

”Hvor sikre er egentlig vore immunglobulinpræparater?”

Dias 1

”Al medicin har bivirkninger, men fraktionerede plasmaprodukter, som er fremstillet i overensstemmelse med ”God fremstillingspraksis (GMP) er blandt de mindst risikofyldte medicinprodukter i dag”.

BLOD vs. PLASMA

I Danmark er den mest velkendte måde at samle blod på indkaldelse af registrerede bloddonorer til en blodbank, hvor de afgiver en portion blod (wholeblood). Den afgivne blodportion (ca. 400 ml) indeholder såvel røde blodlegemer, som blodplasma.

I mange andre lande benytter man sig af plasmapheresis, d.v.s. at en donor afgiver blod, men blodet adskilles i ”det røde” og plasmaet. Plasmaet beholdes, medens de røde blodlegemer puttes tilbage i donoren.

Plasmadonorer kan ”tappes” ca. dobbelt så mange gange som bloddonorer, fordi det kun tager kroppen ca. 24 timer at genskabe den normale mængde plasma.

De proteiner vi gerne vil udvinde findes udelukkende i plasmaet.

DONORER

I princippet er alle donorer frivillige, sådan som det kendes i Danmark. Men ikke alle lande har et donorkorps som det danske. Derfor sker der i mange tilfælde en form for refusion som kompensation for ”ulejligheden” (fravær fra arbejde, transportudgifter m.v.). Plasmadonorer modtager f.eks. i Tyskland ca. 25 Euro hver gang de lader sig tappe.

Men uanset om donorerne er frivillige og ubetalte, eller om de modtager en form for kompensation, skal de alle igennem en screening med henblik på at kontrollere deres sundhedstilstand og mulige smittefarlighed.

Donorer skal således udfylde et spørgeskema med en række spørgsmål om helbred, medicinindtagelse, rejseaktivitet.

Dias 2

Diskvalificerende grunde omfatter:

- En historie med blodbårne infektioner,
- Brug af intravenøs medicin,
- Højrisiko seksuel opførsel (mand-til-mand sex, prostitution>),
- Have modtaget blod eller væv, m.v.,

- Risikabel opførsel (tatoveringer, piercinger o. lign.)
- Visse medicinske behandlinger,
- Ophold i visse risikolande, -områder.

Dias 3

Udover denne "papirkontrol" kontrolleres hver enkelt donation for følgende vira:

- HIV-1 (-2),
- Heptatitis C,
- Hepatitis B

Der kan således ikke siges at være kvalitetsforskel mellem donationer fra frivillige, ukompenserede donorer og donorer, der modtager compensation. donorer contra Betalte donorer er der kvalitetsforskel?

Alle indsamlingscentre skal være godkendte og arbejde under strenge hygiejneforhold.

PLASMAINDSAMLING

Den enkelte donors plasmadonation holdes totalt adskilt fra andre donorerers donationer, og hver donors plasmaportioner afmærkes tydeligt med identifikation af donoren. Umiddelbart efter afgivelsen af donationen testes den for virusmarkører hvorefter den fryses ned i dybfrost med henblik på den videre transport til fraktioneringsfabrikken.

På fraktioneringsfabrikken opbevares plasmaportionerne i 60 dage, stadigvæk uden at være blevet blandet. Disse 60 dage kaldes oftest "vinduesperioden", idet forskning har vist at det er den tid, det kan tage for at udvikle evt. virus.

SIKKERHEDSPROCEDURER

Første led i fraktioneringen er endnu en kontrol af de donorspecifikke plasmaportioner (også kaldet en "minipool"). Hvis ikke alle tests er negative, kasseres hele "minipoolen" og den identificerede donor udelukkes fra yderligere tapninger.

Denne kontrol sker ved hjælp af PCR-metoden (Polymerase Chain Reaction), hvor man måle dele af de forskellige virus gener. I virkeligheden den samme test, som man kan gøre på patienter med en infektion.

Efter denne test sammenhældes større plasmamængder, d.v.s. fra ca. 1.000 donorer. Der ønskes plasma fra mange donorer, fordi det giver bedre sikkerhed for dækning i forbindelse med bekæmpelse af infektioner.

