

17. NORDISKE MØDE OM TRANSFUSIONSMEDICIN

Tromsø 2001

Rekommandationer

På det 17. Nordiske Møde om Transfusionsmedicin (Trondheim-Tromsø 10.-12. oktober 2001) med deltagelse af overlæger fra de nordiske transfusionscentre diskuteredes følgende emner, og der blev opnået konsensus om de anførte rekommandationer.

Hæmovigilance

I forslag til EU Parlamentets og Rådets direktiv (om "*Fastsættelse af standarder for kvaliteten og sikkerheden ved osv.*" artikel 14. og artikel 15. og i Europarådets "*Guide to the preparation osv.*" kapitel 31 anføres det, at "*medlemsstaterne sikrer, at der er etableret et overvågningssystem, som omfatter samtlige overvågningsprocedurer, der organiseres med hensyn til bivirkninger eller uventede bivirkninger hos donor eller recipient --- med henblik på at sådanne bivirkninger kan forebygges*".

Indsamling af statistiske data vedrørende antallet af tapninger, transfusioner og kassation af blodkomponenter samt antallet af donorer med positiv screeningstest for de obligatoriske smittemarkører udføres i alle de nordiske lande. I Finland, Island, Norge og Sverige er der ikke en systematisk national indsamling af oplysninger om komplikationer ved tapning af blod og transfusion af blodkomponenter. Meget alvorlige komplikationer indberettes dog til en national myndighed.

Kun Danmark har et egentligt hæmovigilance system dels med indsamling af statistiske data udført af de offentlige myndigheder og dels af oplysninger om komplikationer ved tapning af bloddonorer, alvorlige komplikationer ved transfusion af blodkomponenter samt om anvendelsen af blodkomponenter foretaget af Dansk Selskab for Klinisk Immunologi. Den sidst nævnte indsamling af oplysninger foretages anonymiseret for at rapporteringen skal blive så fuldstændig som mulig. Danmark har her ud over etableret et internt nationalt alert netværk til hurtig melding om alvorlige transfusionsmedicinske risici. Dette netværk er tilsluttet det tilsvarende European Haemovigilance Network (EHN), omfattende landene i EU.

Under indtryk af den store betydning hæmovigilance har for transfusionsmedicin, blev der på mødet nedsat en nordisk hæmovigilance interessegruppe (Flesland (N), Gudmundson (I), Jørgensen (DK), Koistinen (F) og Säfvenberg (S)) med henblik på at udveksle indsamlede statistiske data og erfaringer med indførelse af hæmovigilance, at skabe et nordisk alert netværk, samt at styrke Nordens indflydelse på europæiske beslutninger om hæmovigilance.

Rekommandation

Hæmovigilance med indsamling af data vedrørende aktivitet og komplikationer inden for det transfusionsmedicinske område fra tapning til transfusion bør indføres i hele Norden.

Data bør være tilgængelige via et nationalt informationsnetværk med mulighed for akutte advarsler om alvorlige transfusionsrisici. Netværket bør have tilslutning til et tilsvarende internationalt netværk.

Data vedrørende komplikationer bør indsamles anonymt af en transfusionsmedicinsk faglig organisation. Alvorlige komplikationer skal desuden indberettes til en national offentlig myndighed.

Blodbanker med navlesnorsblod.

Navlesnorsblod indeholder mange stamceller, det vil sige tidlige udviklingsstadier af celler, og er blevet en vigtig kilde til fremskaffelse af disse. Stamceller anvendes især i forbindelse med behandling af maligne hæmatologiske sygdomme men dog også i stigende grad på eksperimentel basis ved behandling af andre maligne sygdomme.

