

Bilag til referat fra møde i TMR 20.10.2020, punkt 5B

november 2020

### **Notat vedrørende patogenreduktion af blodkomponenter**

Notatet er udarbejdet af en ekspertgruppe under DSKI efter indstilling fra mødet i TMR 7.10.2019.

Formålet er at vurdere om konklusionen i rapporten Status for patogenreduktion af blodkomponenter – en udredning om inaktivering og reduktion af smittekim i blodkomponenter 2010 fortsat er gældende.

Fagpersoner fra klinisk immunologi har i første halvdel af 2020 foretaget en gennemgang af videnskabelige publikationer og publicerede rapporter publiceret siden 2010. De nævnte referencer heri kan ikke betragtes som fyldestgørende men blot udpluk af hvad der vurderes repræsentativt. Anvendelse af patogenreduktion har været indført rutinemæssigt på ét transfusionscenter i Danmark (DK) og der henvises også til erfaringerne herfra.

Formålet med metoderne er at reducere mængden af potentielle patogener fx bakterier, virus og parasitter. Komponenter fremstillet med denne metode benævnes som patogen-reducerede, da metoden ikke er 100% sikker.

Metoden kan anvendes på plasma og trombocyt-komponenter og anvendes rutinemæssigt i visse lande, bl.a. Frankrig og Schweiz.

Der er høj grad af in-vitro evidens for at patogen indhold i trombocyt-komponenter og blodplasma kan reduceres med nuværende teknologier. Der er ligeledes høj grad af evidens for, at teknologierne forringer de cellulære komponenter i blodkomponenterne. Alle studier tyder på, at der ikke er nogen former for toksicitet på lang sigt, men erfaringen fra DK var, at det gav rigtig meget bekymring hos pædiaterne. De var især bekymrede for de børn som lå i lys pga. hæmolyse efter fødslen. Der er ingen evidens for dette, men ikke desto mindre gav det megen uro og bekymring.

Ved produktion af trombocyt-komponenter fra buffycoats skal der anvendes 4-5 buffycoats mod 3-4 for at sikre krav til min. indhold af trombocytter i komponenten. Erfaringen fra DK var, at dette kunne håndteres, men de mener det kan blive et problem i blodbanker med et behov for et stort lager af trombocyt-komponenter. En mulighed er at omlægge til at producere trombocytter ved aferese. Dette er dog væsentlig dyrere og ikke anvendt rutinemæssigt i DK. Dette forhold gør, at man potentielt kan risikere i mangel på buffycoats til fremstilling af trombocytter.

Erfaringer fra DK har vist at produktionen af patogenreducerede komponenter i sig selv er omkostningstung og uflexibel. Ud over den direkte pris på reagenser, forlænges produktionstiden. Det betød at dagsarbejde blev omlagt til vagtarbejde.

Der er således en række forbehold vedrørende in-vivo brug af disse teknologier som skal tages med i vurdering inden en evt. praktisk implementering i det Danske transfusionsvæsen kan overvejes.

Ref:

1. Transfus Med Hemother. 2014 Jul; 41(4): 309–325. Published online 2014 Jul 21. doi: 10.1159/000365646 Pathogen Inactivation Technologies for Cellular Blood Components: an Update Peter Schlenke
2. Proceedings of the Food and Drug Administration public workshop on pathogen reduction technologies for blood safety 2018 (Commentary, p. 3026) Chintamani Atreya et al. Transfusion. 2019 Sep; 59(9): 3002–3025. Published online 2019 May 29. doi: 10.1111/trf.15344
3. Will pathogen reduction of blood components harm more people than it helps in developed countries? John R. Hess Monica B. Pagano James D. Barbeau Pär I. Johansson First published: 11 May 2016

## **Virus og Sars-CoV2**

Der er på nuværende tidspunkt ingen evidens for at Covid-19 smitter via blodprodukter. AABB, FDA, og Centers for Disease Control and Prevention anbefaler derfor ikke nogen former for ændring i blodproduktion i forhold til Covid-19 epidemien. Der er ingen evidens for transfusionsoverført SARS-CoV-2.

Der er nogen evidens for at Sars-CoV og MERS kan log-reduceres med de nuværende patogenreduktions teknikker. Der eksisterer dog ingen tilsvarende data for SARS-CoV-2 og der kan samlet set ikke anbefales implementering af patogenreduktion i danske blodbanker med SARS-CoV-2 som det bærende punkt.

Mht. viral kontaminering er der ikke i DK tegn på øget smittepres eller nye patogene vira som indikerer et behov for patogenreduktion af danske blodprodukter. Danske hæmovigilance data har ikke registreret transfusionsoverført viral smitte siden 2009. I DK udføres desuden NAT test for hiv, hepatitis B og C på alle bloddonorer hvilket yderligere nedsætter behov for teknologier til patogenreduktion.

