

Blodplasma används som läkemedel

Men nationella, evidensbaserade behandlingsriktlinjer saknas



JAN PALMBLAD, professor, överläkare, Hematologiskt centrum, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge jan.palmblad@ki.se
HANS JOHNSON, docent, överläkare, akutkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
MICHAEL LAGERKRANSER, docent, Karolinska institutet
GUNILLA SUNDELIN, överläkare, anesthesi- och intensivvårdskliniken, Södersjukhuset; samtliga medlemmar av Läkemedelsakademien i Stockholms läns

landsting (LÄKSAK), expertgrupperna för vätskebehandling/nutrition, anestetika samt plasmaprodukter
AGNETA WIKMAN, med dr, överläkare, klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset; samtliga Stockholm
ULF SCHÖTT, docent, överläkare, anesthesi- och intensivvårdskliniken, Universitetssjukhuset i Lund

Transfusion med helblod kom till användning under första världskriget. Sedan 1980-talet har Sverige i stället använt blod uppdelat i komponenter: erythrocyter, plasma och trombocyter. Mortalitet, njursufficiens och multipel organsvikt har successivt minskat. Men ett kvarstående problem är koagulations- och hemostaspåverkan.

Normalt råder jämvikt mellan systemen för koagulation och fibrinolys så att vi varken blöder eller bildar blodproppar. När en blodförlust ersätts med erythrocyter och kristalloida/kolloida infusionslösningar kan jämvikten förskjutas, och risken för såväl mikrovaskulär blödning som trombos ökar. Detta accentueras av samtidigt förekommande ökad koagulations- eller fibrinolysaktivering, proteolys eller nedsatt leverfunktion.

Förbrukningen har ökat

Användningen av plasma har ökat. Det finns regionala skillnader i användning (sett som förhållandet mellan antalet givna enheter av plasma och erythrocyter) mellan olika länder (Tabell I), olika regioner i Sverige och även mellan sjukhus och kliniker inom Stockholms läns landsting. En del av dessa skillnader kan förklaras av olikheter i patientmaterial, sjukdomspanorama och typ av klinik, men sannolikt finns också skillnader i lokal praxis för plasmaanvändning.

I Sverige ges årligen transfusioner med cirka 450 000 erythrocyt- och 110 000 plasmaenheter. Inom Stockholms läns landsting transfunderas cirka 90 000 erythrocytenheter och 25 000 plasmaenheter/år. Användningen av plasma varierar påtagligt vid sjukhusen i Stockholm, från 1 plasmaenhet/2 erythrocytenheter vid Karolinska Universitetssjukhuset Solna till 1 plasmaenhet/13 erythrocytenheter vid Södertälje sjukhus. Stor förbrukning är speciellt relaterad till intensivvård och toraxkirurgi, både inom Stockholms läns landsting och i Sverige i övrigt. Mot

TABELL I. Användning av plasma i några olika länder [1].

Land	Plasma/erythrocytenheter
USA	1/3,6
Sverige	1/3,8
Norge	1/5,8 ¹
Storbritannien	1/7,0
Frankrike	1/8,5

¹I Norge används enbart SD-plasma, där varje enhet har cirka 20 procent lägre volym än konventionell plasma. Uppgiften är därför korrigerad för att få en rättvisande jämförelse.

bakgrund av sådana data kan man diskutera indikationer för plasmatransfusion och om plasma används på ett optimalt sätt.

Evidensbaserade riktlinjer saknas

Evidensbaserade riktlinjer för plasmabehandling saknas. Detta framgår av flera konsensusrapporter, bl a från Kanada, Storbritannien, Tyskland och USA [1-4].

Dagens konsensusutlåtanden är eniga om att huvudindikationen för plasma är reversering av koagulationsrubbnings- eller trombocytopeni som profylax inför en situation med potentiell blödningsrisk (t ex ett större invasivt ingrepp) eller vid pågående blödning hos en patient med bekräftad eller misstänkt koagulopati. Däremot rekommenderas inte plasma som förstahandsmedel för volymsubstitution eller för att normalisera en koagulationsrubbnings- eller trombocytopeni när det inte föreligger risk för allvarlig blödning [5-8], t ex inför tandbehandling, kateterinläggning eller andra mindre, invasiva ingrepp.