Navlesnorsblodbanker er blevet etableret i en del lande inden for de sidste fem år. I de nordiske lande er der indtil nu kun oprettet en navlesnorsblodbank i Helsingfors i det finske Røde Kors Blodtjänst. Indretning af denne navlesnorsblodbank, så eksisterende kvalitetskrav blev opfyldt, har krævet omfattende økonomiske og personalemæssige ressourcer. Beregninger viser, at etablering af en international anerkendt navlesnorsblodbank koster ca. €4 mil. Ekspertter inden for området anslår, at en navlesnorsblodbank må have et lager på flere tusinde portioner navlesnorsblod, før den kan deltage effektivt i et internationalt samarbejde. Under disse omstændigheder vil det være naturligt at forsøge at forene de nordiske kræfter således, at indsamling og opbevaring af navlesnorsblod kan komme til at foregå på en effektiv og økonomisk måde, samtidig med at gældende internationale krav for en sådan virksomhed bliver opfyldt. Forudsætningerne for et sådant samarbejde bør undersøges herunder de legale/etiske aspekter, muligheden for at opfylde internationale krav, de organisatoriske forhold samt muligheden for at få dækket den genetiske baggrund for alle de nordiske lande. En sådan undersøgelse kan blandt andet anvende oplysninger fra de nordiske knoglemarvsregistre.

Rekommandation

De ansvarshavende myndigheder i de nordiske lande bør i et samarbejde med transfusionsmedicinsk, hæmatologisk og obstetrisk ekspertise arbejde for at få en aftale om et fælles nordisk lager og register for navlesnorsblod indeholdende blodets stamceller.

EU Direktiv om "Quality and safety of blood and blood components"

Europa-Parlamentet og Rådet arbejder for tiden på indførelse af et "*Direktiv om fastsættelse af standarder for kvaliteten og sikkerheden ved tapning, testning, behandling, opbevaring, og distribution af humant blod og blodkomponenter*".

I forbindelse med udarbejdelsen af direktivet afholdes der løbende møder i Rådets arbejdsgruppe for sundhed, hvor de enkelte landes sundhedsministerier er repræsenteret. Til disse møder har nogle lande medtaget transfusionsmedicinske eksperter.

Når direktivet er fastlagt af Rådet og Parlamentet, skal Kommissionen udarbejde og fastlægge "tekniske krav og tilpasning heraf til den tekniske og videnskabelige udvikling" (artikel 28). Det drejer sig om krav vedrørende donorer, smittetestning, blodkomponenter, sporbarhed kvalitetssikring, etc. Kommissionen skal vejledes af

arbejdsgrupper (artikel 5 og 7 i vedtagelse nr. 1999/486/EF). I disse arbejdsgrupper er de enkelte lande repræsenteret. De enkelte landes repræsentation bør også indeholde transfusionsmedicinske eksperter, de på stedet umiddelbart kan tage stilling til faglige problemstillinger, således at misforståelser kan rettes straks og ikke efterfølgende i et allerede udarbejdet dokument, hvilket er en meget tungere proces.

Det er vigtigt, at indholdet i direktivet ikke kommer til at modvirke det nære samarbejde, der er mellem de nordiske lande inden for det transfusionsmedicinske område, ved at indføre uensartede regler for de lande, der er eller ikke er medlemmer af EU. På mødet blev der derfor nedsat en kontaktgruppe (Georgsen, Gudmundson, Heier, Koistinen og Åkerblom), hvis opgave det bliver, at holde de nordiske lande, der står uden for EU, løbende orienteret om tiltag i EU inden for det transfusionsmedicinske område allerede fra det første stadie, hvor det kommer til vores kendskab, med henblik på at skabe mulighed for ensartede regelsæt.

Rekommandation

Det henstilles, at sundhedsmyndighederne i de enkelte nordiske lande tager faglige eksperter inden for transfusionsmedicin med til møder i EU, hvor der drøftes emner af betydning for transfusionsmedicin samt at de enkelte nordiske landes faglige sammenlutninger inden for transfusionsmedicin høres ved behandling af transfusionsmedicinske problemstillinger.

Variant Creutzfeldt-Jakobs sygdom (vCJD)

Sygdommen vCJD kan måske overføres ved blodtransfusion. For at nedsætte denne risiko, som indtil videre kun er teoretisk, har det været overvejet at undlade at tappe donorer, der har været i UK i mere end 6 mdr. i årene 1980 til 1996 og dermed har haft en teoretisk risiko for at spise smittefarligt kød. En undersøgelse af, hvor mange donorer det drejer sig om (udført i Finland, Norge og Sverige) viste, at det drejede sig om 1-2 % af donorerne.

