

Terapeutisk hemaferese

Sammendrag

Bakgrunn. Dette er den første oversikten over den totale hemaferesevirksomheten i Norge. Hensikten med kartleggingen var å skaffe viten om denne virksomheten for å kunne sammenlikne med tilsvarende data fra Sverige.

Materiale og metode. Opplysningene ble innhentet ved hjelp av et spørreskjema som ble sendt til blodbanker og dialyseavdelinger ved alle landets region- og sentralsykehus samt to spesialinstitusjoner. Skjemaet inneholdt spørsmål om antall prosedyrer og pasienter, hemafereseteknikker og indikasjoner for behandling.

Resultater. Alle avdelingene besvarte skjemaet. 17 dialyseavdelinger, sju blodbanker og to spesialinstitusjoner utførte 2 141 behandlinger. Antall stamcellehøstinger og terapeutiske hemafereser per 100 000 innbyggere var henholdsvis fem og 42,5. Bivirkninger forekom hyppig, men de fleste var milde.

Fortolkning. Hemaferesebehandling utføres i alle helseregioner, men i ulikt omfang. Totalmengde og hovedindikasjoner skiller seg lite fra tilsvarende svenske data, med unntak av stamcellehøsting og erythrocytafereser. Et særtrekk ved Norge er at de fleste prosedyrene utføres ved dialyseavdelinger og med filtrasjonsmetode.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Artikkelen er basert på en undersøkelse publisert i *Transfusion and Apheresis Science* (20)

Eli Taraldsrud*

eli.taraldsrud@rikshospitalet.no

Gerd Selset Aandahl

Immunologisk og transfusjonsmedisinsk avdeling

Knut Stavem

HELTEF

og

Medisinsk avdeling

Akershus Universitetssykehus

1474 Nordbyhagen

Gunnar Kvalheim

Klinisk stamcellelab

Det Norske Radiumhospitalet

Størker Jørstad

Seksjon for nyresykdommer

St. Olavs Hospital

* Nåværende adresse:

Immunologisk institutt

Rikshospitalet

Hemaferese er et samlebegrep for ekstrakorporal håndtering av blod hos en pasient eller blodgiver for å skille blodceller og plasma. Teknikkene brukes ved fremstilling av blodprodukter, men i denne fremstillingen utelates blodgiving, og begrepet hemaferese brukes synonymt med terapeutisk hemaferese. Hemaferese (afereose) kan inndeles i tre hovedkategorier: plasmautskifting, plasmamodulasjon og cytaferese. Plasmautskifting innebærer en fjerning av pasientens plasma hvor plasmavolumet erstattes med albuminløsning, plasma eller annen substitusjonsvæske. Plasmamodulasjon innebærer at pasientens plasma behandles ekstrakorporalt for å fjerne antatt skadelige substanser før tilbakeføring. Cytaferese innebærer samling av blodceller for enten fjerning eller behandling utenfor kroppen. I denne fremstillingen omfatter cytaferese også fotofereose (fotokjemofereose). Stamceller kan høstes fra både perifert blod med hemaferesemaskin eller hentes fra beinmarg. I sistnevnte tilfelle kan hemaferese brukes til å gjøre stamcellekonsentrasjonen høyere i beinmargstransplantatet.

Hemaferese kan utføres med ulike teknikker. Sentrifugeteknikken, der man sentrifugerer fullblod og skiller celler og plasma i ulike fraksjoner, er den eldste. Blodbankene tok den i bruk under den annen verdenskrig for fremstilling av plasmaprodukter (1). Filtrerteknikken ble introdusert i 1978 og benyttes ved dialyseavdelingene. Fullblod utsettes for en trykkgradient gjennom en mikroporøs membran slik at plasma skiller fra blodceller. Videreutvikling av denne teknologien