Vid brist på en (eller några få) koagulationsfaktorer är specifika faktorkoncentrat ett bättre alternativ än plasma. Detta gäller främst vid brist på fibrinogen (vid primär fibrinolys), specifik brist på en koagulationsfaktor (vid medfödd eller förvärdad blödersjuka) eller brist på K-vitaminberoende koagulationsfaktorer (vid blödning under warfarinbehandling).

I andra situationer, t ex i samband med massiva transfusioner, sepsis, trauma och uttalad leverskada, är situationen mer komplex. Balansen av koagulations- och fibrinolysfaktorer i plasma kan vara helt satt ur spel, och att substituera med enskilda faktorkoncentrat blir lönlöst. Då är plasma basmedlet. Detta gäller i synnerhet vid trauma, där plasma till och med har visats reducera mortaliteten [9].

Men plasma är dyrt, plasmahantering och -framställning är resurskrävande, och plasmabehandling är förenad med biverkningar och risker. I många fall ges behandling med plasma

SAMMANFATTAT

Användningen av plasma varierar mellan länder och inom landet. Vägjorda kliniska studier och evidensbaserade riktlinjer för plasmabehandling saknas.

På den svenska marknaden finns idag dels blodcentralernas traditionella plasmaprodukter, dels en industriellt producerad, virusinaktiverad plasma (s k SD-plasma).

Det saknas evidens för att SD-plasma medför lägre incidens av blodsmitta och andra komplikationer. SD-plasma medför

högre kostnad för sjukvården.

Behandling med SD-plasma bör reserveras för patienter med blödersjuka när specifika koagulationsfaktorkoncentrat saknas.

Det finns anledning att såväl diskutera användning och framställning av plasmaprodukter som utfärda nationella riktlinjer. I avvaktan på dessa rekommenderar Läkemedelsakademien i Stockholms läns landsting (LÄKSAK) att blodcentralens produkter används vid administration av plasma.

»Från många håll framförs nu önskemål om att indikationer för plasmabehandling fastställs och att registrering av plasmaanvändning och komplikationer till behandlingen genomförs.«

på osäkra indikationer och i andra fall i otillräcklig mängd. Från många håll framförs nu önskemål om att indikationer för plasmabehandling fastställs och att registrering av plasmaanvändning och komplikationer till behandlingen genomförs. För att dessa kvalitetskrav ska kunna tillgodoses på lokal nivå krävs en nationellt övergripande organisation (t ex kvalitetsregister) med samarbete över traditionella klinik- och myndighetsgränser.

Plasma framställs på blodcentral och inom industrin

Plasma framställs dels på landets blodcentraler, dels industriellt.

Den plasma som distribueras från blodcentralerna betraktas som infusionsvätska (där Socialstyrelsen utövar tillsyn), medan industrins plasma är ett registrerat läkemedel med Läkemedelsverket som tillsynsmyndighet.

Plasma från blodcentralerna. Sverige är i dag volymmässigt självförsörjande på plasma. Tre typer av plasma levereras från blodcentralerna:

- Färsk/lagrad plasma, där hållbarheten oftast anges till 2 veckor i kylskåpstemperatur (+4°C). Produkten används inte i andra länder.
- Färskfrusen plasma, som fryses inom 8 timmar och förvaras vid -18°C i upp till 3 år. Tining av 1 enhet tar 30–45 minuter. Färskfrusen plasma ska ges inom 24 timmar efter tining. Färskfrusen plasma är den plasmakomponent som används internationellt.
- Kryofattig plasma framställs på beställning. Indikation är bl a trombotisk trombocytopen purpura.

