

Behandling med plasma och Solvent/Detergent-behandlad plasma – bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Plasma, avsedd för transfusion: aspekter på kvalitet/tillgång/användning i Sverige

Rut Norda

Tillgång till plasma i Sverige (1)

Varje godkänd helblodsgivning (drygt 497 000 under 2008) resulterar i princip i en plasmaenhet på 250–270 mL. Vid en plasmagivning (drygt 70 000 under 2008) erhålls cirka 600 mL plasma. År 2008 var cirka 114 000 plasmaenheter tillgängliga för transfusion. Cirka 105 000 (92 %) transfunderades och övriga 8 % kasserades eller utdaterades. Cirka 1 700 enheter av det registrerade plasmaläkemedlet Octoplas rapporterades som transfunderade. Helt nyligen publicerades en rapport i Läkartidningen som beskriver användningen av Octoplas i Sverige (2). Huvuddelen (cirka 80 %) av den plasma som tas fram av blodverksamheterna i Sverige är avsedd för läkemedelsframställning av albumin, immunglobulin och olika hemostatiska preparat.

Regler och riktlinjer angående kvalitet

Sedan många år tillbaka har kvalitetskraven för plasmaråvara definierats i europeisk lagstiftning om God framställnings-sed (Good Manufacturing Practice, GMP) som omfattar hela kedjan från urval av givare till leverans av den frysta plasmaråvaran till industrin. Särskilda bestämmelser reglerar detta område som inte kommer att beröras närmare. Euro-parådet (CoE) har via en arbetsgrupp under många år givit ut riktlinjer för hur blodkomponenter skall framställas, kontrolleras och användas (3). Under 2000-talet har den Europeiska gemenskapen (EG) givit ut direktiv (4) och kommissionsdirektiv (5) som integrerats i Socialstyrelsens föreskrifter för blodverksamhet (SOSFS 2006:17, reviderad 2007:20). Svensk förening för transfusionsmedicin (SFTM) ger i Handbok för Blodcentraler mer detaljerade anvisningar för framställning och kontroll av plasma för transfusion. Både EG och CoE definierar färskfryst plasma (FFP). I SOSFS och Handbok för Blodcentraler finns även plasma, icke-fryst eller tinad. Enligt EG skall FVIII-aktiviteten i genomsnitt vara minst 70 % av aktiviteten i den färskberedda komponenten. Enligt CoE skall FVIII-aktiviteten i genomsnitt vara

70 IU per 100 mL och samma nivå skall uppnås för andra labila koagulationsfaktorer och naturliga hämmare. Kraven på högsta tillåtna antal erythrocyter, trombocyter och leukocyter per liter plasma anges lika i EG och CoE. FFP skall transfunderas inom några timmar efter upptining eller kasseras. Om FFP bereds ytterligare måste detta anges på blodens etikett enligt EG. I SOSFS 2006:17, ändrad i 2007:20, anges dels plasma leukocytbefriad, som får förvaras upp till 14 dagar vid 2–6 °C, dels plasma färskfryst i enlighet med reglerna från EG.

Plasma avsedd för transfusion

Karantänslagrad FFP innebär att sällningstester avseende markörer för smittsamhet är upprepat negativa med cirka fyra månaders mellanrum. Det finns flera andra beredningar av plasma som inte kan karakteriseras som FFP i enlighet med definitionen från EG och CoE. Olika typer av behandlingar för att inaktivera virus och andra mikroorganismer i plasma görs med till exempel solvent-detergentbehandling eller amotosalen-UVA-bestrålning och innehåller olika reningsssteg efter den initiala behandlingen (6–14). Inaktivering genomförs på individuella enheter eller små pooler (≤ 10 enheter) (3). En beredningsform som är också ett registrerat läkemedel är stora pooler (> 1 000 enheter) som patogeninaktiverats och delats upp i doser på 200 mL (15,16). I flera europeiska länder finns krav på att all plasma skall vara antingen karantänslagrad eller patogeninaktiverad och i statistiken från CoE och dess transfusionskommitté redovisas sådana krav (17). Under tidigt 1990-tal gjorde Socialstyrelsen bedömningen att införandet av sådana krav inte skulle vara kostnadseffektivt i Sverige vilket redovisades vid ett sektionssymposium på Läkaresällskapets riksstämman.

Vid centralisering av komponentberedning, som har genomförts i flera europeiska länder, förvaras helblodet upp till 24 timmar före uppdelning i komponenter (18). CoE har definierat under vilka betingelser sådan förvaring får ske för

att plasmakomponenten fortfarande skall kallas FFP (3). FFP24 är ett begrepp som används för att särskilja denna plasma från andra typer (19). I USA finns möjligheten att förvara tinad FFP som "plasma" upp till fem dygn (20).

Användningen av FFP som enda beredningen av plasma för transfusion medför viss väntetid efter beställningen på grund av upptining (21). Om plasmaenheten sedan inte används måste den kasseras, vilket kan leda till > 15 % kassation (22). De svenska reglerna innebär att FFP måste beredas och frysas inom 18, helst 8, timmar. Plasmaenheterna leukocytbefrias genom re-centrifugering eller filtrering. Icke-frost eller tinad plasma får enligt Handbok för Blodcentraler förvaras upp till 14 dygn i 2–6 °C och lämnas ut i stället för FFP i allra flesta kliniska situationer. Plasmaenheter är därmed snabbt tillgängliga och kan tas i retur om de förvarats korrekt utanför blodcentralen (SOSFS 2006:17, ändrad i 2007:20). Vetenskapliga data till stöd för dessa regler (23,24) har tagits fram på 1980-talet och sedan uppdaterats (25–28). En diskussion av kriterierna fördes på ett sektionssymposium i Svensk Förening för Transfusionsmedicin vid Läkaresällskapets riksstämma 2006. Även om FVIII-aktiviteten i plasma inte uppfyller kraven för FFP enligt EG, CoE och SOSFS, har beredningen accepterats eftersom renframställt FVIII-preparat finns tillgängliga. De senaste åren har transfusion av plasma tillämpats i tidigare skeden vid behandling av stora blödningar och därmed har behovet av snabb tillgänglighet understrukits (21,29,30). Dessa andra beredningar av plasma har undersökts enligt kvalitetskraven för FFP enligt EG och CoE, under den tidsrymd som FFP tillåts vara i upptinat form och under den tidsrymd som tillåts för "plasma" i till exempel USA eller Sverige (24,27,28).

Kvalitetsundersökningar avseende plasma, ej FFP

Kvalitetsundersökningarna gäller aktiviteten hos många koagulationsproteiner samt övergripande funktionstester. Det är en stor spridning mellan de individuella enheterna (31). I plasmaläkemedlet Octaplas, som är poolad av > 1 000

enheter, är den skillnaden utjämnad (32, se Figur 1). Studierna av plasma, ej FFP, är olika stora och resultaten presenteras i procent (33,34) eller IU/100 mL (11–13,18–20, 35–37) som medelvärde ± SD, median och kvartiler eller maximal spridning. Man kan dra slutsatsen att det genomsnittliga värdet för koagulationsfaktorer ligger på eller över 70 % av ursprungsvärdet eller 70 IU/mL. Undantagen är FVIII, FV i icke leukocytbefriad plasma (19), fibrinogen i metylenblåbehandlad plasma (38) och plasmin-inhitor i solvent-detergentbehandlad plasma (39). Den genomsnittliga nivån sjunker under förvaringen ned mot eller under gränsvärdet 70 % eller 70 IU/mL, se Tabell I. I Storbritannien övervägde man att tillåta lagring av tinad FFP som "plasma" under 36 timmar, även om FVIII-aktiviteten då understiger kvalitetskravet att 75 % av alla plasmaenheter skall innehålla mer än 70 IU/mL (40). Förvaringstiden begränsades till 24 timmar på grund av bristande kunskap om riskerna för eventuell bakteriell kontamination av plasmaenheter i samband med upptining och förvaring.

I några europeiska länder har man fattat beslut om att använda enbart patogeninaktiverad plasma (Belgien, Irland, Luxemburg) medan man i andra länder har en kombination av karantänlagrad och patogeninaktiverad plasma (17). I Norge fattades beslut om användning av S7D-plasma för cirka 18 år sedan, och i Finland togs beslutet för två år sedan (15,41).

Andra proteiner i plasma för transfusion

En enhet plasma innehåller en stor mängd andra proteiner än koagulationsproteiner – albumin, immunglobuliner, faktorer i komplement- och kontaktsystemet (42). Nivå och specificitet av antikroppar är givareberoende, liksom förekomsten av löslig AB-substans (43,44). Aktivering av komplement- eller kontaktsystemet kan orsakas av givaren, på framställnings- eller förvaringssättet (16,45–47). Vid plasmatransfusioner till patienter med stora och svåra blödningar kan tillförsel av icke fraktionerad plasma vara en fördel (48). För andra patienter kan det vara svårt att identifiera några fördelar med ett sådant förfarande. Faktorer som

Tabell I. Undersökning av FV, FXI, vWF och ADAMTS 13 i plasma, antingen icke-frost eller tinad, under förvaring vid 2–6 °C.

Aktivitet	N =	4–6 tim	5 d	7 d	14 d	
FV	% av referens, medel (26)	10	100	ND	98	78
	klIU/L, median (range) (27)	19	0,9 (0,7–1,6)	ND	ND	0,7 (0,5–1,2)
	% av referens, medel ± SD (22)	5	107 ± 15	ND	80 ± 10	65 ± 11
	IU/mL, medel ± SD (105)	18	1,31 ± 0,08	0,87 ± 0,07	ND	ND
	IU/mL, medel ± SD (19)	20	0,86 ± 0,13	0,67 ± 0,19	ND	ND
	IU/mL, medel (range) (106)	20	ND	0,87 (0,64–1,16)	ND	ND
FXI	IU/mL, medel ± SD (105)	18	0,83 ± 0,07	1,26 ± 0,09	ND	ND
	IU/mL, medel (range)	20	ND	1,07 (0,71–1,44)	ND	ND
VWF	% av referens, medel (26)	10	100	ND	102	98
	IU/mL, medel ± SD (19)	20	1,01 ± 0,26	0,93 ± 0,3	ND	ND
ADAMTS 13	% av referens, medel ± SD (37)	10	127 ± 25	123 ± 28	ND	ND
	% av referens, medel ± SD (22)	5	90 ± 11	ND	ND	94 ± 11
	IU/mL, medel ± SD (105)	18	ND	0,78 ± 0,07	ND	ND

transfunderad volym och transfusionshastighet är svårbedömda och givarens mottaglighet för olika stimuli okänd (49–51). I sådana situationer är ett rimligt kvalitetskrav att plasmaenheten innehåller funktionella faktorer på hög nivå och att aktiveringsgraden är så ringa som möjligt (52).

Aktivering av andra kaskadsystem i plasma under framställning och förvaring

Komplementaktivering har framför allt beskrivits vid filtrering för att uppnå leukocytreduktion, vid membranpassage under plasmaferes samt under förvaringstiden, framför allt under en längre förvaringstid (25,28,45,47,53–55). Olika splitprodukter som C3a-desArg, C4a-desArg, C5a-desArg, C3d och lösligt C5b-9-komplex kan påvisas, vilka kan ha olika immunologiska effekter via interaktion med trombocyter eller olika populationer av leukocyter (56–61). Köldförstärkt kontaktaktivering har också beskrivits under förvaringstiden, framför allt i plasma från kvinnliga givare. Utöver förekomst av aktiva fragment medför aktiveringen också en förlust av C1 INH (28). Avvikelser i bradykininmetabolismen hos mottagaren genom enzymdefekter eller läkemedel som ACE-hämmare kan medföra ökad mottaglighet för kontaktaktiverad plasma (62,63). I Uppsalaregionen är dessa förhållanden en anledning till att begränsa förvaringstiden för plasma till sju dagar vid 2–6 °C samt att undvika plasma från kvinnliga givare (28). I icke-leukocytbefriad plasma kan olika enzym, bland annat myeloperoxidas, frigöras när cellerna desintegrerar och eventuellt medföra biologiska effekter (64).