gjorde det mulig å fjerne patologiske substanser fra plasma selektivt uten bruk av substitusjonsvæsker og uønsket tap av stoffer. Metoden innebærer derfor en plasmamodulasjon og ikke en plasmautskifting. Det finnes forskjellige varianter av plasmamodulasjon. Man kan bruke membraner med forskjellige porestørrelser eller utsette filtratet for kulde som ved kaskadefiltrasjon og kryofiltrasjon. Et annet prinsipp er bruk av absorpsjonskolonner. Plasmaet blir først separert fra blodcellene og deretter presset gjennom kolonner hvor de patologiske substansene fester seg til dertil egnede ligander (2). Fotofereose er en nyere type hemaferesebehandling. I denne prosessen blir «buffy-coat» (hvittcellerlaget etter sentrifugering) eksponert for fotoaktivert 8-metoksyprosalen. Dette ser ut til å øke immunogenisiteten til T-lymfocytter. Mekanismen er ennå ikke fullstendig klarlagt (3).

Blodbanker, dialyseavdelinger og enkelte spesialinstitusjoner behandler delvis de samme pasientgruppene og bruker de samme teknikkene til ulike formål. I mange land har spesialister som gjør terapeutisk hemaferese dannet egne foreninger, og de har gjennom mange år bidratt til en systematisk registrering av informasjon for å bedre kvalitet og sikkerhet (4–8). I Norge har det til nå ikke vært noen samlet registrering av hemaferesevirksomheten. Norsk Nefrologiregister samler årlig inn data om pasienter som behandles ved nyreavdelinger, inkludert antall plasmautskiftinger utført ved norske dialyseavdelinger. Norsk Forening for immunologi og transfusjonsmedisin utformer også årlig en statistikk over pasientbehandlinger utført ved blodbanker i Norge (9).



Hovedbudskap

- Hemaferese er et samlebegrep for ekstrakorporal håndtering av blod hos en pasient eller blodgiver for å skille blodceller og plasma
- Terapeutisk hemaferese kan inndeles i tre hovedkategorier: plasmautskifting, plasmamodulasjon og cytaferese
- I Norge står dialyseavdelingene for majoriteten av behandlingene. Totalmengde og hovedindikasjoner skiller seg lite fra tilsvarende svenske data, med unntak av stamcellehøsting og erythrocytafereser

Tabell 1 Terapeutiske hemafereseprosedyrer og stamcellehøstinger utført i Norge i år 2000

Helseregion	Sykehus	Avdeling	Antall prosedyrer	Antall pasienter
Øst	Det Norske Radiumhospital	Stamcellelaboratoriet	77	44
	Ullevål universitetssykehus	Blodbank	90	27
	Ullevål universitetssykehus	Dialyse	46	6
	Rikshospitalet	Immunologisk institutt	48	35
	Rikshospitalet	Dialyse	270	25
	Akershus Universitetssykehus	Blodbank	150	21
	Sykehuset Østfold	Dialyse	84	4
	Oppland sentralsykehus Lillehammer	Dialyse	0	0
	Sør	Buskerud sentralsykehus	Dialyse	31
Sentralsykehuset i Vestfold		Dialyse	66	1
Telemark sentralsykehus		Dialyse	3	1
Aust-Agder sentralsykehus Arendal		Dialyse	28	5
Vest-Agder Sentralsykehus		Dialyse	0	0
Vest		Sentralsjukehuset i Rogaland	Blodbank	1
	Sentralsjukehuset i Rogaland	Dialyse	145	3
	Haukeland Universitetssykehus	Blodbank	247	54
	Haukeland Universitetssykehus	Dialyse	139	12
	Sentralsjukehuset i Sogn og Fjordane	Blodbank	15	3
	Sentralsjukehuset i Sogn og Fjordane	Dialyse	6	1
Midt-Norge	Sentralsykehuset i Møre og Romsdal	Dialyse	17	3
	St. Olavs Hospital	Blodbank	32	18
	St. Olavs Hospital	Dialyse	441	40
	Innherred Sykehus	Dialyse	85	4
Nord	Nordland sentralsykehus	Dialyse	59	7
	Universitetssykehuset Nord-Norge	Blodbank	9	9
	Universitetssykehuset Nord-Norge	Dialyse	44 ¹	8
Sum			2 141	338

