



# STATUS FOR PATOGENREDUKTION AF BLODKOMPONENTER

- en udredning om inaktivering og reduktion af  
smittekim i blodkomponenter

2010



## **Status for patogenreduktion af blodkomponenter**

- en udredning om inaktivering og reduktion af smittekim i blodkomponenter

© Sundhedsstyrelsen, 2010. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
2300 København S  
URL: <http://www.sst.dk>

Kategori: Faglig rådgivning  
Emneord: patogenreduktion, patogeninaktivering, blodkomponenter, plasma, blodplader, transfusion  
Sprog: Dansk

Version: 1.0  
Versionsdato: 15.11.2010  
Format: pdf

Udgivet af Sundhedsstyrelsen, november 2010

Elektronisk ISBN: 978-87-7104-145-3

# Indhold

<b>1</b>	<b>Indledning</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Metode</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Status i udlandet</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Status i Danmark</b>	<b>7</b>
<b>5</b>	<b>Smittepresset i Danmark</b>	<b>8</b>
5.1	Virus og protozoer	8
5.1.1	Human Immundefekt Virus (HIV), Hepatitis B Virus (HBV) og Hepatitis C Virus (HCV)	8
5.1.2	Humant T-lymfotrop (leukæmi) virus (HTLV)	8
5.1.3	Herpes virus (Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) og Herpes Virus 8 (HHV-8))	9
5.1.4	Hepatitis A (HAV)	9
5.1.5	Infektioner forårsaget af den øgede globalisering	9
5.1.6	Eksempler på nyopdukkede infektioner: Arbovirus (West Nile virus (WNV), Chikungunya, Dengue m.fl.)	9
5.1.7	Protozoer (Malaria, Chagas sygdom, Leismaniasis)	9
5.1.8	Nyopdukkede patogener	10
5.1.9	Rickettsier, Q-feber og Ehrlichioser	10
5.2	Bakterier	10
<b>6</b>	<b>Generelle krav til metoder til inaktivering og reduktion af smittekim i blodprodukter</b>	<b>12</b>
6.1	Plasma	12
6.2	Blodpladeenheder	13
6.3	Erythrocytsuspensioner	13
<b>7</b>	<b>Lovgrundlag</b>	<b>14</b>
<b>8</b>	<b>Gennemgang af de tilgængelige metoder</b>	<b>16</b>
8.1	Methylenblåt	16
8.2	UV-lys	17
8.3	Solvent/detergent	18
8.4	Psoralen/ultraviolet lys	19
8.5	Riboflavin/ultraviolet lys	21
8.6	Karantæneret plasma	22
8.7	Samlet oversigt over omkostninger til patogenreduktion (mio. kr. pr. år)	23
<b>9</b>	<b>Konklusion</b>	<b>24</b>
<b>10</b>	<b>Referencer</b>	<b>25</b>
<b>11</b>	<b>Bilagsfortegnelse</b>	<b>28</b>

## Resumé

Sundhedsstyrelsen udarbejder regler for sikkerhed i forbindelse med bloddonation, herunder regler for testning af blod og blodkomponenter, jf. blodforsyningsloven. Reglerne skal sikre ensartede og høje kvalitets- og sikkerhedskrav til humant blod og blodkomponenter til behandlingsformål og dermed beskytte patienterne mod overførsel af sygdom. Når det drejer sig om at beskytte patienter mod overførsel af virus og bakterier, er det vigtigt, at Sundhedsstyrelsen løbende tager stilling til ny teknologi på området.

Patogenreduktion eller inaktivering er en begrænsning eller fjernelse af vira og bakterier i blodkomponenter. Ved blodkomponenter forstås røde blodlegemer, blodplader og plasma, som bruges til transfusion til syge patienter.

Frygten er, at nye vira og bakterier kan sprede sig gennem donorblod inden smitten erkendes. Derfor er det attraktivt at se på metoder, der uspecifikt fjerner smittekim fra blodkomponenterne. Det er vigtigt, at sikre at metoder til patogenreduktion ikke skader kvaliteten af det blod, som patienten får. Formålet med udredningen er at rådgive beslutningstagere på alle niveauer, og udredningen indeholder en gennemgang af de markedsførte metoder, herunder fordele, ulemper og nettoomkostninger ved karantænering af plasma til transfusion.

Røde blodlegemer, erythrocytter, som er den væsentligste blodkomponent, kan i dag ikke patogenreduceres. Efter indførelsen af NAT-screening af donorblod er risikoen for smitte med Human Immundefekt Virus (HIV), og leverbetændelse (HBV og HCV) fra transfusion mindsket, så disse tre infektioner ikke længere et argument for at indføre patogenreduktion.

Bakteriesmitte fra donors hud til blodportionen, såkaldt kontaminering, er i dag det stærkeste argument for patogenreduktion. Men der er holdepunkter for, at en intensiveret bakteriologisk testning kan yde samme beskyttelse som patogenreduktion, og det er væsentligt billigere.

Desuden er der mangelfuld viden om patogenreduktions indflydelse på blodpladernes evne til at størkne blod og styrke karvæggen. Undersøgelser tyder på at disse egenskaber hos blodpladerne svækkes ved patogenreduktion. Det er derfor afgørende at sikre, at blodplader, der har undergået patogenreduktion, har samme biologiske egenskaber som konventionelle blodplader.

Sundhedsstyrelsens anbefaling er, at indførelse af patogenreduktion afventer yderligere kliniske studier. Sundhedsstyrelsens Transfusionsmedicinske Råd følger løbende udviklingen på området.

Der er ingen tvivl om, at den bedste og billigste måde at reducere transfusionsoverført smitte på er at undgå unødvendige transfusioner. (Se Sundhedsstyrelsens vejledning nr. 10333 af 20. december 2007). Et overforbrug medfører altid en unødigt risiko for patienten.

# 1 Indledning

Patogenreduktion er inaktivering og/eller reduktion af infektiøse bakterier og vira, der kan overføres ved blodtransfusion og give anledning til sygdom hos patienten. Nogle af metoderne vil også have en effekt på de hvide blodceller, så de ikke kan dele sig og ikke kan producere cytokiner, hvilket reducerer bivirkningerne ved transfusionsbehandlingen.

Patogenreduktion er en teknologi, som har været en succes for industrielt fremstillet medicin, baseret på donorplasma, bløderpræparater, albumin og intravenøst immunglobulin. Smitte med Human Immundefekt Virus (HIV), hepatitis B og hepatitis C, forårsaget af medicin fremstillet af donorplasma, er derfor ikke set siden slutningen af firserne i Danmark. Desværre er det ikke muligt at anvende den samme teknologi til behandling af røde blodlegemer, blodplader og plasma, de såkaldte blodkomponenter, som anvendes til transfusion. Anvendelse af samme teknologi på blodkomponenter vil destruere de aktive bestanddele i disse.

Der er i dag en række rutinemæssige tiltag til reduktion af smitte gennem donorblod. Donorerne modtager en grundig information, der sker udelukkelse af risikogrupper, og der sker en screening af donorblod. Alt dette har reduceret antallet af transfusionsoverførte infektioner i udstrakt grad, men risikoen fra nye sygdomsudløsende mikroorganismer resterer stadig. Særligt bekymrende er infektioner med lang latensperiode. Når der går lang tid fra smitte til udvikling af sygdom, vil bærere kunne nå at donere blod mange gange og dermed sprede smitten til mange patienter, inden sygdommen opdages.