Transfusionsöverförd smitta

Kraven avseende urval av blodgivare och laboratorieundersökningar vid varje blodtappning har formulerats av EG och i SOSFS. I Sverige finns inga krav på nukleinsyretestning (NAT) för HCV, HIV eller HBV av blodtappningar utan fokus läggs på kombinerade antigen- och antikroppstester för HIV och senare HCV. Patogeninaktivering av trombocyt- eller plasmakomponenter krävs inte heller. Risken för transfusionsöverförd virus av svenska blodkomponenter uppskattades år 2001 (65) till 1 per 2 miljoner transfusioner för hepatit B och C och 1 per 6 miljoner transfusioner för HIV. Årligen transfunderas cirka 600 000 blodenheter i Sverige och nu har cirka 15 miljoner transfunderats sedan HIV-testningen var helt införd 1986, senare kompletterad med HIV 1+2-testning. Inga fall av transfusionsöverförd HIV har konstaterats sedan 1986. 2006 inträffade ett fall av transfusionsöverförd HCV-infektion vilket är det första fallet sedan 1993 (1). Det första fallet av transfusionsöverförd HBV-infektion efter 2000 inträffade 2005 (66). Inga fall av bakteriell smitta med plasma har rapporterats till Riskdatabasen, Socialstyrelsen, mellan januari 1996 och september 2004. Denna positiva epidemiologiska situation måste upprätthållas med fortsatt omsorgsfullt arbete med urval av givare och testning av blodtappningar.

Prioner förorsakar variant Creutzfeldt Jakobs sjukdom (vCJD), som först iaktogs i Storbritannien, och fyra sannolika fall av transfusionsöverförd vCJD har rapporterats. Förebyggande åtgärder har varit att inte använda brittisk plasma till läkemedelsframställning eller till transfusion av

mottagare som fötts efter 1996, att alla blodkomponenter leukocytbefrias och att de som tidigare transfunderats inte får ge blod. Man arbetar med att utveckla särskilda prionfilter och sållningstester (67).

Transfusionsreaktioner

I samband med en transfusion kan patienten reagera med olika symtom, oftast med frysningar, tempstegring och utslag. Transfusionsreaktioner anmäls till blodcentralen med remiss, prov från patienten och påsarna till den eller de blodkomponenter som förknippats med reaktionen. Blodcentralen utreder och ger råd om val av blodkomponenter inför eventuella ytterligare transfusioner. Transfusionsreaktionerna kategoriseras och svåra eller allvarliga reaktioner rapporteras till Blodövervakning i Sverige (BIS), som drivs av Svensk Förening för Transfusionsmedicin, och till Socialstyrelsen enligt hemovigilans. Både föreningen och myndigheten samarbetar internationellt för att utveckla gemensamma definitioner, utredningsvägar och samla information om förekomst och orsaker.

Blodövervakning i Sverige har följande kategorier (68):

- Inga kliniska symtom (olika former av feltransfusioner).
- Akut (inom 24 timmar) hemolytisk reaktion (olika former av feltransfusioner).
- Fördröjd (inom 2–28 dygn) hemolytisk reaktion.
- Anafylaktisk reaktion/överkänslighet.
- TRALI (transfusionsrelaterad akut lungskada).
- Transfusionsöverförd bakterieinfektion.
- Transfusionsöverförd virusinfektion.
- TACO (cirkulationsöverbelastning).
- TAD (transfusionsrelaterad dyspné).

TRALI är en reaktion som oftast inträffar inom sex timmar efter avslutad transfusion och karakteriseras av akut andnöd, eventuell cyanos, lunginfiltrat, hypoxemi and oftast svår och svårbehandlad hypotension. Hypertension eller feber kan förekomma. Diagnosen av TRALI bör vara en enkel klinisk diagnos, men andra diagnoser måste uteslutas och en noggrann utredning göras. HLA- eller HNA-antikroppar kan ge TRALI hos en mottaglig patient och ofta för mottagare av plasmarika blodkomponenter från kvinnliga givare (69–71). Förebyggande åtgärder har varit att välja plasma från män till transfusion (72).

Transfusionsreaktioner rapporteras per 100 000 transfusioner i nationella och internationella nätverk för hemovigilans (73). Transfusionsreaktioner har rapporterats oftare efter transfusion av plasma eller plasmarika trombocyt-doser än efter erythrocyter. Milda allergiska reaktioner rapporterades vid cirka 162 och febrila icke-hemolytiska reaktioner 53 per 100 000. Allvarligare anafylaktiska/överkänslighetsreaktioner rapporterades till 24 per 100 000 enligt hemovigilanssystem i Danmark, Frankrike och Kanada (74–76).

Allvarliga och ibland dödliga reaktioner som TACO har rapporterats som 1–2 per 100 000 transfusioner och TRALI som 2 per 100 000 (77–80). Incidensen av transfusionsreaktioner är svåra att beräkna, eftersom de sannolikt är underreporterade. Vanligast i Sverige 2004–2008 är anafylaktiska/överkänslighetsreaktioner och feltransfusioner med eller utan kliniska symtom (1). Octaplas har rapporterats ha mycket få transfusionsreaktioner (2,81). Förebyggande åtgärder för alla transfusionsreaktioner är att vetenskapligt granska den

kliniska användningen av plasma (82–87). I Storbritannien har man sedan mitten på 1990-talet ett hemovigilansprogram som heter Serious Hazards of Transfusion (SHOT) (72). Parallellt har ett åtgärdsprogram Better Blood Transfusion utvecklats för att förbättra transfusionsprocessen och granska praxis med så kallad audit. I samband med att utredningen av svåra transfusionsreaktioner som TRALI redovisas granskas också den redovisade transfusionsindikationen som redovisas (72).

En annan följd av transfusionsbehandling, som inte finns med på hemovigilansgruppernas förteckning är TRIM, transfusion-related immunomodulation (88). TRIM beskrevs först som en övergående nedsättning av immunförsvaret (och därmed mindre risk för rejektion) efter blodtransfusioner vid njurtransplantation. TRIM har på senare tid kopplats till ökad risk för infektioner, cancerrecidiv och multipel organsvikt, men det finns också studier som neget denna risk och patofysiologin är delvis oklar. TRIM kan orsakas av allogena mononukleära celler, leukocytdriverade mediatorer och av HLA plasmapeptider. Leukocytbefriade blodprodukter anses kunna minska risken för TRIM, men forskningsläget är fortfarande oklart (89).

ABO-identisk eller ABO-kompatibel, ej identisk plasma

FFP med blodgrupp AB lagerhålls för olika akuta lägen till patienter utan känd blodgrupp eller till intrauterin eller utbytestransfusion. Det finns blodcentraler som av logistiska skäl företrädesvis lämnar ut plasma med blodgrupp A eller AB. Genom att använda data från Scandinavian Donor and Transfusion Database (SCANDAT) har korttidsdödligheten (1–14 dagar) för mottagare av ABO-identisk jämförts med mottagare av ABO-kompatibel, icke-identisk plasma under perioden 1990–2002 på 29 svenska sjukhus. Efter att så långt som möjligt tagit hänsyn till så kallade confounding factors (kön, ålder, erhållet antal erytrocytenheter, plasmaenheter, kalenderår, sjukhus och indikation) kunde en något högre mortalitet iaktas vid ABO-kompatibel, icke-identisk plasmatransfusion, framför allt vid doser på tre enheter eller fler. Sammanfattningsvis motsvarar effekten ett oväntat dödsfall per 185 transfusionstillfällen (90). En minskning av andelen icke-akuta utlämnade ABO-kompatibla plasmaenheter planeras.

Indikationer för transfusion av plasma

Indikationer för transfusion av plasma av vuxna kan sammanfattas från lokala, nationella eller internationella riktlinjer (40,87,91–96):

Behovet av evidensbaserade kriterier för transfusion av plasma belystes vid ett symposium på Läkaresällskapets Riksstämman 2008 och i Läkartidningen (99).

Klinisk användning av plasma i Sverige

Sedan många år har cirka 12 enheter plasma transfunderats per 1 000 invånare. Det föreligger skillnader i användningen av plasma, från 8 till 16 enheter plasma per 1 000 invånare, enligt rapporter från blodcentralerna i de olika sjukvårdsregionerna (1, se Figur 2). I jämförelse med andra europeiska

länder ligger Sverige bland de större användarna (17). Enligt SCANDAT så har hälften av alla mottagare av plasmatransfusioner fått 1–2 enheter plasma (90). Det finns få rapporter om indikationer för plasmatransfusioner i Sverige. Transfusionspraxis undersöktes som en del av en kort- och långtidsöverlevnad av blodmottagare (100,101). I den senare studien registrerades alla transfusioner år 2000 i Örebro läns landsting, men enbart data från mars till maj användes i överlevnadsstudien. Helårsdata har sedan sammanställts och publicerats (102). Det framkom att 23 % av blodmottagarna fått plasma och att majoriteten (70 %) transfunderats på grund av ett kirurgiskt eller annat invasivt ingrepp. Hjärt-kärlsjukdomar (35 %), tumörsjukdom (17 %), sjukdomar i mag-tarmkanalen (12 %) och trauma (10 %) dominerade. Resultaten överensstämmer i stort med andra publicerade populationsbaserade studier (103,104).

De senare åren har blodcentralerna också sammanställt uppgifter om komponentkvalitet och förlust av plasmaenheter som varit frisläppta. Av de transfunderade enheterna var 94 % leukocytbefriade (< 1,0 Lpk × 10⁶ per enhet) och en liten del (2 %) är också bestrålade. Det finns regionala skillnader. Flera universitetssjukhus utnyttjar enbart plasma från manliga givare för transfusionsändamål. Icke-fryst eller tinad plasma lagerhålls på de flesta universitets- och länsjukhusen, och även här finns det regionala skillnader. Ett sådant lager hålls så litet som möjligt för att undvika onödig utdatering. En risk för förlust genom utdatering är att reserverad plasma inte används utan lämnas i retur, och returtagning kan variera mellan 10 och 30 %. Regionala skillnader finns. Om enbart FFP eller Octaplas skulle lagerhållas och tinas i samband med att enheterna reserverades skulle utdateringen bli betydligt större än vad som nu rapporteras. Plasmaläkemedlet Octaplas måste användas inom åtta timmar efter upptining (FASS). I Leiden har man uppmärksammat detta problem och validerat rutinen att lagerhålla plasma upp till 14 dagar efter upptining (22). Vid symposiumet 2008 diskuterades pris och kostnader för plasmatransfusioner. Prisskillnader mellan regionerna rapporterades. En principiell skillnad är att plasma oftast internfaktureras medan Octaplas som läkemedel medför externa kostnader.

Svenska plasmaenheter, avsedda för transfusion

- Standardiserad nedkyllning av nytappat helblod till rumstemperatur.
 - Standardiserad metod för infrysning och upptining.
- Det finns regionala skillnader när det gäller
- tid till uppdelning av helblod, framställning av plasma och start av förvaring,
 - andel leukocytbefriad plasma,
 - lagerhållning av icke-fryst eller tinad plasma samt längsta tillåtna förvaringstid.

När det finns nationella riktlinjer för transfusion av plasma kan även kvalitetskraven definieras och användningen granskas med audits. Det finns då också anledning att bedöma om kostnaden för behandling får skilja mellan landstingen eller inte.

