

Oklart vetenskapligt underlag för bruket av plasmaprodukter

Det vetenskapliga underlaget är oklart när det gäller både tappning av blodplasma och indikationerna för användningen av plasmaprodukter. Därför är det svårt att beräkna behovet och därmed vad EU-målet självförsörjning på området innebär i praktiken. Sverige har hittills klarat att uppnå detta mål, men risken för smittspridning liksom flera europeiska länders beroende av import innebär orosmoment. Detta motiverar flera åtgärder i Sverige, understryker en arbetsgrupp.

Ökande terapeutiska möjligheter såväl vid en del medicinska sjukdomar, särskilt blodsjukdomar, som vid kirurgi har medfört stigande behov av mänskligt blod och produkter baserade på plasma. För att ersätta volymförluster har kolloida lösningar tagits fram – t ex dextran och gelatiner – för att minska beroendet av givare av blod och plasma. Vissa företag arbetar också med att framställa vätskeersättningar som även skulle kunna transportera syre, men dessa försök har hittills inte varit särskilt framgångsrika.

Med hänsyn till den stora verksamhet inom sjukvården som substituering av blod innebär är det anmärkningsvärt

att så få kontrollerade undersökningar har gjorts av behovet. I början av 1990-talet genomfördes en multinationell undersökning av hur blod och blodsubstitut användes vid kirurgiska kliniker i Europa. I Sanguis deltog 158 operationsenheter vid 43 undervisningssjukhus [1]. Tillförseln av volymexpanderande vätskor registrerades i samband med sex olika kirurgiska ingrepp i totalt 8 126 fall.

Denna undersökning påvisade betydande variationer, både mellan länder och mellan sjukhus i samma land. En del enheter föredrog blod, andra albumin (särskilt belgiska sjukhus), plasma eller kolloider baserade på gelatin, eller i få fall dextran. Undersökningen var enbart deskriptiv och innehöll inga överväganden om det rationella i att använda den ena eller andra vätskan. Det vetenskapliga underlaget till volymexpansion vid kirurgiska ingrepp diskuterades inte alls.

Nya möjligheter och oro för smitta

Framstegen inom forskningen har medfört att proteiner med speciella egenskaper kan renframställas ur blodplasma. Viktiga sådana är albumin, olika immunglobuliner samt koagulationsfaktorer för behandling av blödar-sjuka. Blodplasma erhöles ursprungligen från överblivet transfusionsblod. Utveckling av tekniken för plasmaferes medger direkt insamling av plasma i stället för helblod, vilket gjort det möjligt att från samma givare under längre tid erhålla betydligt större mängder plasma.

Risken för överföring av sjukdomsalstrande ämnen, t ex HIV och hepatit C-virus, med blod eller plasma har i många länder hotat hela verksamheten. Underlåtenhet att i tid uppmärksamma problemet har lett till åtal mot politiker (i Frankrike), statliga utredningar som gett skadelidande miljardbelopp i ersättning (i Kanada) samt till rättsliga processer (i bl a USA).

I Sverige har vi varit förskonade från skandaler vid användning av blodprodukter. Vi har haft en framgångsrik forskning på området, både industriellt och akademiskt. Tillgången till blod

och plasma har varit tillfredsställande och i huvudsak skett genom blodcentraler kopplade till den offentliga sjukvården.

Självförsörjning EU-mål

I ett direktiv har EU angett att medlemsländerna skall »uppmuntra att blod och plasma doneras frivilligt och utan ersättning», samt att medlemsstaterna skall »vidta de åtgärder som krävs för att främja gemenskapens självförsörjning med blod och plasma». Europarådet har via en expertgrupp utarbetat råd och anvisningar för val av givare samt om tappning och användning av blod och blodprodukter. Dessa uppdateras varje år. Europarådets uttalanden är dock endast rådgivande. Det är främst direktiv från EU och bestämmelser från Europafarmakopén (om vad som gäller för plasma som råvara för blodprodukter) som har legalt bindande verkan.

I Sverige har Socialstyrelsen gett ut föreskrifter och allmänna råd om blodverksamheten, men de har endast långsamt anpassats till utvecklingen. Läke-medelsverket utövar tillsyn och genomför inspektioner.