Hvis man forestiller sig en optimal teknik til patogenreduktion, skal teknikken væsentligt reducere transfusionsoverførbare mikroorganismer samtidigt med, at den terapeutiske værdi af blodkomponenterne (røde blodlegemer, blodplader, koagulationsfaktorer i plasma) bevares, og at de tilsatte stoffer ikke påvirker patienten toksisk eller immunologisk. Altså, smitterisikoen skal fjernes, samtidig med at det blod, patienterne modtager, har samme terapeutiske egenskaber.

Flere forskellige teknikker er i rutinebrug eller under udvikling, men alle teknikker har begrænsninger. Begrænsningerne er oftest en reduktion af de aktive bestanddele i blodkomponenterne, eller de økonomiske eller logistiske omkostninger.

Sundhedsstyrelsen har derfor fundet anledning til at gennemgå den eksisterende viden på området. Formålet med denne udredning er at informere beslutningstagere, både på landsplan, regionalt og lokalt, om fordele, ulemper og omkostninger ved patogenreduktion.

Gennemgangen omfatter methylenblåtmetoden og Octaplas® til patogenreduktion af plasma, samt INTERCEPT® og Mirasol® til patogenreduktion af blodplader og plasma. Desuden gennemgås fordele, ulemper og nettoomkostninger ved karantænering af plasma til transfusion.

Gennemgangen omfatter ikke de eventuelle toksikologiske eller karcinogene risici for personale, der skal fremstille og håndtere patogenreducerede blodprodukter, miljøpåvirkninger (kemikalier, affald og transport) eller øgede risici i forbindelse med transport af nødvendigt udstyr og affald.

Anne Mette Dons  
*Chef for Tilsyn, overlæge*

## 2 Metode

Til støtte for udarbejdelse af denne redegørelse nedsatte Sundhedsstyrelsen en arbejdsgruppen med repræsentanter fra Lægemiddelstyrelsen, Dansk selskab for Klinisk Immunologi, Dansk Selskab for Anæstesiologi, Dansk Selskab for Intern Medicin samt Sundhedsstyrelsens sagkyndige i klinisk immunologi.

Arbejdsgruppen foretog en gennemgang af relevant litteratur og deltog i møder med flere af de firmaer, som fremstiller produkter til patogenreduktion af blodkomponenter.

## 3 Status i udlandet

Ved et møde med titlen ”*Implementation of Pathogen Reduction/Inactivation Technologies For Blood Components*” arrangeret af *European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care* (EDQM) den 2. og 3. september 2010 opdaterede professor Jean-Pierre Cazenave, Frankrig i en præsentation oplysningerne om den aktuelle anvendelse af patogenreducerende teknikker i Europa. Præsentationen er summeret i bilag 1.

*European Blood Alliance* (EBA), en sammenslutning af nationale blodforsyninger i EU og EØS udførte i 2007 en spørgeskemaundersøgelse vedrørende brugen af, og holdningen til patogenreduktion og karantænering. Det fremgår heraf, at en del europæiske lande karantænerer eller patogenreducerer *plasma*.

Ved karantænering frigives plasma først til patientbehandling, når testene for transfusionsoverførte infektioner er fundet negative ved donors næste fremmøde.

Belgien, Portugal og Schweiz indfører obligatorisk patogenreduktion af *blodplader* fra 2011, mens ingen af de øvrige lande, der responderede på EBA's spørgeskemaundersøgelse i 2007, rutinemæssigt udfører patogenreduktion af blodplader. Nogle centre har indført teknologien, ligesom der foregår lokale afprøvninger. I EBA's undersøgelse fra 2007 angives den væsentligste grund, til at man afstår fra at indføre teknologien, som manglende *cost-effectiveness*. Hertil kommer toksikologiske spørgsmål, tab af antallet af blodplader i det endelige produkt, reduceret kvalitet af blodpladerne og dermed af klinisk effektivitet hos modtageren af blodet. Desuden er der logistiske bekymringer grundet blodpladernes korte opbevaringstid.

Frankrig er ikke blandt respondenterne i EBAs undersøgelse. Netop Frankrig har efter udbruddene med Chikungunya virus på øen Réunion (Fransk ø i det Indiske Ocean), besluttet at indføre inaktivering af plasma og trombocyt-komponenter nationalt. Målet er at behandle 100 % af blodpladerne i hele Frankrig.

Det kan tilføjes, at USA hverken anvender karantænering eller patogenreduktion af plasma eller blodkomponenter.

For *erythrocytter* findes der ingen kommercielt tilgængelig teknik til patogenreduktion.

## 4 Status i Danmark

Der foretages i dag ikke rutinemæssig *patogenreduktion* af blodkomponenter i Danmark.

Mulighederne for patogenreduktion af blodkomponenter har Sundhedsstyrelsen beskrevet i flere notater til Sundhedsministeriet:

- Lægemiddelstyrelsens skrivelse til Sundhedsministeriet af 11. juni 1999 om de på dette tidspunkt tilgængelige metoder,
- Sundhedsstyrelsens skrivelse til Sundhedsministeriet af 25. august 1999 om muligheder for at forbedre sikkerhed i forbindelse med blodtransfusion (bl.a. om virusinaktivering af plasma ved hjælp af methylenblåt og lys samt ved andre dengang nye metoder på blodområdet),
- Sundhedsstyrelsens skrivelse af 19. december 2002 om bl.a. virusinaktivering af blodkomponenter til patientbehandling
- Skrivelsen af 21. maj 2007 om bl.a. reduktion/inaktivering af smittekim i blodkomponenter til transfusionsbehandling.

Rigshospitalet foretog i 2000 en klinisk afprøvning, der involverede 20 patienter med blodplademangel. Den kliniske afprøvning var designet som et overkrydningspilotforsøg med INTERCEPT® (patogenreduktion af blodpladesuspensioner). Undersøgelsen af blodpladesuspensionerne viste, at kvaliteten var klart påvirket, men at behandlingseffekten i de op til 7 dage gamle inaktiverede komponenter var acceptabel.

I Danmark blev det i midten af 1990'erne fagligt overvejet at indføre karantænering af plasma, men man afstod, da det blev vurderet, at fordelene ikke stod mål med udgifterne til den øgede logistik.



## 5 Smittepresset i Danmark

Da det nationalt vil medføre væsentlige udgifter at indføre nye teknikker til patogenreduktion, er det væsentligt samtidigt at se på, hvor stor den aktuelle risiko for smitte gennem donorblod er i Danmark.

### 5.1 Virus og protozoer

#### 5.1.1 Human Immundefekt Virus (HIV), Hepatitis B Virus (HBV) og Hepatitis C Virus (HCV)

Skemaet fremstiller en vurdering af smittepresset i Danmark med den kendte donorepidemiologi angivet som henholdsvis inficerede fuldblodsportioner (tapninger) og blodpladesuspensioner (pool fra 4 donorer) pr. 1 mio. enheder. En million enheder svarer til godt og vel 3 års forbrug af røde blodlegemer og knap 30 års forbrug af blodplader i Danmark.

Skemaet fremstiller forholdene uden anvendelse af single donations (SD) NAT, og med anvendelsen af single donations (SD) NAT, der blev indført i Danmark den 1. januar 2009.