Coagulation factors in FFP

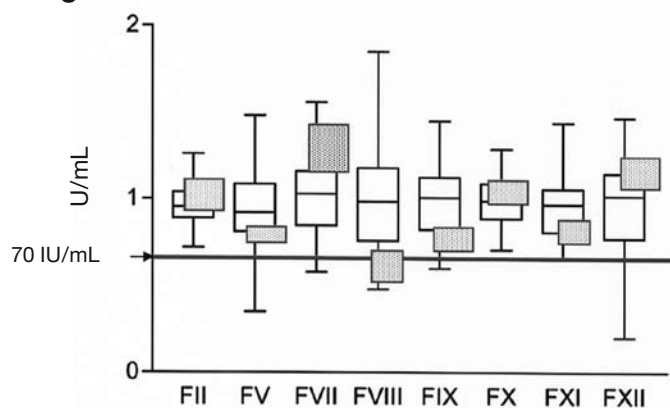
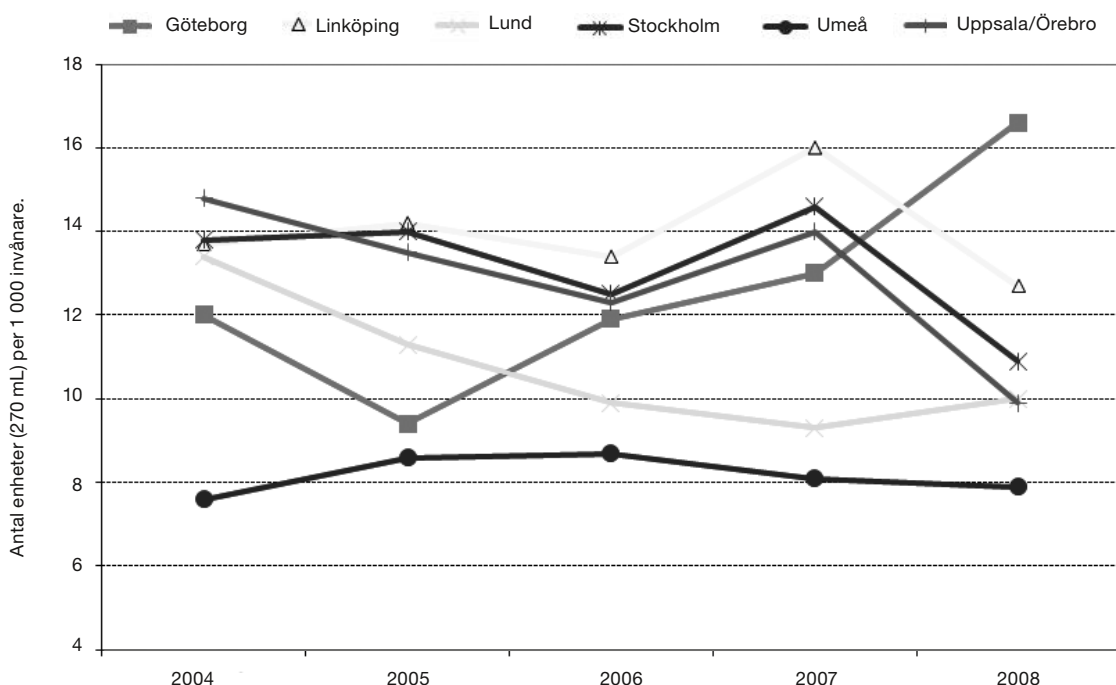


Figure 1. A box and whisker plot for the 25th and 75th centiles, with median and error bars as range, for normal plasma (white-cell-reduced fresh frozen plasma [FFP]); shaded boxes indicate min-max values in thawed solvent-detergent plasma.

Stansworth SJ, *Hematology* 2007;2007:179–86 based on data from Cardigan, et al. 2005 and adapted with data from Buchta, et al. 2004.

Figur 2. Antal transfunderade enheter plasma i Sverige per 1 000 inv. och sjukvårdsregion 2004–2008 (1).



Referenser

- Norda R, Abedi M, Forsberg P-O, et al. *Blodverksamheten i Sverige 2008: omfattning, kvalitet och säkerhet*. Uppsala: Svensk förening för transfusionsmedicin, 2009.
- Vaara I NCD. SD-plasma säkrare än färskfrusen plasma. *Läkartidningen* 2010;107(3):106–7.
- Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 14 ed. Strasbourg: Council of Europe publishing, 2009.
- Commission Directive 2003/94/EG laying down principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use, 2003.
- Commission Directive 2004/33EC of 22 March 2004 implementing Directive 2002/98EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components, 2004:OJ L 91 30.3.2004, p 25.
- Lambrecht B, Mohr H, Knuver-Hopf J, et al. Photoinactivation of viruses in human fresh plasma by phenothiazine dyes in combination with visible light. *Vox Sang* 1991;60(4):207–13.
- Horowitz B, Bonomo R, Prince AM, et al. Solvent/detergent-treated plasma: a virus-inactivated substitute for fresh frozen plasma. *Blood* 1992;79(3):826–31.
- Hellstern P, Sachse H, Schwinn H, et al. Manufacture and in vitro characterization of a solvent/detergent-treated human plasma. *Vox Sang* 1992;63(3):178–85.
- Singh Y, Sawyer LS, Pinkoski LS, et al. Photochemical treatment of plasma with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates pathogens while retaining coagulation function. *Transfusion* 2006;46(7):1168–77.
- Goodrich RP, Edrich RA, Li J, et al. The Mirasol PRT system for pathogen reduction of platelets and plasma: an overview of current status and future trends. *Transfus Apher Sci* 2006;35(1):5–17.
- Buchta C, Felfernig M, Hocker P, et al. Stability of coagulation factors in thawed, solvent/detergent-treated plasma during storage at 4 degrees C for 6 days. *Vox Sang* 2004;87(3):182–6.
- Cid J, Ramiro L, Martinez N, et al. Quantitative and qualitative analysis of proteins in fresh frozen plasma obtained from whole blood donations and prepared with two photochemical treatments. *Transfus Apher Sci* 2008;39(2):115–21.

13. de Alarcon P, Benjamin R, Dugdale M, et al. Fresh frozen plasma prepared with amotosalen HCl (S-59) photochemical pathogen inactivation: transfusion of patients with congenital coagulation factor deficiencies. *Transfusion* 2005;45(8):1362–72.
14. Hellstern P. Solvent/detergent-treated plasma: composition, efficacy, and safety. *Curr Opin Hematol* 2004;11(5):346–50.
15. Flesland O, Seghatchian J, Solheim BG. The Norwegian Plasma Fractionation Project—a 12 year clinical and economic success story. *Transfus Apher Sci* 2003;28(1):93–100.
16. Heger A, Romisch J, Svae TE. A biochemical comparison of a pharmaceutically licensed coagulation active plasma (Octaplas) with a universally applicable development product (Uniplas) and single-donor FFPs subjected to methylene-blue dye and white-light treatment. *Transfus Apher Sci* 2006;35(3):223–33.
17. http://www.coe.int/T/E/Social_Cohesion/Health/Activities/blood-Transfusion
18. Wilsher C, Garwood M, Sutherland J, et al. The effect of storing whole blood at 22 degrees C for up to 24 hours with and without rapid cooling on the quality of red cell concentrates and fresh-frozen plasma. *Transfusion* 2008;48(11):2338–47.
19. Scott E, Puca K, Heraly J, et al. Evaluation and comparison of coagulation factor activity in fresh-frozen plasma and 24-hour plasma at thaw and after 120 hours of 1 to 6 degrees C storage. *Transfusion* 2009.
20. Downes KA, Wilson E, Yomtovian R, Sarode R. Serial measurement of clotting factors in thawed plasma stored for 5 days. *Transfusion* 2001;41(4):570.
21. Johansson PI, Hansen MB, Sorensen H. Transfusion practice in massively bleeding patients: time for a change? *Vox Sang* 2005;89(2):92–6.
22. Lamboo M, Poland DC, Eikenboom JC, et al. Coagulation parameters of thawed fresh-frozen plasma during storage at different temperatures. *Transfus Med* 2007;17(3):182–6.
23. Nilsson L, Hedner U, Nilsson IM, Robertson B. Shelf-life of bank blood and stored plasma with special reference to coagulation factors. *Transfusion* 1983;23(5):377–81.
24. Blombäck M, Chmielewska J, Nette C, et al. Activation of blood coagulation, fibrinolytic and kallikrein systems during storage of plasma. *Vox Sang* 1984;47(5):355–42.
25. Suontaka AM, Silveira A, Soderstrom T, Blombäck M. Occurrence of cold activation of transfusion plasma during storage at +4 degrees C. *Vox Sang* 2005;88(3):172–80.
26. Larsson S. Undersökning av färskfrost plasma och vissa koagulationsfaktors stabilitet under förvaring efter tining. In: *Transfusionsmedicin* Sff, ed., 2006.
27. Boström F, Sjö Dahl M, Wehlin L, et al. Coagulation parameters in apheresis and leukodepleted whole-blood plasma during storage. *Transfusion* 2007;47(3):460–3.
28. Norda R, Knutson F, Berseus O, et al. Unexpected effects of donor gender on the storage of liquid plasma. *Vox Sang* 2007;93(3):223–8.
29. Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, et al. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 2007;47(4):593–8.
30. Ketchum L, Hess JR, Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. *J Trauma* 2006;60(6 Suppl):51–8.
31. Cardigan R, Lawrie AS, Mackie JJ, et al. The quality of fresh-frozen plasma produced from whole blood stored at 4 degrees C overnight. *Transfusion* 2005;45(8):1342–8.
32. Hellstern P. Fresh-frozen plasma, pathogen-reduced single-donor plasma or bio-pharmaceutical plasma? *Transfus Apher Sci* 2008;39(1):69–74.
33. Mohr H, Gravemann U, Muller TH. Inactivation of pathogens in single units of therapeutic fresh plasma by irradiation with ultraviolet light. *Transfusion* 2009.
34. von Heymann C, Keller MK, Spies C, et al. Activity of clotting factors in fresh-frozen plasma during storage at 4 degrees C over 6 days. *Transfusion* 2009.
35. Osselaer JC, Debry C, Goffaux M, et al. Coagulation function in fresh-frozen plasma prepared with two photochemical treatment methods: methylene blue and amotosalen. *Transfusion* 2008;48(1):108–17.
36. Hornsey VS, Drummond O, Morrison A, et al. Pathogen reduction of fresh plasma using riboflavin and ultraviolet light: effects on plasma coagulation proteins. *Transfusion* 2009.
37. Scott EA, Puca KE, Pietz BC, et al. Comparison and stability of ADAMTS13 activity in therapeutic plasma products. *Transfusion* 2007;47(1):120–5.
38. Suontaka AM, Blombäck M, Chapman J. Changes in functional activities of plasma fibrinogen after treatment with methylene blue and red light. *Transfusion* 2003;43(5):568–75.
39. Hellstern P, Haubelt H. Manufacture and composition of fresh frozen plasma and virus-inactivated therapeutic plasma preparations: correlation between composition and therapeutic efficacy. *Thromb Res* 2002;107 (Suppl 1):3–8.
40. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126(1):11–28.
41. Krusius T AM, Nikkinen L. Introduction of Octaplas in clinical use decreased the rate of severe adverse reactions. *Vox Sanguinis* 2009;96(Suppl 1):33.
42. Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin. In: Nilsson-Ehle P, ed. *Lund: Studentlitteratur*, 2003:129–59, 255–303.
43. Achermann FJ, Julmy F, Gilliver LG, et al. Soluble type A substance in fresh-frozen plasma as a function of ABO and Secretor genotypes and Lewis phenotype. *Transfus Apher Sci* 2005;32(3):255–62.
44. Stussi G, Hugger K, Lutz HU, et al. Isotype-specific detection of ABO blood group antibodies using a novel flow cytometric method. *Br J Haematol* 2005;130(6):954–63.
45. Cardigan R, Sutherland J, Garwood M, et al. The effect of leucocyte depletion on the quality of fresh-frozen plasma. *Br J Haematol* 2001;114(1):233–40.
46. Hyllner M, Arnestad JP, Bengtson JP, et al. Complement activation during storage of whole blood, red cells, plasma, and buffy coat. *Transfusion* 1997;37(3):264–8.
47. Hyllner M, Tylman M, Bengtson JP, et al. Complement activation in prestorage leucocyte-filtered plasma. *Transfus Med* 2004;14(1):45–52.
48. Hess JR, Hiippala S. Optimizing the use of blood products in trauma care. *Crit Care* 2005;9 (Suppl 5):10–4.
49. Wallis JP. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): presentation, epidemiology and treatment. *Intensive Care Med* 2007;33(Suppl 1):12–6.
50. Bilgin YM, Brand A, Berger SP, et al. Mannose-binding lectin is involved in multiple organ dysfunction syndrome after cardiac surgery: effects of blood transfusions. *Transfusion* 2008;48(4):601–8.
51. Schött U, Berseus O, Jaremo P. Blood substitution and complement activation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31(7):559–66.
52. Heiden M, Seitz R. Quality of therapeutic plasma-requirements for marketing authorization. *Thromb Res* 2002;107 (Suppl 1):47–51.
53. Burnouf T, Kappelsberger C, Frank K, et al. Protein composition and activation markers in plasma collected by three apheresis procedures. *Transfusion* 2003;43(9):1223–30.
54. Burnouf T, Eber M, Kientz D, et al. Assessment of complement activation during membrane-based plasmapheresis procedures. *J Clin Apher* 2004;19(3):142–7.
55. Sonntag J, Emeis M, Vornwald A, et al. Complement activation during plasma production depends on the apheresis technique. *Transfus Med* 1998;8(3):205–8.
56. Sonntag J, Stiller B, Walka MM, et al. Anaphylatoxins in fresh-frozen plasma. *Transfusion* 1997;37(8):798–803.
57. Polley MJ, Nachman RL. Human platelet activation by C3a and C3a des-arg. *J Exp Med* 1983;158(2):603–15.
58. Fischer WH, Jagels MA, Hugli TE. Regulation of IL-6 synthesis in human peripheral blood mononuclear cells by C3a and C3a(desArg). *J Immunol* 1999;162(1):453–9.
59. Salge-Bartels U, Breiter-Ruddock S, Hunfeld A, et al. Are quality differences responsible for different adverse reactions reported for SD-plasma from USA and Europe? *Transfus Med* 2006;16(4):266–75.
60. Jagels MA, Daffern PJ, Hugli TE. C3a and C5a enhance granulocyte adhesion to endothelial and epithelial cell monolayers: epithelial and endothelial priming is required for C3a-induced eosinophil adhesion. *Immunopharmacology* 2000;46(3):209–22.
61. Nilsson B, Ekdahl KN, Mollnes TE, et al. The role of complement in biomaterial-induced inflammation. *Mol Immunol* 2007;44(1–3):82–94.
62. Cyr M, Hume HA, Champagne M, et al. Anomaly of the des-Arg9-bradykinin metabolism associated with severe hypotensive reactions during blood transfusions: a preliminary study. *Transfusion* 1999;39(10):1084–8.
63. Cyr M, Eastlund T, Blais C, Jr., et al. Bradykinin metabolism and hypotensive transfusion reactions. *Transfusion* 2001;41(1):136–50.
64. Knutson F, Loof H, Hogman CE. Pre-separation storage of whole blood: the effect of temperature on red cell 2,3-diphosphoglycerate and myeloperoxidase in plasma. *Transfus Sci* 1999;21(2):111–5.
65. Åkerblom O. Risken för HBV, HCV, HIV vid blodtransfusion i Sverige. In: *Expertmöte*, ed. Stockholm, 2001.
66. www.smittskyddsinstitutet.se/SMITemplatesIPublications
67. Heger A, Svae TE, Neisser-Svae A, et al. Biochemical quality of the pharmaceutically licensed plasma OctaplasLG after implementation of a novel prion protein (PrPSc) removal technology and reduction of the solvent/detergent (S/D) process time. *Vox Sang* 2009;97(3):219–25.

