

# Behandling med plasma och Solvent/Detergent-behandlad plasma

## – ny rekommendation

Läkemedelsverket anordnade den 24 november 2009 ett expertmöte med syfte att ta fram vägledning för behandling med plasma och S/D-plasma (plasma som poolats och behandlats för virusinaktivering). Dokumentet bygger på internationella guidelines, litteratursammanställningar och expertgruppens samlade erfarenhet.

I dokumentet berörs diagnostik och behandling av vuxna med allvarliga eller potentiellt allvarliga blödningar. Socialstyrelsen är tillsynsmyndighet för blodkomponenter som används för transfusion medan Läkemedelsverket är tillsynsmyndighet för den plasma som används för läkemedelstillverkning. Båda myndigheterna inspekterar således blodcentralerna för att säkerställa att hanteringen uppfyller gällande nationella och europeiska krav. Läkemedelsverket har som läkemedelsmyndighet ansvar för det godkända läkemedlet Octaplas som är Solvent/Detergent(S/D)-behandlad plasma.

För fördjupad information hänvisas till tre bakgrundsdokument: ”Plasma, avsedd för transfusion: aspekter på kvalitet/tillgång/användning i Sverige”, ”Användning av plasma inom intensivvård/allmänkirurgi”, ”Allmänna koagulationssynpunkter på plasma samt plasmas plats vid koagulationsrubbningar hos särskilda patientgrupper”.

### Huvudbudskap

- Plasma ska huvudsakligen användas vid stor eller förväntat stor blodförlust som en del av transfusionsbehandling.
- Plasma ska inte användas för korrigerande av laboratorievärden utan blödning eller påtaglig blödningsrisk.
- Plasma är inte alternativ vid blödning orsakad av anti-vitamin K (warfarin).
- Indikationen bör anges när plasma och specifika koagulationsprodukter ordinerar och beställs.
- Plasmaanvändning behöver utvärderas i kliniska studier och audits bör implementeras för klinisk plasmaanvändning.
- Blodcentral och klinik bör samverka runt användning av plasma.

För behandling med plasma i sjukvården finns olika typer att tillgå, dels plasma som tillhandahålls från blodcentraler, dels godkänt läkemedel, så kallad S/D-plasma. Faktarutorna 1. och 2. visar vad som utmärker de olika produkterna. Användningsområdena är väsentligen desamma för plasma respektive S/D-plasma. Under 2008 användes cirka 105 000 plasmaenheter till transfusion. Av dessa plasmaenheter var 94 % leukocytreducerade och 60–70 % ABO-identiska. Cirka 50 % var från manliga blodgivare.

Samma period transfunderades cirka 1 700 enheter S/D-plasma (Octaplas).

#### Faktaruta 1. Plasmakomponenter.

##### A. Plasma tillgänglig från blodcentraler:

- Färskfryst plasma (FFP).
- Plasma, leukocytbefriad (mindre än 1 miljon leukocyter per enhet), icke fryst eller tinad.

Definitioner och krav avseende FVIII i enlighet med Socialstyrelsens föreskrifter SOSFS 2006:17, reviderade i SOSFS 2007:20.

**B. Godkänt läkemedel – S/D-plasma** (plasma som poolats och behandlats för virusinaktivering) samt uppfyller Europafarmakopéns krav på miniminivåer av Faktor VIII, Faktor V och Faktor XI.

#### Nationella och internationella krav

För att garantera att kvalitets- och säkerhetskriterierna för insamling och kontroll av blod och blodkomponenter är likvärdiga i alla medlemsstater, oavsett om de ska användas till transfusion eller läkemedel, har Europaparlamentet och rådet antagit ett ”Bloddirektiv”, direktiv 2002/98/EG. Bestämmelser för blodgivare och kvalitetskriterier för blodkomponenter finns närmare utvecklade i ett Kommissionsdirektiv, 2004/33/EG.

Även Europarådet ger ut riktlinjer för hur blodkomponenter ska framställas, kontrolleras och användas. Socialstyrelsen och Läkemedelsverket har utformat föreskrifter för hur blodverksamhet ska bedrivas. Socialstyrelsen definierar i sin föreskrift olika typer av plasma för transfusion samt krav på kvalitetskontroll, till exempel miniminivå av koagulationsfaktor VIII:C (baserat på EU-direktiv). För plasma som är avsedd för läkemedelstillverkning ska dessutom kraven i Europafarmakopén uppfyllas, till exempel krav på virustestning av plasmapool och F VIII-innehåll.

