

SCREENING OF PC

- Screening successfully implemented
 - Reduction of clinical reports
 - 7 days storage/outdating reduction
- First results: about 1.0 % positive
- Can this be reduced?

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007



血小板製剤のスクリーニング

- スクリーニング導入は成功
 - 細菌汚染臨床報告の減少
 - 7日間保存で期限切れの減少
- 初期結果: 約 1.0 % が細菌スクリーニング陽性
- さらに減少可能か?

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007



OVERVIEW RESEARCH LINE

What is the problem?

Study with whole blood to collect reliable data on bacterial contamination

Can the problem be reduced?

Study with diversion of first volume (whole blood)

Screening of platelet concentrates

Efficacy of interventions

7-day storage of platelets in plasma

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007



研究の展望

問題は何か?

先ず、全血の細菌混入に関して信頼できるデータを集積

細菌混入率を低下できるか?

初流血排除の研究 (全血)

血小板製剤の細菌混入スクリーニング

介入(初流血排除と皮膚消毒)は細菌混入を改善するか

血小板製剤の7日間保存

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007



SCREENING OF PC

- Two interventions were tested:
 - I. Interfaced disinfection with Iso-propylalcohol 70%; only 10% reduction
 - II. Diversion or pre-donation sampling

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin



血小板製剤のスクリーニング

- 2種の介入を検討:
 - I. イソプロピルアルコール(70%)併用消毒 ; わずか10%の減少
 - II. 初流血除去か、採血前検査か

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin



II. DIVERSION OF FIRST FLOW

- Proven for whole blood, but not for final platelet concentrate from 5 pooled buffy coats
- Started in one center (South-East) for trial: > 50% reduction showed
- Resulted in decision to implement Pre-donation sampling for all whole blood collections per July 2004

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin



II. 初流血除去

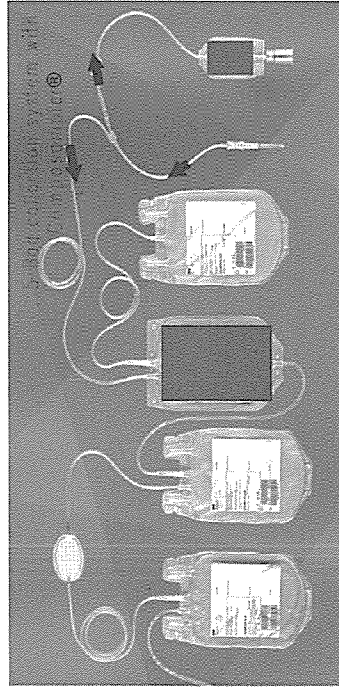
- 全血では証明された有効性だが、5名のバツフィコート由来血小板では？
- 検討が1センターで開始 (南東) : 50% 以上の減少
- その結果を受け、2004年7月以降すべての全血採血に献血前サンプリング (初流血除去) 導入の決定

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin



Diversion of first volume in closed system

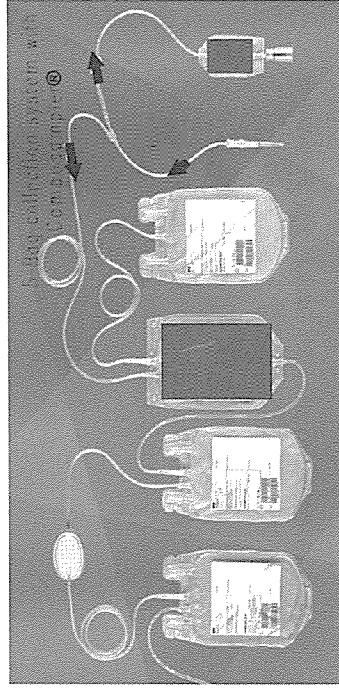


Test tubes filled from diverted volume

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin

閉鎖回路式初流血除去システム



試験管は初流血で満たされる

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin

Results for BC-PC: diversion effect

Total tested	Diversion:		YES
	NO	YES	
Initially positive (%)	127,797	147,021	
Positive determination culture (%)	1155 (0.90)	669 (0.46)	
	1038 (0.81)	558 (0.38)	

Conclusions:

Significant reduction of bacterial contamination in final pooled platelet product ($p < 0.0001$; one-sided)
Very efficient intervention; all types of bacteria reduced

De Korte et al., Transfusion 2006;46:476-485

Sanquin

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Results for BC-PC: diversion effect

Total tested	初流血除去:		有り
	無し	有り	
Initially positive (%)	127,797	147,021	
Positive determination culture (%)	1155 (0.90)	669 (0.46)	
	1038 (0.81)	558 (0.38)	