Da det ikke er vist med sikkerhed, at vCJD overføres ved blodtransfusion, og da flere af de nordiske lande i perioder har importeret kød fra UK og dermed også har haft en teoretisk risiko for smitte fra egne donorer, der ikke har været i UK, har man i de fleste nordiske lande konkluderet, at der ikke er en faglig begrundelse for at indføre udelukkelse af donorer, der har opholdt sig i England. Finland har som det eneste land i norden indført denne regel for udelukkelse, som en politisk beslutning.

Filtrering med fjernelse af leukocytter nedsætter måske også indholdet af de prioner, der giver vCJD. Der er dog ikke publiceret videnskabelige undersøgelser, der bekræfter dette. Filtrering af alle blodkomponenter er ved en politisk beslutning alligevel blevet indført i en lang række lande. I norden filtrerer Finland alle trombocyt-komponenter, og det er besluttet at filtrere alle erythrocyt-komponenter fra årsskiftet 2003. I Norge filtreres i forvejen hovedparten af de fremstillede komponenter. I Sverige filtreres ca. 95% af alle trombocyt-komponenter og 40% af alle erythrocyt-komponenter. I Danmark og Island anvendes filtrerede blodkomponenter kun til specielle kategorier af patienter, hvor behandlingen er evidensbaseret, det vil sige kun på særlig indikation.

På det 16. nordiske møde om transfusionsmedicin (Århus1999) var der konsensus om følgende rekommandation: *En generel anvendelse af leukocytdepleterede blodkomponenter bør kun indføres under hensyntagen til den effekt, det har på patientbehandlingen sat i relation til den udgift, der vil være forbundet hermed.*

Det forventes, at en test til screening for vCJD bliver tilgængelig inden for de næste par år. Beslutning om indførelse af sådan en test bør bl.a. afhænge af, om der findes en test til bekræftelse af, om det positive screentest fund er sandt eller falsk.. Det forventes at antallet af falsk positive resultater langt vil overstige antallet af rigtigt positive.

Før indførelse af en screentest for vCJD bør man beslutte, hvilken information man vil give de donorer, der findes positive ved screeningen. Er man vCJD positiv, har man en ukendt risiko for at udvikle vCJD, som indtil videre er uhelbredelig

Europarådets ministerkomité har vedtaget en rekommandation om vCJD (Rec.(2001)4, 7. marts 2001), hvoraf det fremgår:

- at anvendelse af blodkomponenter bør ske ud fra snævre indikationer, således at unødvendige transfusioner undgås
- at man ved en vurdering af tiltag for at nedsætte den teoretiske risiko for smitte med vCJD, medtager den risiko, der vil være for at disse tiltag vil kompromittere blodforsyningen på grund af mangel på bloddonorer
- at der nationalt bør indføres et system til overvågning af forekomsten af vCJD med look-back ved forekomst hos bloddonorer. Den nationale organisation bør have kontakt med et internationalt reference center.

Rekommandation

Europarådets rekommandation Rec.(2001) 4 kan anbefales. Ved en vurdering af om der skal indføres screening af bloddonorer for vCJD, bør der indgå, om der er en mulighed for udførelse af en bekræftende test, idet det er betænkeligt at indføre en screening, uden at et eventuelt positivt resultat kan bekræftes på anden vis. Her ud over bør man afklare med bloddonorerne, hvilken information der skal gives til de donorer, der findes positive ved screeningen.

Genteknologiske metoder indenfor immunhematologi

Mens vævstyper (HLA) og trombocyt typer (HPA) i de nordiske transfusionscentre almindeligvis bestemmes med anvendelse af genomiske metoder, så bestemmes blodtyper (erythrocyt typer) stadigvæk almindeligvis med anvendelse af serologiske metoder. Den genetiske polymorfi, som er årsag til variationen af blodtyper i befolkningen, begyndte at blive bestemt i 1990erne. I dag kan man med DNA baserede metoder bestemme de fleste af de klinisk vigtige blodtyper. Nogle få nordiske transfusionscentre har siden midten af 1990erne udført sådanne analyser til brug i kliniske situationer. Der påvises dog stadig nye genetiske varianter (alleler), hvorfor der stilles store krav til vedligeholdelse og udvikling af de anvendte metoder.