För att så långt som möjligt försäkra att plasma avsett för transfusion inte är kontaminerat av virus eller andra mikroorganismer finns olika metoder. Obligatoriska sällningstester utförs på prov från blodgivaren enligt gällande föreskrifter som baseras på Bloddirektivet 2002/98/EG. Beträffande risken för överföring av prioner (vCJD, CJD) finns urvalskriterier för givare där en misstänkt spongiform encefalopati

eller genetisk form av spongiform encefalopati har förekommit i den biologiska familjen medför permanent uteslutning som blodgivare.

### S/D-plasma

Läkemedelstillverkad S/D-plasma är poolad plasma som S/D-behandlats (S/D = Solvent/Detergent). S/D-behandling är en virusinaktiveringsprocedur för höljeförsedda virus såsom HIV, hepatit B och C. En annan åtgärd för att minska risken för överföring av infektiösa agens är test för virus på plasmapoolen. Enligt gällande krav i Europafarmakopén får endast plasmapooler som är negativa i de serologiska testerna HbsAg och anti-HIV och i NAT-testning för hepatit A (HAV) och hepatit C (HCV) samt maximalt innehåller 10,0 IE/mikroliter av parvovirus B19 godkännas. Vidare finns krav på specificerad antikropps nivå av anti-HAV i färdigt läkemedel.

Vid eventuella säkerhetsproblem finns en potentiell risk att man har sämre möjligheter att identifiera källan på grund av att industriellt framställd S/D-plasma utvinns ur stora givarpooler (till exempel Octaplas med upp till 1 520 donationer).

### Klinisk användning

Vid större eller snabbt förlöpande blödningar är tidsaspekten mycket viktig. Inledningsvis kan leukocytbefriad plasma ges i avvaktan på att FFP eller S/D-plasma hinner tinas.

### Värdefulla laboratorieanalyser för att bedöma blodkoagulationen

- APTT ger ett övergripande mått på plasmakoagulationen.
- PK(INR) ger ett bra mått på K-vitaminberoende koagulationsfaktorer (Faktor II, VII och X, dock ej IX).
- B-TPK.
- P-fibrinogen vid stor blödning.
- B-Hb. Vid uttalat låga hemoglobinvärden fungerar den primära hemostasen sämre.
- Joniserat S-Ca.
- Syra-basstatus.

### Plasma ska ges

- vid stor eller förväntat stor blodförlust som en del av transfusionsbehandling (i proportion 1/1 till erytrocytkoncentrat),
- för volymsubstitution vid komplex koagulopati med blödning eller påtaglig blödningsrisk,

### Faktaruta 2. Kvalitet .

	FFP	Plasma, leukocytbefriad	S/D-plasma (Octaplas)
Volym, mL	Ca 270	Ca 270	200
Varav citrat	60 mL	60 mL	4,4–7,4 mg/mL
Lämnas ut som	Tinad	Tinad eller icke-frost	Tinad, enbart efter särskilt avtal med sjukhusapotek
Beredning efter beställning	Måste tinas		Måste tinas
Hållbar i flytande form	Upp till 24 timmar	Upp till 14 dagar	8 timmar vid +4 °C eller 4 timmar vid rumstemperatur
Kassation av beställd och icke transfunderad plasma	Kan ev. konverteras till plasma, leukocytbefriad	Kan tas i retur	Allt som inte använts
Koagulationsprotein	I genomsnitt > 70 % av den färsktappade nivån av koagulationsprotein och hämmare; individuell variation	Dag 1 som FFP. Dag 2–14 sjunker genomsnittlig nivå av FVIIIc till 50 %, av FV till 65–70 %, övriga > 70 %; individuell variation	Aktivitetsnivå av FVIII, FV, XI > 0,5 IE/mL, Sänkta nivåer av plasmaproteiner (Protein S, Protein C, Plasmin inhibitor) Poolning utjämnar individuell variation
Aktiveringsmarkörer (FVIIa, komplement-, kontaktsystem)	Ringa förekomst	Efter dag 7 ökande förekomst	Viss förekomst
Andra proteiner	Proteinhalt > 50 g/L. Individuell variation	Individuell variation	Proteinhalt 45–70 g/L. Genom poolning utjämnas individuell variation. Säkerställd nivå av antikroppar mot parvovirus B19 och HAV
Restcellhalt	Erytrocyter: < 6 × 10 <sup>9</sup> per liter Trombocyter: < 50 × 10 <sup>9</sup> per liter Leukocyter: < 0,1 × 10 <sup>9</sup> per enhet	Erytrocyter: < 6 × 10 <sup>9</sup> per liter Trombocyter: < 20 × 10 <sup>9</sup> per liter Leukocyter: < 1 × 10 <sup>6</sup> per enhet	Cellfri
Givarens kön	Plasma från män rekommenderas	Plasma från män rekommenderas	Saknar betydelse. Poolad med upp till 1 520 givare
Sällningstester	Anti-HIV1+2, HbsAg, anti-HCV	Anti-HIV1+2, HbsAg, anti-HCV	Enskild donation: Anti-HIV1+2, HbsAg, anti-HCV, Plasmapool: NAT-testning för HAV, HBV, HCV, HIV och Parvo B19 (max 10,0 IE/μL)

