

COVID-19 REKONVALESENSPLASMA BRUKT TIL BEHANDLING AV PASIENTER I NORGE - EN MONITORERINGSSTUDIE

NORPLASMA MONITOR

Prosjektleder: Lise Sofie H. Nissen-Meyer, dr. med., seksjonsleder ved Seksjon for
blodgivning ved Blodbanken i Oslo.

Mai 2020
v1.3 061020

INNHold

1. VITENSKAPELIG BAKGRUNN	3
1.1 Samfunnsoppdrag	4
1.2 Produkt og sikkerhet	5
2. STUDIEDESIGN	6
2.1 Styrkeberegning	6
2.2 Utvelgelse av studiesteder	6
2.3 Inkludering av studiested	6
2.4 Innsamling av data	7
2.5 Behandling av data	7
3. PASIENTER	8
a. Inklusjonskriterier	8
b. Eksklusjonskriterier	8
c. Rekruttering	8
d. Samtykkeprosedyre	8
4. TRANSFUSIONSPROSEDYRE	9
5. DATAINNSAMLING	9
a. Pasientinformasjon	9
i. Demografiske data	9
b. Pretransfusjonsdata	9
i. Pasientdata	9
ii. Produktdata	10
c. Transfusjonsdata	10
d. Datainnsamling etter transfusjon	10
6. ADMINISTRASJON	11
a. Pasientantall	11
b. Pasientforsikring	12
c. Finansiering	12
d. Konfidensialitet	12
e. Tilbaketrekking av samtykke	12
f. Etisk standard	12
g. Sikkerhet	12
h. Publikasjon	13
7. REFERANSER	14
8. VEDLEGG	16

1. VITENSKAPELIG BAKGRUNN

Generell bakgrunn

Personer kan bli beskyttet mot infeksjonssykdom gjennom aktiv og passiv immunitet. Ved aktiv immunitet er det pasientens eget immunsystem som reagerer, vaksinasjon er et godt eksempel på dette: Pasienten injiseres med antigen fra det agens det skal beskyttes mot – og ved vellykket vaksinasjon danner pasienten antistoff mot agenset. Disse antistoffene beskytter så mot infeksjon. Passiv immunitet innebærer at antistoff mot det aktuelle agens overføres ved injeksjon av spesifikt immunglobulin eller ved transfusjon av rekonvalesensplasma. Passiv immunisering kan brukes for eksempel ved eksponering for hepatitt B-virus og rabies (1, 2). I Norge samlet man tidligere inn rekonvalesensplasma fra blodgivere som hadde gjennomgått herpes zoster. Dette rekonvalesensplasmaet kunne brukes til å beskytte immunosupprimerte barn mot vannkopper fordi begge skyldes samme virus: Varicella zoster (3). Under ebola-epidemien ble også rekonvalesensplasma brukt, og det ble angitt positiv virkning hos noen pasienter (4-6).

For tiden er det pandemi forårsaket av SARS-CoV-2-virus. Viruset smitter lett, og infeksjonssykdommen, kalt COVID-19 kan ha et alvorlig og ofte dødelig forløp hos risikopasienter. Det er enighet om at vaksine vil være den beste måten å beskytte befolkningen på, og utvikling av vaksine pågår i stor skala. Dette vil ta tid, og i mellomtiden er ulike tiltak knyttet til redusert smittespredning viktigst. Ingen medikamenter har så langt vist seg å være effektive mot viruset, men det pågår omfattende uttesting av ulike medikamenter i regi av WHO.

Fordi COVID-19-sykdommen kan ha så alvorlig forløp, har man også forsøkt om passiv immunisering – rekonvalesensplasma – har effekt. Siden det aktuelle virus tilhører SARS-familien, tok man frem tidligere data fra SARS-epidemien som viste at små observasjonsstudier indikerte at rekonvalesensplasma hadde effekt (7, 8). Nå prøves rekonvalesensplasma i en rekke land, blant annet i USA, der over 1500 studiesteder er registrert i en observasjonsstudie ledet av Mayo-klinikken.

