

Januari 2022

Aanhangsel bij: Veiligheidsmededeling, Mirasol® Pathogeenreductietechnologiesysteem, veiligheidswaarschuwing met betrekking tot endotoxineniveaus op basis van bewaartijden

Terumo Blood and Cell Technologies zet zich in om u zo goed mogelijk te ondersteunen. In het kader hiervan informeren we u nauwgezet over onze producten.

U ontving een veiligheidsmededeling waarin wordt geïnformeerd over gegevens die Terumo Blood and Cell Technologies onlangs verkreeg en waaruit blijkt dat hoge endotoxineniveaus in bloedproducten aanwezig kunnen zijn voordat de behandeling met het Mirasol® Pathogeenreductietechnologiesysteem wordt opgestart.¹ Deze waarschuwing houdt geen bezorgdheden in over de prestaties van het Mirasol-apparaat en de bijbehorende onderdelen voor eenmalig gebruik.

Endotoxine bestaat uit een deel van de bacteriële celwand dat vrijkomt wanneer de cel desintegreert door dood of lysis. Het bestaat uit lipopolysachariden (LPS) die in de celwand van gramnegatieve bacteriën worden aangetroffen en bij infusie een ontstekingsreactie kunnen veroorzaken. (Niet te verwarren met exotoxinen, die worden uitgescheiden door levende bacteriën zoals de grampositieve *Staphylococcus aureus*).² De hoeveelheid endotoxine in een bloedproduct correleert rechtstreeks met de bacterieconcentratie in het product. Het endotoxinegehalte blijft stijgen en accumuleert op een manier die overeenstemt met de groeicurve van de soort.²

Gegevens verzameld door Terumo Blood and Cell Technologies toonden aan dat het endotoxinegehalte in bloedcomponenten voor bepaalde bacteriesoorten de vastgelegde limiet voor goedgekeurde farmaceutische infuusproducten overschrijdt op het moment van de behandeling met Mirasol, bij gebruik van bewaartijden zoals omschreven in de gebruiksaanwijzing van Mirasol.^{3,4,5} De huidige Mirasol-gebruiksaanwijzing vermeldt een bewaartijd van maximaal 22 uur voor bloedplaatjes die zijn opgeslagen in plasma en bloedplaatjesbewaarvloeistof en van maximaal 18 uur voor plasmagereduceerde bloedplaatjes voor finale opslag in bloedplaatjesbewaarvloeistof.

Uit recent verkregen gegevens is gebleken dat met *Klebsiella pneumoniae* of *Pseudomonas fluorescens* besmette bloedplaatjesproducten die gedurende 22 uur waren opgeslagen, endotoxineniveaus opleverden die hoger waren dan de drempelwaarde van 5 EU/kg/uur voor intraveneuze infusie van een persoon van 70 kg, zoals gedefinieerd door de Europese Farmacopee. Bloedplaatjesproducten die besmet waren met *Serratia marcescens* en 18 uur lang opgeslagen werden, overschreden ook de vastgelegde endotoxinedrempels. Houd er rekening mee dat de norm van de Europese Farmacopee gebaseerd is op lichaamsgewicht en infusiesnelheid. Deze analyse is gebaseerd op een persoon van 70 kg. De effecten van endotoxine-infusie kunnen significanter zijn voor transfusies bij lichtere personen.

Terumo BCT, Inc.

10811 West Collins Ave.
Lakewood, Colorado 80215-4440
VS
VS telefoon: 1.877.339.4228
Telefoon: +1.303.231.4357
Fax +1.303.542.5215

Terumo BCT Europe nv

Europa, Midden-Oosten en Afrika
Ikaroslaan 41
1930 Zaventem
België
Telefoon: +32.2.715.0590
Fax +32.2.721.0770

Terumo BCT Asia Pte. Ltd.

89 Science Park Drive
#04-25 (Lobby B)
The Rutherford
Singapore 118261
Telefoon: +65.6715.3778
Fax +65.6774.1419

Terumo BCT Latin America S.A.

La Pampa 1517-12th Floor
C1428DZE
Buenos Aires
Argentinië
Telefoon: +54.11.5530.5200
Fax +54.11.5530.5201

Terumo BCT Japan, Inc.

Tokyo Opera City Tower 49F,
3-20-2, Nishi-Shinjuku,
Shinjuku-ku, Tokio 163-1450,
Japan
Telefoon: +81.3.6743.7890
Fax +81.3.6743.9800

Endotoxine dat zich tijdens de bewaartijd voorafgaand aan de behandeling met Mirasol in het bloedproduct kan ophopen, veroorzaakt mogelijk een transfusiële reactie bij de patiënt die het bloed toegediend krijgt. De door endotoxine veroorzaakte transfusiële reacties kunnen variëren van geen reactie tot rillingen, koorts, shock, orgaanfalen en overlijden. Een septische reactie is een meerfasig proces dat een ongecontroleerde ontstekingsreactie veroorzaakt door de gastheercellen. Zowel gramnegatieve als grampositieve bacteriën kunnen een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van sepsis.⁶

In geen van de gepubliceerde studies waarin de doeltreffendheid van verschillende technologieën voor het terugdringen van pathogenen (PRT) werd geëvalueerd, is het niveau van geaccumuleerde endotoxine in bloedbestanddelen beoordeeld; in plaats daarvan lag de nadruk van deze onderzoeken op de steriliteit die na PRT-behandeling werd bereikt.^{7,8,9} Schmidt en collega's toonden aan dat het cruciaal is om de verstreken tijd tussen bloeddonatie en PRT-behandeling tot een minimum te beperken. De accumulatie van endotoxine kan echter verschillen afhankelijk van bacteriesoort, de methode om bloedplaatjes te bereiden en de lading van de initiële bacteriële inoculatie. De auteurs concludeerden dat de periode tussen bloeddonatie en PRT-behandeling (m.a.w. de bewaartijd) zo kort mogelijk moet zijn om verdere bacteriële vermenigvuldiging in een zeer vroeg stadium te voorkomen.⁸

