

# Inactivación de patógenos en pacientes inmunocomprometidos



## **Harold Alvarez, MD**

Director Medico Laboratorio de Terapia Celular e Inmunoterapia, Medicina Transfusional y Aféresis del Miami Cancer Institute



**Miami Cancer Institute**

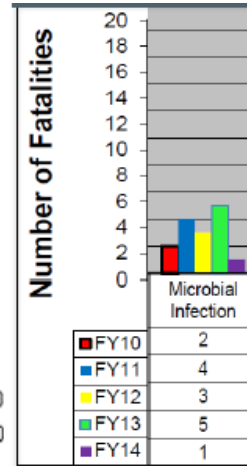
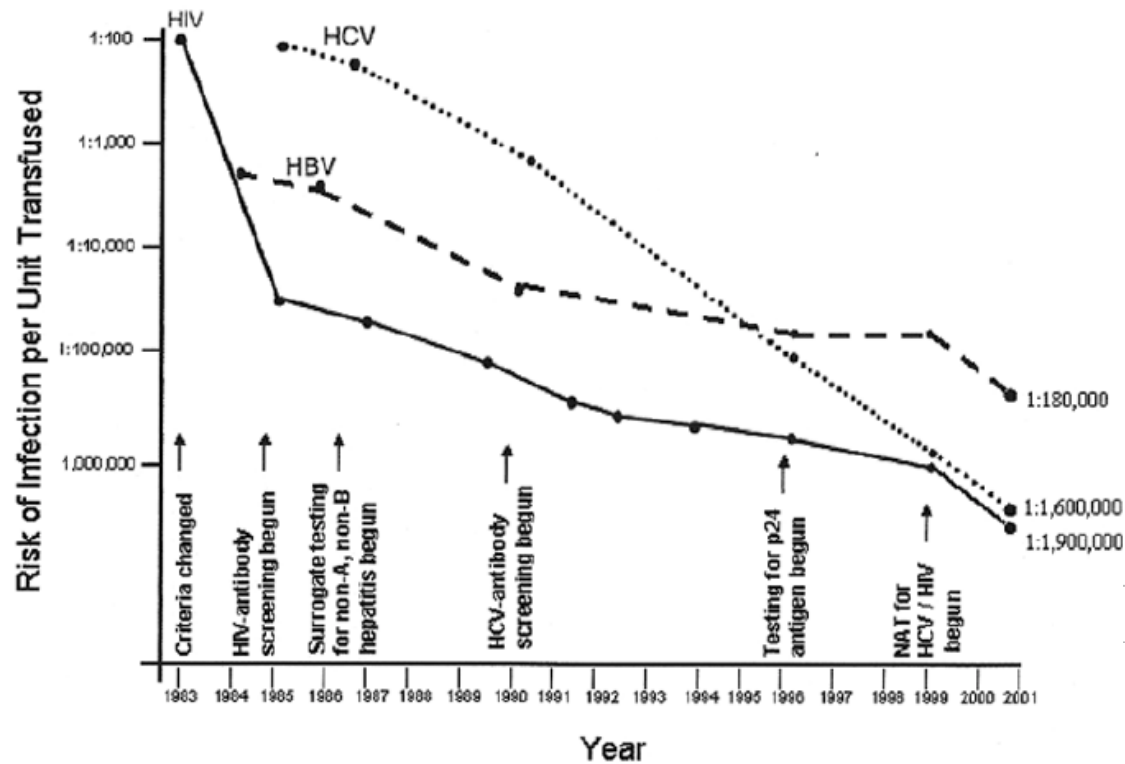
**BAPTIST HEALTH SOUTH FLORIDA**

# Inactivación de patógenos en pacientes inmunocomprometidos



- Todos los productos sanguíneos están en riesgo de transmitir una infección a través de una transfusión (virus, protozoarios, helmintos, bacteria, priones)
- la contaminación bacteriana en las plaquetas es la causa líder de infección por una transfusión
- El riesgo de infección es más comúnmente asociado a una transfusión de plaquetas por ciertas condiciones que favorecen el crecimiento bacteriano
  - Almacenamiento a temperatura ambiente
  - Composición biológica de los concentrados plaquetarios