Dessverre fins det ennå ingen randomisert studie, men det har etter hvert kommet mange publikasjoner fra observasjonsstudier. Felles for disse studiene er at det påvises positive effekter av rekonvalesensplasma – særlig når det transfunderes i tidlig sykdomsfase (9-19). Det ville vært fordelaktig med en randomisert klinisk studie for å undersøke effekt av rekonvalesensplasma og det en slik studie i norske sykehjem er under planlegging. Etter den første bølgen av COVID-19 i Norge har norske blodbanker begynt å produsere rekonvalesensplasma. Helsedirektoratet har i brev av 24. april bekjentgjort at

rekonvalesensplasma kan brukes til norske pasienter (vedlegg), hovedsakelig innenfor rammen av kliniske studier, men også i situasjoner der annen behandling er prøvd og behandlende lege vurderer at pasienten kan ha nytte av behandling med rekonvalesensplasma. Denne studien har til hensikt å monitorere bruken av denne behandlingen når den skjer på klinisk indikasjon i norske helseinstitusjoner.

Optimal dose av rekonvalesensplasma er ikke klarlagt. De fleste studier opererer med en enhet (volum 200- 300 ml), men pågående protokoller doserer 1-3 enheter, og repetert transfusjon er også angitt fra EU (vedlegg). Behandlende lege kan dosere rekonvalesensplasma etter en klinisk vurdering. Dermed vil man i ettertid kunne analysere dose/respons basert på pasientenes estimerte blodvolum og plasmaets innhold av antistoff. Plasmatransfusjoner innebærer liten risiko, som vist i en studie av de 5000 første pasientene som ble behandlet gjennom FDAs «Expanded Access Program» for rekonvalesent COVID-19 plasma (**doi:** <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099879>). Det beskyttes mot hemolytiske reaksjoner gjennom blodtyping av giver og pasient – og nøye kontroll ved transfusjon. Ved å bruke enheter som ikke inneholder HLA- eller HNA-antistoffer beskyttes mot TRALI. Siden det nå skal transfunderes rekonvalesensplasma, kan man tenke seg at det kan oppstå en uheldig effekt – «antibody dependent enhancement» - økt opptak av virus ved uheldig effekt av antistoff. Dette er imidlertid svært sjeldent forekommende, og bare overbevisende demonstrert ved influensavirus-infeksjoner (20, 21). Rekonvalesensplasma vil heller ikke gi varig immunitet.

1.1 Samfunnsoppdrag

Den mulige positive effekten av rekonvalesensplasma var kjent i norske fagmiljøer, og Helsedirektoratet tok initiativ til et prosjekt som involverer transfusjonsmedisinere, mikrobiologer, klinikere, forskere og helsejurister med tanke på å sikre at rekonvalesensplasma ble gjort tilgjengelig for pasienter i Norge. På det tidspunkt hadde Oslo universitetssykehus (OUS) startet store forskningsprosjekter, bl.a. www.koronoastudien.no, og OUS ble valgt som prosjekteier.

De fleste pasienter med SARS-CoV-2-infeksjon som innlegges på sykehus blir rekruttert til den pågående WHO-studien nevnt ovenfor. For å evaluere effekt og sikkerhet ved rekonvalesensplasma i en randomisert kontrollert behandlingsstudie er vi derfor i gang med planlegging av to randomiserte kliniske studier hos pasienter rekruttert i sykehjem og feberklinikker (NORPLASMA PLEIE og NORPLASMA FEBER, protokoller under

utarbeidelse). I tillegg setter vi i gang denne monitoreringsstudien (NORPLASMA MONITOR) over bruk av rekonvalesensplasma i sykehus og i sykehjem.

