

SD-plasma säkrare än färskfrusen plasma

Jämförande studie visar fördelar med industriellt framställd plasma



IVAR VAARA, docent, Klinisk kemi
ivarvaara@gmail.com

CHRISTER D NILSSON, överläkare, anestesikliniken i Karlskrona; båda Blekingesjukhuset

I dag pågår en diskussion i Sverige om indikationer för plasmatransfusion. Stora skillnader föreligger mellan likvärdiga sjukhus avseende hur mycket plasma som transfunderas. Riktlinjer saknas, eftersom det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Två typer av plasma finns att tillgå i Sverige – blodcentralsframställd plasma från blodgivare, antingen som färskfrusen plasma (FFP) eller våtplasma (samlingsnamnet FFP används hädanefter), och poolad solvent-detergent(SD)-behandlad plasma, Octaplas (Octapharma), som är ett registrerat läkemedel.

SD-plasma är en cellfri, blodgruppsspecifik human plasma med ett standardiserat innehåll av koagulationsfaktorer [1]. SD-metoden ger säkerhet mot alla lipidhöljeförsedda virus, t ex HIV 1/2, hepatit B och hepatit C [2]. Dessutom är alla ingående plasmaenheter NAT-testade (nuclein acid amplification technology) för HIV 1/2, hepatit B, hepatit C, hepatit A och parvovirus B19.

Frekvensen transfusionsreaktioner i Sverige är ungefär 1,5 procent [3]. Inga jämförande studier av biverkningsfrekvens i rutin användning mellan SD-plasma och FFP finns beskrivna. Ett projekt genomfördes därför på Blekingesjukhuset för att dokumentera eventuella skillnader. Målet var att se hur många transfusionsreaktioner och av vilken typ man erhöll vid användande av FFP respektive SD-plasma.

METOD

Studien påbörjades under slutet av år 2006 med användande av FFP. I studien ingår även kylförvarad plasma lagrad upp till 14 dagar. I framställningen ingår filtrering och dubbelcentrifugering, vilket ger en plasma som är leukocytbefriad och cellfattig. Enbart plasma från manliga givare transfunderades för att minska risken för transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI). I maj 2007 gick sjukhuset helt över till SD-plasma som transfusionsplasma. Under oktober 2008 byttes åter till FFP, varefter projektet avslutades i december 2008.

En speciell transfusionsblankett var fäst vid varje enhet av FFP eller SD-plasma som levererades till klinik. Samma blankett användes för dokumentation av båda plasmatyperna. Blanketten innehöll frågor om någon reaktion förekommit el-

ler inte och, om så var fallet, vilken typ och huruvida reaktionen var lätt, medelsvår eller svår. Eftersom SD-plasma (Octaplas) är ett läkemedel, beställdes det och levererades i fruset tillstånd till sjukhusapoteket i Karlskrona, som vidarebefordrade det till blodcentralen. Där registrerades och lagrades det för att kunna beställas och transfunderas enligt sedvanlig rutin.

Före övergången till SD-plasma genomfördes informationsaktiviteter på berörda avdelningar.

RESULTAT

Eftersom en transfusionsblankett insamlades för varje given plasmaenhet, oavsett om transfusionsreaktion förelegat eller inte, erhöles information för 100 procent av de transfunderade enheterna. Under projektet gavs 1135 FFP-enheter till 461 patienter. Av dessa visade 1116 inga transfusionsreaktioner. Övriga 19 var associerade med reaktioner: åtta lätta, sex medelsvåra och fem svåra. Bakteriell kontroll genomfördes för alla 19 enheterna, och ingen kontamination kunde påvisas. Under tiden maj 2007 till oktober 2008 gavs 2621 enheter SD-plasma (Octaplas) till 811 patienter utan att någon transfusionsreaktion noterades. I Tabell I visas reaktionstyperna för hela projektet.

Distributionen av SD-plasma till klinik var densamma som för FFP: 54 procent generell intensivvård, 40 procent torax och 6 procent övriga kliniker. Berörda läkare, sjuksköterskor och biomedicinska analytiker var enligt utsänd enkät nöjda med SD-plasma som plasma för transfusion.