# Inactivación de patógenos en pacientes inmunocomprometidos



| Fiscal year | # cases | Products         | Organisms                                      |
|-------------|---------|------------------|--|
| 2010        | 2       | RBC/PP           | Babesia/E.coli                                 |
| 2011        | 4       | RBC/2AP/PP       | Babesia/K. pneumonia/M.maorganii/Staph. aureus |
| 2012        | 3       | RBC/PP/AP        | Babesia/Serratia/Staph                         |
| 2013        | 5       | 3AP/2RBC         | Staph. Epi/ Acinetobacter/WNV/ Babesia microti |
| 2014        | 1       | Pooled platelets | Serratia marcescens                            |

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfDonationFatalities>

# Inactivación de patógenos en pacientes inmunocomprometidos



- La transmisión de bacterias por una transfusión plaquetaria está asociada a una alta morbilidad y mortalidad
- Se ha tratado de disminuir o mitigar el riesgo a través
  - Cuestionario al donante
  - Examinación y desinfección de la piel en el sitio de punción
  - Diversión de los primeros 40ml a una pequeña bolsa
  - Inspección visual de las plaquetas
  - cultivos microbiológicos en las primeras 24 horas

# Inactivación de patógenos en pacientes inmunocomprometidos



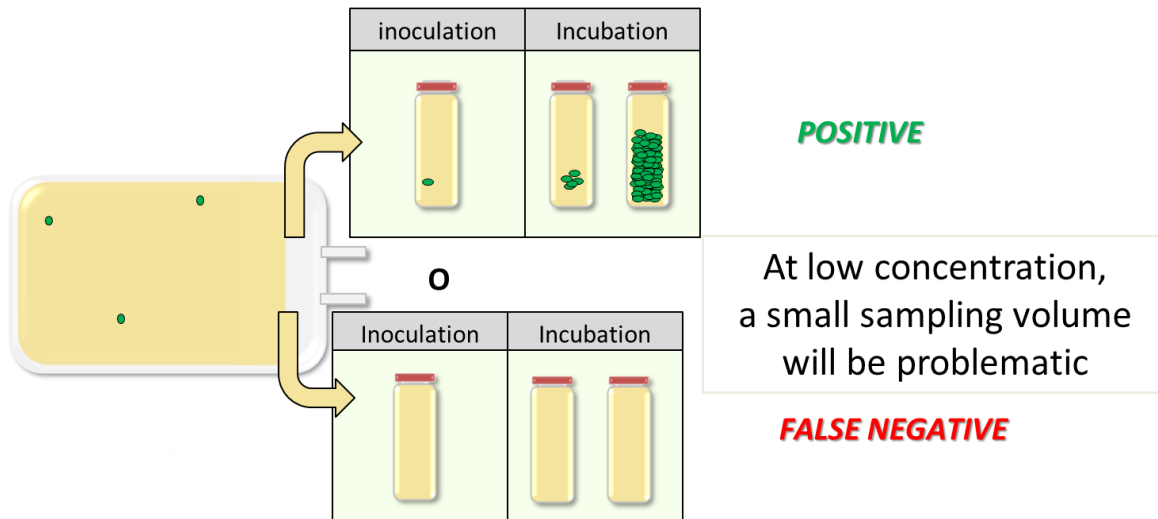
- **Riesgo de contaminación bacteriana todavía es alto aun en países donde los cultivos microbiológicos son usados**

The image displays three overlapping pages from the journal 'Blood', published by the American Society of Hematology. The top-left page is titled 'Implementation of secondary bacterial culture testing of platelets to mitigate residual risk of septic transfusion reactions' by Eisen M. Bloch, Christi E. Marshall, Juan S. Boyd, Lisa Shifflet, Aaron A.R. Tobian, Erik A. Gahrin, and Paul M. Ness. The top-middle page is titled 'Is platelet transfusion associated with hospital-acquired infections in critically ill patients?' by Cicilo Aubron, Andrew W. Rice, Michael Bailey, David Rieder, Alan C. Cheng, Colin Hegarty, Anthony Marzelle, Michael C. Reade, Heidi Belmont, and Zor McQuibban. The top-right page is titled 'Fatal Sepsis Associated with Bacterial Contamination of Platelets — Utah and California, August 2017' by Robert Z. Heath, FRED A. Johnson M, Juan S. Boyd, Justin J. Kim, MD, PhD, Beth E. Lippert, MD, Sarah J. Davitt, MD, PhD, Eric Fisher, MD, Walter E. Kirby, DCP, James L. Swanson, PhD, Mark Stachler, MD, PhD, Iraa Rautavaara, MD, PhD, Amy Nichols, MBA, PhD, Wendy Garcia, MD, PhD, E. Chakras, PhD, Nicholas Vlachos, MD, Gillian McMillan, Robert Hamer, MD, Allyn K. Nishikawa, MD, William V. Rasmussen, MD. The bottom-left page is titled 'Investigation and Results' and 'Utah cluster'. The bottom-middle page is titled 'California Cluster'. The bottom-right page is titled 'Utah cluster' and 'California Cluster'. The articles discuss the implementation of secondary bacterial culture testing of platelets, the association between platelet transfusion and hospital-acquired infections in critically ill patients, and fatal sepsis associated with bacterial contamination of platelets in Utah and California in August 2017.