Med dette oppfylles de intensjoner som fremkommer i offisielle dokumenter fra EU og Helsedirektoratet. Monitoreringsstudien er inspirert av Mayo-klinikkens observasjonsstudie. Studieleidelsen ved Mayoklinikken er informert og har tillatt dette.

1.2 Produkt og sikkerhet

Blodbankene har gjennom nettsider og på annen måte informert om at blodgivere som har gjennomgått COVID-19 bes kontakte blodbanken med tanke på tapping til rekonvalesensplasma. Andre personer som har gjennomgått sykdommen kan også melde seg, men de må oppfylle vanlige blodgiverkriterier før de kan tappes. Det må dessuten ha gått minst 28 dager fra giveren ble symptomfri til tappetidspunktet. Plasmaferese-givere kan gi inntil 4 ganger over en 4 ukers periode, i tråd med Europarådets retningslinjer.

Rekonvalesensplasmaet kan fremstilles både fra fullblodtapping og fra plasmaferese.

Volumet av produktet vil variere mellom 200mL og 350 mL. Plasmaet oppfyller kravene til ferskfrosset plasma i "Guide to the preparation, use and quality assurance of Blood Components" fra Europarådet. Helsedirektoratet har avklart med Statens legemiddelverk at rekonvalesensplasma er regnet som en blodkomponent og ikke et legemiddel.

Pasientene sikres mot komplikasjoner ved at giverne må oppfylle de vanlige godkjenningskriterier basert på strukturert intervju før tapping og ved at de vanlige infeksjonstester utføres. Man bruker mannlige, ikke-transfunderte givere, andre givere er screenet for HLA- og HNA-antistoffer før bruk (22).

For å sikre at de plasmaenhetene som brukes virkelig inneholder antistoffer som kan virke, er det et frigjøringskrav at produktet skal inneholde nøytraliserende antistoff mot SARS-CoV-2-virus.

Behandlingen forutsetter at alle transfusjoner skal være med ABO-kompatibelt plasma (med unntak av at A-plasma kan gis til AB-pasienter), og vanlige rutiner for kontroll av pasient og produkt ved selve transfusjonen må følges. Det samme gjelder rapportering av bivirkninger. Givernes sikkerhet ivaretas ved at alle ordinære tapperutiner i blodbankene følges. Gjennom systematisk registrering (www.hemovigilans.no) er det dokumentert at det er lav forekomst av tappekomplikasjoner. På pasientsiden krever behandlingen at man er spesielt oppmerksom på risiko for sirkulasjonsoverbelastning hos pasienter med hjertesykdom og andre predisponerende faktorer (22-25).

All informasjon om produksjon av plasma, antistoffanalyser og planlagte/pågående studier skal være tilgjengelig i oppdatert versjon på prosjektets nettside <https://www.ous-research.no/norplasma>. Her vil det også ligge produktinformasjon om rekonvalesensplasma som kan skrives ut og gis til pasienter som får behandling.

2. STUDIEDESIGN

Dette er en prospektiv monitoreringsstudie for å dokumentere bruk av COVID-19 rekonvalesensplasma i Norge. Pasienter som har mottatt rekonvalesensplasma vil også kunne bli inkludert i ettertid.

2.1 Styrkeberegning

Det er ikke aktuelt med styrkeberegning i denne studien.

Studien vil pågå så lenge aktuelle pasienter får behandling med COVID-19-rekonvalesensplasma.

2.2 Utvalgelse av studiesteder

Alle norske sykehus og sykehjem med mulighet til å behandle COVID-19-pasienter med rekonvalesensplasma får tilbud om å delta i studien. Per i dag har 14 blodbanker søkt og fått tillatelse til å distribuere COVID-19-rekonvalesensplasma (vedlegg). Til blodbankene sendes pakke med informasjonsmateriell, og de respektive helseforetak utnevner en kontaktperson og en lokal studieleder (kan være samme person) ved blodbanken. Lokal studieleder og annen kontaktperson ved blodbanken meldes til studieledelsen. Lokal studieleder sender informasjon om studien til avdelingsoverlegene ved anestes- og medisinsk avdeling ved de sykehus blodbanken betjener. Tilsvarende informasjon sendes aktuelle kommuneoverleger med tanke på inklusjon av pasienter i sykehjem med rutiner for transfusjon. Informasjonsskrivene blir sendt med i pakken fra studieledelsen. De som mottar informasjonsskrivene må melde tilbake om de har pasienter som er aktuelle for inklusjon og lokal studieleder må sørge for at dette skjer.