**Plasma ska ges, forts.**

- som ersättning av koagulationsfaktorer vid blödning när renframställda preparat saknas och diagnosen är oklar,
- vid misstänkt TTP (trombotisk trombocytopen purpura),
- som substitution vid terapeutisk plasmaferes vid vissa tillstånd.

**Plasma ska inte ges****Vid koagulationsrubbningar**

- För korrigerande av patologiska laboratorieparametrar (APTT, PK(INR), TPK) utan blödning eller påtaglig blödningsrisk.
- Vid blödning orsakad av antivitamin K (warfarin) – ge K-vitamin och protrombinkomplexkoncentrat. (K-vitamin ensamt ges vid mindre blödning).
- Vid blödning orsakad av acetylsalicylsyra, clopidogrel eller heparin – saknar specifik effekt.
- Vid trombocytopeni med koagulopati utan blödning – saknar specifik effekt.
- Vid blödning orsakad av nya perorala antikoagulantia (Faktor II- och X-hämmare) – vetenskapliga bevis för effekt saknas.
- Vid leversvikt med koagulopati utan blödning – vetenskapliga bevis saknas för effekt.

**Vid övriga rubbningar**

- För enbart volymsubstitution.
- Efter tidigare anafylaktisk transfusionsreaktion och konstaterad kontraindikation.
- Vid känd IgA-brist och påvisade anti-IgA-antikroppar. IgA-fattig FFP finns på Karolinska Universitetslaboratoriet, kontakta blodcentralen om behov finns.
- För behandling av hypoalbuminemi.
- Som del i parenteral nutrition.

**Faktaruta 3. Tillförsel av plasmakomponenter.**

- Plasma skall vara ABO-identisk eller ABO-förenlig.
- Förenlighetsprovning behöver inte utföras.
- Plasmakomponenter skall ges med transfusionsaggregat avsedda för blodkomponenter med 200 mikrometers filter.
- Blodkomponenten får inte blandas med läkemedel eller infusionslösningar.
- Plasma kan transfunderas snabbt (30–50 mL/min).
- Tillförsel av 1 mL plasma/kg kroppsvikt bedöms höja faktor- och hämmarnivån med en procentenhet vid normal omsättning och med 0,5–1 procentenhet vid ökad omsättning.
- Om indikationen är faktorbrist måste halveringstiden styra transfusionsintervallet. Som exempel, för att höja faktor XI från 40 % till 60 % hos en patient som väger 75 kg krävs  $75 \text{ kg} \times 20 (60-40) \text{ mL plasma} = 1\,500 \text{ mL plasma}$ .
- Vid transfusionsindikation hos vuxna bör fler än två plasmaenheter ges.

Det finns ett antal produkter som nu introduceras i den kliniska vardagen, till exempel trombinhämmare, nya trombocythämmare och faktor X-hämmare. Kunskapen är i nuläget begränsad om möjligheten att reversera blödningar orsakade av dessa produkter. Det är inte visat i kliniska studier att blödningar orsakade av nya antikoagulantia kan reverseras med plasma, faktorkoncentrat eller FVIIa. Patient under behandling med dessa läkemedel och samtidig allvarlig blödning bör handläggas i samråd med läkare med erfarenhet av denna problematik.