Inficerede ud af 1 mio. enhed	Uden SD NAT		Med SD NAT	
	Fuldblod	Blodpladeenheder	Fuldblod	Blodpladeenheder
Human immundefekt virus	0,33	1,32	0,04	0,16
Hepatitis B virus	2	12	1	4
Hepatitis C virus	2	8	0,04	0,16

Hertil kommer bidraget fra donorer med hepatitis B (HBV) infektion, som ikke kan påvises med de tests, der rutinemæssigt udføres på bloddonationer i Danmark (HBsAg & SD-NAT HBV DNA). HBV-infektionen kan imidlertid påvises i blodbanker, hvor der anvendes anti-HBc undersøgelse af bloddonorer (hvilket ikke sker i Danmark). Denne andel kan ikke sikkert beregnes, men skønnes at være 5-20 potentielt HBV smittefarlige portioner pr. 1 mio. indtappede portioner. Det skønnes herefter, at HBV-smittepresset i blodpladesuspensioner er 20 pr. 1 mio. blodpladeenheder (pool fra 4 donorer).

#### 5.1.2 Humant T-lymfotropt (leukæmi) virus (HTLV)

I Danmark bliver alle blodplade- og erythrocytkomponenter leukocytdepleterede, hvilket vil sige, at de hvide blodlegemer fjernes. Det forhold, at mere end 14 dage gammelt bankblod samt frisk frosset plasma (FFP) og leukocytdepleterede blodkomponenter ikke kan smitte, har reduceret smitterisikoen til yderst lave værdier, der ikke lader sig beregne.



### 5.1.3 Herpes virus (Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) og Herpes Virus 8 (HHV-8))

Disse vira er obligat intracellulære. Risikoen for smitte med et herpesvirus med leukocytdepleterede blodkomponenter er derfor reduceret til at være næsten ikke-eksisterende.

Trods fjernelse af de hvide blodlegemer fra blodpladesuspensioner resterer der en minimal risiko for transfusionsoverført CMV infektion. Denne risiko vil elimineres med patogen reduktion, hvilket vil være af betydning for immunsupprimerede patienter. Disse patienter vil imidlertid i langt de fleste tilfælde også skulle behandles med erythrocytter, som også kan overføre CMV, hvorfor patogen reduktion af blodpladesuspensioner ikke vil reducere den samlede risiko væsentligt.

### 5.1.4 Hepatitis A (HAV)

Virus er til stede i blodet op til 2 uger før symptomdebut og op til 2½ måned efter sygdomsudbrud. Udsættelse for HAV smitte kan ske i forbindelse med mindre lokale udbrud i Danmark eller rejseaktivitet til endemiske områder. Da den smittede ikke nødvendigvis selv bliver klar over, at vedkommende er smittet, indebærer dansk donorblod en potentiel risiko for HAV smitte. Når HAV smitte med donorblod ikke synes at være rapporteret fra Danmark, hænger det muligvis sammen med den udstrakte brug af vaccineprofylakse ved udlandsrejser.

### 5.1.5 Infektioner forårsaget af den øgede globalisering

Den interkontinentale udveksling af varer, dyr og mennesker betyder, at begrænsede fjerne endemier er en potentiel smitterisiko i den danske donorpopulation. Der har gennem de senere år været stigende opmærksomhed på denne problematik.

### 5.1.6 Eksempler på nyopdukkede infektioner: Arbovirus (West Nile virus (WNV), Chikungunya, Dengue m.fl.)

Det er vektorbårne vira ofte med zoonotisk reservoir. De har hovedudbredelse i tropiske og subtropiske områder, men kan spredes til tempererede områder i sommermånederne, herunder også de sydlige dele af Europa. De har en forholdsvis kortvarig viræmisk fase, og der forekommer ikke kroniske infektioner, hvorfor karantæne af bloddonoren i 3-4 uger efter mulig udsættelse som regel er en effektiv beskyttelse. Hvis der imidlertid kommer udbrud i geografisk nærliggende eller overlappende populationer, som udbrud af Chikungunya-virus i Italien og WNV i Rumænien, Portugal, Frankrig, Ungarn, Italien, Grækenland og USA er eksempler på, kan karantæneprofylaksen være vanskelig at implementere.

### 5.1.7 Protozoer (Malaria, Chagas sygdom, Leishmaniasis)

Chagas sygdom er et betydende transfusionsmedicinsk problem i Syd- og Mellemamerika og et begyndende problem i USA. Med de danske karantæneregler skønnes risiko for smitte med protozoer via transfusionsblod at være meget begrænset.

### 5.1.8 Nyopdukkede patogener

Variant Creutzfeldt-Jacobs sygdom (vCJD) kan ikke fjernes ved patogenreduktion.

Alvorlig akut respiratorisk syndrom (SARS), influenzavirus (H1N1 og H5N1 ”fugleinfluenza”) og andre nyopdukkede influenzavira er respirations-overførte patogener. Transfusionssmitte er ikke rapporteret, men er en teoretisk mulighed ved epidemier.

### 5.1.9 Rickettsier, Q-feber og Ehrlichioser

Det er potentielt transfusionsoverførbare patogener, og der har for nylig været en epidemi af Q-feber i Holland. Man er på det seneste blevet opmærksom på, at antistoffer mod *Coxiella Burnetti*, der forårsager Q-feber, også optræder hos en del raske i Danmark (smitte fra kvæg til kvæggopdrætter, dyrlæger og slagteriarbejdere).

## 5.2 Bakterier

Det er ikke muligt med fuldstændig sikkerhed at desinficere donorindstiksstedet, derfor kan en minimal bakteriel kontaminering af det tappede donorblod ikke altid undgås. Selv om donorblodets hvide blodlegemer er effektive i elimineringen af bakterierne, lykkes det ikke i alle tilfælde. For erythrocyt-komponenter spiller det ingen praktisk rolle. Erythrocytter opbevares ved 4 °C, og bakterievæksten bliver stort set sat i stå ved denne temperatur. Men selv en minimal kontaminering kan være alvorlig for blodpladekomponenter, som skal opbevares ved 22 °C, hvor vækstbetingelserne for de fleste bakterier er gode.

I blodpladekomponenter skønnes det, at fordoblingstiden af bakterier er 2-4 timer, svarende til cirka en 1.000-dobling pr. døgn (dag 2:  $10^3$  x produktionsdagen, dag 3:  $10^6$  x produktionsdagen, dag 4:  $10^9$  x produktionsdagen etc.).

Hvor mange bakterier, der skal til for at give problemer hos den patient, som modtager blodet, vides ikke. Erfaringen er, at blodpladeenheder, som udleveres før de bliver konstateret dyrkningspositive, ikke giver anledning til problemer hos den modtagende patient.

Det vurderes, at den kontamineringsgrad, der er nået efter ét døgn bakterievækst, er tilstrækkelig til at blive afsløret ved dyrkning, men for svag til at give problemer hos patienten som modtager blodet. Man kan dog ingenlunde være sikker på denne vurdering, særligt ved behandlingen af meget immunkomprimerede patienter. I en opgørelse fra Rigshospitalet var 0,09 % af blodpladeenhederne positive ved dyrkning dagen efter produktionsdagen, men yderligere 0,22 % positive ved dyrkning af uddaterede blodpladeenheder. En tredjedel af de fundne bakterier i de uddaterede blodpladeenheder var *Propioni*-bakterier, som er anaerobe. Det er påvist, at vækstbetingelserne i blodpladeenheder opbevaret med tilgang til ilt er så ringe, at disse bakterier stort set ikke vokser.