68. www.3svls.se/sektioner/tr/Arkiv/indexarkiv.htm
69. Palfi M, Berg S, Ernerudh J, et al. A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous? *Transfusion* 2001;41(3):317-22.
70. Gajic O, Yilmaz M, Iscimen R, et al. Transfusion from male-only versus female donors in critically ill recipients of high plasma volume components. *Crit Care Med* 2007;35(7):1645-8.
71. Middelburg RA, van Stein D, Briet E, et al. The role of donor antibodies in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury: a systematic review. *Transfusion* 2008;48(10):2167-76.
72. Stainsby D, Jones H, Asher D, et al. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev* 2006;20(4):273-82.
73. Lassén E. Hemovigilance in Transfusion Medicine European Society for Haemapheresis and Haemotherapy. Umeå, 2006.
74. Andreu G, Morel P, Forestier F, et al. Hemovigilance network in France: organization and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. *Transfusion* 2002;42(10):1356-64.
75. www.haemovigilance.dk/publikationer.htm
76. Robillard P, Nawej KI, Jochem K. The Quebec hemovigilance system: description and results from the first two years. *Transfus Apher Sci* 2004;31(2):111-22.
77. Popovsky MA, Chaplin HC, Jr, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy. *Transfusion* 1992;32(6):589-92.
78. Popovsky MA. Transfusion and the lung: circulatory overload and acute lung injury. *Vox Sang* 2004;87 (Suppl 2):62-5.
79. Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD. Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34(5 Suppl):109-13.
80. Holness L, Knippen MA, Simmons L, Lachenbruch PA. Fatalities caused by TRALI. *Transfus Med Rev* 2004;18(3):184-8.
81. Flesland O. A comparison of complication rates based on published haemovigilance data. *Intensive Care Med* 2007;33 (Suppl 1):17-21.
82. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2004;126(1):139-52.
83. Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:179-86.
84. Dara SI, Rana R, Afessa B, et al. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med* 2005;33(11):2667-71.
85. Dzik W, Rao A. Why do physicians request fresh frozen plasma? *Transfusion* 2004;44(9):1393-4.
86. Hui CH, Williams I, Davis K. Clinical audit of the use of fresh-frozen plasma and platelets in a tertiary teaching hospital and the impact of a new transfusion request form. *Intern Med J* 2005;35(5):283-8.
87. Heim MU. Guidelines of the German Medical Association for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives--an introduction. Evidence-based recommendations for the risk-benefit analysis in hemotherapy. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2009;44(3):186-97; quiz 99.
88. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev* 2007;21(6):327-48.
89. Bilgin YM, Brand A. Transfusion-related immunomodulation: a second hit in an inflammatory cascade? *Vox Sang* 2008;95(4):261-71.
90. Shanwell A, Andersson TM, Rostgaard K, et al. Post-transfusion mortality among recipients of ABO-compatible but non-identical plasma. *Vox Sang* 2009;96(4):316-23.
91. http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/RecommendationsPage_____2600.aspx
92. http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/RecommendationsPage_____2809.aspx
93. Hellstern P, Muntean W, Schramm W, et al. Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thromb Res* 2002;107 (Suppl 1):53-7.
94. Gaarder C, Naess PA, Frischknecht Christensen E, et al. Scandinavian Guidelines--"The massively bleeding patient". *Scand J Surg* 2008;97(1):15-36.
95. Stigendal L HB-Å, Hellgeren M, Baghaei F. Hemostas och åtgärder vid stora blödningar Vårdprogram/PM: Sahlgrenska sjukhuset, 2005.
96. Sjalander A BE, Svensson PJ. Protrombinkomplexkoncentrat bra vid warfarinblödning. *Läkartidningen* 2009;106(37):2270-2.
97. Holland LL, Foster TM, Marlar RA, et al. Fresh frozen plasma is ineffective for correcting minimally elevated international normalized ratios. *Transfusion* 2005;45(7):1234-5.
98. Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, et al. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004;125(1):69-73.
99. Palmblad J, Johnsson H, Lagerkranser M, et al. Blood plasma as a drug. National evidence-based therapeutic guidelines are missing. *Läkartidningen* 2008;105(1-2):26-30.
100. Tynell E, Norda R, Shanwell A, et al. Long-term survival in transfusion recipients in Sweden, 1993. *Transfusion* 2001;41(2):251-5.
101. Tynell E, Norda R, Montgomery SM, et al. Diagnosis and procedure-specific survival among transfusion of recipients in 1993 and 2000, Örebro County, Sweden. *Vox Sang* 2005;88(3):181-8.
102. Norda R, Tynell E. Use of plasma: Clinical indications and types of plasma components in Sweden. *Transfus Clin Biol* 2007;14(6):560-3.
103. Cobain TJ, Vamvakas EC, Wells A, et al. A survey of the demographics of blood use. *Transfus Med* 2007;17(1):1-15.
104. Palo R, Capraro L, Hovilehto S, et al. Population-based audit of fresh-frozen plasma transfusion practices. *Transfusion* 2006;46(11):1921-5.
105. Yazer MH, Cortese-Hassett A, Triulzi DJ. Coagulation factor levels in plasma frozen within 24 hours of phlebotomy over 5 days of storage at 1 to 6 degrees C. *Transfusion* 2008;48(12):2525-30.
106. Sidhu RS, Le T, Brimhall B, et al. Study of coagulation factor activities in apheresed thawed fresh frozen plasma at 1-6 degrees C for five days. *J Clin Apher* 2006;21(4):224-6.

Användning av plasma inom anestesi och intensivvård

Fredrik Tornqvist, Jonas Åkeson, Ulf Schött

Låg evidens för klinisk plasmaanvändning – bättre studier och kontrollsystem behövs

Internationellt finns idag en utbredd och ökande plasmaanvändning som inte överensstämmer med accepterade kliniska riktlinjer (1). De flesta nationella kliniska indikationer för plasma har låg evidensgrad (2) och eftersom det finns få randomiserade kontrollerade studier (RCT) av klinisk användning av plasma, även inom anestesi och intensivvård (3,4), behövs nya RCT för att utvärdera nytta och risker med klinisk plasmatillförsel (4,5). Efter studien av Herbért, et al. (6) och de efterföljande ABC- och CRIT-studierna (7,8) används erythrocytkoncentrat (ERC) mer restriktivt inom anestesi och intensivvård. Vi borde kunna lyckas med plasma och trombocytkoncentrat (TRC) på liknande sätt.

Vid uppföljning av hur blodprodukter ordinerar och tillförs, så kallade audits, ser man ofta att kliniskt etablerade riktlinjer för behandling med blodprodukter inte följs (9). När audits introduceras i den kliniska vardagen sjunker plasmaanvändningen (9–11). Det finns ett stort behov av bättre utbildningsstrategier för ökad förståelse och iakttagande av riktlinjer för klinisk användning av blodprodukter, kanske i synnerhet av plasma (12).

I Sverige registreras beställning och utlämning av blodprodukter samt transfusionskomplikationer i det datoriserade registreringsystemet Blodövervakning i Sverige (BIS). I detta system registreras dock inte kliniska indikationer, riktlinjer eller triggernivåer för till exempel PK/INR och APTT vid plasmatransfusion, vilket görs i flera andra EU-länder. Troligen föreligger viss överanvändning av plasma även i Sverige med en årlig förbrukning i nivå med den i USA, motsvarande > 10 enheter per 1 000 invånare (13). Enbart Grekland och Tyskland har högre plasmaförbrukning, cirka 20 % högre. Enligt nationell europeisk statistik är det stora universitetssjukhus som har störst förbrukning av blodprodukter inklusive plasma och då huvudsakligen inom anestesi och intensivvård.

Denna artikel berör fördelar och risker med tillförsel av plasma till akut traumatiserade vuxna patienter, främst inom allmän anestesi och intensivvård. Plasmatillförsel inom thoraxkirurgisk, neurokirurgisk, obstetrisk, hematologisk/onkologisk eller pediatrik och neonatal anestesi och intensivvård tas inte upp här.

Internationella riktlinjer för klinisk användning

Gemensamma drag i nationella riktlinjeprogram från USA, Kanada, Storbritannien, Frankrike, Tyskland, Sydafrika och Australien/Nya Zeeland (14–20) är:

1. Plasma kan användas för reversering av koagulationsrubbning, antingen som profylax inför en situation

med potentiell blödningsrisk (till exempel ett större invasivt ingrepp) eller vid pågående blödning hos en patient med bekräftad eller misstänkt koagulopati.

