



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Covid-19-rekonvalesensplasma fra norske blodgivere

KRONIKK

LISE SOFIE H. NISSEN-MEYER

lisoha@ous-hf.no

Lise Sofie H. Nissen-Meyer er dr.med., spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin, seksjonsleder ved Seksjon for blodgivning, Blodbanken i Oslo og prosjektleder for NORPLASMA-prosjektet. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TOR HERVIG

Tor Hervig er spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin, fag- og forskningsdirektør ved Irish Blood Transfusion Service, og professor emeritus i transfusjonsmedisin. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BØRRE FEVANG

Børre Fevang er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer og overlege ved Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonssykdommer, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Han leder Norsk forening for infeksjonsmedisins ekspertgruppe for behandling av covid-19. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GUNNSTEIN NORHEIM

Gunnstein Norheim er ph.d., cand.pharm. og direktør for infeksjonssykdommer i Nykode Therapeutics. Han har erfaring fra forskning på vaksiner, immunrespons og diagnostikk fra Folkehelseinstituttet, University of Oxford og CEPI. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han er ansatt i Nykode Therapeutics. Engasjement i prosjektet ble initiert før ansettelse i Nykode, og Nykode har ingen relasjon til prosjektet.

ANNE-MARTE BAKKEN KRAN

Anne-Marte Bakken Kran er ph.d. og overlege ved Folkehelseinstituttet og ved Mikrobiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JOHN TORGILS VAAGE

John Torgils Vaage er dr.med., spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin, professor og avdelingsleder ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Oslo universitetssykehus. Han leder styringsgruppen for NORPLASMA-prosjektet. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ØYSTEIN FLESLAND

Innsamling og bruk av rekonvalesensplasma ved covid-19 har gitt viktig lærdom om organisering, testing og utvelgelse av blodgivere og pasienter. Dette er kunnskap som kan gjenbrukes ved neste pandemi.



Foto: Marcus Ericsson / NTB

Rekonvalesensplasma er plasma fra overlevende etter alvorlig infeksjon. Slikt plasma kan fremskaffes tidlig i en pandemi, før annen spesifikk behandling er tilgjengelig, og kan ha en plass i behandlingen av pasienter som ikke selv mobiliserer en tilfredsstillende antistoff- eller vaksinerespons. Norske blodbanker har gjennom NORPLASMA-prosjektet gjort covid-19-rekonvalesensplasma tilgjengelig for utprøvende behandling.

Rekonvalesensplasma

SARS-CoV-2-pandemien ble 30. mars 2020 erklært som en internasjonal folkehelsekrise av Verdens helseorganisasjon (WHO). Mangelen på dokumentert behandling førte til at mange legemidler ble brukt uten forutgående randomiserte, kontrollerte studier. WHO ga retningslinjer for hvilke behandlingsalternativer som burde prøves i studier, herunder også rekonvalesensplasma (1).

«Slik behandling ble prøvd allerede under spanskesyken for 100 år siden»

Slik behandling ble prøvd allerede under spanskesyken for 100 år siden. Senere er den brukt både ved meslinger, svineinfluensa og de tidligere koronavirusutbruddene SARS-CoV og MERS (2), men uten testing i store, randomiserte, placebokontrollerte studier. I mars 2020 anbefalte Casadevall og medarbeidere bruk av rekonvalesensplasma i behandling av covid-19 (3). Rasjonalet var tidligere studier av pasienter med SARS-CoV, som hadde vist at nøytraliserende antistoffer kunne kontrollere infeksjonen. Tidlige kinesiske publikasjoner

om rekonvalesensplasmabehandling av covid-19 virket lovende, men det var få pasienter inkludert (4,5). Det var ikke utført målinger av antistoffenes nøytraliserende effekt på viruset.