Med hänsyn till att förhållandena kring plasmaförsörjningen var oklara tillsatte socialminister Margot Wallström våren 1997 en arbetsgrupp för att kartlägga problemen och föreslå hur Sverige skulle kunna bidra till att EUs direktiv om självförsörjning uppfylls. Utredningens betänkande [2] överlämnades i juni 1998.

Europeisk harmonisering och bättre studier krävs

De viktigaste förslagen från gruppen var följande:

Medlemskap i EU innebär att plasma för fraktionering utgör en handelsvara som skall kunna flöda fritt över gränserna mellan medlemsländerna. Den svenska problematiken måste därför ses i ett europeiskt perspektiv.

Självförsörjningen är starkt beroende av säkerheten för blod och blodprodukter. Det måste finnas ett förtroende mellan medlemsländerna när det gäller kvalitet och säkerhet. Detta förutsätter harmonisering av regelverk och rutiner.

Utbudet av blodplasma är bland an-

Författare

LARS WERKÖ
professor, Stockholm

PIA MARIA JONSSON
läkare, Institutionen för folkhälsovetenskap, avdelningen för internationell hälso- och sjukvårdsforskning, IHCAR, Karolinska institutet, Stockholm.

Lars Werkö var ordförande och Pia Maria Jonsson sekreterare i den arbetsgrupp som utrett och lagt fram förslag till hur Sverige skall uppfylla EUs direktiv om självförsörjning med blod och blodprodukter.

nat beroende av tillgången på givare och tillåtna tappningsvolym. Tillåtna volymer och tappningfrekvens måste utredas för att klargöra om man utan risk för givarna kan öka produktiviteten.

Det föreligger ett behov att granska verksamhetens struktur, organisation och kostnadseffektivitet inom landet. En sådan granskning påbörjades av gruppen, men den måste fördjupas.

Användningen av produkter som tillverkas av plasma varierar avsevärt både inom och mellan EU-länderna. Det krävs en vetenskaplig granskning av indikationerna för de produkter som redan finns tillgängliga men också för vad som i framtiden kan komma att framställas, bl a som följd av vetenskapliga framsteg i form av genteknik. Både i detta sammanhang och i andra är samarbete med industrin viktigt.

Ett genomgående tema för arbetsgruppen i fråga om både säkerhet och tillgänglighet har varit betoningen av vetenskapligt grundade ställningstaganden på området i form av evidensbaserad medicin.

MFR-konferens och enhetlig policy

Arbetsgruppen föreslog vidare bl a att sjukvårdshuvudmännen ser över verksamhetens kostnadseffektivitet, att regeringen tar initiativ till utarbetande av en svensk policy på området, att Medicinska forskningsrådet (MFR) arrangerar en state-of-the-art-konferens om indikationer för plasmaprodukter samt att EU stöder en multicenterstudie om risker och vinster med olika tappningsrutiner.

Flera av arbetsgruppens förslag har redan visat sig vara högst aktuella, bl a genom det uppseendeväckande resultat som en Cochranegrupp kommit till vid granskning av det vetenskapliga underlaget för användning av humant albumin vid behandling av svårt sjuka [3]. Sammanställningen tyder på att denna behandling medför högre risk än annan behandling. Behovet av ytterligare vetenskaplig genomlysning av området understryks genom detta fynd, något som framförts i Läkartidningen tidigare [4-7].

I fortsättningen kommenterar vi några av de delar i utredningen som har allmänt medicinskt intresse.

Självförsörjning möjligt mål?

EU-länderna importerar för närvarande cirka 2 000 ton blodplasma från USA varje år. Vissa länder, bl a Sverige och Finland, är helt självförsörjande. Framför allt länder i Sydeuropa men också Tyskland importerar emellertid stora mängder. Detta synes bero på att organisationen för och omfattningen av plasmaferes i dessa länder inte priorite-

rats. Det har inte heller varit klart hur stort behovet av plasmaprodukter är.

Att företag i USA kan sälja plasma och plasmaprodukter mycket billigare beror till en del på den kommersiella organisation för plasmaferes som där etablerats med kontrollmyndigheten FDAs goda minne. Både de amerikanska företagen och ideella stiftelser kan ersätta givarna med kontanter. De kan dessutom samla in större mängder plasma, både per tillfälle och över tiden, än vad som är tillåtet i Europa.