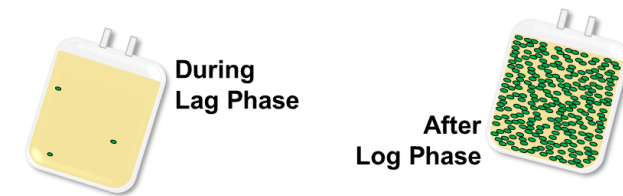
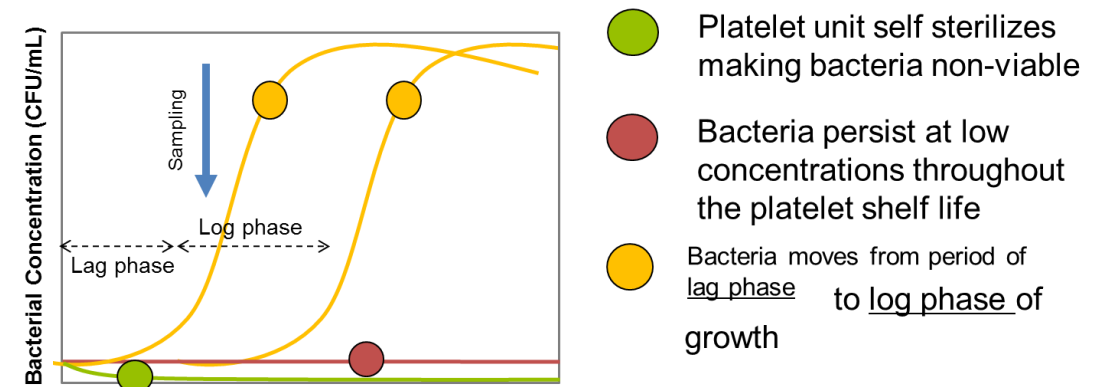
# Limites de los cultivos bacterianos como método de detección bacteriana



- Los métodos basados en cultivos usan volúmenes muy pequeños



- Los cultivos bacterianos tempranos fallan en detectar la fase de latencia bacteriana



# Inactivación de patógenos en pacientes inmunocomprometidos



## Mas estadísticas

**TABLE 1. Studies of bacterial contamination that escaped detection by early (routine) culture**

| Study     | Location      | Years     | Number of products tested | Early (routine) culture method           | Later (surveillance) bacterial detection method | Confirmed positive rate escaping early detection |
|-----------|---------------|-----------|---------------------------|--|---|--|
| PASSPORT* | United States | 2005-2008 | 6,039 AP                  | BacT/ALERT: aerobic and anaerobic        | Culture on Day 8                                | 1 in 1509  |
| PGD†      | United States | 2008-2010 | 27,260 AP doses           | BacT/ALERT and eBDS-aerobic              | PGD test at issue (Days 2-5)                    | 1 in 2302 including PGD FNs                      |
| IBTS‡     | Ireland       | 2005      | 8,282 (AP + BC)           | BacT/ALERT: aerobic or aerobic/anaerobic | Culture on >Day 5                               | 1 in 1200  |
| WBTS§     | Wales         | 2003-2010 | 6,438 (AP + BC)           | BacT/ALERT: aerobic and anaerobic        | Culture on >Day 5                               | 1 in 1073  |