Undersøgelser har vist, at kontamineringen oftest sker med bakterier fra den normale eller passante hud- og slimhinde flora. I ca. 75 % af tilfældene påvistes koagulase-negative hudstafylococcer (*Staphylococcus epidermidis*, *-hominis*, *-caprae*, *-capitis* etc.) og i de resterende tilfælde gram-positive stave, hovedsageligt de non-

sporedannende (*Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Lactobacillus*), men også enkelte sporedannende typer (*Bacillus cereus*).

Brug af præsamplingsposen (posesystem med deviation af de første 10-20 ml af blodstrømmen) ved donortapning som supplement til omhyggelig huddesinfektion resulterer i et fald i forekomsten af positive bakteriedyrkninger fra blodpladeenheder fra 0,15-0,25 % til 0,10-0,15 %. Metoden anvendes ved næsten alle donortapninger i Danmark.

Sammenfattende kan det konstateres, at problemet udelukkende har klinisk betydning for blodpladesuspensioner. Kontamineringsproblemet er det stærkeste argument for implementering af patogenreduktion. Der er dog holdepunkter for, at en dyrkningsalgoritme, som indbefatter endnu en dyrkning dag 3-4 på de blodpladesuspensioner som først udleveres dag 5-7, samlet set kan yde en patientsikkerhed på niveau med patogenreduktion billigere.

## 6 Generelle krav til metoder til inaktivering og reduktion af smittekim i blodprodukter

Den optimale patogenreduktionsmetode ændrer ikke ved aktiviteten af blodkomponentens terapeutiske bestanddele (fx røde blodlegemer, blodplader, koagulationsfaktorer) sammenlignet med en standardblodkomponent. Et vist tab af aktivitet synes dog at være uundgåeligt, bedømt ud fra dokumentationen for de nuværende tilgængelige metoder.

Ulempen ved en metode eller teknik, fx reduceret aktivitet, høj pris etc., bør opvejes mod de forventede fordele ved metoden. Fordele kunne fx være patogenreduktion, reduktion af transfusionskomplikationer, som fx transfusionsrelateret akut lunge skade (TRALS), febrile komplikationer transfusion-associeret graf-versus-host sygdom etc. I denne afvejning skal også inddrages overvejelser om sikkerhed, toksikologi, immunologi, og reststoffers langtidseffekter på både recipienten og blodets bestanddele etc.

For komponenterne oplyses indholdsstofferne, ligesom disses forventede effekt på henholdsvis erythrocytsuspensioners evne til oxygentransport og plasmas samt blodpladesuspensioners evne til koagulation/hæmostase.

En model for en systematisk, funktionel bedømmelse af blodkomponenterne efter patogenreduktion beskrives nedenfor.

### 6.1 Plasma

I bedømmelsen af koagulationsfaktoraktiviteten indgår tilgængelige data om følgende variable, både før og efter patogenreduktion, som et udtryk for bevarelsen af de pågældende faktorer, herunder specielt i forhold til standardreferencen for frisk frosset plasma:

Analyse	Referenceinterval
International Normaliseret Ratio (INR) (sec)	0,9 – 1,2
Aktiveret partiel tromboplastintid, ref (0,7-1,2) rel. tid (aPTT) (sec)	23 – 35
Fibrinogen (mg/dL)	200 – 390
Protrombin (FII) (IU/dL)	80 – 120
Proaccelerin (FV) (IU/dL)	95 – 170
Proconvertin (FVII) (IU/dL)	70 – 175
Koagulationsfaktor VIII (FVIII) (IU/dL)	85 – 235
Koagulationsfaktor IX (F IX) (IU/dL)	75 – 145
Stuart factor (FX) (IU/dL)	75 – 130
Plasma Tromboplastin Antecedent (FXI) (IU/dL)	60 – 150
Fibrinligase (FXIII) (IU/dL)	85 – 135
Antikoagulationsfaktor (PC-APC) (Protein C) (IU/dL)	80 – 140
Co-faktor til protein C (Protein S) (IU/dL)	85 – 135
Antithrombin (IU/dL)	85 – 105
A2-antiplasmin (IU/dL)	80 – 150

## 6.2 Blodpladeenheder

I bedømmelsen af blodpladeaktiviteten indgår tilgængelige data på blodpladekoncentrationen (for både buffycoat- og aferesekomponenter) efter patogenreduktionsprocedurer, efter lagring, og efter transfusion, (fx som korrigeret incrementmåling en time efter transfusionen) sat i forhold til standardreference for blodpladesuspensioner – fx det samme produkt uden patogenreduktion.

Der skal foreligge undersøgelse af blodpladernes aktiveringstilstand (flowcystometrisk undersøgelse for aktiveringsmarkører) efter behandlingen og af de behandlede blodpladers evne til at medvirke til koageldannelse. Desuden skal kvaliteten, af det dannede koagel i forhold til et koagel dannet med standardblodpladesuspensioner, være dokumenteret, fx ved in vitro trombelastografi.

Endvidere er det ønskeligt med dokumentation, fx som i SPRINT studiet, for det forløbne tidsrum fra blodpladesuspensionstransfusioner til hæmostaseeffekten kan erkendes ved blødningsepisoder hos patienter med kronisk blodplademangel.

## 6.3 Erythrocytsuspensioner

Der foreligger ikke godkendte metoder til patogenreduktion af erythrocytsuspensioner. Et overordnet teknisk problem er, at lys med kort bølgelængde absorberes eller tilbagekastes af hæmoglobin.

Såfremt der udvikles en metode til patogenreduktion af erythrocytsuspensioner, vil bedømmelsen omfatte data for erythrocytkoncentrationen efter patogenreduktionsproceduren, efter lagring og efter transfusionen (fx 24 timer og helst også 1-2 uger efter transfusionen) sat i forhold til en standardreference for erythrocytsuspensioner – fx det samme produkt uden patogenreduktion. Andre hæmatologiske parametre, fx S-nitrosohæmoglobin (SNO-Hb) indhold, middelcellevolumen/ middelcellehæmoglobinkoncentration (MCV/MCHC), koncentrationen af adenosintrifosfat (ATP), 2,3-Diphosphoglycerate (DPG), glukose og laktat, vil også indgå i bedømmelsen foruden morfologiscorer i komponenten samt in vivo studier af erythrocytternes evne til at opretholde sufficient ilttilbud på celleniveau sammenlignet med ikke behandlede erythrocytter.

## 7 Lovgrundlag

Ifølge § 4 i lov nr. 1180 af 12. december 2005 om lægemidler finder loven ikke anvendelse på bl.a. fuldblod, blodceller og plasma af menneskelig oprindelse bortset fra plasma, der indgår som råvare i lægemiddelfremstilling. Af bemærkningerne fremgår:

*”For så vidt angår blodceller og plasma af menneskelig oprindelse reguleres tapping og testning efter reglerne i lov nr. 295 af 27. april 2005 om fremskaffelse af humant blod til behandlingsformål (blodforsyningsloven). Den efterfølgende håndtering, distribution mv. af blodceller og plasma, reguleres efter lægemiddeloven, når blodet skal anvendes til lægemiddelfremstilling.”*

Det fremgår af bemærkningerne til blodforsyningsloven, at loven gælder for tapping og testning af humant blod og blodkomponenter til anvendelse inden for alle behandlingsformål samt for håndtering, opbevaring og distribution af blod og blodkomponenter med henblik på anvendelse til transfusion.