Volymen per enhet är i medeltal 255 ml. Kostnaden per enhet varierar i Sverige, men är nu 450 kr för plasma framställd inom Stockholms läns landsting. Plasma framställs från helblod eller via aferesgivning. Leukocytreduktion sker genom filtrering eller dubbelcentrifugering.

Virustestning. Blod-/plasmagivare virustestas på blodcentralerna avseende hepatit B-tytanten (HBsAg) och antikroppar mot HIV och hepatit C (anti-HIV, anti-HCV) samt syfilis. Nya blodgivare testas dessutom för antikroppar mot hepatit B-kärnantigen (HBcAg) och HTLV I och II.

Av 633 000 test, utförda under 2003, var 2 positiva för HBsAg, 3 för anti-HCV och 2 för anti-HIV. Av 44 000 nyanmälda blodgivare under år 2003, dvs ännu inte godkända givare, var 20 HBsAg-positiva, 33 HCV-positiva och 2 positiva för HIV.

I många länder har NAT-test (Nuclein Acid Amplification Technology), en PCR-baserad teknik för att upptäcka viralt DNA/RNA, införts vid varje blodgivning. NAT-testningen utförs vanligen för HIV och hepatit C och ibland hepatit B. Man minskar därmed risken för transfusionssmitta under en »fönsterperiod«, dvs innan antikroppar har bildats. I Sverige, med låg prevalens av HIV och hepatit C bland blodgivarna, har NAT-testning inte ansetts indicerad.

Nyligen rapporterades att en givare som blivit anti-HCV-positiv vid efterkontroll konstaterades ha varit hepatit C-PCR-positiv (men anti-hepatit C-negativ) vid givning 3 månader ti-

digare. Smitta överfördes till mottagaren av blodet. Dessutom rapporterades två registrerade blodgivare i Stockholmsområdet ha blivit anti-HIV-positiva i serologiska test under 2005 och 2006. Det finns därför anledning att diskutera vilka test som ska användas.

SD-plasma. SD-plasma (Octoplas, Octapharma) är kemiskt virusinaktiverad med solvent-detergent(SD)-teknik och cell-reducerad med filtrering. Den framställs från pooler av plasma från upp till 1 500 givare från Tyskland/Österrike. NAT-screening utförs på ingående plasmaenheter avseende hepatit A, B, C, HIV och parvovirus B19. Octoplas är registrerat som läkemedel i 29 länder, i Sverige sedan november 2000. I Norge används enbart SD-plasma sedan 1993 och i Finland sedan 2007. Denna kommer från norska respektive finska blodgivare och är framställd i Octapharmas anläggning.

All SD-plasma är fryst och tinad två gånger. Standardvolym på påsen är 200 ml. Den är hållbar 4 år vid -18°C och tinas på 20 minuter (skillnaden jämfört med blodcentralernas produkt beror på mindre volym och plattare typ av blodpåse).

Faktor V, VIII och XI ska finnas i >0,5 enhet/ml plasma. Citratinnehållet är 15–25 mmol/l. Apotekets utpris inom Stockholms läns landsting är 728 kronor per förpackning (prisuppgift från 2007).

Innehåll av koagulationsfaktorer i plasma kan variera

Det finns ingen vedertagen internationell standard för vad transfusionsplasma ska innehålla. Hos friska blodgivare varierar halten av olika koagulationsfaktorer betydligt och med referensvärden mellan 60 och 140 procent, motsvarande 0,6–1,4 enheter/ml.

Koagulationsfaktorerna V och VIII är känsliga för den proteolys som sker under framställningen. Många större blodcentraler i Europa anger att halten av faktor VIII i färskfrusen plasma bör överstiga 0,7 enheter/ml. I det EU-direktiv som styr de svenska föreskrifterna om blodverksamhet [10] ingår krav på regelbunden kvalitetskontroll av faktor VIII-nivåer i färskfrusen plasma även i Sverige.

Färsk/lagrad plasma och färskfrusen plasma. Framställningsprocessen innebär att vissa koagulationsfaktorer kan bli mer eller mindre aktiva. När man poolat färskfrusen plasma från ett 20-tal givare har halten av såväl koagulations- som fibrinolysfaktorer varit inom kliniska referensvärden. Däremot kan halterna variera i plasmaenheter från enskilda givare.