Ledende sykehus og universiteter igangsatte fra april 2020 kliniske studier for å avklare effekt og sikkerhet ved behandling med rekonvalesensplasma. Flere lands helsemyndigheter tillot også bruk utenfor studiesammenheng, mot at man samlet inn data før og etter transfusjon. I USA legitimerte Food and Drug Administration (FDA) bruk i stor skala gjennom en hastegodkjenning (Emergency Use Authorization) i august 2020 (6). European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) og European Blood Alliance (EBA) bidro til europeiske retningslinjer (7), og EU-kommisjonen anbefalte utprøvende behandling av covid-19 med rekonvalesensplasma innenfor rammen av kliniske studier (8).

NORPLASMA-prosjektet

I Norge ble et nasjonalt prosjekt for innsamling og utprøving av rekonvalesensplasma (NORPLASMA) initiert i april 2020 som et samarbeid mellom norske blodbanker og Helsedirektoratet. Målet var å bidra til vitenskapelig evaluering av rekonvalesensplasma som behandling, helst ved gjennomføring av en randomisert studie i en egnet pasientpopulasjon. Helsedirektoratet utformet retningslinjer for produksjon, bruk og monitorering av behandling i Norge (9).

«Målet var å bidra til vitenskapelig evaluering av rekonvalesensplasma som behandling, helst ved gjennomføring av en randomisert studie»

Det ble etablert en styringsgruppe for prosjektet samt nasjonale faggrupper for henholdsvis produksjon av plasma (transfusjonsgruppen), antistofftesting og vurderinger omkring smitterisiko (mikrobiologigruppen). I tillegg kom en gruppe for planlegging og gjennomføring av kliniske studier.

Transfusjonsgruppen utarbeidet retningslinjer for hvordan givere skulle rekrutteres, informeres og tappes samt hvordan rekonvalesensplasma skulle samles, kvalitetssikres og distribueres. 15 blodbanker søkte Helsedirektoratet og fikk tillatelse til å tappe og distribuere rekonvalesensplasma (10). Ettersom slik bruk var utprøvende behandling, måtte hver giver samtykke til at deres helseopplysninger omkring covid-19-sykdom, plasma og nødvendige ekstra blodprøver kunne brukes til forskning. Mange av blodbankene innhentet også samtykke til å delta i generelle forskningsbiobanker for covid-19 ved egne helseforetak. Prosjektet for innsamling og produksjon av plasma ble godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) 14. mai 2020 (REK nr. 140845).

Mikrobiologigruppen anbefalte å følge gjeldende nasjonale retningslinjer for infeksjonstesting av nye blodgivere. PCR-test for SARS-CoV-2 av giver før donasjon eller av blodprodukt ble ikke anbefalt. Det ble utarbeidet supplerende informasjon til de mikrobiologiske laboratoriene om mikrobiologisk diagnostikk av blodgiverne. Gruppen anbefalte ikke patogeninaktivering eller karantene av blodprodukt. Risikoen for smitte av SARS-CoV-2 i forbindelse med blodtransfusjon anses som minimal, og smitteoverføring av luftveisvirus (inkludert koronavirus) via transfusjon er ikke dokumentert (11).

Informasjon, tapping og testing

Det tok tid å kvalitetssikre enhetlig informasjon til givere og blodbanker. Godkjente blodgivere som hadde gjennomgått covid-19 ble oppfordret til å gi plasma. Blodbankene informerte om prosjektet på sine nettsider og mediene bidro til å gjøre studien kjent. Mange givere opplyste om gjennomgått sykdom når de ble innkalt til blodgivning, og noen

ble rekruttert gjennom Koronastudien.no. Andre rekonvalesenter som oppfylte kravene for blodgivning, ble tappet ved noen blodbanker. Det var utfordrende å raskt informere blodbankansatte om stadig skiftende regler. Flere blodbanker manglet prosedyrer for plasmatapping, og det rådet usikkerhet om hvordan man skulle behandle antistoffprøver som skulle sendes til andre laboratorier.