Blod bliver tappet og testet i henhold til blodforsyningsloven, men en efterfølgende håndtering, transport mv. med henblik på lægemiddelfremstilling er reguleret efter lægemiddelovgivningen.

Ifølge § 19 i lov nr. 273 af 1. april 2006 om krav til kvalitet og sikkerhed ved håndtering af humane væv og celler (vævsloven) kan Lægemiddelstyrelsen fastsætte regler om vævs og cellers kvalitet, herunder om kvaliteten af råvarer, mellemprodukter og det færdige præparat i form af standarder i en farmakopé eller lignende. Blodforsyningsloven indeholder ikke en sådan hjemmel med hensyn til blodprodukter.

Lægemiddelstyrelsen arbejder på at få ændret blodforsyningsloven, således at styrelsen får hjemmel til at kunne fastsættes krav til virusinaktiveret plasma i en monografi eller lignende.

Den omstændighed, at plasma er påfyldt methylenblåt eller et andet stof med henblik på patogenreduktion bevirker ikke, at plasmaet/blodpladesuspensionen bliver et lægemiddel, idet plasmaet/blodpladesuspensionen skal anvendes til transfusion og *ikke* til lægemiddelfremstilling.

Blodposer med methylenblåt eller andet stof og UV-lys-apparatur skal være CE-mærket i henhold til reglerne om medicinsk udstyr, lov nr. 1046 af 17. december 2002 om medicinsk udstyr med senere ændringer. Der er ikke specifikke regler for mængde/koncentration af methylenblåt/andre stoffer i reglerne om medicinsk udstyr. Den harmoniserede standard for blodposer EN 3826-3 fra 2008 indeholder heller ikke omtale heraf.

Det er således op til den enkelte blodbanksvirksomhed at vurdere sikkerheden, kvaliteten og effekten af det anvendte virusinaktiverede plasma/blodepladesuspensioner ud fra den dokumentation, der kan leveres fra producenterne af udstyret/blodposerne.

Pools af mange plasmaportioner, som er industrielt virusinaktiveret og efterfølgende oprenset, er et traditionelt lægemiddel og omfattet af lægemiddeloven. Dermed skal firmaet indsende en registreringsansøgning til Lægemiddelstyrelsen og doku-

mentere sikkerhed, effekt og kvalitet. For lægemidler, der fremstilles ud fra humant plasma, er der udarbejdet en guideline, der beskriver, hvilke krav der stilles specielt til kvalitet herunder virusinaktivering: *Note for guidance on Plasma-derived medicinal products CHMP/BWP/269/95, rev3.*

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/026995en.pdf>

I Danmark har alene en producent søgt at få godkendt et produkt behandlet med solvent/detergent (inaktivering med fedtopløsende kemiske stoffer) og efterfølgende oprenset. Producenten fik afslag, da ikke-kapkebærende vira ikke kunne inaktiveres af produktet, og dokumentationen for effekten var mangelfuld. Nogle lande har registreret produktet, og den Europæiske Farmakope har krav til kvaliteten af sådanne produkter: Human plasma (pooled and treated for virus inactivation).



# 8 Gennemgang af de tilgængelige metoder

## 8.1 Methylenblåt

### Lovgrundlag

Blodforsyningsloven.

### Produkt og leverandør

Theraflex MB Plasma System®, MacoPharma

### Princip og dokumentation

Methylenblåt er et phenolthiazin farvestof, der, når det tilsættes plasma i en koncentration på ca. 1 µmol/l og aktiveres fotodynamisk med lys med en bølgelængde på 590-630 nm, konverteres til 'singlet' Methylenblåt. Det aktiverede Methylenblåt overfører energien til iltmolekyler, hvorved der genereres frie iltradikaler. DNA og RNA bliver skadet af de frie iltradikaler, idet der sker en oxidation af baserne, især af guanosin-baserne, således at DNA og RNA replikationen ikke kan foregå.

### Udbredelse

Den oprindelige Springe-metode har været udbredt i Tyskland, hvor de ophørte med den i 1999, antageligt fordi den ikke kan betale sig økonomisk. Metoden anvendes i Belgien, Frankrig, Spanien, Italien, Rusland, Østrig, Polen, Argentina, Brasilien, Kasakhstan, Singapore, Malaysia, Hong Kong og Storbritannien. Der er transfunderet flere millioner plasmaenheder med metoden, heraf cirka 480.000 enheder i 2009.

### Fordele

Metoden kan anvendes på plasma fra en enkelt donor, så plasma ikke skal poolers. Det betyder at en evt. kontaminering/smitte med et agens, som metoden ikke inaktiverer, kun vil blive overført til én patient ved hver donation.

### Ulemper

Der er kun en svag aktivitet overfor ikke-kappebærende vira (HAV, parvovirus B19 etc.) og ingen aktivitet overfor intracellulære patogener.

Ved den afsluttende filtrering fjernes celler, men kun 90 % af methylenblåt. Der sker 10-35 % reduktion af visse koagulationsfaktorer (specielt af fibrinogen).

Forskningsresultaterne af trombindannelseskapaleteten sammenlignet med frisk frosset plasma er ikke entydige. Nogle undersøgelser viser en nedsat kapacitet. Den kliniske effekt heraf er en ringere hæmostaseeffekt.

### **Omkostninger**

Kr. 220 – 235 pr. enhed, svarende til ca. kr. 16 mio. pr. år. Hertil kommer udgifter til lokaler, personale og bortskaffelse af øget mængde affald. Den samlede omkostning på landsplan skønnes at blive ca. kr. 19 mio. pr. år.

Omkostning pr. kvalitetsjusteret leverår, Quality Adjusted Life Year (QALY) (oplyst af leverandøren med baggrund i spanske erfaringer, beregningerne er ikke fremlagt) er € 2,5 mio.

## **8.2 UV-lys**

### **Lovgrundlag**

Blodforsyningsloven.

### **Produkt og leverandør**

Theraflex UV Platelet System®, MacoPharma

### **Princip og dokumentation**

Kortbølget UV-belysning (254 nm) kombineret med agitation inducerer dannelsen af cyclobutan- pyrimidin og pyrimidin-pyrimidon dimerer (krydsbindinger mellem sidestillede pyrimidiner, men også mellem pyrimidiner på de to DNA strenge). Reduktionen baseres på blokade af nukleinsyretranskript og manglende nukleinsyre-replikation.

### **Udbredelse**

Metoden gennemgår fase 3 undersøgelser og er således endnu ikke kommercielt tilgængeligt.

### **Fordele**

Der skal ikke tilsættes fotokemiske reagenser til komponenten.

### **Ulemper**

Der er kun svag aktivitet overfor HIV.

Der er let øget metabolisme og aktivering af blodpladesuspensionen dog med relativt bevaret *in vitro* aggregation samt hypotonisk shock respons. Den hæmostatiske effekt af den reducerede blodpladesuspension er ikke vurderet ved trombelastografi.

Produktet gennemgår fase 1 undersøgelser og er således ikke frigivet til almindelig klinisk brug.

### **Omkostninger**

Kr. 522 – 634 pr. enhed, svarende til ca. kr. 18 mio. pr. år. Hertil kommer udgifter til lokaler, personale og bortskaffelse af øget mængde affald, Den samlede omkostning på landsplan bliver derfor ca. kr. 21 mio. pr. år.

