



EXPERTNÍ STANOVISKO PRACOVNÍ SKUPINY ČSARIM
(evidenční číslo ČSARIM: 4/2022)

SROVNÁNÍ PŘÍPRAVKU OCTAPLAS S ČERSTVĚ ZMRAŽENOU PLAZMOU

1. Úvod

Na základě požadavku firmy Octapharma CZ s.r.o. a souvisejícího smluvního ujednání mezi ČSARIM a Octapharma CZ s.r.o. o provedení práce vypracovala pracovní skupina ČSARIM (PS) expertní stanovisko (dále jen stanovisko) k léčivému přípravku Octaplas LG[®] (dále jen přípravek Octaplas). Stanovisko se zabývá výhradně odbornými aspekty předmětné problematiky a bylo formulováno na základě a) analýzy stávajícího stavu odborného poznání v předmětné problematice a b) odborného názoru členů PS.

2. Současný stav odborného poznání

2. 1 Základní údaje

K substituci lidské plazmy jsou v současnosti v ČR k dispozici tyto plazmatické přípravky: čerstvě zmražená plazma (FFP) a přípravek Octaplas. Čerstvě zmražená plazma je transfuzní přípravek vyrobený z odběru plné krve nebo z odběru aferézou, obsahuje stabilní koagulační faktory na úrovni normální plazmy, F VIII v min. 70% původní hodnoty a podobná množství ostatních labilních koagulačních faktorů a přirozeně se vyskytujících inhibitorů, albumin a imunoglobuliny. Plazma je v ČR získána od bezpříspěvkových dárců krve, povinně vyšetřených sérologicky na přítomnost protilátek proti HBV, HCV, HIV a syfilis, výjimečně v některých zařízeních transfuzní služby též testy přímé detekce nukleové kyseliny (NAT). Většina výrobců FFP vyrábí od dárců se sníženým rizikem výskytu poškození plic typu *Transfusion-related Acute Lung Injury* (TRALI).

Přípravek Octaplas je hromadně vyráběné léčivo ve formě směsné plazmy, ošetřené patogen inaktivací metodou *solvent-detergent* (S/D) [1]. Základním a klinicky nejvýznamnějším rozdílem mezi nimi je, že FFP se získává od jednoho dárce, není patogen inaktivovaná a obsah účinných látek je individuální. Přípravek Octaplas je vyroben ze směsi 630-1520 jednotek FFP, patogen inaktivovaný a s definovaným obsahem účinných látek. Plazma pro výrobu přípravku Octaplas je rovněž testovaná metodami NAT na přítomnost krví přenosných onemocnění (zejména HAV, HBV, HCV, HIV a parvo B19). Oba přípravky jsou krevně skupinově specifické.



2. 2 Odlíšnosti přípravku Octaplas ve srovnání s FFP

- Ošetření metodou S/D během výroby inaktivuje všechny lipidy obalené viry (jako je virus HIV, hepatitida B a C nebo virus Zika), které naopak mohou být přítomny v FFP (zde bezpečnost přípravku závisí především na výběru vhodného dárce a vyšetření infekčních markerů po odběru) [2, 3]. Kromě inaktivace virů dochází při výrobě při mikrofiltraci i k odstranění bakterií, parazitů a prionových proteinů [4].
- Snížení počtu patogenů v transfuzních přípravcích je jednou z priorit transfuzní medicíny. Z hlediska dlouhodobých posttransfuzních rizik jde v současnosti o jeden z nejdůležitějších aspektů z následujících důvodů: nelze zcela zajistit 100% průkaznost screeningových vyšetřovacích technik (imunologické okno, citlivost testů apod.), nelze vyšetřovat všechny potenciální teoretické patogeny a objevují se nové infekční hrozby [5]. V ČR je diskuze o bezpečnosti transfuzních přípravků zatím neukončena a k zavedení screeningu dárců krve metodami NAT zatím přistoupeno nebylo, jako je tomu v jiných vyspělých zemích.
- Protože přípravek Octaplas je vyroben ze směsi od přibližně 1000 dárců, má minimální variabilitu koagulačních faktorů, na rozdíl od FFP, kde se jejich obsah od jednotlivých dárců může naopak významně lišit [6-8]. Jednotlivé šarže přípravku výrobku Octaplas mají obsah jednotlivých faktorů definovaný, čehož lze využít k orientaci při dávkování v konkrétních indikacích.
- Přípravek Octaplas má jednotný objem 200 ml, FFP se pohybuje v rozmezí 180-260 ml.
- V porovnání s FFP obsahuje přípravek Octaplas díky výrobnímu procesu (mikrofiltrace) prakticky nulový obsah reziduálních buněk a mikročástic [6, 9]. Výsledkem malého množství poškozujících partikulí v přípravku Octaplas je například ve srovnání s FFP nižší poškození endoteliálního glykokalyxu při masivním krvácení, což se může podílet na snížení výskytu orgánových komplikací [10]. V některých centrech je přípravek Octaplas již řadu let rutinní součástí transfuzních protokolů život ohrožujícího krvácení [11] a prakticky jediným přípravkem pro výměnnou plazmaferézu při léčbě trombotické trombocytopenické purpury. Některá pracoviště rovněž preferují pro vybrané skupiny (např. děti, pacienti s imunosupresí) přípravek Octaplas. Minimální obsah přítomných mikročástic v přípravku Octaplas snižuje riziko výskytu alergických reakcí [12], především u pacientů, kteří z povahy svého onemocnění dostanou vyšší množství plazmy, např. při výměnné plazmaferéze, nebo u pacientů s vysokým počtem podaných transfuzních přípravků. [13, 14].
- Směsná plazma v přípravku Octaplas významně snižuje riziko imunologických reakcí, včetně TRALI, kdy vstupní jednotky plazmy jsou navíc získané výhradně od dárců