Under lagring av färsk/lagrad plasma i kylskåp sjunker faktor V-halten till 75 procent efter 2 veckor. Faktor VIII sjunker snabbare och är efter 2 veckor 45 procent. När plasma lagras vid kylskåpstemperatur sker en långsam köldaktivering av kallekrein och av koagulationsfaktor VII. Köldaktiveringen är större i plasma från kvinnliga blodgivare [11].

Den färsk/lagrade plasman är indicerad i situationer med massiv blödning innan färskfrusen plasma hinner tina (dvs 30–45 minuter) och är likvärdig färskfrusen plasma vid warfarininducerad blödning.

SD-plasma. På grund av framställningen av SD-plasma för-

»Det finns ingen vedertagen internationell standard för vad transfusionsplasma ska innehålla. Hos friska blodgivare varierar halten av olika koagulationsfaktorer betydligt ...«

FAKTA 1. Indikationer/kontraindikationer för plasma

Indikationer

- Som profylax eller vid blödning på grund av brist på enstaka koagulationsfaktor då specifikt faktorkoncentrat saknas
- Allvarlig blödning (kirurgisk, traumatisk, obstetrisk etc)¹
- Sepsis med disseminerad intravasal koagulation (DIC)
- Allvarlig blödning¹ hos nyfödda
- Leversjukdom, levertransplantation
- Blödning i samband med ECMO eller hjärtkirurgi¹
- Warfarininducerad blödning (Ocplex är dock förstahandsmedel vid allvarlig blödning)

- Mikrotrombotiskt syndrom: trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt ur-emiskt syndrom, malignitet, kardiolipinsyndrom, eklampsi/HELLP eller farmakautlöst (tiklopidin/klopidogrel)

Kontraindikationer

Tidigare allvarlig allergisk/anafylaktisk reaktion på plasma

- ¹Vanligen använda definitioner för allvarlig blödning:
- Ersättande av en blodvolym inom 24 timmar.
 - Transfusion av mer än 50 procent av blodvolymen inom 3 timmar.
 - Transfusion av 1 enhet E-konc/10 kg kroppsvikt/timme och pågående blödning.

ändras aktiviteten av vissa koagulationsfaktorer [12, 13] enligt nedan:

- Faktorerna, VIII, XI och XIII sjunker maximalt med 20 procent.
- Faktor V, antitrombin, protein C och von Willebrandfaktor: ristocetin-kofaktor sjunker med maximalt 10 procent.
- Halten av protein S sjunker med drygt 20 procent, alfa-1-antitrypsin med 25 procent och alfa-2-antiplasmin med 75 procent.
- Stora multimerer av von Willebrandfaktorn finns i lägre koncentration i SD-plasma än i färskfrusen plasma. Uppgifterna har dock varierat.
- Halten av metalloproteinaset ADAMTS 13 (som kan vara låg eller saknas vid trombotisk trombocytopen purpura) och fibrinogen synes opåverkad.
- Aktiviteten av faktor VII (faktor VIIa) ökar.

Den genomsnittliga halten av koagulationsfaktorer är 15 procent lägre i SD-plasma än i färskfrusen plasma, men den kliniska betydelsen av detta är ännu osäker.

Indikationer – utan evidensgradering

Föreslagna indikationer för plasma framgår av Fakta 1, som är baserad på källor från en rad länder [1-4, 12-16]. Evidensgraderingar saknas i dessa källor.

Dosering efter tillstånd

Plasma är basmedlet vid allvarlig blödning hos en patient med koagulationsrubbning. Ibland måste denna behandling kombineras med specifika koagulationsfaktorkoncentrat som fibrinogen, protrombinkomplex, faktor VIII, von Willebrandfaktor eller Novoseven. För Novoseven, se riktlinjer på <http://www.janusinfo.org/imcms/servlet/GetDoc?meta_id=5557>. Observera att användningen av aktiverad faktor VIIa som universellt antihemostatiskt medel inte är tillräckligt utvärderad.