2. Plasma rekommenderas inte som förstahandsmedel för volymsubstitution eller för att normalisera en koagulationsrubbning utan specifik klinisk blödningsrisk, till exempel onormala koagulationsprover utan blödning eller inför mindre invasiva ingrepp som central venkater eller pleuradrän. Med onormala koagulationsprover avses ofta mer än 50 % förlängning av PK/INR eller APTT, eller P-Fibrinogen < 1,0 g/L.
3. Specifika faktorkoncentrat bör användas framför plasma vid känd kongenital och förvärvad brist på koagulationsfaktor/er. Plasma används huvudsakligen när specifikt faktorkoncentrat saknas.
4. Plasma bör användas (i kombination med erythrocyt- och trombocytkoncentrat) vid omfattande blödning med konsumtionskoagulopati och generaliserad brist av koagulationsfaktorer.
5. Plasma bör undvikas vid reversering av antikoagulantia som blockerar syntes av K-vitaminberoende koagulationsfaktorer (till exempel warfarin). I första hand ges K-vitamin. Vid akut, livshotande blödning, till exempel intracerebralt, bör dessutom protrombinkomplexkoncentrat (PKK) ges. Endast vid fortsatt blödning eller utebliven effekt bör plasma ges. Australien har haft ett dåligt PKK och i Kanada och USA har inte PKK funnits tillgängliga förrän helt nyligen. Detta förklarar varför PKK-användning inte betonas i deras riktlinjer.

Plasma rekommenderas även för behandling vid heparinresistens i de amerikanska riktlinjerna (14).

De brittiska riktlinjerna (15) är mest kompletta och anger även disseminerad intravaskulär koagulation (DIC) med samtidig blödning, trombotisk trombocytopen purpura (TTP) samt leversjukdom som kliniska indikationer för tillförsel av plasma. Dessa riktlinjer är dessutom de enda nationella som även innehåller specifika rekommendationer för tillförsel till barn och neonatala patienter.

De tyska riktlinjerna (16) anger även hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) som indikation.

De franska (17) och kanadensiska (18) riktlinjerna överensstämmer relativt väl och påminner båda om de brittiska men är mindre kompletta vad gäller beskrivning av transfusionskomplikationer. Alla riktlinjerna tar även upp behovet av att i förväg informera patienten om risker med blodprodukter och inhämta samtycke, vilket inte är rutin i Sverige.

De australiska riktlinjerna (19) är utan tvivel de mest lättlästa.

Sydafrika är ett av de länder som har flest stora civila trauman. Deras riktlinjer (20) är mer liberala med plasma även för reversering av warfarin och förbehandling av hemofili och von Willebrand-faktorbrist, vilket sannolikt avspeglar brist

på specifika koagulationsfaktorkoncentrat. De anger också scoline apnoea (21) som en indikation – det vill säga att med plasma tillföra pseudo-kolinesteras till patienter med förlängt neuromuskulärt block efter succinylkolin (Celocurin), dessa kan ha en outredd brist på pseudokolinesteras. På patienter med känd brist är Celocurin kontraindicerat. Det finns även studier som visar på att hög dos cyklofosamid (22) kan ge en förvärvad pseudokolinesterasbrist.

I de europeiska riktlinjerna för behandling av blödning vid omfattande trauma (23) rekommenderas färskfrusen plasma (FFP). Vid massiv blödning eller blödning med samtidig koagulopati, definierat som PK eller APTT mer än 1,5 gånger normalvärdet. I riktlinjerna rekommenderas även trombocytivåer (TPK) över $50 \times 10^9/L$ – vid svår blödning. Vid massiv blödning eller traumatisk hjärnskada dock över $100 \times 10^9/L$. I denna sammanställning berör vi inte kliniska riktlinjer för tillförsel av TRC.

I aktuella riktlinjer från det internationella nätverket kring sepsis – Surviving Sepsis Campaign 2008 (24) – föreslås att FFP inte används vid koagulopati utan samtidig blödning eller inför invasiva ingrepp. Det poängteras att FFP vanligtvis misslyckas att korrigera milda PK-förlängningar hos icke blödande patienter och att det saknas kliniska studier som visar positiv effekt av FFP vid svåra koagulopatier, utan samtidig blödning, liksom på mortalitet/morbiditet hos kritiskt sjuka patienter. Det nämns dock att olika professionella organisationer rekommenderar FFP vid koagulopati med samtidig blödning eller förestående invasiva ingrepp. Samma indikationer för FFP finns i Världshälsoorganisationens (WHO) riktlinjedokument om blodtransfusioner (25).

Norska riktlinjer finns publicerade (26). I Norge har man använt SD-plasma (Solvent Detergent) sedan 1998. Ett flertal publikationer om minskade biverkningar finns publicerade. Även i Finland används SD-plasma sedan 2007. Inga publicerade riktlinjer finns från Finland, Danmark eller Island.

Skandinaviska riktlinjer för trauma och massiv blödning (27) utgår från de europeiska.

Svenska riktlinjer

Förslag till svenska riktlinjer finns nyligen publicerade i Läkartidningen (28) av Stockholms läns landstings Läkemedelsakkunniga (LÄKSAK). Från Socialstyrelsen finns inga riktlinjer för klinisk plasmaanvändning. I Läkemedelsverkets riktlinjer från 2003 (29) diskuteras såväl tillförsel av plasma som plasmaferes vid sepsis/DIC. Även Svenska Infektionsläkarföreningen har kliniska riktlinjer för behandling vid sepsis (30). Läkemedelsverket rekommenderar inte plasma för reversering av AVK (antivitamin-K, till exempel warfarin) (31). Internationellt beräknas upp till 30 % av all plasma, utanför operationsavdelningarna, användas för denna indikation (32). Det finns inga data från Sverige.

Vid intracerebral blödning ska inte plasma användas utan PKK eller aktiverat faktor VII-koncentrat utöver K-vitamin. PKK och faktor VII-koncentrat minskar morbiditet och mortalitet vid intracerebral blödning och kan ges under 10–15 minuter, vilket ska jämföras med en till två timmar för provtagning, blodgruppering/bastest och upptining vid tillförsel av FFP (31,33) – därutöver undviker man, en för

många äldre och kroniskt sjuka patienter, påfrestande och potentiellt ogynnsam belastning på cirkulationen vid massiv volymtillförsel.

Riktlinjer följs inte

Flera studier (34–37) har visat att vedertagna kliniska riktlinjer för tillförsel av blodprodukter ibland inte följs. Rieux, et al. (34) skickade olika testfall till läkare (efter specialitet) och fann bristande kunskaper om indikationer för plasma, ERC och TRC och betonade vikten av ökad kunskap och adekvata träningsprogram för säkrare och mer adekvat användning av blodprodukter.

I en annan fransk studie (35) analyserades retrospektivt kliniska indikationer för 144 FFP-transfusioner som gavs till 89 patienter. Nästan en tredjedel av transfusionerna följde inte etablerade kliniska riktlinjer och av dessa hade närmare tre fjärdedelar transfunderats till intensivvårdspatienter.

En kanadensisk retrospektiv intensivvårdsstudie av ett års FFP-tillförsel (36) har påvisat dålig följsamhet till lokala riktlinjer för klinisk användning av FFP. Knappt en tredjedel av ordinationerna följde riktlinjerna, och nästan varannan bedömdes vara direkt olämplig.

I en enkätstudie från samtliga neurokirurgiska kliniker i Storbritannien (37) efterfrågades hur man reverserade koagulationseffekten av pågående warfarinbehandling vid samtidig intracerebral blödning. Fem olika kliniska indikationer för warfarin angavs: mekanisk hjärtklaffprotes, djup ventrombros, lungembolisering, kroniskt förmaksflimmer eller paroxysmalt förmaksflimmer. För patienter med mekanisk hjärtklaff svarade omkring 60 % av klinikerna att de skulle farmakologiskt reversera ett PK/INR $\geq 1,5$, medan motsvarande andel var omkring 90 % för övriga angivna kliniska indikationer. För reversering av warfarin rapporterade närmare hälften av klinikerna att de skulle använda någon form av PCC, knappt en femtedel PKK plus vitamin K (i enlighet med gällande nationella riktlinjer) och knappt en tiondel reaktivt faktor VII-koncentrat. Mest anmärkningsvärt var att närmare tre fjärdedelar av klinikerna angav att de skulle ha tillfört FFP, antingen ensamt eller i kombination med PKK, vitamin K eller FVIIa-koncentrat. Inga kliniker som förordade FFP hade lokala protokoll.

Nationell uppföljning

National Health Service (NHS) i Storbritannien har ett välutvecklat datoriserat system för fortlöpande nationell kontroll, uppföljning och återkoppling av transfusionskedjan på varje sjukhus (15). Nätbaserade nationella och lokala riktlinjer via NHS-länkar finns för transfusionskommittéer och -audits. Information om signering vid transfusion, laboratorieprover tagna före/efter transfusion samt triggernivåer inhämtas rutinmässigt i samband med blodbeställning.

Kliniskt relevanta nivåer för koagulationspåverkan

Med onormala koagulationsvärden avses i internationella och nationella riktlinjer oftast en förlängning av PK/INR eller APTT med över 1,5 gånger normalvärdet eller ett fibri-

nogenvärde under 1,0 g/L. Det vetenskapliga underlaget är dock svagt för när plasma ska tillföras med utgångspunkt från graden av förlängning av PK/INR eller APTT. Oftast räcker det att korrigera PK/INR till < 1,5 (32). I en uppmärksam tysk fallbeskrivning (38) gavs 30 enheter plasma för att försöka pressa PK/INR till 1,0, trots att nivån 1,3 nåddes redan efter tre enheter. Evidensen för FFP vid INR < 1,7 (39,40) är svag. Många patienter som behandlas med plasma har en koncentration av enskilda koagulationsfaktorer som ligger över den kritiska gränsen för respektive faktor trots patologiska laboratorietest. Den kritiska gränsen har för flertalet koagulationsfaktorer angivits till 30–50 % (41). Detta antyder att en del patienter troligen överbehandlas, medan andra som verkligen har en kritiskt låg halt av koagulationsfaktorer, underbehandlas – eftersom det visat sig snarare krävas 20–30 än 10–15 mL plasma per kg kroppsvikt för att reversera vanligt förekommande koagulationsdefekter (42). Ökad plasmatillförsel innebär dock samtidigt ökad risk för TACO (Transfusion Associated Circulatory Overload) (43). Det behövs riktade RCT för att definiera målvärden och triggernivåer för tillförsel av blodprodukter och koagulationsfaktorer utifrån olika koagulationsanalyser, kliniska förutsättningar inklusive pågående blödning och/eller förväntad blödningsrisk i samband med förestående invasiva ingrepp.

Profylax med plasma?

Flertalet riktlinjer berör profylax med plasma men riktlinjerna baseras inte på högkvalitativa RCT, i synnerhet inte vid omfattande blödning. Senare års talrika rapporter från krigssjukvård i Afghanistan och Irak verkar stödja ökad tidig användning av plasma i förhållandet 1:1 relativt ERC och i detta sammanhang har användning av färskt helblod uppmärksamats som bättre. Även klinisk användning av så kallat transfusionspaket vid omfattande trauma med blödningsproblematik, rutinmässigt introducerade bland annat på Rigshospitalet i Köpenhamn (44), har uppmärksamats. Sannolikt kan den rapporterade lägre mortaliteten vid stora trauman sedan rutinerna ändrades, härledas såväl till ökad användning av plasma som av TRC, i det senare fallet uppskattningsvis 30 % högre än tidigare.

Gajic, et al. (45) har vid genomgång av litteratur inom området, nyligen funnit att rutinmässigt använda koagulationsprover korrelerar dåligt med klinisk blödningsproblematik hos kritiskt sjuka intensivvårdspatienter. Tillförsel av plasma hade begränsad koagulationsförbättrande effekt och var korrelerad till ökad mortalitet hos kritiskt sjuka patienter, i synnerhet med lungödem och ARDS, men å andra sidan torde främst svårare sjuka eller skadade patienter, med från början sämre prognos, tillföras större mängder plasma under anestes- och intensivvårdslöppet. Mindre invasiva ingrepp kan av erfaren personal utföras säkert även utan plasmatillförsel vid lindriga koagulationsrubbingar (1–4, 46). Det finns inget vetenskapligt underlag för att tillförsel av plasma minskar risken för blödning i dessa situationer.