結論

最終血小板製剤における細菌混入の有意な減少 ($p < 0.0001$)
大変有効な介入成績; あらゆる種類の細菌混入が減少

De Korte et al., Transfusion 2006;46:476-485

Sanquin

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Apheresis PC

- Minor product in NL (about 4000/yr)
- 100 % diversion since 2000
- No effect of changed disinfection
- Results for comparable conditions

Standard disinfection + Diversion		Apheresis PC	BC-PC
Total tested		19,015	147,021
Initially positive (%)		73 (0.38)	669 (0.46)
Positive determination culture (%)		56 (0.30)	558 (0.38)

No significant difference, $p = 0.11$

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

SUMMARY

- New disinfection resulted in marginal reduction
- Diversion resulted in 50 % overall reduction (highly significant), also with multivariate analysis.
- Unexpected extra result:
Apheresis and pooled BC-PC: not longer different with respect to bacterial contamination degree:
 - 0.38 vs 0.46 % positive cultures (before: 0.37% vs 0.95%)

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

成分献血血小板

- オランダでは少ない製剤 (約 4000本/年)
- 2000年からは100 % 初流血除去
- 消毒法変更の効果は無し
- 同条件で採取比較

Standard disinfection + Diversion		Apheresis PC	BC-PC
Total tested		19,015	147,021
Initially positive (%)		73 (0.38)	669 (0.46)
Positive determination culture (%)		56 (0.30)	558 (0.38)
Negative determination culture (%)		17 (0.09)	111 (0.08)

有意差無し, $p = 0.11$

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

まとめ

- 新消毒法でわずかな細菌混入減少
- 初流血除去で 混入頻度50%減少 (大きな有意差), 多変量解析でも有意.
- 予期しなかった利点: 成分採血とプール血小板で 細菌混入程度に差が無い:
 - 0.38 vs 0.46% の陽性率 (以前のデータは: 0.37% vs 0.95%)

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

DETERMINATION RESULTS

- ▲ Two large groups, all gram positive
 - Coagulase negative staphylococci
 - Diphtheroids: propionibacteria and corynebacteria
- ▲ Clinically significant?
 - ▲ PC transfused to patients
- ▲ Gram positive bugs known for colonization of catheters, stents, heart valves (problem will be later)
- ▲ Relatively few reports on diphtheroids, but with 7 days platelets this might become a problem

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin



最終成績

- ▲ 2つの大きなグループ、共にグラム陽性
 - コアグラウゼ陰性ブドウ球菌
 - 類ジフテリア菌: ニキビ菌と放線菌コリネバクテリア
- ▲ 臨床的な意味はあるか?
 - ▲ 血小板輸血患者
- ▲ カテーテル、ステント、心弁膜にグラム陽性細菌の集族
- ▲ 類ジフテリア菌の報告は少ないが、7日間保存血小板では問題になるかも

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin



DETERMINATION RESULTS

Number T5 tested	before diversion		with diversion	
	127979	%	147021	%
bacillus species	67	0.052	22	0.015
CNS plus	347	0.271	204	0.139
combi	8	0.006	5	0.003
diphtheroids	530	0.414	278	0.189
gram negative rods	18	0.014	11	0.007
non microorganism	117	0.091	111	0.075
peptostreptococci	34	0.027	11	0.007
staph. Aureus	13	0.010	3	0.002
streptococci	7	0.005	16	0.011
unknown	14	0.011	8	0.005
Total	1155	0.902	669	0.455

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin



最終成績

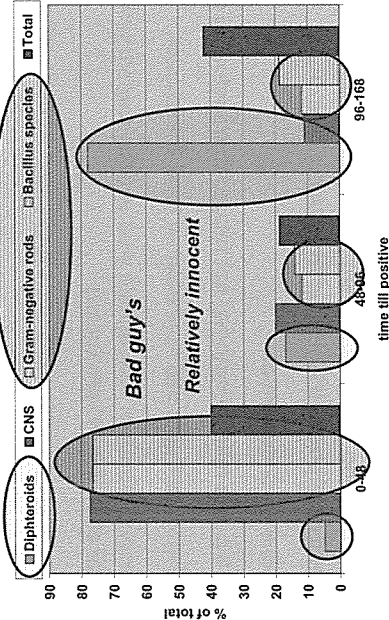
Number T5 tested	before diversion		with diversion	
	127979	%	147021	%
bacillus species	67	0.052	22	0.015
CNS plus	347	0.271	204	0.139
combi	8	0.006	5	0.003
diphtheroids	530	0.414	278	0.189
gram negative rods	18	0.014	11	0.007
non microorganism	117	0.091	111	0.075
peptostreptococci	34	0.027	11	0.007
staph. Aureus	13	0.010	3	0.002
streptococci	7	0.005	16	0.011
unknown	14	0.011	8	0.005
Total	1155	0.902	669	0.455