Omkostning pr. QALY kan ikke beregnes.

## **8.3 Solvent/detergent**

### **Lovgrundlag**

Lægemiddelloven.

### **Produkt og leverandør**

Octaplas®, Octapharma

### **Princip og dokumentation**

Ødelæggelse af cellemembraner ved hjælp af 1 % tri-*n*-butylfosfat og Triton X-100 ved en 4 timer lang inkubation ved 30 °C af en pool af plasma fra tusindvis af donorer.

### **Udbredelse**

Metoden har været anvendt rutinemæssigt i flere år i Europa. I USA har man tidligere anvendt solvent/detergent behandlet plasma, men gør det ikke længere grundet flere alvorlige bivirkninger med for højt indhold af Parvo B 19 virus og for lavt indhold af Protein S.

Der er til dato transfunderet mere end 5,5 mio. enheder behandlet med metoden.

### **Fordele**

Standardiseret produkt (mængde og indhold).

Reducerer forekomsten af Transfusions relateret akut lunge skade (TRALS).

### **Ulemper**

Metoden kræver pooling af plasma og dermed risiko for spredning af ikke eliminerede infektiøse agens til flere tusinde patienter.

Produktet fremstilles kun af en virksomhed.

Metoden har kun virkning på kappebærende vira.

Der sker en reduktion af aktiviteten af faktor V og faktor VIII på cirka 30 %, af plasmininhibitor på cirka 50 % og af plasmininhibitor  $\alpha$ 2-antiplasmin på ca. 70 %. Det lave niveau af protein S og  $\alpha$ 2-antiplasmin bevirker, at produktet er kontraindiceret til patienter med hhv. protein S mangel og hyperfibrinolyse forårsaget af mangel på  $\alpha$ 2-antiplasmin (som fx ved lever transplantation eller svær lever insuf-

ficiens), idet manifest protein S mangel eller hyperfibrinolyse vil kunne forværres efter transfusion med Octaplas® med øget risiko for hhv. tromboemboli (protein S mangel) og blødningstendens (hyperfibrinolyse).

Der er ikke givet markedsføringstilladelse i Danmark.

### **Omkostninger**

Skønmæssig kr. 500 pr. enhed (forudsat at der ikke er krav om dansk plasma som råmateriale), svarende til ca. kr. 50 mio. pr. år (70.000 enheder x 280 ml/200 ml x 500 kr./enheder). Herfra skal fratrækkes indtægt, der kan fås ved salg af plasma kr. 12 mio. pr. år (70.000 enheder x 0,280 kg x 600 kr./kg), så nettoomkostningerne bliver ca. kr. 38 mio. pr. år.

Omkostning pr. QALY (oplysninger fra *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Octaplas compared with Fresh Frozen Plasma to Reduce the Risk of Transmitting Lipid-Enveloped Viruses: An Economic Analysis and Budget Impact Analysis*), April 2009: CAD 79.100 for en 50-årig patient. Den vigtigste faktor var reduktionen af bivirkningen TRALS, som allerede er kraftigt reduceret i Danmark, da der fortrinsvis anvendes mandlige donorer som plasmadonorer.

## **8.4 Psoralen/ultraviolet lys**

### **Lovgrundlag**

Blodforsyningsloven.

### **Produkt og leverandør**

INTERCEPT®, Cerus.

### **Princip og dokumentation**

Psoralenet (S-50 amotosalen) tilsættes blodkomponenten, penetrerer cellemembranen og binder sig til enkelt- og dobbeltstrengede nukleinsyrer. Efterfølgende UV-belysning (230-400 nm) genererer stabile bindinger mellem psoralen og nukleinsyrernes pyrimidinbaser, hvorved der sker krydsbindinger, så nukleinsyrereplikation ikke kan foregå.

### **Udbredelse, plasma**

Mere end 300.000 enheder transfunderet.

### **Udbredelse, blodplader**

Mere end 700.000 enheder transfunderet.

### **Fordele, plasma**

Metoden kan anvendes på single donor plasma.

Metoden er aktiv overfor alle patogener (undtagen prioner) og immunologisk aktive celler af donoroprindelse.

### **Ulemper, plasma**

Der er restmængder af psoralen og psoralenderivater i det færdige produkt.

Der er nogen påvirkning af koagulationsfaktoraktiviteten med reduktion af fibrinogen med ca. 30 %, af faktor VII med ca. 20 %, af faktor VIII med ca. 25 % og af  $\alpha$ 2-antiplasmin med ca. 20 %. Aktiviteten/mængden af antikoagulationsfaktorerne protein C og protein S samt antitrombin er uændret.

### **Fordele, blodplader**

Metoden er aktiv overfor alle patogener (undtagen prioner) og immunologisk aktive celler af donoroprindelse.

### **Ulemper, blodplader**

Der er restmængder af psoralen og derivater i det færdige produkt.

Et større klinisk studie har vist uændret forbrug af blodpladesuspension og erythrocytsuspension (primært evalueret i hæmatologiske og onkologiske patienter) 3 år før og efter introduktion af INTERCEPT® behandlede blodpladesuspensioner på et tertiært hospital, dog med et øget antal blodpladetransfusioner pr. dag/patient (og dermed øget eksponering for alloantigener).

Der er observeret en betydeligt øget metabolisme, aktivering samt irreversible celledskader (Annexin V ekspresion) samt op til 30 % reduktion af blodpladeaktiviteten under lagringen af produktet. Den hæmostatiske effekt af den patogenreducerede blodpladesuspension er ikke vurderet ved trombelastografi ligesom de kliniske effekter af transfusion med INTERCEPT® behandlede blodpladesuspensioner hos massivt blødende patienter ikke er beskrevet.

### **Omkostninger, plasma**

Kr. 223 pr. enhed, svarende til ca. kr. 16 mio. pr. år. Hertil kommer udgifter til lokaler, personale og bortskaffelse af øget mængde affald. Den samlede omkostning på landsplan bliver derfor ca. kr. 19 mio. pr. år.

Omkostning pr. QALY: ukendt.

### **Omkostninger, blodplader**

Kr. 375 - 416 pr. enhed, svarende til ca. kr. 14 mio. pr. år. Hertil kommer udgifter til lokaler, personale og bortskaffelse af øget mængde affald. Den samlede omkostning på landsplan bliver derfor ca. kr. 17 mio. pr. år.

Omkostning pr. QALY: ukendt.

## 8.5 Riboflavin/ultraviolet lys

### **Lovgrundlag**

Blodforsyningsloven.

### **Produkt og leverandør**

Mirasol®, CaridianBCT

### **Princip og dokumentation**

Riboflavin (vitamin B<sub>2</sub>) danner komplekser med nukleinsyrer (DNA og RNA). Belysning med UV lys aktiverer riboflavin-delen i komplekset, hvilket inducerer en kemisk ændring i DNA og RNA og blokerer deres replikation.

Riboflavin er et naturligt stof i organismen og ikke toksisk i de anvendte mængder.

### **Udbredelse**

Metoden er i rutinebrug i en række transfusionscentre i Norge, Luxembourg, Belgien, Italien, Grækenland, Serbien, Libyen, Spanien, Kasakhstan og Polen.