«Flere blodbanker manglet prosedyrer for plasmatapping»

Ifølge den første anbefalingen fra European Centre for Disease Prevention and Control burde det gå minst 14 dager fra positiv SARS-CoV-2-PCR-test i luftveisprøve til tapping av rekonvalesensplasma. Tidlig i mai 2020 fikk vi beskjed fra Helsedirektoratet om å endre til 28 dager etter funn av viruspartikler mer enn to uker etter første positive PCR-test hos noen individer. De fleste potensielle plasmagiverne måtte derfor vente 28 dager før første antistofftest.

Plasma ble høstet på tre måter: ved plasmaferese, der opptil 650 mL plasma isoleres mens blodcellene returneres til giver; ved fullblodtapping, der røde blodlegemer og trombocytter brukes til produksjon av ordinære blodprodukter (gir 200–250 mL plasma); eller ved trombaferese, der hovedproduktet er trombocytter og det tappes 400–500 mL plasma som del av prosedyren, mens røde blodlegemer returneres til giver. Etter plasmaferese ble donor invitert til ny prosedyre med minimum én ukes mellomrom, inntil fire ganger. Donorer med gode antistoffnivåer ble oppfordret til en ny serie tappinger etter noen ukers pause.

I Norge er det eneste brukte helplasmaproduktet et kjemisk patogeninaktivert, blandet plasma fra ca. 1 000 givere. Ved covid-19 transfunderes rekonvalesensplasma fra enkelt-donorer, noe som medfører økt fare for immunologisk, transfusjonsutløst lungeskade (TRALI). Det ble derfor anbefalt å bruke givere som ikke hadde vært transfundert, kvinner som aldri hadde vært gravide eller teste givere for antistoffer mot humane leukocytantigener (HLA). Plasma fra givere med HLA-antistoffer ble ikke brukt til pasientbehandling.

Analysen av antistoffer

De første kommersielle ELISA-baserte testene for antistoffer mot SARS-CoV-2 var tilgjengelige ved prosjektstart, og flere og bedre analyser kom til. Mikrobiologiske avdelinger validerte og etablerte disse metodene, og faggruppen for mikrobiologi bidro til erfaringsutveksling mellom laboratoriene. Ved Avdeling for immunologi (Oslo universitetssykehus) etablerte man en metode med egenutviklede antigener som kunne utføres på huset. Analysen var basert på flowcytometri og ble etter hvert tilrettelagt for automatiserte antistoffanalyser i stor skala. Denne plattformen er brukt i en rekke prosjekter (12–14).

«Et hovedmål var utvikling av metoder for kvantitering av nøytraliserende antistoffer mot SARS-CoV-2, en metode som krever virusdyrking i spesiallaboratorium»

Et hovedmål for mikrobiologigruppen var utvikling av metoder for kvantitering av nøytraliserende antistoffer mot SARS-CoV-2, en metode som krever virusdyrking i spesiallaboratorium. Det viste seg urealistisk å opprettholde et landsdekkende tilbud om slike analyser. Derfor ble blodgiver testingen i stor grad basert på testene utviklet ved Oslo universitetssykehus (13), hvor minimum 60 % angiotensinkonverterende enzym 2 (ACE2)-inhibisjonssevne ble ansett som tilfredsstillende. Plasma må høstes mens antistoffnivåene

er høye, og det ble høstet ca. 1 500 enheter à 200–300 mL plasma i løpet av 2020. Poser med ACE2-inhibisjonsvevne > 60 % ble frigitt til pasientbehandling. For pasienter som fikk behandling før antistofftesten var etablert, var ikke enhetene tilsvarende standardisert.

Plasma til norske pasienter

Den første pasienten som fikk plasma i Norge ble beskrevet i Tidsskriftet (15), og enkeltpasienter ble deretter behandlet ut over i 2020. Norske leger var tilbakeholdne med å bruke en behandling med usikker effekt, i motsetning til mange utenlandske kolleger, som behandlet pasienter i hundretusentall. Denne omfattende bruken kan ha bidratt til å hindre rekruttering til randomiserte studier, slik at det ønskede kunnskapsgrunnlaget for å evaluere behandlingsformen ble forsinket (16). Da resultatene fra den største studien, Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) Trial, ble presentert i januar 2021, viste analyse av > 10 000 pasienter at behandling med rekonvalesensplasma ikke hadde effekt på sykdomsvarighet eller dødelighet når det ble gitt til hospitaliserte pasienter med moderat til alvorlig sykdom (17).