¹ Inkludert 1 pasient som ble behandlet med 14 LDL-afeser ved Kirkenes sykehus

Tabell 2 Hemaferesebehandling: Antall prosedyrer fordelt på blodbanker og dialyseavdelinger i Norge og Sverige

Type avdeling	Norge (2000)			Sverige (1999) ¹		
	Antall	%	Per 100 000 innbyggere	Antall	%	Per 100 000 innbyggere
Blodbanker	552	26	12	2 816	56	32
Dialyseavdelinger	1 464	68	33	1 471	29	17
Andre	125	6	3	751	15	8
Sum	2 141	100	48	5 038	100	57

¹ Svenske data er hentet fra Norda & Stegmayr 7

Institusjonene som gjør stamcellehøsting, leverer statistikk til European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (10).

Formålet med denne artikkelen er å kartlegge terapeutisk hemaferesevirksomhet i Norge, med vekt på indikasjoner, antall behandlinger og bivirkninger. Videre var det ønskelig å sammenlikne tallene med det som er rapportert i Sverige.

Materiale og metode

I desember 2000 ble det sendt ut et spørreskjema til 38 blodbanker og dialyseenheter

ved alle landets region- og sentralsykehus. Alle institusjonene fikk også en oversikt over deltakerne i undersøkelsen med forespørsel om å gi tilbakemelding dersom de kjente til andre institusjoner som utførte hemaferesebehandling.

Spørreskjemaet bygde på det som benyttes i Sverige – for å sikre relevans av spørsmålene og for sammenlikningens skyld (7). Det ble spurt om totalt antall prosedyrer ved avdelingen, antall prosedyrer etter behandlingsteknikk og pasienter etter diagnoseindikasjon. Dataene fra spørreskjemaet ble arrangert i regneark (Microsoft Excel versjon

9.0). Beregninger av behandlinger per innbygger er basert på befolkningstall ved utgangen av år 2000 fra Statistisk sentralbyrå i Norge og det svenske Statistiska centralbyråen (11, 12). Tallene fra Sverige er fra det svenske afereseregistret (7). Allogene stamcellehøstinger utført for utenlandske pasienter ble holdt utenfor.

Resultater

Alle 38 institusjoner svarte på spørreskjemaet. Totalt utførte 17 dialyseenheter, sju blodbanker og to spesialinstitusjoner til sammen 2 141 prosedyrer (tab 1). De resterende 12 enhetene gjorde ikke terapeutisk hemaferese. Dialyseenheterne utførte 68 % av prosedyrene, blodbankene 26 % og de to spesialinstitusjonene 6 % (tab 2).

I forhold til innbyggertall ble det utført flest terapeutiske hemafereseprosedyrer (antall prosedyrer ekskludert stamcellehøstinger) i Helseregion Midt-Norge, 85/100 000 innbyggere, videre utførte Helseregion Vest 58/100 000 innbyggere, Helseregion Øst 38/100 000 innbyggere, Helseregion Nord 22/100 000 innbyggere og Helseregion Sør 15/100 000 innbyggere.

Det ble utført 1 188 plasmautskiftninger, 255 plasmamodulasjoner, 223 stamcellehøstinger og 260 fotofeser. Samtlige fotofeser ble utført ved dialyseavdelingen ved St. Olavs Hospital i Trondheim. Totalt antall terapeutiske afereseprosedyrer var 1 918, noe som gir 42,5 per 100 000 innbyggere (tab 3).

