

INTERCEPT-BLODSYSTEM FOR PLASMA FOTOKJEMISK BEHANDLING (PCT) AV PLASMA VED BRUK AV AMOTOSALEN-HYDROKLORID OG UVA-LYS

INTERCEPT-blodsystem for plasma er en klasse III medisinsk anordning som er beregnet for *ex vivo*-preparering og lagring av patogent inaktivert plasma beregnet for transfusjon. INTERCEPT-blodsystem for plasma brukes til å inaktivere bakterier, virus, parasitter og leukocytter. Denne prosessen for behandling av plasmaprodukter har til hensikt å redusere risikoen for overføring av virus, bakterier og parasitter i forbindelse med transfusjon og den kan også redusere risikoen for uheldige virkninger som skyldes transfusjon av kontaminerende leukocytter fra blodgiver. Anordningen benytter amotosalen-HCl (en fotoaktiv forbindelse) og ultrafiolett (UVA) lys med lang bølgelengde til fotokjemisk behandling av plasmaet.

INTERCEPT-blodsystemet for plasma er et prosesseringssett av plast til engangsbruk, med en integrert steril, ikke-pyrogen væskebane. Settet består av 15 ml amotosalen-oppløsning i en plastbeholder, en belsningsbeholder, en Compound Adsorption Device, og tre plastbeholdere for lagring, alle sekvensielt integrert. Settet til engangsbruk er produsert av inert polyolefin-plast PL 2411, PL 2410 og PL 269, kompatible med plasma.

Plasma oppsamlet via aferese eller preparert fra fullblod (inneholdende $<4 \times 10^6$ RBC/ml) kobles til prosesseringssettet ved hjelp av en steril koblingsanordning. Plasma som skal behandles har et volumområde på 385 ml til 650 ml, innbefattet antikoagulant før tilsetning av amotosalen. Plasmaet strømmer gjennom amotosalenbeholderen og inn i belsningsbeholderen. Før belsning er den nominelle konsentrasjonen av amotosalen i plasma 150 μ M. Belsningsen gis av INTERCEPT-belsningsapparat. Denne tilleggsanordningen klasse I kontrolleres av en mikroprosessor og er utformet til å levere en UVA-måldose på 3 Joules/cm².

INTERCEPT-plasma prosesseringssett omfatter anordningen Compound Adsorption Device (CAD) som betydelig reduserer nivået av gjenværende amotosalen i plasma før lagring. CAD består av malte adsorberende kuler og et polyetylen bindemiddel av ultrahøy molekylær vekt. Det belyste plasmaet renner via tyngdekraft gjennom CAD og inn i lagringsbeholderne. INTERCEPT Plasma lagres i henhold til kravene for frosset plasma inntil det tas ut for transfusjon.

Amotosalen-HCl

Amotosalen-HCl er en syntetisk psoralenforbindelse som reversibelt interkalierer i de heliske områdene av DNA og RNA. Ved UVA-belsning med en bølgelengde på 320 til 400 nm danner amotosalen kovalente bindinger med pyrimidinbaser i nukleinsyre. Genomer i patogener og leukocytter som kryssbindes på denne måten, er ikke lenger i stand til å fungere eller reprodusere. Gjenværende amotosalen er ikke ment å ha noen farmakologisk effekt.

INTERCEPT-plasma

Indikasjoner

INTERCEPT-plasma er indisert for støtte hos pasienter som trenger plasmatransfusjoner eller terapeutisk plasmautskifting, i henhold til retningslinjer for klinisk praksis. Kliniske studier av pasienter har vist at plasma behandlet med INTERCEPT-blodsystemet ble godt tolerert og beholdt terapeutisk effektivitet sammenlignbart med vanlig friskt frosset plasma. INTERCEPT-plasma kan brukes til behandling av en enkel koaguleringsfaktor eller antitrombotiske proteinmangler der konsentrater ikke er tilgjengelig, i tillegg til multippel koaguleringsfaktor og antitrombotiske proteinmangler. INTERCEPT-plasma kan også brukes til plasmautskifting for trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP). INTERCEPT-behandling kan brukes som et alternativ til gammastråling for å forebygge transfusjonsassosiert graft-versus-host sykdom (TA-GVHD). Plasma som er fotokjemisk behandlet med INTERCEPT-blodsystemet kan lagres og transfunderes i henhold til standardmetoder for frosset plasma.

Patogeninaktivering

Ikke-kliniske studier viste at INTERCEPT-blodsystemet for plasma inaktiverer virus, bakterier, parasitter og leukocytter fra blodgiver.