# Inactivación de patógenos en pacientes inmunocomprometidos



## Algunas Estadísticas

- En los Estados Unidos la contaminación bacteriana es considerada después de los errores clericales la segunda causa de muerte relacionada con transfusión \*
- En USA el riesgo de contaminación bacteriana es 1/1000 a 1/2500 y de sepsis es 1 x 50K to 1 x 100K (vigilancia pasiva) pero puede ser hasta 10 veces más 1/10000 (vigilancia activa)\*\*
- El riesgo de muerte en USA ha sido estimado en 1/500,000 plaquetas.\*
- Entre 1995 y 2001, el sistema de hemovigilancia Ingles reportó 21 casos de contaminación bacteriana resultando en 6 muertes 5 de ellas debido a contaminación plaquetaria\*
- En Francia, Fournier-Wirth *et al.* reportó una incidencia de reacciones transfusionales debido a contaminación bacteriana de 1/25000 unidades transfundidas que fueron asociadas con una alta morbilidad y mortalidad. La tasa de muerte fue estimada 1 muerte por 200,000 plaquetas transfundidas \*

\*Hematology Reviews 2009; 1:e5

\*\**Transfusion*, 2011; 51(12): 2573-2582



# Inactivación de patógenos en pacientes inmunocomprometidos



## Varios fuentes han sido implicadas en la contaminación de plaquetas

- La principal es la flora de la piel en el sitio de la punción. Esencialmente Gram positivos
  - *Staphylococcus aureus*, coagulase negative
  - Staphylococci, *viridans group Streptococci*
  - *Bacillus spp.*, *Corynebacteria* como también diphteroides anaeróbicos bacillos Gram positivos como el *Propionibacterium acnes*.
- En una revisión, Wagner reportó que cerca del 56% de las bacterias detectadas en plaquetas implicadas en sepsis fueron aerobios Gram positivos sin embargo la presencia de Gram negativos fueron asociados con una tasa mayor de fatalidad (60% vs 40% de los Gram positivos)
  - 40% *Staphylococcus spp.* 42%, *Escherichia coli* in 9%, *Bacillus spp.* 9%, *Salmonella spp.* 9%, *Streptococcus spp* 12%, *Serratia spp.*8%, *Enterobacter spp.*7%, y otros organismos 4%.

# Inactivación de patógenos en pacientes inmunocomprometidos



## Trasplante de células hematopoyéticas progenitoras (CHP)

- Trasplante e medula ósea comenzó a principios de 1970, revolucionado el tratamiento de cánceres hematológicos
- Morbilidad y mortalidad significativa, trasplante de CHP de cordón umbilical, medula ósea y sangre periférica
  - Toxicidad asociado al régimen de preparación antes del trasplante: quimioterapia y irradiación total
  - Enfermedad tejido vs huésped
- Aumento del riesgo de infección
  - Neutropenia con pérdida de la capacidad fagocitaria
  - Daño muco-cutáneo

Overview of Infections in the  
Immunocompromised Host  
LESIA K. DROPULIC<sup>1</sup> and  
HOWARD M. LEDERMAN<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>The National Institutes of  
Health, National Institute of  
Allergy and Infectious Diseases,  
Division of Intramural Research,  
Bethesda, MD 20892;

# Inactivación de patógenos en pacientes inmunocomprometidos



## Pacientes hemato oncológicos

- Reciben en promedio 6.2 plaqueta-aféresis por ciclo de tratamiento

| Contamination Risk      |         |
|-------------------------|---------|
| Mean Rate               | 1:1,500 |
| Patient Risk (per 6 AP) | 1:250   |

Tasa de contaminación bacteriana basada en el estudio PGD

| Sepsis Risk                             |                   |
|---|-------------------|
| Method A                                |                   |
| Measured Rate                           | 1:50,000-1:80,000 |
| Correction Factor for Passive Reporting | 10                |
| Patient Risk (per 6 AP)                 | 1:833 - 1:1,333   |