De hyppigste indikasjonene for plasmautskiftning var Guillain-Barrés syndrom, myastenia gravis, trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)/hemolytisk uremisk syndrom (HUS) og hyperkolesterolemi. Hyperkolesterolemi var den hyppigste indikasjonen for plasmamodulasjon. De tre hyppigste indikasjonene for stamcellehøsting var myelomatose, non-Hodgkins lymfom og cancer testis/germinalcelletumor (tab 4). De hyppigste indikasjonene for fotofese var ulike former for kutant T-cellelymfom og progredierende sklerodermi. For de fleste erytrocytt-afesene var indikasjonen arvelig hemokromatose.

Diskusjon

I Norge står dialyseavdelingene for den største andelen av prosedyrene, ulikt situasjonen i mange andre land (4, 7). Likeledes benyttes sentrifugesystemer mindre hyppig enn i Sverige. En forklaring på dette forholdet kan være at svenske blodbanker har lengre tradisjon med pasientbehandling. Hemafereseutstyr ble tatt i bruk i større omfang på et tidligere tidspunkt i svenske blodbanker fordi Sverige hadde en egen nasjonal plasmafraksjoneringsindustri, i motsetning til Norge.

I forhold til befolkningstallet er totalmengden av terapeutiske hemafereser nokså likt i Norge og Sverige. Andre lands registreringer antyder at Sverige og Norge har dobbelt så mange prosedyrer per innbygger

som det som er vanlig, men det er noe uklart om tallene er helt sammenliknbare (7). Fordelingen av hemafereser innen hver helseregion i forhold til folketall viser også betydelige forskjeller. Dette kan forklares dels ved at pasienter behandles på tvers av helseregioner, ut fra forskjeller i behandlingstradisjoner og tilgang på aferesestyr og personell eller det kan være et tilfeldig funn på grunn av få pasienter.

I Norge gjøres det flere plasmautskiftninger enn plasmamodulasjoner. Dette gjelder også Sverige, men i forhold til folketallet gjøres det der flere plasmamodulasjoner. Internasjonalt anses nå plasmamodulasjon som en mer moderne behandlingsform ved flere indikasjoner (13). Når det gjelder de hyppigste diagnosegrupper for plasmautskiftning og plasmamodulasjon samlet, er det ikke noen store forskjeller mellom Norge og Sverige. Dette er også behandlingsindikasjoner som er godt dokumentert (14–17).

Indikasjonene for å utføre stamcellehøsting synes å være forskjellige i Norge og Sverige. Mens fagmiljøene i Norge har satt opp nasjonale anbefalinger for hvilke pasienter som bør tilbys høydose cellegiftbehandling med stamcellestøtte, foreligger det ikke slike nasjonale retningslinjer i Sverige. Dette kan ha medført at man i Norge har hatt en mer restriktiv holdning til bruk av stamceller enn man har i vårt naboland. I to utredninger fra tidlig i 1990-årene ble også behandlingsskapiteten i Norge betegnet som utilstrekkelig (18, 19).

Et interessant særtrekk ved Norge er bruken av erytrocyttafereser ved behandling av hemokromatosepasienter. I Sverige behandles disse sannsynligvis overveiende med venesection. Erytrocyttaferesene gjøres hovedsakelig ved blodbanken ved Haukeland Universitetssykehus, hvor man har funnet flere fordeler ved behandling med cytaferese fremfor venesection (Friis Andersen M, Poster ved International Society of Blood and Transfusion Congress 2001, Paris).

Det er enkelte svakheter ved undersøkelsen. Data er basert på besvaring av spørreskjema, noe som medfører risiko for unøyaktighet i rapporteringen. Vi kan ikke heller med sikkerhet fastslå at vi har mottatt informasjon fra alle enheter som driver hemaferesevirksomhet. De norske tallene sammenliknes også med de siste tilgjengelige svenske tall, som var fra 1999. Mange av sykdommene som behandles har lav insidens, slik at tilfældigheter i stor grad kan påvirke resultatet ved registreringen.