Vid perkutan trakeostomi utan bronkoskopi på 190 intensivvårdspatienter, varav 11 (6 %) med $TPK \leq 60 \times 10^9/L$, 7 (4 %) med $PK/INR \geq 1,5$ och 14 (7 %) under fulldosheparinisering, noterades ingen blödning vid förhöjt PK/INR,

en mindre blödning vid sänkt TPK och två blödningar under fullheparinisering (47). En amerikansk studie från början av 1990-talet (48) fann ingen ökad blödningsstendens vid över 600 konsekutivt genomförda torako- eller paracenteser på patienter med $TPK 50-99 \times 10^9/L$ och PK/INR eller APTT förlängda upp till två gånger medianvärdet inom normalområdet. Patienter med kreatininvärden över 530 $\mu\text{mol/L}$ sjönk dock mer i hemoglobin. Vid samma förlängning av PK/INR eller APTT kan centrala venkatetrar läggas in utan ökad risk för blödning även vid $TPK < 50 \times 10^9/L$ (49–51).

Mer plasma vid massiva/kritiska blödningar

Under de amerikanska militära operationerna i Afghanistan och Irak uppmärksammades högre överlevnad hos patienter med massiv blödning som tidigt fick höga doser plasma. Efter flera studier rekommenderar US Army nu att patienter med massiv blödning ges ERC/plasma i proportionen 1/1 (52). Även en civil amerikansk studie har nyligen visat sänkt mortalitet även vid tidig behandling med ERC/plasma i proportionen 1,5/1 i samband med omfattande blödning (53).

Det är stor skillnad på militära och civila trauma och ingalunda självklart att samma riktlinjer bör gälla. Därför har flera forskargrupper valt att retrospektivt utvärdera användningen av plasma vid sina egna intensivvårdsenheter. Även ett antal av dessa studier (53–59) har påvisat signifikant lägre mortalitet hos patienter med massiv blödning som fått mer plasma, andra inte (60). Det är svårt att retrospektivt rekonstruera kliniska förlopp och överväganden liksom att kunna studera och jämföra enhetliga patientgrupper. Enstaka studier har istället rapporterat samband mellan plasmatillförsel och multipel organsvikt respektive infektioner (61). Skillnaden i resultat kan bestå i att militärtrauman huvudsakligen omfattar unga, friska personer av huvudsakligen manligt kön, medan civila trauman omfattar fler äldre med sjukdomar och såväl kvinnor som män. Även eventuell samtidigt föreliggande skallskada påverkar mortaliteten, ofta mer än typen av blodersättning, och sannolikt skiljer militära och civila trauma sig åt även i detta avseende.

US Army hävdar också att det vid trauma med omfattande blödning är viktigt att tidigt påbörja transfusion av så kallade trauma kit omfattande fem enheter ERC, fem enheter plasma och en enhet TRC utan att invänta svar på koagulationsprover (62). Principen har introducerats på Rigshospitalet i Köpenhamn (44) vid omfattande trauma och ytterligare byggts ut med fortlöpande individualiserad dosering av blodkomponenter + faktorkoncentrat i det fortsatta kliniska förloppet med ledning av tromboelastografi (TEG) (63).

I US Army finns en tradition med helblodstransfusioner sedan nordamerikanska inbördeskriget. Studier från Irak visar att mycket svårt skadade patienter haft en förbättrad överlevnad vid i synnerhet tillförsel av färskt helblod (lagringstid < 2 dygn efter tappning) (64). Principen rekommenderas dock inte i civil sjukvård, främst eftersom etablerade rutiner för blodgivning då påtagligt skulle fördröjas på grund av krav på nya och mer komplicerade rutiner för blodtestning.

Plasma vid DIC

Nyttan av behandling med färskfrusen plasma (FFP) har inte bevisats i randomiserade kontrollerade studier vid sepsis/DIC, men förefaller att vara rationell hos blödande patienter eller där det föreligger risk för blödning. Om FFP inte kan ges på grund av hypervolemi kan PKK övervägas. Om fibrinogen är < 1 g/L trots FFP-transfusion kan fibrinogenkoncentrat ges (65). PKK skall ges med stor försiktighet till patienter med DIC, speciellt med sviktande lever, på grund av ökad risk för DIC-accentuering/inducering och tromboskomplikationer (30,65). Plasma rekommenderas oftare som enda terapi i dessa situationer.

Plasma används troligen också för att optimera låga nivåer av antitrombin, protein C och protein S inom intensivvården, men det finns inga välkontrollerade RCT inom detta område.

En annan plasmfaktor som fått ökande intresse i DIC/sepsislitteratur är ADAMTS13, det metalloprotein som bryter ner högmolekylära vWF-molekyler. Brist på ADAMTS13, hereditär eller kongenital, är orsak till mikrotrombotiseringen vid TTP och som behandlas med plasmaferes. Låga nivåer av ADAMTS13 korrelerar till ökad multipel organsvikt vid sepsis (66,67). Optimering av låga ADAMTS13 vid sepsis/DIC eller annan orsak till DIC är inte studerad.

Ett flertal komplementbrister, förvärvade och kongenitala, finns beskrivna bland annat vid atypisk HUS (se nedan) som kan bli bättre av tillförsel med plasma/PE. Andra kan förvärras via förstärkt aktivering av terminalt komplement komplex (TCC).

Hereditärt angioödem

C1-esteras-inhibitor reglerar komplementsystemet, interna koagulationssystemet, kininsystemet och fibrinolysen. C1-esteras-inhibitor koncentrat används vid behandling av angio-neurotiskt ödem, både vid akuta attacker och för långtidsprofylax. För närvarande finns ingen botande behandling för hereditärt angioödem. Eftersom HAE kan förväxlas med allergiska reaktioner är det mycket viktigt med en korrekt diagnos för att undvika felbehandling. Även förvärvade tillstånd finns och ACE-hämmare är kända att av och till utlösa detta syndrom. Vid svullnad i luftvägarna kan det bli nödvändigt att intubera patienten och patienten vårdas då oftast i flera dygn på IVA. Färskfrusen plasma är en annan möjlighet att häva en HAE-attack (68). Plasman innehåller C1-INH och finns på alla sjukhus. På marknaden finns för närvarande två godkända läkemedel, dels plasmabaserade Berinert, dels Firazyr.

Plasmaferes

Vid terapeutisk PE substitueras omkring en och en halv plasmavolym med FFP och albumin. Förhållandet FFP/albumin bör individualiseras efter patientens koagulationsförmåga. I intensivvårdssammanhang används därför i allmänhet mer, och ibland rentav enbart, plasma. Ju mer plasma som ges, desto fler biverkningar riskeras. Socialstyrelsen inhämtar och registrerar uppgifter om kliniska indikationer för terapeutisk PE, antal behandlade patienter samt eventuella biverkningar. Det finns en rad olika tekniker med olika filter för PE. Kliniska indikationer för PE är bland annat Guillain-Barrés syndrom, myastenia gravis, Wegeners gra-

nulomatos samt mikroangiopatisk trombocytopeni (TTP, HUS och HELLP) och olika former av antifosfolipidsyndrom (69). För vissa kliniska indikationer är det vetenskapliga underlaget svagt (70) och det är alltså oklart om behandlingen är till nytta på längre sikt. Vid TTP har PE med FFP visat sig vara mest effektivt och väl korrelerat till lägre mortalitet. För klassisk (typisk) HUS är stödterapi och dialys mest effektivt, medan PE föreslagits vid atypisk HUS. Patienter behandlade med PE blir i allmänhet aktuella för intensivvård först vid kliniskt behov av avancerad respiratorisk och cirkulatorisk övervakning och behandling.

Även vid sepsis är PE kontroversiellt (71), även om tidig elimination av endotoxiner teoretiskt sett skulle kunna innebära minskad risk för acceleration av förloppet (72,73). Genom PE skulle man i teorin även kunna minska förekomsten i blodet av cytokiner, trombogena högmolekylära vWF, antikroppar, plasminogen activator inhibitor (PAI), komplementnedbrytningsprodukter och koagulationshämmare.

Dialys

Inom intensivvården utförs dialys oftast kontinuerligt och i allmänhet som kontinuerlig venovenös hemodialys (CVVHD), kontinuerlig venovenös hemofiltration (CVVHF) eller en kombination av dessa. Vid koagulopati används sällan heparin och någon gång citrat för antikoagulation. Antikoagulation med heparin är vid dessa tillstånd förenat med ökad blödningsrisk och förutsätter monitorering av APTT. Heparin kan också framkalla trombocytopeni, så kallad heparin-inducerad trombocytopeni (HIT), då PKK, som innehåller heparin, är kontraindicerat. Tillförsel av FFP har beskrivits kunna motverka koagulering i filter genom optimering av låga antitrombinvärden (74). Effekt av plasma har rapporterats även vid så kallad heparinresistens, som delvis kan bero på låga antitrombinvärden (75) och rapporterats svara väl på antitrombin III, som rekommenderats i första hand (76).

Leversvikt

Vid leversvikt kan koagulationsförmågan vara nedsatt till följd av såväl minskad syntes av koagulationsfaktorer och dysfunktionella koagulationsfaktorer, minskat trombocytantal, dysfunktionella trombocyter, dysfibrinogenemi och abnorm fibrinolys som portal hypertension, hypotermi och njursvikt. Därutöver kan sepsis föreligga. Förlängning av PK/INR eller APTT korrelerar inte alltid till klinisk blödningsstendens hos dessa patienter men är tillsammans med framför allt bilirubin- och albuminnivåerna prognostiska markörer för graden av leversvikt (77,78).

Inför leverbiopsi är sannolikt trombocytopeni, nedsatt trombocytfunktion och hyperfibrinolys mer relevanta än förlängt PK/INR för att värdera klinisk blödningsrisk – i samband med ingreppet. Klinisk anamnes på slemhinneblödning, främst talande för nedsatt primär hemostas, eller blåmärken, framför allt indikerande nedsatt plasmakoagulation, korrelerar bättre till ökad blödningsrisk inför ett invasivt ingrepp. En färsk amerikansk retrospektiv studie (79) har rapporterat större blödningsstendens vid PK-INR > 1,5 än i intervallet 1,3–1,5, men en systematisk review på 25 studier fann inget sådant samband. Det är inte heller bevisat

att transvenösa leverbiopsier är säkrare än perkutana, eller att varken förbehandling med desmopressin oavsett njurfunktion eller hemostatiska/expanderande pluggar i stickkanalen minskar risken för blödningskomplikationer (79).

Ramsey diskuterar underlag avseende olika kliniska riktlinjer för FFP vid leversvikt (80). Han betonar att vitamin K alltid skall provas för att se om detta ger någon effekt på förhöjda PK/INR. De flesta riktlinjer anger en gräns för aktiv behandling med FFP vid mer än 50 % förlängning av PK/INR, men evidensgraden är svag. Dessutom är korrektion av INR inte anpassad till leversvikt utan till warfarinmonitorering. Nivån PK/INR > 2 har angivits som indikation för tillförsel av FFP vid leverkirurgi (81) men behandlingen är inte adekvat vetenskapligt utvärderad (82,83). Vid levertransplantation ersätts blödning med lika delar ERC och FFP. Orsaken till leversvikten kan ha betydelse för graden av koagulopati, där patienter med levercirros ofta har mer uttalade blödningsproblem än de med metabola orsaker till sin leversvikt. Även vid svår leversvikt kan PE med FFP genom normalisering av koagulopatin minska risken för blödningskomplikationer. Bakomliggande grundsjukdom och risken för encefalopati påverkas däremot inte.