TEKNISK DATABLAD FOR INTERCEPT-PLASMA

Virus

Det er påvist at INTERCEPT-blodsystemet for plasma inaktiverer en rekke virus. Virus som viste seg å bli inaktivert er oppført nedenfor:

Virus testet ved bruk av INTERCEPT-blodsystemet for plasma	Grad av inaktivering* (log ₁₀ reduksjon)
Virus med kappe	
HIV-1 (celleassosiert)**	>6,7
HIV-1 (ikke celleassosiert)	>6,8
HBV (typen MS-2)	>4,5
HCV (typen Hutchinson)	>4,5
HTLV-I (humant T-cellelymfotropt virus)**	≥4,5
HTLV-II (humant T-cellelymfotropt virus)**	>5,7
WNV (Vestnilvirus)	≥6,8
SARS-CoV (Human coronavirus)	≥5,5
BVDV (Bovin virusdiaré-virus, modellvirus for humant HCV)	≥6,0
DHBV (Hepatitt B-virus fra ender, modellvirus for humant HBV)	4,4 - 4,5
Chikungunyavirus	≥7,6
Influenzavirus A H5N1 (fugleinfluensa)	>5,7
Virus uten kappe	
BTV (Blåtungevirus)	5,1
Human adenovirus-5	≥6,9
Parvo (Parvovirus B19)	1,8

* ">" vil si at inaktiveringen ligger under assayets deteksjonsgrense

"≥" vil si at inaktivering er ved eller ligger under assayets deteksjonsgrense

** intracellulært podestoff

TEKNISK DATABLAD FOR INTERCEPT-PLASMA

Bakterier

Selv om bakteriell kontaminasjon ikke er vanlig for plasma, har studier som brukte representative gramnegative og grampositive organismer påvist INTERCEPT- prosessens effektivitet for bakteriell inaktivering. I tillegg har studier påvist inaktivering av to spirokete bakterier, *Treponema pallidum* som blod for tiden blir testet for, og *Borrelia burgdorferi*. Studiene ble utført med disse organismene fordi de er kjent for å forekomme asymptomatisk i blodet under kroniske infeksjoner. Bakterier som viste seg å bli inaktivert er oppført nedenfor:

Bakteriearter testet ved bruk av INTERCEPT-blodsystemet for plasma	Grad av inaktivering* (log ₁₀ reduksjon)
Gramnegative bakterier	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≥7,4
<i>Yersinia enterocolitica</i>	>7,3
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (HGE-agens)	>4,2
Grampositive bakterier	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>7,3
Spirokete bakterier	
<i>Treponema pallidum</i> (syfilis) **	>5,9
<i>Borrelia burgdorferi</i> (Lyme-sykdom)	>10,6

* “>” vil si at inaktiveringen ligger under assayets deteksjonsgrense

“≥” vil si at inaktivering er ved eller ligger under assayets deteksjonsgrense

** intracellulært podestoff

Parasitter

Det er påvist at INTERCEPT-blodsystemet for plasma inaktiverer kontaminerende parasitter. Ulike *in vitro*-studier har vist at reproduksjonen av parasitter hemmes etter fotokjemisk behandling. Nedenfor finner du et sammendrag av resultatene fra disse studiene.

Parasitter testet ved bruk av INTERCEPT-blodsystemet for plasma	Grad av inaktivering* (log ₁₀ reduksjon)
<i>Plasmodium falciparum</i> ** (malaria)	≥6,9
<i>Trypanosoma cruzi</i> (Chagas sykdom)	>5,0
<i>Babesia microti</i> (babesiose)	>5,3

* “>” vil si at inaktiveringen ligger under assayets deteksjonsgrense

“≥” vil si at inaktivering er ved eller ligger under assayets deteksjonsgrense

** intracellulær

Leukocytter

Fordi plasma fryses under forhold som ikke fremmer konservering av intakte celler, er TA-GVHD forårsaket av leukocytter av betydelig mindre viktighet i frosset plasma enn i andre blodkomponenter. Imidlertid kan T-celler beholde funksjonalitet etter frysing og det har blitt rapportert forekomst av TA-GVHD som følge av transfusjoner av vanlig plasma som ikke ble behandlet med gammastråling. Det ble brukt to assayer for å evaluere inaktivering av leukocytter: frekvens av addukt-dannelse i leukocyt-DNA og begrenset fortynningsassay for å detektere klonekspansjon av levedyktige T-celler. Resultatene av disse studiene i plasma viser til effektiv inaktivering av T-celler og leukocytter (se tabell nedenfor). Påvist addukt-frekvens er nok til å sikre inaktivering av de fleste individuelle genene.