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin



DISTRIBUTION IN TIME TILL POSITIVE



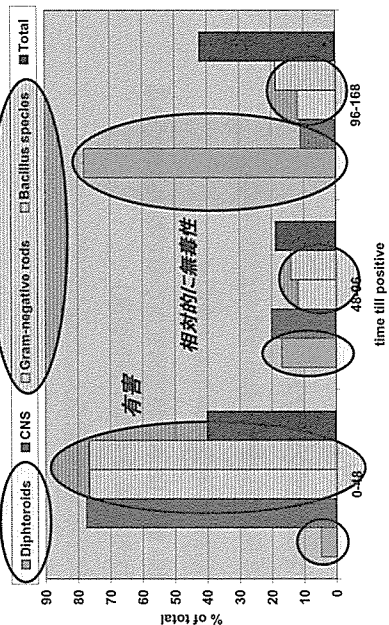
D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Why so High?

- Compared to other studies our contamination rate is high; most studies are with SDP, contamination is dependent on number of donors involved
- Price of sensitivity: 2 bottles, high volume, 7 days culturing
- Initially positive; some studies only confirmed cases (in our hands 30-60% of initially positive; limited data)
- Compared to Belgium and Denmark (also BC-PC), very comparable
- Most other studies low numbers: very large 95% CI
- Our data recalculated for only aerobic, 5 days: 0.3% for BC-PC; 0.1% for SDP; This is much closer to other reported data

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

陽性反応を呈するまでの時間



D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

高頻度の理由は?

- 他の研究と比べて我々の細菌混入率は高い;
殆どの研究はシングルドナー成分献血(混入率はドナー数に影響される)
- 良い感度: 2 ボトル, 多い検体量, 7 日間培養
- スクリーニング陽性: 確認例のみの報告もある (我々の経験ではスクリーニング陽性検体の 30-60% が確認でも陽性)
- BelgiumやDenmark (やはりバツフィコートブルー血小板)と良く似た成績
- 多くの研究は少ない検体数: 広くばらつく信頼区間
- もし、嫌気ボトルだけで5 日間培養として計算しなおすと、他の成績と近似:
0.3% バツフィコートブルー血小板; 0.1% 成分採血血小板

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

PC Recalls

- Number of recalls and percentage failure:
 - Before diversion: 50% recall (85 % failed)
 - With diversion: 40% recall (71 % failed)
- Clinical follow up:
 - Currently 99% status known (transfused Y/N)
 - Currently > 80% patient status known (transfusion reaction Y/N)
 - Transfusion reaction very rare

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin



血小板製剤の回収返品 (リコール)

- リコール数と回収不能率:
 - 初流血除去以前: 50% リコール (85 %は回収不能)
 - 初流血除去以後: 40% リコール (71 %は回収不能)
- 臨床側の追跡:
 - 99% を把握 (輸血したか、否か)
 - 80% 以上の患者状態の把握 (輸血副反応の有無)
 - 輸血副反応は極めて稀

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin



Clinical follow-up for PC

- Over a period of 5 year: 639 units already transfused at moment of positive signal (total 1824 positive)
 - Mainly diphtheroids
 - 3 cases mild symptoms, not related to transfusion of PC
- Dangerous bugs: >95 % prevented from transfusion
- Current situation: ~ 65 units a year already transfused (on a total of 60,000 PC produced)
- Over same period: ~ 215 units prevented from transfusion

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin



血小板輸血後の臨床追跡

- 5 年間でスクリーニング陽性1824本中 639 本が輸血された
 - 多くは類ジフテリア菌
 - 3 例に軽い症状、血小板輸血とは関連なし
- 重篤な細菌汚染の95 %以上を阻止
- 現状: 毎年 65本の細菌陽性血小板が輸血されている (計 60,000 本の血小板を製造)
- 毎年 215本の細菌混入した血小板輸血を阻止

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin



Related RCC

- About 87 % is still in Blood Center stock
- Recall in 80 % of cases successful
- Result: > 95 % of related RCC prevented from being transfused
- Before diversion: Positive RCC in 40 % of positive PC
- With diversion: Positive RCC in 25 % of positive PC
- Main bug in RCC: diphtheroids (548/648 pos RCC)
- Only 70 cases with documented transfusion of a possible positive unit; no side effects reported (in total 9000 units with documentation)

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin



赤血球製剤(陽性血小板と関連する)

- 血小板が陽性の赤血球製剤の 87% はセンターにある(未出庫)
- 80% は回収
- 結果的に 95%以上の感染疑い赤血球製剤の輸血を阻止
- 初流血除去以前: 血小板が細菌陽性の血液から製造した赤血球の 40% が陽性
- 初流血除去導入後: その割合は 25% に
- 赤血球製剤の主な細菌: 類ジフテリア菌 (648本の陽性中548本が)
- 70 例に細菌混入の可能性がある赤血球製剤が輸血; 副作用報告はなし (9000本輸血して記録されたが)

