författaren är okänd även för redaktionen publiceras aldrig.

Red

Praktikerrond uppskattad fortbildning i 39 år i Varberg

På senaste tiden har man i Läkartidningen pläderat för behovet av formaliserad, fortlöpande fortbildning för läkare. I nr 1-2/96 sidan 4 refereras sålunda ett uttalande av Olof Edhag, Socialstyrelsen, som föreslår krav på vidareutbildning för rätt att bibehålla legitimation och poängterar vikten av konsekvent information mellan olika vårdformer.

Som ansvariga för Varbergsmodellen »Praktikerronden» vill vi referera hur »Ronden» stimulerat deltagarna till givande utbyte av medicinsk erfarenhet och kunskap. Praktikerronden» har ägt rum regelbundet sedan snart 40 år i medicinklinikens regi utan tyngande administrativ eller ekonomisk belastning för kliniken eller deltagarna. Vi vet att liknande fortbildningsaktiviteter även förekommer på andra håll utanför de stora sjukhusens pedagogiska ansvarsområde. En översikt vore av stort intresse.

Kontinuerlig gemensam fortbildning

Vi har sedan januari 1957 anordnat kontinuerlig gemensam fortbildning med tio årliga sammankomster ursprungligen för provinsialläkarna och privatpraktikerna inom sjukhusets upptagningsområde. Numera kallas alla verksamma och pensionerade läkare och apotekare samt ofta representanter för sjukgymnaster och sjuksköterskor.

Från början gick vi en klinisk kvällsrond genom sjuksalarna såsom den beskrivits tidigare i Läkartidningen (1960; 57: 3441-5).

Sjukhuset flyttade hösten 1972, vid tiden för den 150:e rondan, över till ett väsentligt större nybygge. Vårdplatsantalet blev fem gånger större, personalresurserna inklusive läkare ökades betydligt och hela sjukhusets kapacitet skärptes. Däremot blev de moderna sjukrummens golvyta otillräcklig för rondgåendet enligt tidigare modell. Sammankomsterna fick därför ändras till föredrag med diskussion ofta med en eller flera falldemonstrationer. För samarbetskänslan mellan olika vårdformers företrädare har vi behållit det inarbetade namnet Praktikerronden.

Tillresta specialister

Föredragen hålls numera ofta av tillresta specialister, som engagerats av oss rondledare i samråd med något läkemedelsföretag, som även åtagit sig utgifterna för föreläsare och den vanligen förekommande eftersitens. »Rondens» ämnesområden omfattar de flesta specialiteterna och bestäms i samråd med det aktuella företags informationsönskemål. Föreläsarna är dock helt fria.

Utöver den medicinska kunskapsförmedlingen fyller praktikerronden ett behov av kontakt mellan gammal och ung, specialist och allmänut-