**Smittorisk i klinisk praxis**

Risken i Sverige för att via en transfusion få hepatit B eller C beräknas till 1 på 2 miljoner transfusioner och för att smittas av HIV till 1 på 6 miljoner transfusioner. I Sverige har inget fall av transfusionsöverförd HIV konstaterats sedan 1986, efter cirka 12 miljoner transfusioner under 24 år.

**Transfusionsreaktioner**

Lätta eller medelsvåra allergiska reaktioner är inte ovanliga vid plasmatransfusion. Allvarliga allergiska reaktioner vid transfusion är sällsynta och rapporterades vid cirka 24 av 100 000 transfusioner i Sverige 2008. Biverkningar ska rapporteras till blodcentralen för utredning och val av komponenter vid fortsatt transfusionsbehov. Allvarliga biverkningar ska rapporteras av blodcentralen enligt Socialstyrelsens föreskrifter om hemovigilans. Rapporterna sammanställs till nationella och internationella nätverk för hemovigilans.

Akut allvarlig respiratorisk insufficiens, TRALI (transfusion-related acute lung injury), är numera den vanligaste dödligt förlöpande transfusionsreaktionen. Ofta påvisas HLA- eller HNA-antikroppar hos blodgivaren. Troligtvis har även patientens övriga sjukdomsbild inverkan på mortaliteten och morbiditeten. Det finns flera olika definitioner av TRALI vilket gör det svårt att jämföra förekomsten. Reaktionen rapporteras numera för cirka 2 av 100 000 transfusioner. Med användning av plasma enbart från manliga blodgivare, eftersom sådan plasma i regel inte innehåller HLA- eller HNA-antikroppar har prevalensen minskat. Sannolikt föreligger dock en underrapportering.

Allvarlig och ibland dödlig cirkulationssvikt, TACO (transfusion-associated circulatory overload), har rapporterats inträffa vid 1–2 av 100 000 transfusioner. Barn, patienter > 60 år, patienter med hjärt-, lung- eller njursvikt och patienter med kronisk anemi är i riskzonen.

Från de länder som använder S/D-plasma anges att komplikationsfrekvensen av allergiska reaktioner har minskat. Inget fall av TRALI finns rapporterat med S/D-plasma.

Incidensen av olika transfusionsreaktioner, i synnerhet lindrigare former, är svår att beräkna, eftersom de sannolikt är underrapporterade. Vanligast är allergiska reaktioner och feltransfusioner med eller utan kliniska symtom. Nedan anges vad som rapporterats under fem år till Blodövervakning i Sverige (BIS). Rapporter avseende TACO gäller dock bara tre år.

**Faktaruta 4. Transfusionsreaktioner.**

Alla transfusionsreaktioner ska rapporteras till blodcentralen, som i sin tur utreder och ska rapportera enligt hemovigilans till Blodövervakning i Sverige (BIS) och till Socialstyrelsen.

Allvarliga allergiska reaktioner, till exempel anafylaxi, rapporteras vid 24/100 000 transfusioner i Sverige.

**TRALI** (transfusion-associated acute lung injury) rapporteras vid 2/100 000 transfusioner i Sverige.

**TACO** (transfusion-associated circulatory overload) rapporteras vid < 1/100 000 transfusioner i Sverige. Felaktig transfusion förorsakar inte alltid allvarliga reaktioner men ska utredas och rapporteras.

**Plasmas plats vid koagulationsrubbningar hos särskilda patientgrupper**

Rubbningar i plasmakoagulationen kan indelas i kongenitala och förvärvade. Bland de kongenitala märks hemofili A och B, von Willebrands sjukdom samt ett antal sällsynta blödningsjukdomar, där patienterna har brist på olika koagulationsfaktorer.

Bland förvärvade koagulationsrubbningar finns rubbningar som är sekundära till tillstånd såsom sepsis, graviditetskomplikationer, trauma och massiv transfusion. Bland läkemedel kan särskilt warfarin nämnas. Warfarin ger upphov till allvarliga blödningar hos 1–3 % av behandlade patienter och ökar risken för CNS-blödning åtta till tio gånger.