**Tasas de sepsis calculadas usando 2 métodos independientes.**  
A. Tasas de los reportes pasivos.

# No Casos de Sepsis o Fatalidades con Plaquetas INTERCEPT



- Datos de los servicios de hemovigilancia: Francia, Suiza, Bélgica



| Year                     | Conventional Platelets |   | INTERCEPT Platelets  |   |
|--------------------------|------------------------|---|----------------------|---|
|                          | Units Transfused (n)   | Transfusion Transmitted Sepsis (Fatalities) | Units Transfused (n) | Transfusion Transmitted Sepsis (Fatalities) |
| 2006-13 <sup>1,2</sup>   | 2,023,600              | 44 (8)                                      | 153,951              | 0 (0)                                       |
| 2014 <sup>2</sup>        | 278,788                | 2 (0)                                       | 26,676               | 0 (0)                                       |
| 2015 <sup>2</sup>        | 272,836                | 4 (1)                                       | 33,666               | 0 (0)                                       |
| 2016 <sup>2</sup>        | 285,305                | 1 (0)                                       | 21,806               | 0 (0)                                       |
| 2017 <sup>2</sup>        | 242,906                | 2 (0)                                       | 66,004               | 0 (0)                                       |
| 2005-13 <sup>3,4,6</sup> | 156,719                | 16 (3)                                      | 95,469               | 0 (0)                                       |
| 2014 <sup>3,4</sup>      | 0                      | 0 (0)                                       | 35,328               | 0 (0)                                       |
| 2015 <sup>3,4</sup>      | 0                      | 0 (0)                                       | 36,439               | 0 (0)                                       |
| 2016 <sup>3,4</sup>      | 0                      | 0 (0)                                       | 38,374               | 0 (0)                                       |
| 2017 <sup>5</sup>        | 0                      | 0 (0)                                       | 37,490               | 0 (0)                                       |
| 2009-11 <sup>6</sup>     | 165,991                | 2 (0)                                       | 82,881               | 0 (0)                                       |
| 2012 <sup>6</sup>        | 41,668                 | 2 (0)                                       | 27,779               | 0 (0)                                       |
| 2013 <sup>6</sup>        | 40,344                 | 0 (0)                                       | 29,456               | 0 (0)                                       |
| 2014 <sup>6</sup>        | 38,221                 | 3 (0)                                       | 28,834               | 0 (0)                                       |
| 2015 <sup>6</sup>        | 8,253                  | 0 (0)                                       | 57,428               | 0 (0)                                       |
| <b>Total</b>             | <b>3,554,631</b>       | <b>76 (12)</b>                              | <b>771,581</b>       | <b>0 (0)</b>                                |

- Cazenave, JP, H Isola, et al., Pathogen Inactivation of Platelets, in Platelet Transfusion Therapy, AABB Press: Bethesda, MD 2013; 19-176
- French National Agency for Medicine and Health Product Safety/ANSM, Hemovigilance Activity Reports, 2009–2017.
- SwissMedic Haemovigilance Annual Reports, 2005–2017.
- Jutzi M. et al. Transfus Med Hemother 2018;45:151-6.
- Annual Report 2017. Swiss Transfusion SRC, 2017.
- Benjamin et al. Transfusion 2017;57:2946-57

# Casos Clínicos



- 2 unidades de plaquetas y una de plasma del mismo donante
- Hombre con leucemia mieloide aguda (LMA) y neutropenia
- 30 minutos después de la transfusión: rigor
- No reacción transfusional fue considerada
- Paciente muere 4 días después
- Cultivos anaerobios mostraron crecimiento de *C. perfringens* 5 días después de la transfusión

MMWR / June 29, 2018 / Vol. 67 / No. 25  
US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and  
Prevention

# Casos Clínicos



- Mujer con LMA recibió la unidad de plaquetas 14 horas después del primer paciente
- Estaba recibiendo antibióticos de amplio espectro
- Ningún síntoma de sepsis
- Horas después desarrollo hemolisis intravascular
- Sospecha de contaminación bacteriana; residuos de la unidad de plaquetas revelo Bacilos gram positivos. *C. perfringens* fue identificado
- Paciente murió 11 horas después del transfusión
- Cultivos del paciente fueron negativos