Brist på enstaka koagulationsfaktor (oftast ärftlig). Plasma används huvudsakligen när ett specifikt faktorkoncentrat saknas, t ex vid brist på faktor V, X, XI eller XIII (det faktor

XIII-koncentrat som finns har en viss trombosrisk). Dosering sker efter vetskap om patientens aktuella faktorhalt och till önskad faktornivå i blodet; 1 ml plasma/kg kroppsvikt beräknas höja halten av faktorn med 1–2 procentenheter.

Förvärvad koagulationsrubbning. Rekommenderade screeningprov för att erhålla snabba svar och för kontinuerlig uppföljning av förloppet är APT-tid, PK-INR (international normalized ratio), trombocytantal (TPK), fibrinogen och D-dimer.

För en fungerande hemostas krävs

- APT-tid och PK-INR: <1,5 gångers förlängning.
- Fibrinogen: >2,0 g/l (om man givit kolloider bör värdet sättas till 2,5 g/l på grund av att stärkelsekolloider ger falsk förhöjning av fibrinogenvärdet).
- TPK: >50 × 10⁹/l.

Många patienter som behandlas med plasma har en koncentration av enskilda koagulationsfaktorer som ligger över respektive faktors kritiska gräns trots patologiska screeningtest. Man har härvid angivit en lägsta kritiska gräns av enskilda koagulationsfaktorer till 30–50 procent [15]. Detta antyder att en del patienter troligen överbehandlas.

Hos andra, som verkligen har en kritiskt låg halt av koagulationsfaktorer, ger transfusion med 10–15 ml plasma/kg kroppsvikt ofta otillräcklig eller endast ringa effekt, och större mängd, 20–30 ml/kg kroppsvikt, kan behövas för att reversera koagulationsdefekten [15]. Detta betyder med stor sannolikhet att vissa patienter ges otillräcklig mängd plasma.

Vid warfarininducerad allvarlig blödning rekommenderas i första hand protrombinfaktorkoncentrat (Ocplex) [16-18]. För expertutlåtande, se Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för antivitamin-K(AVK)-läkemedel från januari 2006 [18].

Komplikationer till plasmaterapi

Ettårsmortaliteten är hög hos patienter som fått plasma, nästan lika hög som efter erytrocyttransfusion, dvs drygt 30 procent [19, 20]. Denna siffra säger ingenting om hur och om plasmatransfusion påverkar dödlighet, men den visar att detta är en känslig grupp av patienter, där valet av plasma i det akuta skedet kan få betydande konsekvenser.

Blodcentralernas plasma orsakar lindrig allergisk reaktion hos cirka 1 procent, allvarlig allergisk transfusionsreaktion hos 0,1 procent, icke-hemolytisk feber/frossa hos <0,5 procent och transfusionsrelaterad akut lungskada hos cirka 0,02 procent.

Inget fall av transfusionsöverförd HIV-smitta finns rapporterat i Sverige sedan anti-HIV-testning av blodcentralernas plasma påbörjades 1985. Anti-HCV-testning inleddes 1991; efter det finns 2 fall rapporterade, där patienterna smittats från samma blodgivare 1993, samt det aktuella fallet 2006 där en blodgivare givit blod under »fönsterperiod«, före serokonversion.

Transfusionsrelaterad akut lungskada. Transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI, transfusion related acute lung injury) anses vara den vanligaste orsaken till transfusionsrelaterad död. Tillståndet förekommer i ett spektrum från lindriga former till akut svår andningsinsufficiens [21, 22]. Vanligen uppträder symtomen akut under transfusion eller inom 1 till 2 timmar, i enstaka fall upp till 6 timmar efter transfusion. Symtomen redovisas i Fakta 2.

Man ser utbredd leukocytinfiltration i lungorna med inter-

stitiellt och intraalveolärt ödem, hyalina membran och destruerad lungvävnad.