2.3 Inkludering av studiested

Når blodbank og minst en klinisk ansvarlig lege har meldt at de vil delta i studien, avholdes oppstartsmøte på Skype mellom studieledelsen og lokal studieleder fra blodbank og kontaktperson ved klinisk avdeling på studiestedet. Studiesteder blir inkludert etter hvert som de planlegger å gjennomføre eller har gjennomført transfusjon med rekonvalesent plasma.

Sakslisten for møtet er:

1. Studieledelsen gjennomgår studien i detalj, inkludert presentasjon av alle skjemaer
2. Avklaring av lokal saksgang
3. Signering av samarbeidsavtale om studien mellom OUS og lokalt helseforetak v/bemyndiget person
4. Eventuelt

2.4 Innsamling av data

Innsamling av data vil foregå enten direkte, elektronisk, ved bruk av forskningsverktøyet Ledidi Prjcts, eller ved bruk av papirskjema. Blodbanken som mottar bestillinger på rekonvalesensplasma, holder oversikt over hvilke pasienter som inkluderes. Blodbanken skriver ut transfusjonsinformasjon og legger i en konvolutt for hver pasient som skal inkluderes, merket med pasientens inklusjonsnummer og blodbankens ISBT128-kode og adressert til studieledelsen. Dokumenter og informasjon finnes i oppdatert versjon på nettsiden <https://www.ous-research.no/norplasma>. I denne konvolutten samles alle aktuelle skjema for pasienten. Klinisk kontaktperson på hvert sted hvor det er aktuelt vil motta studieinformasjon og samtykkeskjema fra lokal studieleder.

Konvolutten leveres til den som bestiller rekonvalesensplasma, snarest mulig. I konvolutten vil det også være samtykkeskjema, slik at dette er tilgjengelig til enhver tid. Konvolutten med utfylte skjema oppbevares hos klinisk kontaktperson inntil pasienten er utskrevet. Etter utskrivelse sendes konvolutten med alle skjema til studieledelsen, med unntak av et skjema som sendes den tilhørende blodbanken som bekreftelse på innsending av data.

2.5 Behandling av data

Opplysninger fra papirskjema vil bli overført til datafiler lagret på adgangsbegrenset område på sikkert forskningsområde innenfor brannmuren til Oslo universitetssykehus. Pasientens navn og personnummer blir erstattet med et løpenummer. Innsendte papirskjema vil bli lagret på låsbart sted i adgangsbegrenset område i fem år etter at studien er avsluttet.

Koblingslisten innelåses separat fra papirskjemaene på låsbart sted i adgangsbegrenset område i fem år etter at studien er avsluttet.

Data vil bli slettet 5 år etter avsluttet studie.

Det vil ikke bli lagret prosjektspesifikke blodprøver eller annet biologisk materiale fra pasientene.