MMWR / June 29, 2018 / Vol. 67 / No. 25

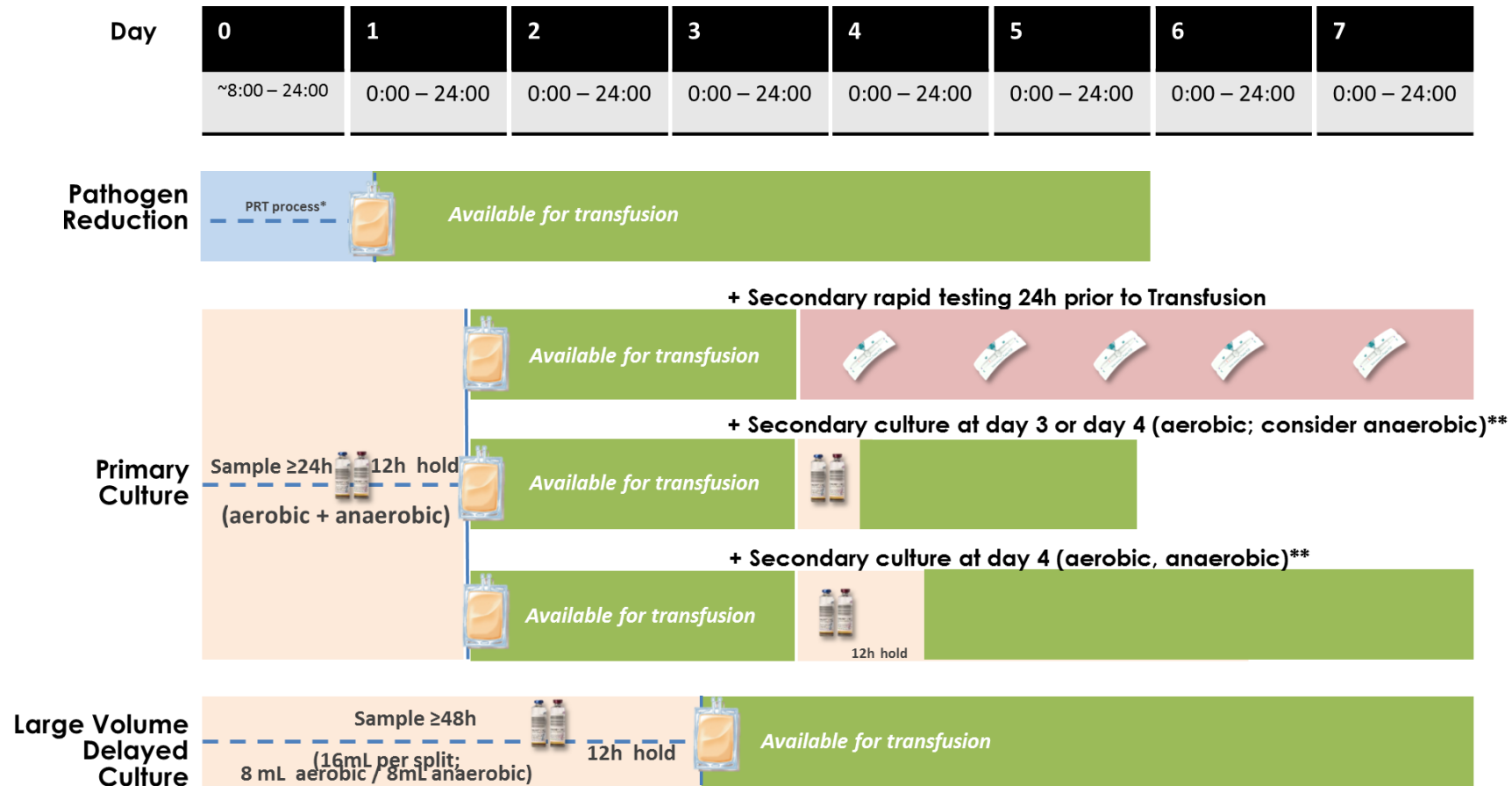
US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention

# Casos Clínicos



- Las unidades fueron transfundidos 4 días después de la colección
- Cultivos anaerobios 24 horas después de las colección fueron negativos(5días)
- Donante ha donado plaquetas y sangre completa previamente sin ninguna reacción adversa a los recipientes y no reporto alguna exposición o síntomas
- Cultivos de la piel alrededor de la axila y la fosa cubital fueron positivos para *C. perfringens*
- DNA con secuencia total del genoma de los diferentes cultivos mostro alto grado de relación del *C. perfringens*
- La unidad de plasma fue descartada
- Donante fue deferido permanentemente

# Borrador de las guías de la FDA (Diciembre 2018)



\*Assumes platelet collections on Day 0 (~8 am – 5 pm), illumination on Day 0, overnight CAD, release Day 1 as soon as test results allow

\*\* Per "Bacterial Risk Control Strategies for Blood Collection Establishments and Transfusion Services to Enhance the Safety and Availability of Platelets for Transfusion," FDA Draft Guidance for Industry, Dec 2018.

\*\*\*NAT result release times not included – will vary per facility.