«Norske leger var tilbakeholdne med å bruke en behandling med usikker effekt, i motsetning til mange utenlandske kolleger»

Analyse av subgrupper fra dette store materialet åpnet likevel for en mulig effekt hos enkelte pasientgrupper (18). Etter rapporter om at rekonvalesensplasma gitt tidlig kunne redusere risikoen for et alvorlig forløp hos eldre (19) og være nyttig for pasienter med dårlig immunrespons (20), anbefalte Norsk forening for infeksjonsmedisin i november 2020 at behandling med rekonvalesensplasma kunne vurderes hos immunsvekkede pasienter (21).

Planlegging av kliniske studier

Helsedirektoratet ønsket at plasma skulle tilbys aktuelle pasienter i hele landet med innsamling av data fra behandlede pasienter for senere analyse, uavhengig av eventuelt samtykke til deltagelse i forskningsstudier. Vi gjennomførte derfor en observasjonsstudie (Norplasma MONITOR, REK nr. 148622), som vil bli presentert i nær fremtid.

En randomisert studie for å undersøke effekt av covid-19-rekonvalesensplasma kunne i praksis ikke gjennomføres, fordi sykehusene allerede var innrullert i Nor-Solidarity-studien og det verken var kapasitet eller pasienter til å gjennomføre en plasmastudie parallelt. I stedet planla faggruppen for kliniske studier en randomisert, kontrollert behandlingsstudie for 500 sykehjemspasienter. Studien ble REK-godkjent 30. juni 2020 (Norplasma PLEIE, REK nr. 152704).

Spesialiserte transfusjonsteam fra helseforetak skulle utføre transfusjon og oppfølging der sykehjem manglet slik kompetanse, men studien var logistisk komplisert og fikk aldri finansiering. Flere sykehjem hadde større smitteutbrudd før vaksinerings var gjennomført, og tidlig intervensjon med rekonvalesensplasma kunne hatt en positiv effekt.

«Rask finansiering og oppstart av norskledede studier er vesentlig for å avklare om eksperimentelle behandlinger er effektive og dermed kan være nyttige»

Det tar lang tid å få resultater fra gode randomiserte, kontrollerte studier i utlandet, og rask finansiering og oppstart av norskledede studier er vesentlig for å avklare om eksperimentelle behandlinger er effektive og dermed kan være nyttige under en pågående

pandemi. Basert på erfaringene i dette prosjektet mener vi at midler til randomiserte, kontrollerte behandlingsstudier av effekt av rekonvalesensplasma i utvalgte pasientgrupper bør være en del av en pandemirespons, uavhengig av ordinære søknadsfrister. Det må foreligge planer for kliniske studier slik at man raskt kan søke når ekstraordinære midler lyses ut. I neste pandemi bør kliniske studier være rettet mot to pasientgrupper: pasienter med svekket immunsystem som ikke selv mobiliserer en tilfredsstillende antistoffrespons i tide (20), og pasienter med andre kjente risikofaktorer.

Prosjektgruppen takker alle involverte i prosjektet: blodgivere og pasienter, blodbankansatte, laboratoriepersonell og kliniske samarbeidspartnere på sykehusene samt Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk for god rådgivning og rask saksbehandling.