Referenser

1. Stanworth, Wallis JP, Dzik S. Is fresh frozen plasma over transfused in the United States? *Transfusion* 2004;44:1674–5.
2. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Appraisal of the evidence for the clinical use of FFP and plasma fractions. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:67–82.
3. Dara SI, Rana R, Afessa B, et al. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med* 2005;33:2667–71.
4. Verghese SG. Elective fresh frozen plasma in the critically ill: what is the evidence? *Crit Care Resusc* 2008;10:264–8.
5. Stanworth SJ, Hyde CJ, Murphy MF. Evidence for indications of fresh frozen plasma. *Transfus Clin Biol* 2007;14:551–6.
6. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409–17.
7. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. ABC (Anemia and Blood Transfusion in Critical Care) Investigators Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288:1499–507.
8. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill-current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004;32:39–52.
9. Tinmouth A, Macdougall L, Fergusson D, et al. Reducing the amount of blood transfused: a systematic review of behavioral interventions to change physicians' transfusion practices. *Arch Intern Med* 2005;845–52.
10. Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:179–86.
11. Hui CH, Williams I, Davis K. Clinical audit of the use of fresh frozen plasma and platelets in a tertiary teaching hospital and the impact of a new transfusion request form. *Intern Med J* 2005;35:283–8.
12. Schofield W, et al. Appropriateness of platelet, fresh frozen plasma and cryoprecipitate transfusion in New South Wales public hospitals. *MJA* 2003;178:117–21.
13. Palo R, Capraro L, Hovilehto S, et al. Population-based audit of fresh-frozen plasma transfusion practices. *Transfusion* 2006;46:1921–5.
14. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006;105:198–208.
15. McClelland DBL (Ed.). *Handbook of Transfusion Medicine*. United Kingdom Blood Services. 4th Ed. 2009:1–82. <http://www.transfusionguidelines.org.uk>
16. Cross-sectional guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives (4th revised edition). Executive Committee of the German Medical Association (Bundesärztekammer). 2009:1–211. <http://www.baek.de/downloads/LeitCrossBloodComponents4ed.pdf>

17. Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produits de Santé. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/f21a8be3650653cabb6391cf7845226f.pdf
18. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children, Canadian Members of the Expert Working Group. *Can Med Assoc J* 1997;156:1–24.
19. National Health and Medical Research Council (NHMRC)/Australian Society of Blood Transfusion. http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/cp80.pdf
20. South African guidelines on transfusion. <http://www.doh.gov.za/docs/factsheets/guidelines/bp3/part5.pdf>
21. Mets B, Woolf BH. Is there a use for stabilised human serum in the treatment of scolone apnoea? A case report. *South Afr Med J* 1990;77:311–2.
22. Koseoglu V, Chiang J, Chan KW. Acquired pseudocholinesterase deficiency after high-dose cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1367–8.
23. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Critical Care* 2007;11:R17. Erratum in: *Crit Care* 2007;24:414.
24. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296–327.
25. WHO guidelines http://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Handbook_EN.pdf
26. Hervig T, Flesland O, Svenningsen V, et al. Guidelines for transfusion in Norway. *Transfus Apher Sci* 2004;31:181–4.
27. Gaarder C, Naess PA, Frischknecht Christensen E, et al. Scandinavian Guidelines – “The massively bleeding patient”. *Scand J Surg* 2008;97:15–36.
28. Palmblad J, Johnsson H, Lagerkranser M, et al. Blodplasma som läkemedel – använder vi plasma på rätt sätt? *Läkartidningen* 2008;1:26–30.
29. Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation 2003. Behandling av svår sepsis och septisk chock. www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/sepsis.pdf
30. Vårdprogram Svår sepsis och septisk chock – tidig identifiering och initial handläggning. Svenska Infektionsläkarföreningen 2008. www.infektion.net/klinik/Sepsis/Vardprogram
31. Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation 2006. Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K (AVK)-läkemedel. www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/avk.pdf
32. Dzik W, Rao A. Why do physicians request fresh frozen plasma? *Transfusion* 2004;44:1393–4.
33. Själander A, Berntorp E, Svensson PJ. Prothrombin complex concentrate good in warfarin induced hemorrhage. Quick reversal-plasma should be avoided. *Läkartidningen* 2009;106:2278–80.
34. Rieux C, Bastuji-Garin S, Vicariot M, et al. Groupe Receveurs de la Société Française de Transfusion Sanguine. Are the indications and choice of labile blood products adapted? National survey on prescriber's knowledge. *Presse Med* 2003;13:1352–8.
35. Belocil H, Brosseau M, Benhamou D. Transfusion of fresh frozen plasma (FFP): audit of prescriptions. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;20:686–92.
36. Lauzier F, Cook D, Griffith L, et al. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007;35:1655–9.
37. Appelboam R, Thomas EO. The headache over warfarin in British neurosurgical intensive care units: a national survey of current practice. *Intensive Care Med* 2007;33:1946–53.
38. Hellstern P, Haubelt H. Indications for plasma in massive transfusion. *Thromb Res* 2002;107:19–22.
39. 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.
40. Holland LL, Foster TM, Marlar RA, et al. Fresh frozen plasma is ineffective for correcting minimally elevated international normalized ratios. *Transfusion* 2005;45:1234–5.
41. Nilsson L, et al. Shelf-life of bank blood and stored plasma with special reference to coagulation factors. *Transfusion* 1983;23:377–81.
42. Chowdhury, Saayman AG, Paulus U, et al. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004;125:69–73.
43. Renaudier P, Rebibo D, Waller C, et al. Pulmonary complications of transfusion (TACO-TRALI). *Transfus Clin Biol* 2009;16:218–32.
44. Johansson PI, Hansen MB, Sørensen H. Transfusion practice in massively bleeding patients: time for a change? *Vox Sang* 2005; 89:92–6.
45. 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 (Suppl 5):170–3.

46. Segal JB, Dzik WH. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005;45:1413–25.
47. Al Dawood A, Haddad S, Arabi Y, et al. The safety of percutaneous tracheostomy in patients with coagulopathy or thrombocytopenia. *Middle East J Anesthesiol* 2007;19:37–49.
48. McVay PA, Toy PT. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 1991;31:164–71.
49. Fisher NC, Mutimer DJ. Central venous cannulation in patients with liver disease and coagulopathy – a prospective audit. *Intensive Care Med* 1999;25:481–5.
50. Doerfler ME, Kaufman B, Goldenberg AS. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *Chest* 1996;110:185–8.
51. Mumtaz H, Williams V, Hauer-Jensen M, et al. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *Am J Surg* 2001;180:503–5.
52. Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL, et al. Postinjury Life Threatening Coagulopathy: Is 1:1 Fresh frozen plasma: packed red blood cells the answer? *J Trauma* 2008;65:261–71.
53. Sperry JL, Ochoa JB, Gunn SR, et al. Inflammation the Host Response to Injury Investigators. An FFP: PRBC transfusion ratio \geq 1:1.5 is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. *J Trauma* 2008;65:986–93.
54. Ketchum L, Hess JR, Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate and platelet transfusion in trauma. *J Trauma* 2006;60:51–8.
55. Teixeira PG, Inaba K, Shulman I, et al. Impact of plasma transfusion in massively transfused trauma patients. *J Trauma* 2009;66:693–7.
56. Duchesne JC, Islam TM, Stuke L, et al. Hemostatic resuscitation during surgery improves survival in patients with traumatic-induced coagulopathy. *J Trauma* 2009;67:33–7.
57. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma* 2009;66:1616–24.
58. Duchesne JC, Hunt JP, Wahl G, et al. Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center: were we wrong for the last 60 years? *J Trauma* 2008;65:272–6.
59. Zink KA, Sambasivan CN, Holcomb JB, et al. A high ratio of plasma and platelets to packed red blood cells in the first 6 hours of massive transfusion improves outcomes in a large multicenter study. *Am J Surg* 2009;197:565–70.
60. Scalea TM, Bochicchio KM, Lumpkins K, et al. Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcome in critically injured trauma patients. *Ann Surg* 2008;248:578–84.
61. Fres Khan H, Belsher J, Yilmaz M, et al. Frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* 2007;131:1308–14.
62. Cotton BA, Gunter OL, Isbell J, et al. Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma* 2008;64:1177–82.
63. Johansson PI, Stensballe J. Effect of Haemostatic Control Resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sang* 2009;96:111–8.
64. Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, et al.; 31st CSH Research Working Group. Fresh whole blood transfusions in coalition military, foreign national, and enemy combatant patients during Operation Iraqi Freedom at a U.S. combat support hospital. *World J Surg* 2008;32:2–6.
65. Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009;145:24–33.
66. Martin K, Borgel D, Lerolle N, et al. Decreased ADAMTS-13 (A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type I repeats) is associated with a poor prognosis in sepsis-induced organ failure. *Crit Care Med* 2007;35:2375–82.
67. Hyun J, Kim HK, Kim JE, et al. Correlation between plasma activity of ADAMTS-13 and coagulopathy, and prognosis in disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 2009;124:75–9.
68. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, et al. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:383–8.
69. Bortolati M, Marson P, Fabris F, et al. Recovery from catastrophic antiphospholipid syndrome by a plasma exchange procedure: report of four cases and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2009;8:297–301.
70. Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, et al. Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD003595.
71. Reeves JH, Butt WW, Shann F, et al. Continuous plasmafiltration in sepsis syndrome. Plasmafiltration in Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1999;27:2096–104.
72. Stegmayr BG, Banga R, Berggren L, et al. Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med* 2003;31:1730–6.
73. Busund R, Koukline V, Utrobin U, et al. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002;28:1434.
74. Maurin N. Heparin resistance and antithrombin deficiency. *Med Klin* 2009;15:441–9.
75. Heller EL, Paul L. Anticoagulation management in a patient with an acquired antithrombin III deficiency. *J Extra Corpor Technol* 2001;33:245–8.
76. Spiess BD. Treating heparin resistance with antithrombin or fresh frozen plasma. *Ann Thorac Surg* 2008;85:2153–60.
77. Ng VL. Liver disease, coagulation testing, and hemostasis. *Clin Lab Med* 2009;29:265–82.
78. Thachil J. Relevance of clotting tests in liver disease. *Postgrad med J* 2008;84:177–18.
79. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017–44.
80. Ramsey G. Treating coagulopathy in liver disease with plasma transfusions or recombinant factor VIIa: an evidence-based review. *Best Practice & Research Clin Haematol* 2006;19:113–26.
81. Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, et al. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1391–4.
82. Abdel-Wahab OH, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006;46:1279–85.
83. Martin RC 2nd, Jarnagin WR, Fong Y, et al. The use of fresh frozen plasma after major hepatic resection for colorectal metastasis: is there a standard for transfusion? *J Am Coll Surg* 2003;196:402–9.

Allmänna koagulationssynpunkter på plasma samt plasmas plats vid koagulationsrubbningar hos särskilda patientgrupper

Erik Berntorp

Patientgrupper

Rubbningar inom plasmakoagulationen medförande blödningsproblem är mycket vanliga och kan ses vid en rad olika medicinska och kirurgiska tillstånd. Principiellt har rubbningarna två olika typer av genes nämligen kongenitala, genetiskt betingade eller förvärvade.

De ärftliga rubbningarna beror vanligen på en enda gen-defekt och uppträder fenotypiskt som brist på eller avsaknad av en koagulationsfaktor. Exempel på detta är hemofili A (brist på faktor VIII) och hemofili B (brist på faktor IX). Dessa båda åkommor är könsbundet nedärvda, drabbar vanligen endast män, och har en prevalens på cirka 1/5 000 män (1). Vid de svårare formerna, utgörande cirka 35 % av fallen, kan mycket allvarliga blödningsrubbningar uppträda. Vanligast är ledblödningar men hjärnblödningar och blödningsrubbningar från inre organ kan uppträda vid obetydliga trauma eller till synes spontant. Von Willebrands sjukdom anses vara den vanligaste blödningsrubbningen. Den drabbar såväl kvinnor som män och har i vissa studier angivits ha en prevalens så hög som 1 % eller högre (2). Von Willebrands sjukdom orsakas av brist på eller avsaknad av von Willebrandfaktorn. Vid vissa former beror sjukdomen på förändrad struktur av faktorn och därmed bristande funktion. Von Willebrandfaktorn är också bärarprotein av faktor VIII vilket innebär att svårare former av von Willebrands sjukdom även har brist på faktor VIII. Ibland kan denna brist vara så svår att patienterna får hemofililikt blödningsrubbningar. I sina svårare former är von Willebrands sjukdom mycket ovanlig och har en prevalens på endast cirka 0,5–4 per miljon. En rad andra ärftliga åkommor finns, s.k. rare bleeding disorders där brist på endera faktor (F) I (fibrinogen), II (protrombin), FV, FV + FVIII, FVII, FX, FXI, FXIII föreligger och där det råder en stor variation i klinisk blödningsbenägenhet (3). De representerar 3–5 % av alla ärftliga koagulationsbrister och har en prevalens i befolkningen varierande från 1 på 500 000 till 1 på miljonen, med de högre siffrorna i länder där kusingifte föreligger.