Arbetsgruppen har konstaterat att det inte finns några vetenskapligt hållbara data som visar hur stor avtappning som kan tillåtas vid plasmaferes utan att givarna utsätts för risker på kort eller lång sikt. Såväl i USA som i Europa är det expertgrupper som genom konsensus fastställt gränserna. FDA har visserligen undersökt korttidsriskerna, men denna enkla uppföljning har gjorts utan kontroller och på ett bristfälligt sätt.

Arbetsgruppen har därför föreslagit en kontrollerad studie av konsekvenserna för givarna av olika scheman för plasmaferes, helst i form av en internationell multicenterstudie. En sådan har skisserats, och det förefaller vara goda utsikter att den genomförs med stöd från EU.

MFR kommer under 1999 att anordna den föreslagna state-of-the-art-konferensen för att diskutera det vetenskapliga underlaget för användning av plasma och plasmaprodukter. Utan en säkrare kunskap om behandlingsindikationerna är det svårt att beräkna behovet, vilket är nödvändigt för att definiera vad självförsörjning innebär.

Utredning inledd

Utredningen har försökt analysera de svenska blod- och plasmacentralernas kostnader för insamlande av plasma. Eftersom detta i de flesta fall ingår i en mer omfattande blodverksamhet kan många kostnader inte särredovisas. Det är dock uppenbart att kostnaderna inte beror enbart på verksamhetens omfattning utan också på hur den är organiserad. På förslag av utredningen har Landstingsförbundet inlett en översyn av de olika landstingens blodverksamhet.

Flera sjukvårdsområden har på senare tid fått uppfattningen att plasmaverksamheten innebär förluster för sjukvården med nuvarande priser (till industrin) och vill minska eller lägga ned den. Sådana åtgärder hotar emellertid den svenska självförsörjningen. Utredningen framhåller därför att en central mekanism måste skapas för bevakning av nationella intressen och fastställande av en enhetlig policy som svenska experter i internationella fora kan ge uttryck för, något som hittills saknats.

Exportrestriktioner USA-hot

Frågan om försörjning med plasmaprodukter har fått ökad aktualitet genom den oroliga internationella situationen. Vid Gulfkriget uppkom plötsligt ett internationellt underskott av immunoglobuliner, och nyligen har amerikanska myndigheter påpekat risken för att detta kan upprepas [8]. I USA har man därför börjat diskutera exportrestriktioner för plasma, vilket skulle innebära ett bakslag för de europeiska importörerna.

Ett specialproblem är den farmaceutiska industrin, där Kabi länge upprätthöll både forskning och tillverkning av hög klass. Genom de sammanslagningar som lett till att verksamheten överfördes till Pharmacia & Upjohn har den kommit att ifrågasättas. Det är oklart hur den skall fortleva. En annan stor europeisk aktör, det österrikiska företaget Immuno, har köpts upp av ett amerikanskt företag.

I den allmänna tendensen till koncentration av industriell verksamhet till allt större enheter finns det risk för att den från industrins synpunkt udda verksamhet som plasma och plasmaprodukter utgör kan bli styvmoderligt behandlad. Även av detta skäl är det viktigt med klara och entydiga bestämmelser, inte bara i enskilda länder utan även internationellt. Annars äventyras en verksamhet som är av betydelse för många patienter.

Referenser

1. Sircchia G, Giovanetti AM, McClelland B, Fracchia GN, eds. Safe and good use of blood in surgery (Sanguis). Bryssel: European Commission, 1994. (EUR 15398 EN.)
2. Svensk blodplasmaförsörjning i ett europeiskt perspektiv. Ds 1998:36. Stockholm: Socialdepartementet, 1998.
3. Cochrane injuries group albumin reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 235-40.
4. Zetterström H. Albumin ges fortfarande på tvivelaktiga indikationer. *Läkartidningen* 1997; 94: 711-3.
5. Berger A. Why albumin may not work. *BMJ* 1998; 317: 240.
6. Offringa M. Excess mortality after human albumin administration in critically ill patients. Clinical and pathophysiological evidence suggests albumin is harmful. *BMJ* 1998; 317: 223-4.
7. Offringa M. Consider validity, clinical relevance, and applicability of albumin for critically ill patients. *BMJ* 1998; 317: 343.
8. Recommendations of the HHS Advisory Committee on Blood Safety and Availability for Addressing the Current IVIG Shortage. ABC Newsletter, 1988, May 8.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.