### **Fordele, plasma**

Metoden kan anvendes på plasma fra en enkelt donor

Metoden er aktiv overfor alle patogener (undtagen prioner) og immunologisk aktive celler af donoroprindelse.

Der er ikke potentielt toksiske kemikalier i det færdige produkt.

### **Ulemper, plasma**

Den mulige påvirkning af koagulationsfaktoraktiviteten er ikke endeligt afklaret, men der er påvist 15-25 % reduktion i koagulationsfaktoraktivitet/-mængde (specielt fibrinogen, FV, FVII, FVIII), højmolekylære von Willebrand Faktor (vWF) molekyler samt ADAMTS13 (vWF kløvende protease). Aktiviteten/mængden af anti-koagulations faktorer (protein C, protein S, antitrombin) er uændret.

### **Fordele, blodplader**

Metoden er aktiv overfor alle patogener (undtagen prioner) og immunologisk aktive celler af donoroprindelse.

Der er ikke potentielt toksiske kemikalier i det færdige produkt.

### **Ulemper, blodplader**

Kliniske forsøg har peget på påvirkning af blodpladeaktiviteten, som dog ikke har kunnet endeligt kvantiteres. Et netop publiceret Fase I-II studie har ikke kunnet vise, at Mirasol® behandlede blodpladesuspensioner har en ringere klinisk effekt end

konventionelle komponenter. Yderligere kliniske forsøg er påkrævede for at belyse betydningen af den lavere post-transfusions platelet corrected count increment (CCI).

De kliniske effekter af transfusion med Mirasol® behandlede blodpladesuspensioner hos massivt blødende patienter er ikke beskrevet, men der pågår flere undersøgelser i Europa.

Et nyligt *in vitro* studie udført på Rigshospitalet har påvist betydeligt øget metabolisme og aktivering af Mirasol® behandlede blodplader under opbevaring. Følgen heraf er øget udskillelse af mikropartikler og inflammatoriske mediatorer samt kraftigt nedsat aggregation (100 % reduceret aktivitet overfor halvdelen af de undersøgte agonister på dag 3) og let nedsat klottedannelse bestemt ved trombelastografi (5 % reduceret). Sammenlignet med standard blodpladesuspension fandtes en tre-fold øget andel af irreversibelt skadede blodplader på dag 7 (13 % Annexin V positive), en to-fold øget mikropartikel udskillelse, samt halvanden-fold øget frigivelse af solubel CD40 ligand.

#### **Omkostninger, plasma**

Kr. 265 – 341 pr. enhed, svarende til ca. kr. 20 mio. pr. år. Hertil kommer udgifter til lokaler, personale og bortskaffelse af øget mængde affald. Den samlede omkostning på landsplan bliver derfor ca. kr. 23 mio. pr. år.

Omkostning pr. QALY: USD 373.000 (patient under 40 år).

#### **Omkostninger, blodplader**

Kr. 568 – 682 pr. enhed, svarende til ca. kr. 20 mio. pr. år. Hertil kommer udgifter til lokaler, personale og bortskaffelse af øget mængde affald. Den samlede omkostning på landsplan bliver derfor ca. kr. 23 mio. pr. år.

Omkostning per QALY: USD 373.000 (patient under 40 år).

## **8.6 Karantæneret plasma**

### **Lovgrundlag**

Blodforsyningsloven.

### **Produkt og leverandør**

Karantæneret frisk frosset plasma, Danmarks 5 blodbanker.

### **Princip og dokumentation**

Frisk frosset plasma frigives først til transfusionsbrug, når donoren igen er mødt op og testet ikke-reaktiv i de obligatoriske undersøgelser for HIV-1/2, hepatitis B og hepatitis C.



### Udbredelse

Metoden anvendes i flere europæiske lande (fx Tyskland, Østrig, Letland, Litauen, Polen og Schweiz). Flere millioner enheder er givet.

### Fordele

Det er et standardprodukt med uændret aktivitet af koagulationsfaktorer sammenlignet med nuværende produkt.

Ingen potentielt toksiske kemikalier tilsættes.

### Ulemper

Metodens udbytte er væsentligt nedsat efter ID-NAT for HIV, HBV og HCV er implementeret i Danmark.

Der er spild som følge af metoden.

### Omkostning

Der er omkostninger til personale, fryseri og drift af disse samt et spild. De samlede omkostninger skønnes til kr. 5-10 mio. pr. år på landsplan.

## 8.7 Samlet oversigt over omkostninger til patogenreduktion (mio. kr. pr. år)

Firma	Produkt	Erythrocytter	Blodplader	Plasma
MacoPharma	Theraflex MB Plasma	Ikke relevant	Ikke relevant	19
MacoPharma	Theraflex UV Platelets (blodplader)	Ikke relevant	21	Ikke relevant
Octapharma	Octaplas	Ikke relevant	Ikke relevant	38
Cerus	INTERCEPT		17	19
CaridianBCT	Mirasol		23	23
Blodbankerne	Karantæneret FFP	Ikke relevant	Ikke relevant	5-10

## 9 Konklusion

Der er ingen tvivl om, at den bedste måde at reducere transfusionsoverført smitte på, er at undgå unødvendig transfusion. Sundhedsstyrelsens vejledning nr. 10333 af 20. december 2007 om blodtransfusion beskriver i hvilke situationer, og indenfor hvilke grænser der bør anvendes blodkomponenter. Et overforbrug vil altid medføre en unødigt risiko for patienten.

Udredningen beskriver de aktuelle muligheder for inaktivering og reduktion af smittekim i blodkomponenter. For øjeblikket er teknikken kun mulig for plasma og blodplader. Erythrocytter, der er den væsentligste blodkomponent, kan ikke patogenreduceres med de i dag kendte metoder.

Med indførelsen af SD-NAT blev risikoen for smitte med HIV, HBV og HCV fra blodkomponenter mindsket i så høj grad, at smittefrygt for HIV, HBV og HCV ikke længere er et argument for at indføre patogenreduktion.

Der går ofte op til år, før man erkender en nyopdukket virus/bakteries evne til at smitte ved blodtransfusion, til der bliver udviklet en effektiv test. Risikoen for smitte med disse nyopdagede patogener taler for indførelse af en effektiv patogenreduktion.

Bakteriesmitte fra donors hud eller fra anden kilde til blodportionen, såkaldt kontaminering, er i dag det stærkeste argument for patogenreduktion. Men der er holdpunkter for, at en intensiveret bakteriologisk testning kan yde en beskyttelse mod transfusionsoverførte bakterielle infektioner, som er på niveau med patogenreduktion, og som er væsentlig billigere, selvom der ikke er enighed om dette blandt alle eksperter.

De teknologier, der kan anvendes til patogenreduktion af blodplader, påvirker blodpladernes funktion, både deres evne til at størkne blodet (hæmostase) og styrke karevæggen (vaskulær integritet). Blodplader bliver anvendt til kritisk syge patienter, for hvem netop opretholdelse af hæmostase og vaskulær integritet er af afgørende betydning. Det er derfor afgørende at sikre, at blodplader, der har undergået patogenreduktion, har samme biologiske egenskaber som konventionelle blodplader. Det anbefales derfor, at der skal foreligge mere solid dokumentation for, at en øget blødningsrisiko ikke overstiger den begrænsede risiko for transfusionsoverført infektion, før konventionelle blodplader udskiftes med blodplader, der har undergået patogenreduktion.