Andere onderzoeken naar transfusiële reacties bij patiënten die standaardbloedplaatjesconcentraten (niet behandeld met PRT) toegediend kregen, wijzen op een correlatie tussen zowel de incidentie als de ernst van transfusiële reacties en hoe oud het bloedplaatjesconcentraat is, de bacteriële lading en de virulentie van de besmettende bacteriesoorten.^{10,11}

Het Mirasol PRT-systeem is bedoeld om cellulaire contaminanten, zoals bacteriën, virussen en parasieten, te inactiveren, niet de virulentiefactoren of toxines die door deze pathogenen worden vrijgegeven. Daarom kan PRT deze toxines niet inactiveren zodra ze zich ophopen en aanwezig zijn in het opgeslagen product. Producten die veel dode bacteriën bevatten, kunnen nog steeds een septische reactie veroorzaken. Een vroegtijdige behandeling vermindert de kans dat snelgroeiende bacteriën zich vermenigvuldigen en significante endotoxineniveaus opbouwen.

Terumo Blood and Cell Technologies is niet op de hoogte van eventuele bijwerkingen die met zekerheid verband houden met de aanwezigheid van endotoxinen in een met Mirasol behandeld product. In de 12 jaar waarin deze technologie op de markt is, zijn er evenmin geverifieerde bijwerkingen of letsels geweest die verband houden met de bewaartijden die momenteel in de gebruiksaanwijzing worden vermeld.¹² Toch informeren we gebruikers over de mogelijkheid van endotoxineniveaus die de vastgelegde drempels overschrijden in bloedproducten die worden bewaard volgens de bewaartijden die in de gebruiksaanwijzing van Mirasol worden vermeld. De door Terumo Blood and Cell Technologies ingevulde evaluatie van de gezondheidsrisico's voor deze veiligheidswaarschuwing wijst erop dat de kans op ernstige nadelige gevolgen voor de gezondheid gering is.¹

Samenvattend kan worden gesteld dat de veiligheidswaarschuwing niet wijst op een gebrekkige werking van het Mirasol PRT-systeem. De bedoeling van deze waarschuwing is om klanten te informeren over recent verworven kennis over endotoxineniveaus in door bacteriën besmette bloedcomponenten die zolang worden bewaard als staat aangegeven in de gebruiksaanwijzing van Mirasol. Transfusie van bloedcomponenten met een hoog endotoxinegehalte kan, zelfs na de behandeling met Mirasol, leiden tot een transfusiële reactie. Kortere

bewaartijden voorafgaand aan de behandeling met Mirasol kunnen de kans op de groei van bacteriën en daaropvolgende accumulatie van endotoxine verminderen.

Neem voor verdere vragen contact op met uw Terumo BCT-vertegenwoordiger.

Referenties

1. Terumo Blood and Cell Technologies. Dringende veiligheidsmededeling: Mirasol® Pathogeenreductietechnologiesysteem, veiligheidswaarschuwing met betrekking tot endotoxineniveaus op basis van bewaartijden December 2021.
2. Endotoxins Pyrogens: LAL Testing, and Depyrogenation, (Drugs and the Pharmaceutical Sciences) Second Edition door Kevin L. Williams.
3. Terumo Blood and Cell Technologies. Mirasol-gebruiksaanwijzing. 10763, 10790 Mirasol-wegwerpkits voor behandeling van bloedplaatjes in bewaarvloeistof en 10563, 10590 Mirasol DUBBELE wegwerpkits voor behandeling van bloedplaatjes in bewaarvloeistof, onderdeelnr. 777710-061; en 10061, 10063, 10090 Mirasol-wegwerpkits voor behandeling in plasma en 10661, 10663, 10690 Mirasol DUBBELE+ wegwerpkits voor behandeling in plasma, onderdeelnr. 777710-060.
4. Europese Farmacopee. 2.6.14 Bacteriële endotoxinen. <https://gmpua.com/Validation/Method/LAL/EUPHARMACOPOEIA.pdf>
5. U.S. Food & Drug Administration. Inspection Technical Guides. Bacterial Endotoxins/Pyrogens. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-technical-guides/bacterial-endotoxinspyrogens>
6. Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis. A brief review. *Virulence*. 2014;5(1):213-218.
7. Goodrich RP, Gilmour D, Hovenga N, Keil SD. A laboratory comparison of pathogen reduction technology treatment and culture of platelet products for addressing bacterial contamination concerns. *Transfusion*. 2009;49(6):1205-1216.
8. Schmidt M, Hourfar MK, Sireis W, et al. Evaluation of the effectiveness of a pathogen inactivation technology against clinically relevant transfusion-transmitted bacterial strains. *Transfusion*. 2015;55(9):2104-2112.
9. McDonald CP, Bearne J, Aplin K, Sawicka D. Assessing the inactivation capabilities of two commercially available platelet component pathogen inactivation systems: effectiveness at end of shelf life. *Vox Sang*. 2021;116(4):416-424.
10. Eder AF, Dy BA, DeMerse B, et al. Apheresis technology correlates with bacterial contamination of platelets and reported septic transfusion reactions. *Transfusion*. 2017; 57(12):2969-2976.
11. Jacobs MR, Good CE, Lazarus MH, Yomtovian RA. Relationship between bacterial load, species virulence, and transfusion reaction with transfusion of bacterially contaminated platelets. *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):1214-1220.
12. Interne documenten Terumo Blood and Cell Technology.