DISKUSSION

Studien visar en frekvens transfusionsreaktioner på ca 1,5 procent med FFP, vilket är jämförbart med tidigare angivna data från Sverige. Med SD-plasma rapporterades inga transfusionsreaktioner. Detta är i god överensstämmelse med hemovigilansdata från Österrike, Norge och Finland, där man funnit att antalet rapporterade svåra reaktioner är ca 80 procent lägre efter behandling med SD-plasma än efter användning av FFP [4-6]. Samma mönster sågs också vid användning av kryofattig plasma respektive SD-plasma vid behandling av trombotisk trombocytopen purpura [7].

Skilnaden i antal transfusionsreaktioner kan förklaras av att SD-plasma bla är cellfritt, varför det inte föreligger någon risk för alloimmunisering eller andra reaktioner relaterade till celler. Dessutom innebär poolningen av enskilda plasmaenheter i framställningen av SD-plasma att potentiellt skadliga ämnen späds ut [8].

Detta anses vara den huvudsakliga förklaringen till att inte ett enda TRALI-fall har rapporterats i samband med behandling med SD-plasma trots global användning av mer än 6 miljoner påsar. TRALI klassificeras av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA som den allvarligaste transfusionsreaktionen. I Sverige rapporterades 38 fall av TRALI till »Blod-

SAMMANFATTAT

Plasma för transfusion finns tillgänglig dels som blodcentralsframställd plasma, dels som SD-plasma (läkemedlet Octaplas). **SD-plasma** är virusinaktiverat med solvent-detergent-(SD)-metoden. Den har ett något lägre men standardise-

rat innehåll av koagulationsfaktorer jämfört med blodcentralens plasma. **En jämförande** undersökning vid Blekingesjukhuset visar en avsevärd lägre biverkningsfrekvens med SD-plasma än med blodcentralens plasma.

TABELL I. Reaktionstyper för hela projektet.

| | Färskfrusen plasma, antal reaktioner (n = 1 135 enheter) | SD-plasma, antal reaktioner (n = 2 621 enheter) |
|--|---|--|
| <i>Lätta reaktioner</i> | | |
| Urtikaria | 5 | 0 |
| Urtikaria och lätt feber | 3 | 0 |
| <i>Medelsvåra reaktioner</i> | | |
| Urtikaria och petekier | 2 | 0 |
| Klåda, hudutslag och petekier | 3 | 0 |
| Urtikaria och skinnsulster | 1 | 0 |
| <i>Svåra reaktioner</i> | | |
| Urtikaria, blodtrycksfall och hög puls samt feber >40 °C | 1 | 0 |
| Ödem, anafylaktisk chock och blodtrycksfall | 2 | 0 |
| Anafylaktisk chock | 1 | 0 |
| Urtikaria, cyanos, blodtrycksfall och arytmi | 1 | 0 |

övervakning i Sverige« (BIS [en arbetsgrupp inom Svensk förening för transfusionsmedicin]) för åren 2004–2007. Totalt 31 av dessa kunde hänföras till plasma [9]. Sannolikt föreligger en betydande underrapportering av TRALI och andra transfusionsreaktioner [10].

SD-plasma innehåller ca 20 procent mindre volym än den genomsnittliga volymen för en plasmaenhet (200 vs 255 ml). Variationen mellan enskilda FFP-enheter är dock stor. Innehållet av koagulationsfaktorer i SD-plasma är något lägre än den genomsnittliga mängden i FFP, men variationen mellan enstaka plasmaenheter kan vara stor, medan SD-plasman uppfyller de krav som ställs på ett bioläkemedel vad gäller standardisering.

En jämförelse av den årliga förbrukningen på Blekingesjukhuset visar att ca 4 procent fler enheter SD-plasma har givits än FFP, men att volymen (ml) som transfunderats minskat med 9 procent, dvs en fullständig kompensation för den lägre volymen i SD-plasma har inte varit nödvändig. Samma tendens sågs vid övergången till SD-plasma i Finland. Där ökade antalet transfunderade enheter med 4 procent, medan volymen räknat i ml sänktes med 13 procent [6].

Vid val av plasma är det nödvändigt att studera den totala kostnaden och värdera den mot eventuella skillnader i patientsäkerhet.