3. PASIENTER

Pasientene vil være innlagt i sykehus eller sykehjem som har innarbeidede rutiner for transfusjonsbehandling. Pasienter som mottar behandling med COVID-19 rekonvalesensplasma fordi de har eller står i fare for å utvikle alvorlig/livstruende sykdom, vil bli forespurt om å delta i studien.

a. Inklusjonskriterier

- Pasient som får behandling med COVID-19 rekonvalesensplasma mot verifisert infeksjon med SARS-CoV-2
- Pasient over 18 år eller pasient under 18 år der foresatte har skrevet under samtykkeskjema
- Pasienter som har underskrevet informert samtykke eller der pårørende gir samtykke til deltakelse i studien

b. Eksklusjonskriterier

- Pasienter som allerede er inkludert i WHO Solidarity-studien
- Pasienter der ABO-blodtype ikke kan skaffes

c. Rekruttering

Pasienter som får/skal få behandling med COVID-19 rekonvalesensplasma vil bli invitert til å delta i studien.

d. Samtykkeprosedyre

Pasienten vil få grundig informasjon om monitoreringsstudien før pasienten blir bedt om å samtykke. Det blir gitt informasjon om at samtykket kan trekkes tilbake når som helst, uten at dette får andre konsekvenser for behandlingen. Samtykke skal innhentes av en tredjeperson uten behandlingsrelasjon til pasienten.

Dersom pasienten dør før samtykke er innhentet, vil pårørende bli spurt om å samtykke på pasientens vegne slik at ikke data fra disse pasientene går tapt.

4. TRANSFUSJONSPROSEDYRER

Transfusjonen av rekonvalesensplasma gjøres i henhold til sykehusets/sykehjemmets ordinære rutine for transfusjon, inkludert transfusjonsovervåking og transfusjonsrapportering. Informasjon om krav til innhold av antistoff og krav til ABO-blodtypekompatibilitet ved transfusjon er sendt til blodbankene og kan lastes ned fra <https://www.ous-research.no/norplasma>. Her finnes også informasjon beregnet på pasientene.

5. DATAINNSAMLING

a. Pasientinformasjon

i. Demografiske data

Følgende data skal samles inn fra pasienter som samtykker til deltakelse:

- Alder
- Kjønn
- Høyde
- Vekt
- Primær diagnose (klartekst og kode)
- Komorbiditeter (klartekst og koder)
- ABO blodtype

b. Pretransfusjonsdata

i. Pasientdata

Før transfusjon registreres følgende data:

- Transfusjonsindikasjon
- Kroppstemperatur
- Beskrivelse av all annen terapi/medikamenter gitt på/like før transfusjonstidspunktet

- Utskrift av laboratorieanalyser. Rtg. og CT svar etter skjema
- Dager med symptomer
- NEWS2 score (SaO₂, resp frekv, O₂-behov, puls, blodtrykk, temp)
- signifikante infiltrater rtg thorax
- SARS-CoV2 serologi (felles plattform)
- Signifikant komorbiditet
- Clinical frailty score
- EKSTRA prøvemateriale tatt før transfusjon:
 1. Nasopharynxprøve til SARS-CoV-2 PCR
 2. Prøve til SARS_CoV-2 viremibestemmelse
 3. Prøve til antistoffbestemmelse for SARS-CoV-2

ii. Produktdata

Før transfusjonen registreres følgende produktdata:

- ABO type
- Mengde av nøytraliserende antistoff. Mengde totalantistoff.
- Volum

c. Transfusjonsdata

Følgende skal oppgis for hver transfusjon:

- Tidspunkt transfusjonen startet
- Tidspunkt transfusjonen avsluttet.
- Transfusjonskomplikasjoner

d. Datainnsamling etter transfusjon

i. Pasientdata – rett etter transfusjon

- Temperatur etter transfusjon.
- Utskrift av laboratorieanalyser og røntgensvar tatt samme dag transfusjonen blir gitt (etter transfusjon). Hvis transfusjon ble avsluttet etter kl.18, ta også med utskrifter fra følgende dag.

ii. Pasientdata – dag 1 etter transfusjon

Utskrift av laboratorieanalyser: Rtg. og CT Thorax etter skjema

- Kroppstemperatur.
- NEWS2 score
- EKSTRA prøvemateriale:
 1. Oropharynxprøve til SARS-CoV-2 PCR