De vigtigste indikationer for at udføre blodtypebestemmelse med anvendelse af genomiske metoder er:

1. Bestemmelse af blodtype hos fostre
2. Problemer med den serologiske bestemmelse af en blodtype
3. Konfirmering af homozygoti (fx RHD, FY) eller usædvanlig subtype/variant for reference eller screentest blodlegemer.
4. Typebestemmelse efter langvarig eller massiv transfusion af erythrocytter.

Det totale antal af undersøgelser er dog stadig lavt. En centralisering vil derfor nedsætte risikoen for fejl.

Rekommandation

For at fastholde analyse kvaliteten bør de almindeligvis udførte analyser med DNA-baseret bestemmelse af blodtyper centraliseres til nogle få transfusionscentre med stor blodtypeserologisk og molekylærbiologisk kompetence. Transfusionscentre, som tilbyder disse analyser til klinisk anvendelse, bør deltage i et udvekslingsprogram for blodprøver med henblik på kvalitetssikring. Et nordisk referencelaboratorium med et bredt sortiment af analyser etableres i Lund.

Anti-D immunprofylakse

Anti-D gammaglobulin (anti-D IgG) anvendes til immunprofylakse mod dannelse af Rhesus antistoffet anti-D hovedsageligt hos Rhesus negative gravide. Selvforsyning med anti-D IgG fremstillet ud fra anti-D holdigt plasma indsamlet i de enkelte nordiske lande har været et ønske i Norden, siden immunprofylaksen startede i slutningen af 1960'erne, men det er endnu ikke lykkedes. Finland fremstillede i nogle år et præparat ud fra finsk plasma. Dette er nu opgivet pga. mangel på anti-D holdigt plasma. Mangelen skyldes bl.a., at det ikke har været teknisk muligt at immunisere donorerne i tilstrækkelig grad med de tilgængelige immuniseringsmetoder. I Danmark har man gennem en del år forsøgt at fremskaffe tilstrækkelige mængder anti-D holdigt plasma og har i 2001 startet plasmaferese af egnede donorer. Det har også i Danmark været forsøgt at fremstille et anti-D holdigt præparat ved hjælp af genteknologiske metoder. Heller ikke disse forsøg har ført til fremstilling af et egnet præparat. Selv ved at indsamle humant anti-D holdigt plasma fra hele Norden vil der sandsynligvis ikke være nok til en hel batch til fraktionering.

Det anti-D IgG, der anvendes i Norden i dag, er købt i de europæiske lande og er sandsynligvis fremstillet ud fra plasma, der er indsamlet i USA eller måske andre lande med betalte donorer. Der er derfor en risiko for smitte af ukendt karakter ved injektion af disse plasmaholdige præparater til kvinder, hvoraf mange senere vil blive bloddonorer.

I Danmark overvejes det at reducere forbruget ved at nedsætte dosis af det anvendte anti-D IgG. Dette kræver imidlertid, at der supplerende udføres undersøgelse for foeto-maternel blødning for at finde de mødre, hvor den foeto-maternelle blødning har været så stor, at den reducerede dosis af anti-D IgG ikke beskytter mod immunisering. Anvendelse af en mindre dosis af anti-D IgG vil medføre en mindre import af plasmaprodukter af ukendt oprindelse og dermed en reduktion af det samlede smittetryk. Plasmaprodukter stammer sandsynligvis fra donorer, der immuniseres med anvendelse af metoder, som vi finder uetiske.

Rekommandation

Under indtryk af, at der til Rhesus immunprofylakse anvendes et anti-D IgG fremstillet ud fra plasma fra donorer af ukendt oprindelse, fordi det endnu ikke har været muligt at fremstille tilstrækkelige mængder plasma med anti-D fra donorer i Norden, henstilles det til sundhedsmyndighederne i de enkelte nordiske lande, at de vurderer mulighederne for at reducere forbruget af anti-D IgG fx ved at reducere størrelsen af den anvendte dosis.

