

9th International Blood Transfusion Congress



Arusha, Tanzania 2018

SCIENTIFIC DEVELOPMENT



Transfusion history

Histoire de la transfusion

Boukef MK

Blood represents strength, health, balance, and eternal youth. In this presentation we will review the great epochs of transfusion.

Mythological until 1626, Experimental from 1628 with the transfusion of animal to man and from man to man.

The transfusion has moved to modern times with the discovery of blood groups by Karl Landsteiner.

The twentieth century saw the development of transfusion in several stages

- Period of the arm-in-arm
- Period of the bottle
- Period of plastic bags
- Period of the machines
- Period of biotechnology, haemovigilance and pathogen reduction.

These different periods will be detailed.

Le sang représente la force, la sante, l'équilibre, et l'éternelle jeunesse. Dans cette présentation nous passerons en revue les grandes époques de la transfusion.

Mythologique jusqu'à 1626, expérimentale à partir de 1628 avec les essais de transfusion d'animal à l'homme et de l'homme à l'homme. La transfusion est passée à l'époque moderne avec la découverte de groupes sanguins par Karl Landsteiner.

Le XXème siècle a vu le développement de la transfusion en plusieurs étapes

- Période du bras a bras
- Période du flacon
- Période des poches plastiques
- Période des machines
- Période des biotechnologies, de l'hémovigilance et la réduction des pathogènes.

Ces différentes périodes seront détaillées.



Local preparation of viro-inactivated cryoprecipitate (Cryo-VI) in developing countries: an update on the global initiative

Préparation locale de cryoprécipité viro-inactif (Cryo-VI) dans les pays en voie de développement: une mise à jour sur l'initiative globale

Faber JC

President of the ALH (Luxembourg Association of Hemophiliacs). L-1933 Luxembourg

Email: jean.claude.faber@sfr.lu

INTRODUCTION

In developing countries (with low-human Development Index, L.-HDI), the treatment of patients with haemostasis abnormalities, is largely inadequate (haemophilia A, von Willebrand disease and loss in fibrinogen). However, recent and significant progress have been realized with substantial potential to change this situation: national blood systems (including blood centres BTC) in the L.HDI countries have generally improved and new technologies for the viro-inactivation (VI) of blood components are now available and marketed (amotosalene, riboflavin, solvent-detergent, etc.). In several countries, local preparation of viro-inactivated cryoprecipitate (Cryo-VI) was introduced and proved to be a safe and effective therapy for patients with bleeding disorders, at a very affordable cost.

OBJECTIVES

A Global Initiative has been launched to promote and facilitate the implementation of local preparation of Cryo-VI in the L.-HDI countries. Several technologies can be used to viral inactivation of plasma and cryoprecipitate.

METHODS

For the global initiative, the solvent-detergent (SD) VI treatment with final filtration was retained: Cryo-SD / F[®] has received the necessary authorizations from the competent authorities. This is a blood component, prepared from a reduced number of "native" cryoprecipitate units, which are pooled, then mixed with the solvent (TnBP, tri-N-butyl phosphate) and detergent (Triton X-45). Since the entire production

INTRODUCTION

Dans les pays en voie de développement (avec low-Human Development Index, l-HDI), le traitement des patients avec anomalies de l'hémostase est largement inadéquat (hémophilie A, maladie de Willebrand et déperdition/anomalies en fibrinogène). Cependant, des progrès récents et significatifs ont été réalisés avec un potentiel substantiel pour changer cette situation: les systèmes de sang nationaux (incluant les centres de transfusion sanguine, CTS) dans les pays l-HDI se sont généralement améliorés et de nouvelles technologies pour la viro-inactivation (VI) des composants sanguins sont maintenant disponibles et commercialisées (amotosalène, riboflavine, solvant-détergent, etc...). Dans plusieurs pays, la préparation locale de cryoprécipité viro-inactif (Cryo-VI) a été introduite et s'est avéré être une thérapeutique sûre et efficace pour les patients avec troubles de la coagulation, à un coût très abordable.

OBJECTIFS

Une Initiative Globale a été lancée pour promouvoir et faciliter l'implémentation de la préparation locale de Cryo-VI dans les pays l-HDI. Plusieurs technologies peuvent servir à l'inactivation virale du plasma et du cryoprécipité. Méthodes: Pour l'Initiative Globale, le traitement VI par solvant-détergent (SD) avec filtration finale a été retenu: Cryo-SD/F[®] a reçu les autorisations nécessaires de la part des autorités compétentes. Il s'agit d'un composant sanguin, préparé à partir d'un nombre réduit d'unités "natives" de cryoprécipité, qui sont poolées, ensuite mélangées avec le solvant (TnBP, tri-N-butyl phosphate) et le détergent (Triton X-45). Etant donné que l'entière production repose sur un système clos de poches en plastic interconnectées et de tubulures (toutes à usage unique), le processus de préparation ressemble fortement aux opérations de routine entreprises dans les CTS.

is based on a closed system with, interconnected plastic bags and tubing (all for single use), the preparation process is very similar to routine operations in the BTC. Thus, the SD / F technology can be integrated easily in the daily activities of BTS. The Global Initiative is a Comprehensive project, consisting of 6 central interventions, accompanied by additional activities. "The local preparation of viro-inactivated cryoprecipitate in developing countries ("LP of Cryo-VI in l-HDI") is going to complement the improvement activities already in progress (donations from of the coagulant fraction industry through the WFH and the fractionation of plasma, if feasible)."LP of Cryo-VI in l-HDI" is complementary and will result in an (additional) supply of safe and effective products to treat patients with diathesis haemorrhagic.