SD-plasma ger inte upphov till TRALI, och antalet allergiska och anafylaktiska reaktioner minskar kraftigt. Man får ingen alloimmunisering, och den mikrobiella säkerheten förbättras avsevärt. Dessutom är innehållet av koagulationsfaktorer standardiserat.

En övergång till SD-plasma ger ett förenklat arbete på blodcentralen vad gäller framställning av blodkomponenter, eftersom produktionen av leukocytfri FFP eller annan specialplasma inte behövs. Minskat antal transfusionsreaktioner medför minskat arbete på klinisk avdelning vad gäller såväl omhändertagande och analys som rapportering av misstänkta reaktioner. Även en lättare reaktion kräver utredning och rapportering. En TRALI-reaktion eller annan allvarlig reaktion kan medföra flera dygns förlängd intensivvårdstid och därmed mycket höga vårdkostnader. För blodcentralen och berörda kliniker minskar arbetet med utredning av misstänkta reaktioner.

Vid inköp av kommersiellt tillgänglig SD-plasma frigörs också mer plasma för försäljning till läkemedelsindustrin, vilket ger sjukvården en intäkt.

FFP erhålls från helblodsgivning, där blodet delas upp i sina komponenter direkt efter donation. Klinikens kostnader för

FFP varierar i landet beroende på vilken kostnadsfördelnings- och debiteringsprincip som används. SD-plasma däremot debiteras som ett läkemedel.

Det är svårt att göra en övergripande kostnadsberäkning på kliniknivå. En kostnadsjämförelse mellan FFP och SD-plasma bör därför göras på sjukhus- eller regionnivå.

Ser man på alla ingående faktorer innebär en övergång till SD-plasma endast en måttlig kostnadsökning jämfört med FFP, men ger en klart förbättrad patientsäkerhet. Patientsäkerheten var också den avgörande faktorn när Norge för 18 år sedan och Finland för två år sedan helt övergick till att använda SD-plasma som transfusionsplasma.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: När projektet startat erhöll Basenheten laboriemedicin, Blekingesjukhuset, ekonomiskt stöd från Octapharma för att arbetet med blanketterna skulle kunna bedrivas effektivt.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

1. Beeck H, Hellstern P. In vitro characterization of solvent-detergent-treated human plasma and of quarantine fresh frozen plasma. *Vox Sang.* 1998;74 Suppl 1:219-23.
2. Biesert L, Suhartono H. Solvent/detergent treatment of human plasma – a very robust method for virus inactivation. Validated virus safety of Octaplas. *Vox Sang.* 1998;74 Suppl 1:207-12.
3. Palmblad J, Johnsson H, Lagerkranser M, Sundelin G, Wikman A, Schött U. Blodplasma används som läkemedel. Men nationella, evidensbaserade behandlingsriktlinjer saknas. *Läkartidningen.* 2008;105:26-30.
4. Hellstern P. Fresh-frozen plasma, pathogen-reduced single-donor plasma or bio-pharmaceutical plasma? *Transf Apheres Sci.* 2008;39:69-74.
5. Flesland O. A comparison of complication rates based on published haemovigilance data. *Intensive Care Med.* 2007;33 Suppl 1:S17-21.
6. Krusius T, Auvinen MK, Nikkinen L. Introduction of Octaplas in clinical use decreased the rate of severe adverse reactions. *Vox Sang.* 2009;96 Suppl 1:33.
7. Scully M, Longair I, Flynn M, Berryman J, Machin SJ. Cryosupernatant and solvent detergent fresh-frozen plasma (Octaplas) usage at a single centre in acute thrombotic, thrombocytopenic purpura. *Vox Sang.* 2007;93:154-8.
8. Sachs U, Kauschat D, Bein G. White blood cell-reactive antibodies are undetectable in solvent/detergent plasma. *Transfusion.* 2005;45:1628-31.
9. Säfwenberg J. Blodövervakning under 2004–2006. <http://www3.svlv.se/sektioner/tr/Arkiv/Blodverksamhet%20i%20Sverige/Blodovervakning2004-2006.pdf>
10. Gajic O, Rana R, Winters J, Yilmaz M, Mendez J, Rickman O, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill. Prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:886-91.