Afsnit 5.1 om virus og protozoer i *Status for patogenreduktion af blodkomponenter – en udredning om inaktivering og reduktion af smittekim i blodkomponenter 2010* er fortsat gældende.

Ref:

American Association of Blood Banks. Update: impact of 2019 novel coronavirus and blood safety, <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Der-Blood-Donation.pdf>; 2020 [accessed 2020-2-5].

Rapport over blodproduktområdet 2019, Styrelsen for Patientsikkerhed

Hemovigilance Report 2009, Danish Registry of Transfusion Risks, DSKI

## **Bakteriel kontaminering.**

Samtlige blodbanker i DK udfører dyrkning på deres trombocytprodukter. Der anvendes præsamplingspose ved alle donortapninger i DK. Der er således indført metoder til minimering af bakteriel kontaminering. Danske hæmovigilance data angiver at risikoen for bakteriel overført smitte med blodkomponenter er 0,1/100.000 transfusioner (kumulerede data 2014-2018). Der er nogen evidens for at risiko for bakteriel kontaminering kan nedsættes med patogenreduktion, men der er ikke evidens for at vi vil undgå alvorlige transfusionskomplikationer ved at indføre denne fordyrende og produktionsforlængende behandling af vores trombocytprodukter i en dansk kontekst, med de metoder vi i forvejen udfører for at sikre mod bakteriel kontaminering.

FDA anbefaler, at man fokuserer på at nedbringe bakteriel kontaminering gennem enten patogenreduktion eller testning. Vi har i DK valgt testning som er fagligt og økonomisk betydeligt mere fornuftig (10% af prisen på patogenreduktion). Erfaringer fra DK var, at patogenreduktion forlængede udleveringsprocessen af specielt trombocytprodukter og besværliggjorde logistikken. Dette viste sig specielt u hensigtsmæssigt ved et behov for hurtig fremstilling og udlevering af trombocytprodukter, fx visse behandlinger i onkologi og kirurgi med et behov for hurtigt at kunne få leveret disse blodprodukter og ved specialtappede trombocytfereser (HLA udvalgte). Det er samtidig også sårbare patienter, hvor man ønsker at give den ekstra sikkerhed, der kan være i patogenreducerede komponenter. Det vurderes derfor fortsat, at en teststrategi er den mest fordelagtig i DK.

Ref:

1. Crit Care . 2018 Oct 27;22(1):271. doi: 10.1186/s13054-018-2212-9. Bacterial contamination of platelets for transfusion: strategies for prevention Jerrold H Levy, Matthew D Neal, Jay H Herman.

Hemovigilance Report 2018, Danish Registry of Transfusion Risks, DSKI

### **Sikkerhed.**

Der er en potential risiko for rest-kontaminering af cytostatika fra processen. Toksicitet og dannelse af neo-antigener har dog ikke været rapporteret. Produkterne er generelt sikre mht. allergier. Generelt må det konkluderes at der ikke er en risiko for patienten ved at anvende disse patogenreducerede komponenter.

Ref:

Transfus Clin Biol 2018 Sep;25(3):165-171. doi: 10.1016/j.tracli.2018.07.001. Pathogen inactivation/reduction technologies for platelet transfusion: Where do we stand? O Garraud, M Lozano

Andre effekter:

En anden effekt ved patogenreduktion er, at det med al sandsynlighed også inaktiverer rest-donor-lymfocytter i blodkomponent og dermed formentlig eliminerer risikoen for transfusion-associeret Graft-versus-Host. I DK anvendes rutinemæssig bestråling af cellulære komponenter for at eliminere denne risiko.

### **Konklusion og perspektiv.**

Der er fortsat høj grad af in-vitro evidens for reduktion af patogener i blodkomponenter med de nuværende teknologier. Det vurderes imidlertid ikke, at der kommer produkter på markedet eller ny evidens som medfører, at patogenreduktion af blodkomponenter anbefales indført i DK som rutine på nuværende tidspunkt.

Det skal herudover bemærkes, at det kun trombocyt- og plasmakomponenter, som kan patogenreduceres på nuværende tidspunkt. Dermed er det under 20% af de transfunderede enheder, der kan patogenreduceres. Dette medfører en ret høj omkostning for at minimere potentiel risiko for smitte i en meget lille fraktion blodkomponenterne samtidig med, at smittetallene i DK er meget lave.

Der kan kun bakkes op om studier inden for sikkerhed ved blodtransfusion. Såfremt kliniske studier i patogenreduktion af fuldblod viser lovende resultater, kan der komme på tale at vurdere dette område. Konklusionen fra sådanne studier forventes dog at ligge minimum 5-10 år ude i fremtiden.

Ref:

Front Med (Lausanne). 2017; 4: 219. Published online 2017 Dec 4. doi: 10.3389/fmed.2017.00219. Pathogen Inactivation of Cellular Blood Products—An Additional Safety Layer in Transfusion Medicine. Axel Seltsam

Rapport over blodproduktområdet 2019, Styrelsen for Patientsikkerhed