2. Prøve til SARS_CoV-2 viremibestemmelse
3. Prøve til antistoffbestemmelse for SARS-CoV-2

iii. Pasientdata dag 2 etter transfusjon

- NEWS2 score
- Utskrift av laboratorieanalyser. Rtg. og CT svar etter skjema
- EKSTRA prøvemateriale:
 1. Oropharynxprøve til SARS-CoV-2 PCR
 2. Prøve til SARS_CoV-2 viremibestemmelse
 3. Prøve til antistoffbestemmelse for SARS-CoV-2

iv. Pasientdata dag 5 etter transfusjon

- NEWS2 score
- Utskrift av laboratorieanalyser. Rtg. og CT svar etter skjema
- EKSTRA prøvemateriale:
 1. Oropharynxprøve til SARS-CoV-2 PCR
 2. Prøve til SARS_CoV-2 viremibestemmelse
 3. Prøve til antistoffbestemmelse for SARS-CoV-2

v. Pasientdata dag 10 etter transfusjon

- NEWS2 score
- Utskrift av laboratorieanalyser. Rtg. og CT svar etter skjema
- EKSTRA prøvemateriale:
 1. Oropharynxprøve til SARS-CoV-2 PCR
 2. Prøve til SARS_CoV-2 viremibestemmelse
 3. Prøve til antistoffbestemmelse for SARS-CoV-2

vi: Pasientdata ved utskrivelse/død

- Utskrift av laboratorieanalyser. Rtg. og CT svar etter skjema
- Dager med symptomer
- NEWS2 score
- Prøve til antistoffbestemmelse for SARS-CoV-2-
- Oropharynxprøve til SARS-CoV-2 PCR

6. ADMINISTRASJON

a Pasientantall

Dette er en monitoreringsstudie og man ønsker å samle inn data om sikkerhet og sykdomsforløp etter transfusjon med rekonvalesensplasma til de pasienter der behandlende lege finner plasmatransfusjon indisert. Omfanget av bruk av rekonvalesensplasma under pandemien er usikkert men kan bli høyt avhengig

av resultatet av pågående kliniske studier. Det er ingen nedre eller øvre grense for antall pasienter som kan inkluderes. Målet er å inkludere alle pasienter som får rekonvalesensplasma i Norge inntil det foreligger overbevisende vitenskapelige data for at behandlingen har effekt eller ikke. Etter inklusjon av 50 pasienter vil vi gjennomgå rapporter om bivirkninger/transfusjonsreaksjoner for å fastslå om behandlingen er trygg.

b. Pasientforsikring

Forsikring utover vanlig pasientskadeforsikring vurderes som ikke aktuelt.

c. Finansiering

Studien er finansiert delvis av helseforetakenes budsjetter, delvis av forskningsmidler fra eksterne finansieringsinstitusjoner.

d. Konfidensialitet

Deltakende pasienter vil få et unikt studienummer og dette vil bli brukt på alle dokumenter.

e. Tilbaketrekking av samtykke

Pasientene kan når som helst trekke seg fra studien uten å måtte begrunne dette.

f. Etisk standard

Protokollen vil bli lagt frem for godkjenning av REK Sør-Øst som en del av NORPLASMA COVID-19-prosjektet. Etter godkjenning vil den bli forelagt personombudet ved alle deltagende institusjoner. Studien vil bli utført i samsvar med Helsinkideklarasjonen med senere tilføyelser.

g. Sikkerhet

Transfusjon av rekonvalesensplasma følger vanlige rutiner for transfusjon av blodprodukter, inkludert overvåkning og melding av bivirkninger til www.hemovigilans.no. I tillegg fylles det ut skjema til studieledelsen. Alvorlige bivirkninger vil bli meldt Helsedirektoratet etter vanlige rutiner og gjeldende

regler. Hemovigilanssystemet vurderer meldinger om transfusjonsreaksjoner daglig, og vil raskt fange opp eventuelle sikkerhetsproblemer.

h. Publikasjon

Resultater fra studien vil bli publisert i fagfellevurdert tidsskrift og ved nasjonale og internasjonale møter. Det vil også bli rapportert data til EU i samsvar med utsendt brev derfra (vedlagt).