**Plasma vid kongenitala specifika bristtillstånd**

Substitution skall alltid ske specifikt om så är möjligt eftersom mycket stora volymer plasma behöver ges för klinisk effekt. Effekten av 30 IE koagulationsfaktorer per kg kroppsvikt tillfört under några minuter motsvarar transfusion av mer än två liter plasma till en 70 kg-patient. Därutöver varierar innehållet av koagulationsfaktorer kraftigt i plasma och FVIII är labilt.

Koagulationsfaktorkoncentrat rekommenderas inte vid oklar diagnos, exempelvis till ett nyfött barn, och specifika koncentration saknas för faktorerna II, V, X och XI. Vid brist på faktor II och/eller X kan protrombinkomplexkoncentrat användas men den kliniska effekten är då inte specifik.

**Plasma vid förvärvade bristtillstånd**

Plasma är basal substitutionsvätska till den svårt blödande intensivvårdspatienten och behandlingen kompletteras vid behov, med ledning av klinisk bild och laboratorieanalyser med riktad behandling med protrombinkomplexkoncentrat vid högt PK(INR), med fibrinogenkoncentrat vid lågt fibrinogen och undantagsvis därutöver med koncentrat av FXIII, FVIII, VWF.

**Hemovigilansaudits**

Internationellt finns goda erfarenheter av uppföljningsverksamhet (audits) för att påverka och förändra mönstret av plasmaanvändning. Samma typ av verksamhet skulle kunna kopplas till vårt befintliga och väl fungerande hemovigilansprogram. Rutinmässig registrering av kliniska indikationer vid ordination och beställning av plasma skulle kunna förbättra uppföljning av plasmaanvändningen i Sverige och ge möjligheter till jämförelser mellan olika regioner och följsamhet till kliniska rekommendationer.

**Deltagarlista**

En sammanställning av deltagarnas jävsförhållanden finns publicerad på Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

Senior expert Jane Ahlqvist-Rastad  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Utredare Monica Axelsson  
Socialstyrelsen  
106 30 Stockholm

Professor Gösta Berlin  
Klinisk immunologi och transfusionsmedicin  
Universitetssjukhuset  
581 85 Linköping

Överläkare Erik Berntorp  
Koagulationscentrum  
Skånes universitetssjukhus  
205 02 Malmö

Dr. med., överläkare Rainer Dörenberg \*)  
Anestesikliniken  
Akademiska sjukhuset  
751 85 Uppsala

Assistent Malika Hadrati  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Överläkare Annika Hedin  
Vo Anestesi-Intensivvård  
Södersjukhuset  
118 83 Stockholm

Apotekare Eva Lindberg  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Docent, överläkare Pelle Lindqvist  
Kvinnokliniken K57  
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge  
141 86 Stockholm

Med. dr. Bengt Ljungberg  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Överläkare Norbert Lubenow  
Klinisk immunologi och transfusionsmedicin  
Akademiska sjukhuset  
751 85 Uppsala

Medicinalråd Göran Mellbring  
Socialstyrelsen  
106 30 Stockholm

Överläkare Christer Nilsson  
Anestesikliniken  
Blekingesjukhuset  
371 85 Karlskrona

Överläkare Rut Norda  
Klinisk immunologi och transfusionsmedicin  
Akademiska sjukhuset  
751 85 Uppsala

Docent, överläkare Ulf Schött  
Avdelningen för anesthesiologi och intensivvård  
Skånes universitetssjukhus  
221 85 Lund

Professor, överläkare Bernd Stegmayr  
Norrlands universitetssjukhus  
901 85 Umeå

Docent, överläkare Peter Svensson  
Koagulationscentrum  
Skånes universitetssjukhus  
205 02 Malmö

Docent Juliette Säwe  
SBU  
Box 5650  
114 86 Stockholm

Med. kand. Fredrik Tornqvist  
Skepparevägen 8  
246 57 Barsebäck

Överläkare Jonas Wallvik  
Medicinkliniken, Hematologisektionen  
Sundsvalls sjukhus  
851 86 Sundsvall

Överläkare Agneta Wikman  
Klinisk immunologi och transfusionsmedicin  
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge  
141 86 Stockholm

Universitetslektor Jonas Åkeson  
Anesthesiologi och intensivvård  
Lunds universitet  
Box 117  
221 00 Lund  
och  
Överläkare  
Anestesikliniken  
Skånes universitetssjukhus  
205 02 Malmö

\*) Deltog ej vid mötet men har aktivt bidragit i för- och efterarbete vid framtagande av dokumentet.