Mortaliteten har angivits variera mellan 5 och 25 procent. Behandlingen består av mekanisk ventilation med tillskott av syrgas. De flesta patienter hämtar sig inom 72 timmar. Enstaka svåra fall har behandlats med ECMO, medan steroider och diuretika inte har haft någon säkerställd effekt.

Även om TRALI idag främst diskuteras som komplikation till plasmaterapi, har tillståndet också rapporterats efter transfusion med E-konc, leukocytkoncentrat, trombocyt-koncentrat och efter IVIG (intravenöst immunglobulin).

Förekomsten av allvarlig TRALI har angivits till mellan 1/7 000 och 1/1 250 givna plasmaenheter, med viss regional variation. Den internationellt uppskattade siffran är 1/5 000. Till blodcentralernas hemovigilans(övervaknings)-program rapporterades i Sverige år 2004 11 misstänkta fall av TRALI, varav 2 från Stockholms läns landsting.

Det finns sannolikt en betydande underrapportering av TRALI. För att komma till rätta med detta, så att adekvat utredning och behandling kan sättas in i misstänkta fall, är det väsentligt att diagnoskriterierna blir väl kända (Fakta 2).

Orsaken till TRALI är inte klarlagd, men passivt överförda HLA- eller leukocyt-specifika antikroppar från blod-/plasmagivaren, vilka sensibiliserar och aktiverar patientens leukocyter, är en möjlig mekanism. En annan hypotes är att blodkomponenten innehåller neutrofilaktiverande fosfolipider. Risken för TRALI anses vara ökad hos svårt sjuka patienter med aktiverade leukocyter och endotelceller som vid hematologisk malignitet och hjärtkirurgi.

Tidigare graviditet eller behandling med blodtransfusion medför ökad förekomst av HLA-antikroppar och betraktas som potentiella riskfaktorer för blodgivning. I vissa länder, t ex Storbritannien och Danmark, exkluderas plasma från kvinnliga givare. I Sverige diskuteras detta, och i Uppsala har man infört den rutinen. Ett annat alternativ är att screena för förekomst av HLA-/leukocytantikroppar.

Blodcentralernas produkter kontra SD-plasma

När man i Norge år 2003 summerade sina erfarenheter av att ha gett 250 000 enheter SD-plasma under 10 år noterades inget fall av TRALI relaterat till denna behandling och inga komplikationer med fibrinolysblödningar eller trombosor [23]. Octapharma har rapporterat att mer än 5 miljoner enheter Octaplas givits i världen med endast få rapporterade komplikationer och inget fall av TRALI [data on file, Octapharma].

Det finns endast fyra små kontrollerade kliniska studier (totalt 195 patienter) där man jämfört SD-plasma med färskfrusen plasma [11]. Dessa har inte kunnat påvisa några skillnader vare sig i komplikationsfrekvens eller klinisk effekt. Att Octaplas verkligen medför lägre risk för komplikationer än färskfrusen plasma är sålunda inte med säkerhet belagt. Vi vet inte heller om det föreligger skillnader i effekt på vissa indikationer [13, 24].

Säkerheten viktigast

Antalet registrerade, allvarliga komplikationer till plasma-transfusion i Sverige och inom Stockholms läns landsting är för närvarande lågt, men man kan inte vara förvissad om att denna säkerhet är bestående. Det finns därför anledning att diskutera om ytterligare säkerhetsåtgärder behöver vidtas.

Att utesluta kvinnliga givare av plasma är möjligt, men det är oklart vad det har för betydelse, eftersom vi inte vet tillräckligt om relationen mellan leukocytantikroppar hos givaren och TRALI hos mottagaren.

Virusinaktivering med SD-teknik minskar/elimineras risken för transfusionsöverförd smitta med lipidhöljda virus av typen HIV och HCV, men inte för andra överförbara patogener som kan vara av betydelse [25].

De under 2005–2006 aktuella nya fallen av hepatit C och HIV hos blodgivare i Stockholmsområdet sätter metoderna för virustestning i fokus.