Sundhedsstyrelsen finder at en anbefaling af patogenreduktion afventer yderligere kliniske studier. Sundhedsstyrelsens Transfusionsmedicinske Råd følger løbende udviklingen på området.

## 10 Referencer

Nedenstående referenceliste er ikke udtømmende. Rapporten bygger på gennemlæsning af et større materiale.

CaridianBCT, Cerus Europe B.V. og Macopharma har desuden bidraget til rapporten ved at deltage i møder med arbejdsgruppen nedsat af Sundhedsstyrelsens Transfusionsmedicinske Råd samt stille diverse materiale til rådighed for arbejdsgruppen

- Human plasma (pooled and treated for virus inactivation), monograph 1646, European Pharmacopoeia. Suppl. 6.3. Strasbourg, France: Council of Europe; 2009
- Blumberg N, Gettings KF, Turner C et al. An association of soluble CD40 ligand (CD154) with adverse reactions to platelet transfusions. *Transfusion* 2006; 46:1813-1821
- Cardigan R, Philpot K, Cookson P et al. Thrombin generation and clot formation in methylene blue-treated plasma and cryoprecipitate; *Transfusion*; epub
- Cazenave JP, Isola H, Waller C et al. Use of additive solutions and pathogen inactivation treatment of platelet components in a regional blood center: impact on patient outcomes and component utilization during a 3-year period. *Transfusion* 2010; epub
- Ciaravino V, McCullough T, Dayan AD. Pharmacokinetic and toxicology assessment of INTERCEPT (S-59 and UVA treated) platelets. *Human & Experimental Toxicology*; 2001; 20; 533-550
- Doyle S, O'Brien P, Murphy K et al. Coagulation factor content of solvent/detergent plasma compared with fresh frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14:283-287
- Dumont LJ, Kleinman S, Murphy JR et al. Screening of single-donor apheresis platelets for bacterial contamination: the PASSPORT study results. *Transfusion* 2009; epub
- Ferroni P, Santilli F, Guadagni F et al. Contribution of platelet-derived CD40 ligand to inflammation, thrombosis and neoangiogenesis. *Curr Med Chem* 2007; 14:2170-2180
- Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg* 2008; 106:1366-1375
- Goerge T, Ho-Tin-Noe B, Carbo C et al. Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. *Blood* 2008; 111:4958-4964

- 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; 35:5-17
- Gravemann U, Kusch M, Koenig H et al. Thrombin generation capacity of Methylene Blue-treated plasma prepared by the Theraflex MB Plasma System. *Transfus Med Hemother* 2009; 36:000-000
- Hassan GS, Merhi Y, Mourad WM. CD154 and its receptors in inflammatory vascular pathologies. *Trends Immunol* 2009; 30:165-172
- 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; 35:223-233
- Henn V, Slupsky JR, Grafe M et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998; 391:591-594
- 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; 49:2167-2172
- Johansson PI, Stensballe J. Effect of Haemostatic Control Resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sang* 2009a; 96:111-118
- Johansson PI, Stissing T, Bochsén L, Ostrowski SR. Thrombelastography and tromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009; 17:45
- Larrea L, Calabuig M, Roldan V et al. The influence of riboflavin photochemistry on plasma coagulation factors. *Transfus Apher Sci* 2009; 41:199-204
- Mohr H, Steil L, Gravemann U, Thiele T et al. A novel approach to pathogen reduction in platelet concentrates using short-wave ultraviolet light. *Transfusion* 2009; 49:2612-2624.
- Murphy WG, Floey M, Doherty C et al. Screening platelet concentrates for bacterial contamination: low numbers of bacteria and slow growth in contaminated units mandate an alternative approach to product safety. *Vox Sanguinis* 2008; epub
- Nachman RL, Rafii S. Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall. *N Engl J Med* 2008; 359:1261-1270
- Nussbaumer W, Allersdorfer D, Grabmer C et al. Prevention of transfusion of platelet components contaminated with low levels of bacteria: a comparison of bacteria culture and pathogen inactivation methods. *Transfusion* 2007; 47; 1125-1133

- Osselaer JC, Doyen C, Defoin L et al. Universal adoption of pathogen inactivation of platelet components: impact on platelet and red blood cell component use. *Transfusion* 2009; 49:1412-1422
- Ostrowski SR, Bochsén L, Salado-Jimena JA et al. In vitro cell quality of buffy coat platelets in additive solution treated with pathogen reduction technology. *Transfusion* 2010a; In press:
- Ostrowski SR, Bochsén L, Windeløv NA et al. Hemostatic function of buffy coat platelets in additive solution treated with pathogen reduction technology. *Transfusion* 2010b
- Picker SM, Oustianskaia L, Schneider V et al. Functional characteristics of apheresis-derived platelets treated with ultraviolet light combined with either amotosalen-HCl (S-59) or riboflavin (vitamin B(2)) for pathogen-reduction. *Vox Sang* 2009a; 97:26-33
- Picker SM, Schneider V, Gathof BS. Platelet function assessed by shear-induced deposition of split triple-dose apheresis concentrates treated with pathogen reduction technologies. *Transfusion* 2009b
- Reikvam H, Steien E, Hauge B et al. Thrombelastography. *Transfus Apher Sci* 2009; 40:119-123
- Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis: implications for therapy. *Anesthesiology* 2004; 100:722-730
- Salooja N, Perry DJ. Thrombelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12:327-337
- 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; 46:1168-1177
- Smith J, Rock G. Protein quality in Mirasol pathogen reduction technology-treated, apheresis-derived fresh-frozen plasma. *Transfusion* 2009
- Solheim BG. Pathogen reduction of blood components. *Transfus Apher Sci* 2008; 39:75-82
- The Mirasol Clinical Evaluation Study Group. A randomized controlled clinical trial evaluating the performance and safety of platelets treated with MIRASOL pathogen reduction technology. *Transfusion* 2010

# 11 Bilagsfortegnelse

**Bilag 1: Den aktuelle situation for implementering af patogen inaktiverende teknikker i Europa, september 2010**

## Bilag 1: Den aktuelle situation for implementering af patorgen inaktiverende teknikker i Europa, september 2010

Land	% af den anvendte friske frosne plasma				Blodplader		
	Karantæne	SD*	Methylen Blåt	Amotasalen (Intercept)	Riboflavin (Mirasol)	Amotasalen (Intercept)	Riboflavin (Mirasol)
Belgien			98,2	1,8		Medio 2011	
Bosnien-H.						Overvejes	
Bulgarien							Overvejes
England		88,7	11,3				
Finland		100					
Frankrig		38,5	55,4	6,1		8	
Georgien	23,5						
Grækenland	61	39				Vurderes	
Holland	100					Ophørt	Vurderes
Irland		98				Vurderes	
Italien	22	60	18				Vurderes
Letland	100						
Luxemburg		100					
Malta	30						
Norge		100					
Polen	90				10		Rutinebrug
Portugal	18	82				Fra 2010/11	
Rumænien	70						
Rusland	100						
Schweitz	92,5	7,5				Medio 2011	
Slovakiet	49						
Spanien	35		65			23	
Sverige		3					
Tjekkiet	100					Vurderes	Vurderes
Tyskland	93,8	6,1	0,1			Vurderes	Vurderes
Østrig	26,7	68,1	5,2			Vurderes	Vurderes

\* SD – Solvent Detergent metoden, Octaplas®