REFERENCES

1. WHO R&D Blueprint: Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330680/WHO-HEO-RDBlueprint%28nCoV%29-2020.1-eng.pdf> Lest 20.5.2022.
2. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015; 211: 80–90. [PubMed] [CrossRef]
3. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020; 130: 1545–8. [PubMed][CrossRef]
4. Duan K, Liu B, Li C et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 9490–6. [PubMed][CrossRef]
5. Shen C, Wang Z, Zhao F et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020; 323: 1582–9. [PubMed][CrossRef]
6. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-applications-inds-cber-regulated-products/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma> Lest 20.3.2022.
7. European Commission. COVID-19 Convalescent Plasma Transfusion. https://ec.europa.eu/health/blood-tissues-cells-and-organs/covid-19-convalescent-plasma-transfusion_en Lest 20.3.2022.
8. European Commission. An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion. https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-03/guidance_plasma_covid19_en_o.pdf Lest 20.3.2022.
9. Helsedirektoratet. Tilgang til rekonvalesensplasma for behandling av covid-19. <https://www.helsedirektoratet.no/tema/blodgivning-og-transfusjonsmedisin/tilgang-til-rekonvalesensplasma-for-behandling-av-covid-19> Lest 20.3.2022.
10. Helsedirektoratet. Oversikt over blodbanker som tapper mv. plasma og/eller fullblod fra personer som har hatt covid-19 per 23.07.2020. https://www.helsedirektoratet.no/tema/blodgivning-og-transfusjonsmedisin/tilgang-til-rekonvalesensplasma-for-behandling-av-covid-19/Blodbanker%20som%20tar%20imot%20covid-19-rekonvalesensplasma.pdf/_/attachment/inline/9aed580e-8b2f-4023-88ea-3328e734ae4c:ca6a41efc154a3896007f4c617c4b2d70e3fc5c8/Blodbanker%20som%20tar%20imot%20covid-19-rekonvalesensplasma.pdf Lest 20.3.2022.
11. Helsedirektoratet. Varsel til blodbankene. <https://www.helsedirektoratet.no/tema/blodgivning-og-transfusjonsmedisin/varsel-til-blodbankene#koronavirussarscov> Lest 20.3.2022.
12. Tunheim G, Rø GØI, Tran T et al. Trends in seroprevalence of SARS-CoV-2 and infection fatality rate in the Norwegian population through the first year of the COVID-19 pandemic. *Influenza Other Respir Viruses* 2022; 16: 204–12. [PubMed][CrossRef]
13. Holter JC, Pischke SE, de Boer E et al. Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 25018–25. [PubMed][CrossRef]
14. Jyssum I, Kared H, Tran TT et al. Humoral and cellular immune responses to two and three doses of SARS-CoV-2 vaccines in rituximab-treated patients with rheumatoid arthritis: a prospective, cohort study. *Lancet Rheumatol* 2022; 4: e177–87. [PubMed][CrossRef]

15. Hahn M, Condori MEH, Totland A et al. Pasient med alvorlig covid-19 behandlet med rekonvalesensplasma. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0501. [PubMed] [CrossRef]
 16. Caplan AL. We don't know if convalescent plasma is effective against Covid-19. With the emergency authorization, we might never know. <https://www.statnews.com/2020/08/24/trump-opened-floodgates-convalescent-plasma-too-soon/> Lest 20.3.2022.
 17. RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021; 397: 2049–59. [PubMed][CrossRef]
 18. Hamilton FW, Lee T, Arnold DT et al. Is convalescent plasma futile in COVID-19? A Bayesian re-analysis of the RECOVERY randomized controlled trial. Int J Infect Dis 2021; 109: 114–7. [PubMed] [CrossRef]
 19. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. N Engl J Med 2021; 384: 610–8. [PubMed][CrossRef]
 20. Hueso T, Pouderoux C, Péré H et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. Blood 2020; 136: 2290–5. [PubMed][CrossRef]
 21. Norsk forening for infeksjonsmedisin. Antivirale og immunmodulerende midler ved COVID-19. https://www.legeforeningen.no/contentassets/7e8bc3b0561c478abd6231c4d7145be1/covid-19behandlingv12_121221.pdf Lest 20.3.2022.
-

Publisert: 13. juni 2022. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0057

Mottatt 19.1.2022, første revisjon innsendt 28.3.2022, godkjent 26.4.2022.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 8. februar 2023.