I några länder i Europa används huvudsakligen Octaplas, i enstaka länder har man helt gått över till Octaplas, medan man i andra använder endast en mindre mängd. Nationella orsaker, som i vilken grad landet är självförsörjande på plasma, utbyggnad och tillgång på blodcentraler, kontroll av blodgivare och kvaliteten på blodgivare, är faktorer som varierar mellan länder och som är av betydelse för val av plasmaprodukt.

Kostnad och leveranssäkerhet

Även om kostnaden är underordnad säkerheten blir den avgörande om inga eller få signifikanta säkerhetsvinster kan påvisas. De ekonomiska konsekvenserna av en övergång till SD-plasma måste därför beaktas:

- Det går inte att säkert ange ekvipotenta doser av SD-plasma i förhållande till färskfrusen plasma. Enklarest är att ange kostnaden per volymenhet. Nedanstående kalkyl tar därför inte hänsyn till den i genomsnitt 15 procent lägre halten av koagulationsfaktorer i Octaplas jämfört med färskfrusen plasma. Octaplas innehåller 200 ml, medan färskfrusen plasma innehåller 255 ml. Baserat på dagens prisuppgifter blir Octaplas räknat per volymenhet cirka 65 procent dyrare än färskfrusen plasma, vilket motsvarar en årlig kostnadsökning med 9 miljoner kronor inom Stockholms läns landsting.
- Det finns en osäkerhet i att förlita sig till en fabrikant och, om denne skulle få leveranssvårigheter, blodcentralernas beredskap att kunna återgå till den nuvarande ordningen.

Nationella riktlinjer behövs

Inför de riktlinjer som antogs i Storbritannien år 2004 [3] gjordes en litteraturgenomgång av plasmabehandlingens kliniska effekter [26]. Man konkluderade att för de flesta kliniska situationer finns endast sparsamt med randomiserade studier att förlita sig till. Starkast evidens synes föreligga för att profylaktisk behandling med plasma i många situationer inte har någon

FAKTA 2. Transfusionsrelaterad akut lungskada

Symtom vid transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI) inträder inom ett par timmar efter behandling med blodkomponent innehållande plasma:

- Akut andningspåverkan, dyspné
- Akut lungödem med riklig slembildning av gulvitt, inte speciellt blodigt, segt sekret
- Krepitationer och nedsatta andningsljud över utsatta områden på lungorna och diffusa infiltrat på lungröntgen
- Hypoxi

- Sänkt lung-compliance
- Blodtrycksfall
- Feber

Det finns inget specifikt diagnostiskt test för TRALI.

Tillståndet kan likna:

- Anafylaktisk transfusionsrelaterad lungskada
- Hjärtsvikt
- Sepsis/bakteriemi
- Hypoxirelaterat lungödem
- Volymöverbelastning

Utredning: Eventuell återstod av aktuell blodkomponent ska skickas åter till blodcentralen för test avseende förekomst av HLA-/leukocytantikroppar.

säkerställd effekt. Liknade diskussioner har förts i USA [27, 28].

Även i andra länder än Sverige ökar kraven på registrering av plasmaanvändning och på bättre kontroll av komplikationer till plasmabehandling. Vid implementering av nya EU-direktiv kring blodsäkerheten rekommenderades att det ska finnas transfusionskommittéer på varje sjukhus som återkopplar riktlinjer och följer upp blodproduktsanvändningen lokalt. Efterlevnaden av nationella och lokala riktlinjer är oftast dålig, men med mycket enkla och handfasta rutiner har plasmaanvändningen kunnat reduceras kraftigt [28].

Som tidigare nämnts kan halten av koagulationsfaktorer i färskfrusen plasma variera mellan enheter. Även om SD-plasma inte är innehållsdeklarerad är framställningen standardiserad och innehållet av koagulationsfaktorer därmed detsamma i varje enhet. Detta kan utgöra en fördel för patienter med medfödd faktorbrist, ofta barn och ungdomar, som kan kräva frekventa behandlingar. I synnerhet gäller detta de fall där det inte finns specifika och virusinaktiverade koagulationsfaktorkoncentrat tillgängliga.