Dette er den første samlede oversikten over hemaferesebehandling i Norge. En slik registrering kan være til hjelp for intern evaluering av produksjon og kvalitet og samtidig et redskap for å holde seg à jour med resten av fagmiljøet. I tillegg har sentrale myndigheter behov for å overvåke praksis i Norge, for å vurdere nytten av behandlingen som tilbys og om det nasjonale behandlingstilbudet er tilstrekkelig.

Tabell 3 Antall terapeutiske hemafereser og stamcellehøstinger etter teknikk benyttet i Norge og Sverige

	Norge (2000)		Sverige (1999) ¹	
	Antall	Per 100 000 innbyggere	Antall	Per 100 000 innbyggere
<i>Plasmautskiftningsteknikk</i>				
Sentrifuge ²	1 188	26,4	2 591	29,2
Filtrasjon	239	5,3	1 933	21,8
	949	21,1	658	7,41
<i>Plasmamodulasjonsteknikk</i>				
Kaskadefiltrasjon/andre teknikker	255	5,7	772	8,6
Protein A-adsorpsjon	27	0,6	0	0
LDL-adsorpsjon	0	0,0	302	3,4
	228	5,1	470	5,3
<i>Cytafereser</i>				
Ekstrakorporal fotokjemofere	260	5,8	595	6,7
Erytrocyttafereser	212	4,6	57	0,6
Trombocyttafereser	1	0,0	10	0,1
Leukafereser	2	0,0	58	0,7
<i>Totalt antall terapeutiske afereseprosedyrer</i>	1 918	42,5	4 084	46,1
<i>Stamcellehøsting</i>	223	5,0	821	9,3
Stamcellehøsting fra blod	206	4,6	790	9,3
Hemaferese av beinmarg	17	0,4	31	0,35

¹ Svenske data er hentet fra Norda & Stegmayr (7) og Rut Norda, (personlig meddelelse)

² Sentrifugesystem ble benyttet ved hhv. 20 % og 75 % av prosedyrene i Norge og Sverige

Tabell 4 Indikasjon for stamcelleafereser

Diagnose	Norge (2000)			Sverige (1999) ¹	
	Totalt antall behandlinger	Totalt antall pasienter	Antall pasienter per 100 000 innbyggere	Totalt antall pasienter	Antall pasienter per 100 000 innbyggere
Myelomatose	69	42	0,9	103	1,2
Non-Hodgkins lymfom	65	40	0,9	58	0,7
Cancer testis/germinalcelletumor	18	10	0,2	10	0,1
Allogene donorer	17	12	0,3	93	1,0
Annet lymfom	12	6	0,1	0	0
Osteosarkom	11	6	0,1	0	0
Kronisk myelogen leukemi	8	8	0,2	45	0,5
Akutt lymfatisk leukemi	2	1	0,0	9	0,1
Brystkreft	0	0	0	16	0,2
Akutt myelogen leukemi	0	0	0	25	0,2
Kronisk lymfatisk leukemi	0	0	0	4	0,0
Andre	21	12	0,3	86	1,0
Sum	223	137	3,0	449	5,1

¹ Svenske data er hentet fra Norda & Stegmayr (7) og Rut Norda (personlig meddelelse)

Vi konkluderer med at hemaferesebehandling utføres i alle helseregioner. Dialyseavdelingen står for majoriteten av behandlingene. Totalmengde og hovedindikasjoner skiller seg lite fra tilsvarende svenske data med unntak av stamcellehøsting og erytrocyttafereser.

Vi takker H.E. Heier, C.A. Akkø, H. Guðmundsdóttir, Ullevål universitetssykehus; B.G. Solheim, P. Fauchald, Rikshospitalet; O.H. Hunderi, Sykehuset Østfold, Fredrikstad; K. Selvig, Sykehuset Buskerud; J.S. Hjelmæsæth, Sykehuset Vestfold, Tønsberg; P.T. Lyngdal, Sykehuset Telemark; G.W. Berentsen, Aust-Agder Sykehus; G.