## **Pacientes con trasplante de CPH tienen un riesgo mayor de infección**

- Inmunocomprometidos
- Alto número de plaquetas usadas

## **Muchas variantes no se pueden controlar**

- Efectos secundarios de la quimioterapia y radioterapia
  - Citopenias, inmunosupresión, toxicidad

**Inactivación de patógenos puede mitigar o disminuir el riesgo hasta casi 0 de una posible contaminación bacteriana que puede ser catastrófica para este tipo de pacientes**

## **Beneficios adicionales**

- No necesidad de irradiación
- No necesidad de productos CMV negativos
- No exámenes adicionales para infecciones emergentes
- No diferir el donante por riesgo de infecciones por protozoarios (malaria, Chagas, etc.)

# Costo vs Beneficio



- Proveer plaquetas inactivadas a pacientes con trasplante de CHP puede adherir un costo adicional pero insignificante comparado con el costo total del trasplante, pero lo mas importante son lo numerosos beneficios clínicos que trae al paciente como una disminución de la morbilidad y mortalidad asociada con la transfusión de plaquetas contaminadas.



- **Mitigating the risk of transfusion-transmitted bacterial infections in hematology oncology patients**

- **Background:** Hospital acquired infections create major logistical, financial and patient safety concerns within the healthcare system. Bacterial contamination (BC) of platelet components (PCs) is the most common, under recognized, infectious risk of transfusion. In the US, hematology-oncology patients receive most PCs and some undergo extensive life-saving therapies such as bone marrow transplants. Data for units transfused during a single hospitalization showed that hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients and hematology/oncology (heme-onc) patients receive the majority of transfused apheresis platelets (APs) as well as the highest mean number of units per patient (2). Most HSCT patients invariably require transfusion support until engraftment, receive irradiated and cytomegalovirus safety blood products) to prevent TA-GVHD and transfusion-transmitted CMV (TTCMV), respectively. However, BC of PCs can lead to central line-associated bloodstream infections, bacteremia, and sepsis, with long-term complications and/or death. FDA's Guidance recommends approaches to reduce BC risk including the use of enhanced bacterial culture screening and pathogen reduction (PR). BC risk of PCs and the role PR may play in administering safe, available blood products to hematology-oncology patients are here discussed.

- **Methods:** After considering BC risk of PCs and various mitigation strategies, the Miami Cancer Institute (MCI) implemented pathogen reduced (PR)-PCs in all allogeneic HSCT patients. Irradiation, CMV testing, and bacterial screening have been discontinued for PR-PCs . Transfusion outcomes are being monitored using active hemovigilance (HV) reporting

- **Results:** The fatality risk associated with BC is estimated at 1:200,000 – 1:1,000,000 PC transfusions despite the use of optimal skin cleansing, initial sample diversion strategies and culture screening (1, 3), and sepsis is 10-40-fold under-recognized (4). Despite the use of primary bacterial culture, 1 / 2,880 PCs test positive for BC upon arrival at the hospital (4). HV data from the UK and US where enhanced bacterial culture screening (BCS) was used reported a residual BC risk of 5.4-9.4 per million PCs. Conversely, national HV data from France, Switzerland and Belgium where PRT with amotosalen/UVA were used reported no septic transfusion reactions (6). Delayed and large volume sampling only moderately improved BCS sensitivity while no PC transfusion-related bacterial sepsis cases were reported after implementation of amotosalen/UVA PRT. Amotosalen/UVA PRT and delayed large volume culture with the BacT/ALERT™ System represent best-in-class systems to reduce the risk of septic transfusion reactions due to PCs. However cumulative benefits can be attained with PRT. The risk of transfusion-transmitted infections including sepsis, CMV infection and emerging infectious diseases may be decreased after the inactivation of viruses, bacteria and parasites, and the risk of TA-GVHD is potentially decreased after inactivation of leukocytes. From 2019 to 2020, 1568 PR APs have been transfused at MCI and no cases of TA-GVHD or transfusion-transmitted bacterial infections have been reported. In addition, the use of PR-PCs at the Miami Cancer Institute has allowed for blood continuity during the COVID-19 pandemic;PR-PCs have been released 24-48 hours after collection from our supplier blood center this earlier release of fresh PCs into inventory has proven invaluable in providing clinicians and patients with transfusion-ready PCs.

- **CONCLUSION: Safe donated blood is critical to improving patient outcomes. Though certain measures have improved blood safety, transfusion-transmitted infectious risk remains due to emerging pathogens and bacterial contamination. Mitigating such risks using PRT is especially important to consider when patients undergo extensive life-saving therapies such as bone marrow transplants.**