Dias 4

Igen foretages test af plasma-poolen, denne gang testes for:

- HIV,

- Hepatitis B, -A og -C
- Parvovirus B19.

Igen benyttes PCR-test. Eller den nyere NAT (Nucleic Acid Testing), hvor man kan måle tilstedeværelsen af kernesyrer fra virus.

PRODUKTION

Selve udskillelsen af de forskellige proteiner kan i mangt og meget minde om processen på et olieraffinaderi.

Dias 5

Det typiske produktionsforløb ser sådan ud:

1. Cohn fractionation, hvor en kombination af alkohol (i stigende koncentration) og en faldende Ph-værdi benyttes til at udskille forskellige dele "fraktioner" fra plasmaet, samtidig med at det bidrager til inaktivering af virus og til en vis grad også prioner.
Ved denne proces udskilles først faktor VIII og derpå de andre Faktorer IX, von Willebrandfaktor,
2. Ved en ethanolkoncentrationen er ca. 20%, udfældes immunglobulinerne og ved ca. 40 % udfældes albumin.
3. Den næste fraktionering (II) sker ved hjælp af solvent-/detergentbehandling, hvorved alle kappeklædte vira dræbes uden at skade immunglobulinerne.
4. Herefter behandles immunglobulinerne ved hjælp af kromatografi. Dette betyder at man kan adskille de forskellige proteiner p.g.a. deres forskellige elektriske ladning. Resultatet af denne proces er rent IgG (eller næsten rent).
5. Løbende i alle disse processer kontrolleres plasmaet for virus markører.
6. Den rene Immunglobulin G presses herefter gennem nanofiltre med en maskestørrelse på. Herved bortskaffes evt. restvirus.
7. Sluttelig udsættes immunglobulinen for let opvarming 30 – 32 C og syrebehandling (Ph 4.4 – 4.9) i 21 – 22 dage, før den endelig puttes i ampuller, hætteglas eller infusionsflasker.

SLUTPRODUKTER

Dias 6

Fraktioneringen af det rå plasma giver en række plasmaprodukter:

- Albumin, der primært bruges som bloderstatning f.eks. ved operationer og brandsår.
- Faktor II, VII, VIII, IX og X, der primært bruges i forbindelse med blødersygdommen
- Von Willebrandt Faktor, også en blødersygdom
- Immunglobuliner, medfødte immundefekter, Guillain Barré Syndrome, autoimmune sygdomme m.m.f.,
- Alfa-1 proteinase inhibitor, bruges i forbindelse med Alfa-1 Antitrypsin Defekt for at undgå skade på lunger og lever.
- Fibrin, der nærmest kan betegnes som kirurgisk lim bl. a. til at stoppe blødninger.

På grund af små variationer i produktionsmetoderne, er de endelige skutprodukter ikke helt ens:

Dias 7

Firma	Baxter	Octapharma	CLS Behring
*)	KIOVIG	OCTAGAM	PRIVIGEN
Indhold af IgG	Mindst 98 %	Mindst 95 %	Mindst 98 %
IgG1	56,9 %	62,6 %	67,8 %
IgG2	26,6 %	30,1 %	28,7 %
IgG3	3,4 %	6,1 %	2,3 %
IgG4	1,7 %	1,2 %	1,2 %
Indhold af IgA	Max. 0,14 %	Max. 0,01 %	Max. 0,025 %

*) Udarbejdet på grundlag af produktresuméer

Dias 8

	Baxter	Octapharma	CSL Behring
*)	SUBCUVIA	GAMMANORM	VIVAGLOBIN
Indhold af IgG	Mindst 95 %	Mindst 95 %	Mindst 95 %
IgG1	45 – 75 %	59 %	61 %
IgG2	20 – 45 %	36 %	28 %
IgG3	3 – 10 %	4,9 %	5 %
IgG4	2 – 8 %	0,5 %	6 %
Indhold af IgA	Max. 3 %	0,05 %	Max. 1,7 %

*) Udarbejdet på grundlag af produktresuméer

Dias 9

Tak for opmærksomheden !