Kristoffersen, H. Bergrem, Sentralsjukehuset i Rogaland; T.A. Hervig, E. Svarstad, Haukeland Universitetssykehus; M. Friis Andersen, A. Dale, Førde Sentralsjukehus; A.J. Skarbøvik, Ålesund Sjukehus; T. Moen, St. Olavs Hospital; O. Aakervik, H. Hallan, Sykehuset i Levanger; E. Vasdahl Bjørnbæk, Nordlandssykehuset i Bodø; A. Husebekk, B.O. Eriksen, Universitetssykehuset Nord-Norge, for deres bidrag til studien.

>>>

Litteratur

1. Kambic HE, Nosè E. Spin doctors: new innovations for centrifugal apheresis. *Ther Apher* 1997; 1: 284–305.
2. Nydegger UE. Therapeutic hemapheresis in the 1990s. *Curr Stud Hematol Blood Trans* 1990; 57: 51–113.
3. Edelson RL. Photopheresis: a new therapeutic concept. *Yale J Biol Med* 1989; 62: 565–77.
4. Korach JM, Petitpas D, Poirion L, Vincent N, Berger P, Chillet P. 14 years of therapeutic plasma exchange in France. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 25: 73–7.
5. Korach JM, Guillevin L, Petitpas D, Berger P, Chillet P. Apheresis registry in France: indications, techniques and complications. *Ther Apher* 2000; 4: 207–10.
6. Clark WF, Rock GA, Buskard N, Shumak KH, LeBlond P, Anderson D et al. Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian apheresis Group. *Ann Intern Med* 1999; 131: 453–62.
7. Norda R, Stegmayr BG. Apheresis registry in Sweden: scope, techniques and indications for treatment. A report from the Swedish apheresis study group. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 24: 49–55.
8. Norda R, Berséus O, Stegmayr BG. Adverse events and problems in therapeutic hemapheresis. A report from the Swedish registry. *Transfus Apheresis Sci* 2001; 25: 33–41.
9. Flesland Ø, Bergan TO, Ørjasæter H. Blodtransfusjonstjenesten i Norge. Statistikk for 2000. Oslo: Norsk forening for immunologi og transfusjonsmedisin, Den norske lægeforening, 2001.
10. Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Urbano-Ispizua A. Hematopoietic stem cell transplantation activity in Europe 1999. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 899–916.
11. Statistisk sentralbyrå: <http://ssb.no/emner/02/01/10/folkemengde/tab-2001-04-19-24.html> (12.9.2001).
12. Statistiska Centralbyrån: <http://scb.se/befovalfard/befolkning/befstor/befarlig/befarligkomtab.asp> (12.9.2001).
13. Schneider KM. Plasmapheresis and immunoadsorption: different techniques and their current role in medical therapy. *Kidney Int Suppl* 1998; 64: 61–5.
14. Koo AP. Therapeutic apheresis in autoimmune and rheumatic diseases. *J Clin Apheresis* 2000; 15: 18–27.
15. Grima KM. Therapeutic apheresis in hematological and oncological diseases. *J Clin Apheresis* 2000; 15: 28–52.
16. Winters JL, Pineda AA, McLeod BC, Grima KM. Therapeutic apheresis in renal and metabolic diseases. *J Clin Apheresis* 2000; 15: 53–73.
17. Weinstein R. Therapeutic apheresis in neurological disorders. *J Clin Apheresis* 2000; 15: 74–128.
18. Benmargstransplantasjon i Norge. Helsedirektoratets utredningsserie 6–1992. Oslo: Helsedirektoratet, 1992.
19. Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte ved maligne lidelser. Statens helsetilsyns utredningsserie 1–1995. Oslo: Statens helsetilsyn, 1995.
20. Taraldsrud E, Kvalheim G, Jorstad S, Stavem K, Aandahl GS. A survey of therapeutic hemapheresis in Norway year 2000. *Transfus Apheresis Sci* 2003; 28: 135–41.