NAT screening af bloddonorer for HCV

Ved sidste nordisk møde i 1999 anbefaledes indførelse af screening i Norden for Hepatitis C virus (HCV) med anvendelse af Nukleinsyre amplifikations test (NAT), som er en meget følsom teknik til påvisning af virus på genomisk niveau. Siden dette møde har indførelse af undersøgelsen internationalt vist, at man finder meget få positive, som ikke også er positive i den almindelige elisa screening for HCV (cirka for USA: 1/260.000, UK: 3/5.000.000, Finland: 3/550.000 og Sverige: 1/>1.000.000 (antal/tapninger)). Hertil kommer at firmaet Chiron, der som det eneste sælger testen og derfor har monopol på denne, nu forlanger at få udbetalt en licens på 8 Euro pr. undersøgt donor p.g.a. patentrettigheder på testmetoden. Dette krav mangedobler udgiften til udførelse af undersøgelsen. I Finland har man således beregnet, at den årlige udgift til screening af alle tapninger med NAT test stiger fra det nuværende niveau med 2,1 mil. Euro. Enkelte blodbanker i Norge har indgået kontrakt med Chiron.

Rekommandation

Rekommandationen fra det nordiske møde i 1999 vedrørende indførelse af NAT screening for HCV fastholdes principielt stadigvæk (se senere).*

Udgiften forbundet med at udføre screeningen er imidlertid siden steget med næsten en faktor 10, hvilket reducerer cost-benefit ved testen væsentligt og svækker argumentationen for indførelse. Samtidigt giver det anledning til at overveje om andre undersøgelser, som fx undersøgelse for HCV-Ag, bør foretrækkes, selvom de er lidt mindre følsomme. Inden de enkelte nordiske lande tager stilling til dette, rekommanderes det, at de primært og af juridisk vej, forsøger at få reduceret prisen på licensen til Chiron med henvisning til firmaets monopolsituation.

() Den indførte NAT screening for HCV af den del af donorblodet, der går til fraktionering, bør gælde for alt donorblod. NAT screening for HCV for alle blodkomponenter bør indføres snarest muligt under hensyntagen til teknik, sikkerhed, organisation og økonomi. Den bør udføres på et tidspunkt i produktionen, så ingen af blodkomponenterne fra en donorportion bliver anvendt før screeningen er udført.*

I praksis vil det medføre, at NAT screening for HCV og HIV skal udføres således, at resultatet forefindes i blodbankerne senest dagen efter tapningen, og at resultatet bliver et kriterium for frigivelse af blodet.

ISBT 128

ISBT 128 er et internationalt anvendt system for mærkning og registrering af tapninger og blodkomponenter. Det giver en øget mulighed for sikker sporbarhed af blodkomponenter uafhængigt af deres oprindelse eller produktions sted.

Organisationen (ICCBBA), som varetager forvaltningen af ISBT 128 koderne, har nået en sådan organisatorisk og økonomisk stabilitet at en nedsættelse af licence afgifterne kan forventes i den nærmeste fremtid. Mange blodbanker og nationale transfusionsorganisationer i verden, specielt i Europa, anvender dette system. De nordiske lande enten anvender ISBT 128 eller har taget beslutning om at gøre det.

Rekommandation

Det anbefales at den internationale standard for mærkning af blodkomponenter ISBT 128 inklusive produktkoder tages i brug snarest muligt i alle de nordiske lande. Sygehusenes laboratorier og afdelinger samt blodbankerne i Norden bør udstyres med apparatur, som også kan læse ISBT 128 koder, selvom disse endnu ikke anvendes af blodbanken. Ved anskaffelse af nyt apparatur bør man forlange, at det er forberedt til at aflæse ISBT 128 koder.

På de nordiske blodbankoverlægers vegne:

Sveinn Gudmundsson (Island)

Tor Hervig (Norge)

Jan Jørgensen (Danmark)

Jukka Koistinen (Finland)

Olof Åkerblom (Sverige)