Det senaste svenska plasmamötet med skrivna rekomen-

dationer hölls 1979 [29]. Det finns nu anledning att föra en utvidgad diskussion om användning och framställning av plasmaprodukt med syfte att utfärda nationella riktlinjer såväl för olika indikationer som för beredning av plasmaprodukt. Dessa riktlinjer bör utformas med hänsyn tagen till de EU-direktiv som reglerar blodverksamheten [10, 30]. För att nå nationell konsensus kring plasmaförsörjningen krävs myndigheternas (landstingen, Läkemiddelverket och Socialstyrelsen) och professionens deltagande.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Artikeln är en reviderad sammanfattning av ett s k Janusdokument publicerat i juli 2006 och här återgivet med tillstånd av Janusredaktionen. Hela texten finns på*

<http://www.janusinfo.org/imcms/servlet/GetDoc?meta_id=8541>

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

- Wallis JP, Dzik S. Is fresh frozen plasma overtransfused in the United States? *Transfusion*. 2004;44:1674-5.
- O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*. 2004;126:11-28.
- Hellstern P, Muntean W, Schramm W, Seifried E, Solheim BG. Indications and practical guidelines for plasma in massive transfusion, disseminated intravascular coagulations, thrombotic microvascular syndromes and in the pediatric age group. *Thrombosis Res*. 2002;107 Suppl 1:S53-7.
- Gajic O, Dzik W, Toy P. Fresh frozen plasma and platelet transfusion for non-bleeding patients in the intensive care unit: benefit or harm? *Crit Care Med*. 2006;34(5 Suppl):S170-3.
- MacLennan S, Williamson LM. Risks of fresh frozen plasma and platelets. *J Trauma*. 2006;60(6 Suppl):S46-50.
- Spence RK. Clinical use of plasma and plasma fractions. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006;19:83-96.
- Holland LL, Brooks JP. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am J Clin Pathol*. 2006;126:133-9.
- Hellstern P. Solvent/detergent-treated plasma: composition, efficacy, and safety. *Curr Opin Hematol*. 2004;11:346-50.
- Solheim B, Hellstern P. Composition and safety of S/D-treated plasma. *Transfusion*. 2003;43:1177-8.
- Silliman C, Ambruso D, Boshkov L, Silliman CC, McLaughlin NJ. Transfusion-related acute lung injury. *Blood Rev*. 2006;20:139-59.
- Flesland O, Seghatchian J, Solheim BG. The Norwegian plasma fractionation project – a 12 year clinical and economic success story. *Transfus Apher Sci*. 2003;28:93-100.
- Riedler GF, Haycoc AR, Duggan AK, Dakin HA. Cost-effectiveness of solvent/detergent-treated fresh-frozen plasma. *Vox Sang*. 2003;85:88-95.
- Yakovleva O, Janiak A, McKenzie C, McShane L, Brown P, Cervenakova L. Effect of protease treatment on plasma infectivity in variant Creutzfeldt-Jakob disease in mice. *Transfusion*. 2004;44:1700-5.
- Stanworth S, Brunskill S, Hyde CJ, McClelland DB, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol*. 2004;126:139-52.
- Ketchum L, Hess JR, Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. *J Trauma*. 2006;60(6 suppl):S51-8.
- Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, Murphy MF, McClelland DB. Appraisal of the evidence for the clinical use of FFP and plasma fractions. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006;19:67-82.
- Norda R, Tynell E, Akerblom O. Cumulative risks of early fresh frozen plasma, cryoprecipitate and platelet transfusion in Europe. *J Trauma*. 2006;60(6 Suppl):S41-5.

Dela med dig av dina erfarenheter

Kommentera artiklarna
i *Läkartidningen* direkt på
www.lakartidningen.se

Utmanande saklig **Läkartidningen**