I Sverige finns i runda tal 1 000 patienter med hemofili, varav 350 med svår form. Antalet fall med svårare former av von Willebrands sjukdom är cirka 40 (4). De mera sällsynta formerna av koagulationsfaktorbrister är mycket ovanliga i vårt land i jämförelse med hemofili och von Willebrands sjukdom.

Förvärvade koagulationsrubbningar är i allmänhet sekundära till andra sjukdomar såsom sepsis, graviditetskomplikationer, trauma, tillstånd som krävt kirurgiska ingrepp etc. I intensivvårdssammanhang är rubbningarna ofta orsakade av stort transfusionsbehov då man ser utspädning och konsumtion av koagulationsfaktorer. En annan vanlig orsak till förvärvad koagulationsrubbning är behandling med lä-

kemedel där warfarin utgör en framträdande riskfaktor för allvarlig blödning till följd av koagulationspåverkan (5). En annan fruktad koagulationsrubbning är förvärvad hemofili som orsakas av antikropps bildning mot en koagulationsfaktor, vanligen faktor VIII (6). Denna åkomma är mycket ovanlig och i vårt land diagnostiseras en handfull fall årligen.

Plasmas roll för behandling av koagulationsrubbningar Kongenitala brister

Specifika koagulationsfaktorbrister i behov av substitution ska alltid åtgärdas med specifika koagulationsfaktorkoncentrat om sådana finns tillgängliga. Det finns flera skäl till detta.

- I allmänhet behöver i storleksordningen 30 IE koagulationsfaktor per kg kroppsvikt tillföras under kort tid (minuter) för att erhålla hemostatisk nivå av faktorn och snabbt stoppa blödningen. Detta är inte möjligt att uppnå med plasma på grund av alltför stor volymsbelastning. 30 IE/kg till en 70 kg-patient motsvarar drygt 2 000 mL plasma.
- Dagens koagulationsfaktorkoncentrat är alla effektivt renade med virusavdödande/renande metoder såsom värme, solvent-detergent, nanofiltrering. De vanligaste koncentraterna är dessutom framställda med rekombinant DNA-teknik vilket ytterligare säkrar frånvaro av risk för blodburen smitta. Blodbanksplasma har inte behandlats med virusavdödande metoder.
- Innehållet av koagulationsfaktorer i enskilda donationer kan variera kraftigt eftersom det normala spridningsintervallet för koagulationsfaktorer är stort. Man vet alltså inte riktigt vad man ger för mängd faktor.
- Vissa koagulationsfaktorer är labila och avseende faktor VIII måste färskfrusen plasma ges för att säkra innehållet i given produkt (15). Att tina plasma tar dessutom tid.

I vissa lägen kan det vara aktuellt att i första hand ge plasma som källa för tillförd faktor: vid oklar diagnos hos en blödande patient, exempelvis nyfött barn, där man har stark misstanke om ärftlig brist på specifik koagulationsfaktor samt i de fall där tillgång till specifikt koncentrat inte finns. I vårt land saknas koncentrat för brist på faktorerna II, V, X, XI och oftast är man då hänvisad till plasma. Till FII och X kan substitution med protrombinkomplexkoncentrat ges men det utgör då ingen specifik behandling i strikt mening.

Förvärvade brister

Blödande patienter inom intensivvården har ofta mycket komplexa orsaker till sin koagulationsrubbning och tillförsel av plasma utgör här bassubstitution (7). Plasma tillför såväl

koagulationsfaktorer som hämmare (antitrombin, protein C, protein S). Specifik koagulationsfaktorbehandling kan bli aktuell, exempelvis om PK (INR) är kraftigt förlängt då K-vitaminberoende koagulationsfaktorer bör tillföras med protrombinkomplexkoncentrat. Vid låga fibrinogenvärden ges fibrinogenkoncentrat. Såsom beskrivits vid kongenitala brister kan plasma ensamt inte korrigera svårare brister på koagulationsfaktorer och det är därför logiskt att ge specifik behandling även vid förvärvad brist. Nyttan av behandling med koagulationsfaktorer vid denna typ av situationer är inte fastställd och är svårstuderad, men om en patient blöder finns en teoretisk grund för att substituera de svåraste bristerna. Detta kan i vissa fall gälla såväl prokoagulant faktorer som hämmare (se vårdprogram [7]). Tillförsel av andra faktorer än vad som nämnts ovan (protrombinkomplexkoncentrat, fibrinogen) kan förekomma i undantagsfall. Det kan då röra sig om koncentrat av faktor XIII, faktor VIII och von Willebrandfaktor. En speciell situation gäller för rekombinant aktiverat faktor VII. Denna produkt togs ursprungligen fram för att behandla blödarsjuka som komplicerats av uppkomst av neutraliserande antikroppar mot faktor VIII eller IX. Senare har uppmuntrande resultat setts bland annat på svårt blödande patienter i andra sammanhang, exempelvis trauma (8–9). Riktlinjer för användning av rekombinant FVIIa har tagits fram och i nuläget anger dessa att produkten ska ges först när andra åtgärder är uttömda (7).

Koagulationsfaktorbrist till följd av läkemedelsbehandling utgör led i behandling med warfarin. Blödningskomplikationer till följd av warfarinbehandling är mycket vanliga och hjärnblödning har angetts vara cirka tio gånger vanli-

gare än i bakgrundspopulationen (10). Reversering av warfarineffekten är effektiv om man tillför koagulationsfaktor-koncentrat (protrombinkomplexkoncentrat) och vida överlägset plasmatillförsel (11–12). Principen för reversering framgår av Figur 1. I vårt land används fortfarande en del plasma för detta ändamål men användning av koncentrat har starkt rekommenderats av landets koagulationscentra (13–14).

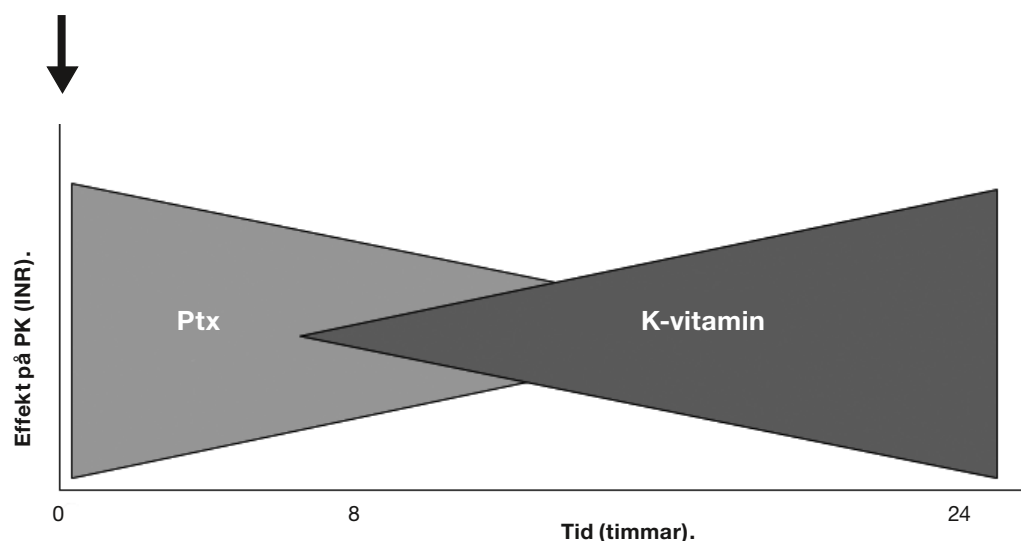
Sammanfattning och konklusion

För att behandling av koagulationsrubbning hos blödande patient ska bli effektiv tillförs koagulationsfaktorer så specifikt som möjligt. Plasmatillförsel är således ingen bra princip och användning av koncentrat är oftast att föredra även om kostnaden är hög (Faktaruta 1).

En rad olika patientgrupper drabbas av blödningar till följd av koagulationsfaktorbrist: kongenital eller förvärvad till följd av olika sjukdomar inklusive trauma och massiv transfusion samt läkemedelsbehandling där warfarin är den vanligaste orsaken. Vid kongenital rubbning ges i princip alltid specifik koagulationsbehandling med koncentrat. Plasmatillförsel utgör bassubstitution av koagulationsfaktorer i intensivvårdssammanhang. Vid kraftigt förlängt PK (INR) ges dessutom protrombinkomplexkoncentrat och vid fibrinogenbrist ges fibrinogenkoncentrat. I extremsituationer kan ytterligare koagulationsfaktorbehandling bli aktuell inklusive rekombinant faktor VIIa. Koagulationscentrum bör alltid kontaktas vid faktorbehandling såvida inte vårdgivande enhet har stor erfarenhet av sådan.

Figur 1. Princip för reversering av warfarin. När effekten av infunderade koagulationsfaktorer börjar klinga av, beroende på biologisk halveringstid i cirkulationen, inträder antidoteffekten av K-vitamin.

Behandling (Protrombinkomplex + K-vitamin).



Faktaruta 1. Substitution ges om möjligt specifikt. Plasma ofta ej lämpligt.

- Plasma måste ges i orimligt stor volym om optimal effekt ska uppnås
 - 30 IE koagulationsfaktor bör tillföras på några minuter
 - Motsvarar 2 100 mL plasma till 70 kg-patient.
 - 5–40 mL koncentrat ger motsvarande antal enheter.
- Plasma ej virusinaktiverad
 - Koncentrat virusbehandlade (värme, solvent-detergent, nanofiltrering).
 - Rekombinant DNA-teknik ger ytterligare ökad säkerhet för vissa koncentrat.
- Stor variation i plasmas innehåll
 - Ej varudeklarerad.
- FVIII (och V) labilt
- Att tina plasma tar tid
- Plasma ges ej i hemmet av patienten själv
 - hembehandling med koncentrat vanligt hos vissa patientgrupper vilket ger stora fördelar
 - Omedelbar terapi efter symptomdebut.

Referenser

1. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias – from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1773–9.
2. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000;84:160–74.
3. Peyvandi F, Favaloro EJ. Rare bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:345–7.
4. Berntorp E, Petrini P. Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16 Suppl 1:S23–6.
5. Friberg L, Hammar N, Pettersson H, et al. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Eur Heart J* 2007;28:2346–53.
6. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94:566–75.
7. In: Berntorp E, Lundahl T, Schött U, eds. Produkter för koagulationsbehandling inom intensivvården, särskilt sepsis/DIC, 2008.
8. Boffard KD, Riou B, Warren B, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005;59:8–15; discussion –8.
9. Hedner U. Factor VIIa and its potential therapeutic use in bleeding-associated pathologies. *Thromb Haemost* 2008;100:557–62.
10. Sjalander A, Engstrom G, Berntorp E, et al. Risk of haemorrhagic stroke in patients with oral anticoagulation compared with the general population. *J Intern Med* 2003;254:434–8.
11. Pabinger-Fasching I. Warfarin-reversal: results of a phase III study with pasteurised, nanofiltrated prothrombin complex concentrate. *Thromb Res* 2008;122 Suppl 2:S19–22.
12. Makris M, Greaves M, Phillips WS, et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997;77:477–80.
13. Sjalander A, Berntorp E, Svensson PJ. (Prothrombin complex concentrate good in warfarin induced hemorrhage. Quick reversal–plasma should be avoided). *Läkartidningen* 2009;106:2278–81.
14. Holmström M. (Prothrombin complex concentrate important in warfarin induced hemorrhage). *Läkartidningen* 2009;106:2270.
15. Milam JD, Buzzurro CJ, Austin SF, et al. Stability of factors V and VIII in thawed fresh frozen plasma units. *Transfusion* 1980;20:546–8.