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin



Related RCC

- Theoretical 20 % of related RCC contaminated (5 RCC per BC PC)
- In practice less than 10% (decreased with diversion)
- Mainly Propioni spp. survive in RCC, CNS has much lower probability to survive and to result in positive culture
- Recently confirmed in Transfusion article, *Staphylococcus epidermidis* low survival at 4° C in RCC

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin



細菌検出の血小板と同一血液からの赤血球

- 理論上、そのような赤血球製剤の 20%が細菌混入陽性
- 実際上、10%未満 (初流血除去による)
- 主にアクネ菌類が赤血球製剤で生存, コアグラ—ゼ陰性ブドウ球菌生存して培養陽性になる可能性は低い
- 最近の Transfusion 論文では, 表皮ブドウ球菌が 4°C 保存 赤血球製剤で生存

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin



OVERVIEW RESEARCH LINE

What is the problem?

Study with whole blood to collect reliable data on bacterial contamination

Can the problem be reduced?

Study with diversion of first volume (whole blood)

Screening of platelet concentrates

Efficacy of interventions

7-day storage of platelets in plasma

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007



Prolonged Storage of PC

- Both *in vitro* and *in vivo* data support that PC (BC derived, in plasma) stored for 7 days still have a good quality and can be used for patient care to overcome logistical problems
- Extension of shelf life from 5 to 7 days; out-dating reduced from 20 % to about 10 %
- Main problem with prolonged storage: bacterial growth, under control with screening
- Since January 2005: 7 days storage allowed in the Netherlands

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007



研究の展望

問題は何か？

先ず、全血の細菌混入に関して信頼できるデータを集積
細菌混入率を低下できるか？

初流血排除の研究 (全血)

血小板製剤の細菌混入スクリーニング

介入(初流血排除と皮膚消毒)は細菌混入を改善するか
血小板製剤の7日間保存

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007



血小板製剤の有効期限延長

- 実験上も、人体データでも血小板製剤(パップコート由来)を7日間に延長しても良質に保たれ、供給の問題が解消する
- 有効期間を5日から7日に延長すると、期限切れは20%から10%に減少
- 有効期限延長に伴う最大の問題は、細菌増殖だが、スクリーニングで制御可能に
- 2005年1月からオランダでは 血小板の7日保存を許可

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007



Sanquin Policies Step by Step

- 1998 - 2000: Studies with whole blood
- 2000: Report for Medical Advisory Board
- 2001-10: Implementation of screening for PC
- 2002-10: Implementation of interfaced disinfection
- 2004-6: Implementation of pre-donation sampling
- 2005-1: Implementation of 7-days storage for PC

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007



オランダ輸血行政のあゆみ

- 1998 - 2000年: 全血製剤についての研究
- 2000年: 医学勧告委員会への報告
- 2001年10月: 血小板製剤への細菌スクリーニングの導入
- 2002年10月: 統合的消毒システムの導入
- 2004年6月: 採血前検査検体採取の導入
- 2005年1月: 7日間血小板製剤の採用

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007



FINAL REMARKS

- What did we learn?
 - Diversion is an effective intervention
 - Skin disinfection might be improved
 - Screening is effective (although not perfect) to prevent transfusion of contaminated products into patients
 - The most sensitive screening system should be used
 - Research on new, rapid, sensitive and selective tests is highly encouraged
 - Open question: what is the remaining risk? Active hemovigilance needed, with detailed investigation of cases

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007



まとめ

- われわれは何を学んだか?
 - 初流血除去は有効な手段
 - 皮膚消毒は向上したかも
 - 細菌スクリーニングは混入製剤の輸血を阻止するのに有効 (完璧ではないとしても)
 - 検出感度が最良の方法の採用を
 - 新しい、迅速な、高感度、特異性の高い検査法の研究を
 - 残存リスクは何か? 詳細な症例検討も含む、活発なヘモビジランスが必要

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007



General Advice

- Based on our experience: implementation of a system for bacterial screening is encouraged, preferentially in combination with diversion and improved disinfection
- Two birds (no pelicans) can be hit with one (very cheap) stone:
 - increased safety
 - optimal use (shelf-life prolongation)

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin



全体的なアドバイス

- 我々の経験から: 細菌混入スクリーニング導入を勧めたい、加えて初流血除去と消毒法の改善も。
- 一石 (小さな石で) 二鳥効果 (大きな鳥は無理でも)
 - 安全性向上
 - 有効利用 (期限延長)

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin



Thanks to numerous Sanquin
employees involved
in screening of 264,000 PC
and follow-up of 1848 positive cultures

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin



オランダ血液センター職員に謝意を表す
264,000 本の血小板製剤の細菌混入スクリーニングと
1848 本の陽性血の追跡調査に携わっていただいた

D.deKorte@sanquin.nl Japan, Fukushima lecture 2007

Sanquin