Assay	Grad av inaktivering
DNA-modifisering	Ca. ett amotosalen-addukt per 89 basepar
Seriefortynning	$\geq 6,1$ log ₁₀ -reduksjon av levedyktige T-celler

Klinisk bruk av INTERCEPT-plasma

Kongenitale mangler i koaguleringsfaktorer

Det ble utført en enkeltarm, åpen-label klinisk studie for å evaluere effektiviteten og sikkerheten til INTERCEPT-plasma hos pasienter med kongenitale mangler i koaguleringsfaktorer I (fibrinogen), II, V, VII, X, XI og XIII, i tillegg til protein C. Resultatene av denne studien på 34 pasienter viste at for de fleste faktorene som ble evaluert, var INTERCEPT-plasma koaguleringsfaktor-gjenfinning og farmakokinetikk sammenlignbart med vanlig plasma, som rapportert i litteraturen, og nok PT og aPTT responser for tilstrekkelig hemostase. De respektive terminale halveringstider og clearances for pasienter med mangler i koaguleringsfaktorer V, VII, X, XI og protein C var sammenlignbare med litteraturreferanser. Resultater for terminal halveringstid for faktorer I, II og XIII var lave i henhold til den medisinske litteraturen. Disse resultatene kan kanskje skyldes de få pasientene som ble evaluert (n av 1-3 for hver faktor) og forskjellene i analysemetodene. Alle terapeutiske transfusjoner oppnådde hemostase og, INTERCEPT-plasma ble godt tolerert.

Pådratte mangler i koaguleringsfaktor

Det ble gjennomført en randomisert, kontrollert, dobbeltblind klinisk studie for å evaluere effektiviteten og sikkerheten til INTERCEPT-plasma sammenlignet med friskt frosset plasma hos pasienter med pådratte koaguleringsmangler. Resultatene fra denne kliniske studien, som omfattet 121 pasienter, påviste effektiviteten til INTERCEPT-plasma for behandling av koagulopati fra kronisk leversykdom, innbefattet en betydelig proporsjon av pasienter som gjennomgikk ortotop levertransplantasjon. Opprettholdelse av tilstrekkelig hemostase under ortotop levertransplantasjon og andre invasive prosedyrer var lignende mellom behandlingsgruppene. Ingen betydelige differanser var merkbare i uheldige hendelser, innbefattet hepatisk arterietrombose, dødsfall eller transfusjonsreaksjoner mellom pasienter behandlet med INTERCEPT-plasma og de som ble behandlet med vanlig friskt frosset plasma.

Terapeutisk plasmautskifting

Det ble gjennomført en randomisert, kontrollert, dobbeltblind klinisk studie for å evaluere effektiviteten og sikkerheten til INTERCEPT-plasma sammenlignet med vanlig friskt frosset plasma for terapeutisk plasmautskifting hos pasienter med trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP). Resultatene av denne studien på 35 pasienter viste at terapeutisk respons til plasmautskifting med INTERCEPT-plasma ikke var forskjellig fra responsen til vanlig friskt frosset plasma når det gjaldt både TTP-verdier for tilbakegang og tilbakefall og tiden for tilbakegang og tilbakefall. Fordi pasienten mottok daglig utskifting av plasmavolum over én eller to 35-dagers utskiftingscykluser, representerer eksponeringen overfor plasma i denne studien en 10-gangers høyere eksponering når den sammenlignes med transfusjonsstudier der pasienter ble behandlet for kongenitale eller pådratte koagulopatis. Sikkerhetsprofilen til INTERCEPT-plasma i disse omgivelser var lik vanlig friskt frosset plasma. Det ble ikke observert noen tegn på antistoff-dannelse mot amotosalen neoantigener.

Kontraindikasjoner

Bruk av INTERCEPT-plasma er kontraindisert hos pasienter som har hatt allergiske reaksjoner mot amotosalen eller psoralener.

Merknader til legen

Nyfødte pasienter som trenger transfusjon av plasma under lysterapi for behandling av hyperbilirubinemi, må behandles med lysterapiutstyr som ikke sender ut lys på under 425 nm. Dette er for å unngå den teoretiske muligheten for en gjensidig påvirkning mellom UVA-lyset og amotosalen, som kan gi erytem.

Selv om laboratoriestudier av fotokjemisk behandlingsprosess med INTERCEPT-blodsystemet for plasma har vist en betydelig reduksjon i smittsomheten av enkelte virus, bakterier og parasitter, finnes det ingen prosess for patogeninaktivering som har vist seg å fjerne alle smittsomme patogener. Denne patogeninaktiveringsprosessen er laget som et lukket system. Patogeninaktivering erstatter ikke gjeldende standarder for behandling i lukkede og åpne systemer.

Cerus Europe B.V.
Stationsstraat 79-D
3811 MH Amersfoort
Nederland
011 31 33 496 0615