7. REFERANSER

1. Both L, Banyard AC, van Dolleweerd C, Horton DL, Ma JK, Fooks AR. Passive immunity in the prevention of rabies. *The Lancet Infectious diseases*. 2012;12(5):397-407.
2. Rothstein SS, Goldman HS, Arcomano A. Passive immunization for hepatitis B. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 1982;40(1):34-7.
3. Johansen JS, Westergren T, Lingaas E. [Post-exposure varicella prophylaxis]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2011;131(17):1645-8.
4. Bornholdt ZA, Turner HL, Murin CD, Li W, Sok D, Souders CA, et al. Isolation of potent neutralizing antibodies from a survivor of the 2014 Ebola virus outbreak. *Science (New York, NY)*. 2016;351(6277):1078-83.
5. Keshwara R, Johnson RF, Schnell MJ. Toward an Effective Ebola Virus Vaccine. *Annual review of medicine*. 2017;68:371-86.
6. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liunbruno GM, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2016;14(2):152-7.
7. Soo YO, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KK, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2004;10(7):676-8.
8. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2005;24(1):44-6.
9. Zhang L, Pang R, Xue X, Bao J, Ye S, Dai Y, et al. Anti-SARS-CoV-2 virus antibody levels in convalescent plasma of six donors who have recovered from COVID-19. *Aging*. 2020;12.
10. Zhao Q, He Y. Challenges of Convalescent Plasma Therapy on COVID-19. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2020;127:104358.
11. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *The Lancet Infectious diseases*. 2020;20(4):398-400.
12. Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. *Jama*. 2020.
13. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Frontiers of medicine*. 2020.
14. Tanne JH. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;368:m1256.
15. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain, behavior, and immunity*. 2020.
16. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *The Journal of clinical investigation*. 2020.
17. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020.
18. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International journal of antimicrobial agents*. 2020:105955.
19. Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus - An updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020;94:119-24.

20. Winarski KL, Tang J, Klenow L, Lee J, Coyle EM, Manischewitz J, et al. Antibody-dependent enhancement of influenza disease promoted by increase in hemagglutinin stem flexibility and virus fusion kinetics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019;116(30):15194-9.
21. Rao GK, Prell RA, Laing ST, Burleson SCM, Nguyen A, McBride JM, et al. In Vivo Assessment of Antibody-Dependent Enhancement of Influenza B Infection. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2019;169(2):409-21.
22. Smith NK, Kim S, Hill B, Goldberg A, DeMaria S, Zerillo J. Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) and Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO) in Liver Transplantation: A Case Report and Focused Review. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2018;22(2):180-90.
23. Roubinian N. TACO and TRALI: biology, risk factors, and prevention strategies. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2018;2018(1):585-94.
24. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 2019;133(17):1840-53.
25. Vlaar APJ, Kleinman S. An update of the transfusion-related acute lung injury (TRALI) definition. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2019;58(5):632-3.

8. VEDLEGG

Vedlegg:

Brev fra EU

Brev fra Hdir 24.04.2020.

Liste over blodbanker som tapper COVID-19-rekonvalesensplasma

Prosedyre for innhenting av samtykke



guidance_plasma_c 20_11878-3Til alle
ovid19_en 2020-04-(landets blodbanker imot covid-19-rekonva



Blodbanker som tar



samtykkeprosedyre.p
df

Samtykkeskriv



NORPLASMA

MONITOR_infoskriv v0MONITOR_infoskriv påMONITOR_infoskriv re



NORPLASMA



NORPLASMA

Samtykkeskriv engelsk



NORPLASMA

MONITOR_infoskriv paMONITOR_infoskriv påMONITOR_infoskriv re



NORPLASMA



NORPLASMA