s nízkým rizikem TRALI [15]. Přestože je výskyt TRALI referován klinickými lékaři s velkou pravděpodobností méně často než je jeho reálný výskyt, TRALI tvoří až třetinu všech závažných reakcí spojených s transfuzí [16]. Imunitními mechanismy zprostředkované poškození plic typu TRALI je důsledkem přítomnosti protilátek v transfundovaném krevním přípravku reagujících s neutrofily příjemce, a jejich aktivace vede k poškození bazálních membrán plicních cév. Typicky se toto dává do souvislosti s plasmou dárce po předchozí HLA aloimunizaci po těhotenství, transfuzi nebo transplantaci, ale TRALI může být vyvoláno protilátkami v plazmě dárce i bez předchozí expozice [17]. Z uvedených důvodů je riziko TRALI po podání přípravku Octaplas nižší ve srovnání s podáním FFP. Podle dostupných informací nebyl dosud hlášen výskyt TRALI v souvislosti s podáním přípravku Octaplas.

Použité reference:

1. Spinella, P.C., S. Borasino, and J. Alten, Solvent/Detergent-Treated Plasma in the Management of Pediatric Patients Who Require Replacement of Multiple Coagulation Factors: An Open-Label, Multicenter, Post-marketing Study. *Front Pediatr*, 2020. 8: p. 572.
2. Biesert, L. and H. Suhartono, Solvent/detergent treatment of human plasma--a very robust method for virus inactivation. Validated virus safety of OCTAPLAS. *Vox Sang*, 1998. 74 Suppl 1: p. 207-12.
3. Kühnel, D., et al., Inactivation of Zika virus by solvent/detergent treatment of human plasma and other plasma-derived products and pasteurization of human serum albumin. *Transfusion*, 2017. 57(3pt2): p. 802-810.
4. Neisser-Svae, A. and J. Seghatchian, The state of the art of removal of prion proteins in SD-FFP, by specific prion affinity chromatography and its impact on the hemostatic characteristics of the product. *Transfus Apher Sci*, 2015. 52(2): p. 237-9.
5. Chipman, A.M., et al., Contemporary resuscitation of hemorrhagic shock: What will the future hold? *Am J Surg*, 2020. 220(3): p. 580-588.
6. Spinella, P.C., et al., All plasma products are not created equal: Characterizing differences between plasma products. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015. 78(6 Suppl 1): p. S18-25.
7. Theusinger, O.M., et al., Relative concentrations of haemostatic factors and cytokines in solvent/detergent-treated and fresh-frozen plasma. *Br J Anaesth*, 2011. 106(4): p. 505-11.
8. Heger, A. and J. Römis, Quality of OctaplasLG® Is independent on the Plasma Source. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 2012. 39(suppl 1) (Suppl. 1): p. 1-66.
9. Sinnott, P., et al., Presence of HLA antibodies in single-donor-derived fresh frozen plasma compared with pooled, solvent detergent-treated plasma (Octaplas). *Eur J Immunogenet*, 2004. 31(6): p. 271-4.
10. Stensballe, J., et al., Resuscitation of Endotheliopathy and Bleeding in Thoracic Aortic Dissections: The VIPER-OCTA Randomized Clinical Pilot Trial. *Anesth Analg*, 2018. 127(4): p. 920-927.



11. Doughty, H., et al., Massive transfusion: changing practice in a single Norwegian centre 2002-2015. *Transfus Med*, 2018. 28(5): p. 357-362.
12. McGonigle, A.M., et al., Solvent detergent treated pooled plasma and reduction of allergic transfusion reactions. *Transfusion*, 2020. 60(1): p. 54-61.
13. Sidhu, D., E.L. Snyder, and C.A. Tormey, Two approaches to the clinical dilemma of treating TTP with therapeutic plasma exchange in patients with a history of anaphylactic reactions to plasma. *J Clin Apher*, 2017. 32(3): p. 158-162.
14. Vendramin, C., et al., A single-center prospective study on the safety of plasma exchange procedures using a double-viral-inactivated and prion-reduced solvent/detergent fresh-frozen plasma as the replacement fluid in the treatment of thrombotic microangiopathy. *Transfusion*, 2017. 57(1): p. 131-136.
15. Kopko, P.M., et al., Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *Jama*, 2002. 287(15): p. 1968-71.
16. van den Akker, T.A., Z.M. Grimes, and M.T. Friedman, Transfusion-Associated Circulatory Overload and Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Am J Clin Pathol*, 2021. 156(4): p. 529-539.
17. Agergaard, C.N., et al., Severe antibody-mediated transfusion-related acute lung injury in an obstetric patient following transfusion of fresh frozen plasma from a non-transfused male blood donor. *Clinical case reports*, 2021. 9(6): p. e03818-e03818.

3. Octaplas Lyo

V procesu schvalování je lyofilizovaná forma přípravku Octaplas se stejnými vlastnostmi jako přípravek Octaplas, která je určena zejména pro přednemocniční péči v civilní a vojenské medicíně a pro rychlou aplikaci na urgentních příjmech.

4. Stanovisko

- 1) Přípravek Octaplas vykazuje nízkou variabilitu obsahu jednotlivých koagulačních faktorů a dalších proteinů ve srovnání s přípravky typu FFP.
- 2) Přípravek Octaplas vykazuje významně nižší výskyt alergických a nežádoucích imunologických reakcí (včetně TRALI) ve srovnání s přípravky typu FFP.
- 3) Přípravek Octaplas vykazuje delší stabilitu ve srovnání s přípravky typu FFP.
- 4) Přípravek Octaplas vykazuje vyšší bezpečnost z pohledu inaktivace virových patogenů včetně prionů ve srovnání s přípravky typu FFP.
- 5) Přípravek Octaplas má stabilní obsah ADAMTS-13 aktivity ve srovnání s přípravky typu FFP.
- 6) Přípravek Octaplas lze považovat za bezpečnější a minimálně stejně účinnou alternativu přípravkům typu FFP.



5. Pracovní skupina (abecedně)

- doc. MUDr. Blatný Jan, Ph.D. (BLJ)
- doc. MUDr. Bláha Jan, Ph.D., MHA, LL.M. (BJ)
- plk. gšt. MUDr. Bohoněk Miloš, Ph.D. (BM)
- prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM, FESAIC (ČV)

BJ, ČV a BM se podíleli na přípravě textu, BLJ byl externím oponentem. ČV provedl finální obsahovou a formální editaci textu. V případě potřeby identifikace prvního autora stanoviska jsou BJ a ČV považováni rovnoměrným dílem za prvního autora.

6. Informace o konfliktu zájmů

Žádný z členů PS neuvádí konflikt zájmů ve vztahu k jeho podílu na vzniku stanoviska a žádný člen PS nebyl za práci na stanovisku od Octapharma CZ s.r.o. honorován.

7. Schválení stanoviska

Pracovní skupina stanoviska předložila svůj návrh členům výboru. K návrhu stanoviska proběhla elektronická diskuse mezi členy výboru a poté byla vytvořena finální verze zohledňující připomínky členů výboru.

Stanovisko schváleno výborem ČSARIM dne 29. 6. 2022

prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM, FESAIC
předseda výboru ČSARIM