RESULTS

The Global Initiative on "LP of Cryo-VI in l-HDI" is en route, in close cooperation and coordination with WHO BSP (Blood Safety Program) considers that the Cryo VI is crucial for improving the treatment of haemophiliacs in L-HDI countries; the EDQM emphasized the importance of Cryo-VI and will include a monograph in the next edition of its "Guide" Rec (95) 15; the ISBT is about to publish a formal position paper, with multiple recommendations on Cryo-VI; a pilot project in 6 sites on 3 continents has started and results will be published before the end of 2018.

CONCLUSIONS

Taking into account experiences of the past, it is undeniable that supply, availability, accessibility and funding of appropriate "antihaemophilic" treatment remain major and unresolved problems in the L-HDI countries. For these reasons, an innovative approach is needed and the Global Initiative on local preparation of viro-inactivated cryoprecipitate in the l-HDI countries has a very important potential to improve the disastrous situation, existing currently.

Ainsi, la technologie SD/F peut être intégrée facilement dans les activités journalières des CTS. L'Initiative Globale est un projet compréhensif, consistant en 6 interventions centrales, accompagnées d'activités additionnelles. "La préparation locale de cryoprécipité viro-inactivé dans les pays en voie de développement" ("LP of Cryo-VI in l-HDI") va compléter les activités d'amélioration déjà en cours (donations de la part de l'industrie de fractions coagulantes par le biais de la FMH et le fractionnement à façon de plasma, si faisable). "LP of Cryo-VI in l-HDI" est complémentaire et va résulter dans un approvisionnement (additionnel) en produits sûrs et efficaces pour traiter les patients avec diathèses hémorragiques.

RESULTATS

L'Initiative Globale sur "LP of Cryo-VI in l-HDI" est en route, en coopération et coordination étroites avec des organisations internationales: l'OMS BSP (Blood Safety Programme) considère que le Cryo- Abstract for AFSBT Arusha 2018 : Local Cryo-VI in developing countries (25.02.2018 JCFaber) VI est crucial pour améliorer le traitement des hémophiles dans les pays l-HDI; l'EDQM a souligné l'importance du Cryo-VI et va inclure une monographie dans la prochaine édition de son "Guide" Rec.(95)15; l'ISBT est sur le point de publier une prise de position officielle, avec de multiples recommandations sur le Cryo-VI; un projet-pilote dans 6 sites sur 3 continents a débuté et les résultats seront publiés avant la fin 2018.

CONCLUSIONS

En tenant compte des expériences du passé, il est indéniable que le ravitaillement, la disponibilité, l'accessibilité et le financement d'un traitement "anti-hémophilique" approprié restent des problèmes majeurs et non-résolus dans les pays l-HDI. Pour ces raisons, une approche innovante est nécessaire et l'Initiative Globale sur la préparation locale de cryoprécipité viro-inactivé dans les pays l-HDI a un potentiel très important pour améliorer la situation désastreuse existant actuellement.



Safe cryoprecipitate (Cryo-VI, virus inactivated) and reduction of inhibitors in patients with severe hemophilia A

Cryoprecipite sur (Cryo-VI, viro- inactive) et reduction des inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie A severe

Faber JC

President of the ALH (Luxembourg Association of Hemophiliacs). L-1933 Luxembourg

Email: jean.claude.faber@sfr.lu

BACKGROUND

Inhibitor formation (INH, neutralizing allo-antibodies against injected FVIII or FIX) is a serious and often life-threatening complication when treating patients with severe haemophilia A or B. Recent studies have shown that 25-35% of previously untreated patients (PUPs) with severe haemophilia A are developing an INH with F.VIII clotting factor concentrates (CFC) and many believe recombinant CFC are more likely to trigger an INH than plasma-derived CFC. INH are formed more often in Black populations than in Caucasians and more frequently in haemophiliacs being in “immunological storm” (severe bleeds, accidents, surgeries, infections, vaccinations) than on controlled prophylactic treatment. Adding up the negative factors, possibly 1 in 2 patients develops an INH in Africa as haemophiliacs here are often treated in “emergency-like” situations, with recombinant FVIII products donated by industry and distributed through WFH HAP. Patients in resource limited countries forming an INH are most likely “lost” as by-passing agents or immune tolerance induction (ITI) to act against the INH are just not available or not affordable.

AIMS

It is well known that cryoprecipitate (cryo) triggers INH in only ca. 5% of haemophilia A patients. Recently it has become possible to treat “native” cryoprecipitate and to turn it into safe cryo through virus inactivation (VI) which can be performed easily at the local blood centre. Based on CryoVI, a therapeutic scheme is proposed that has the potential to lower the INH incidence in severe haemophilia A PUPs: - initial treatment with CryoVI for 10-20 injection days; - check for the presence/absence of INH (if possible through laboratory testing; if not, through clinical assessment); - switch to CFC, if available and

CONTEXTE

La formation d’inhibiteurs (INH, allo-anticorps neutralisants, contre les FVIII ou FIX injectés) est une complication grave et souvent mortelle, lors du traitement de patients atteints d’hémophilie A ou B. Des études récentes ont montré que 25 à 35% des patients non traités auparavant (PNTA) atteints d’hémophilie A grave développent une INH avec les concentrés de facteur de coagulation (CFC) et beaucoup croient que les facteurs recombinants, sont plus susceptibles de déclencher l’apparition d’un INH que les facteurs dérivés du plasma. Les INH sont formés le plus souvent dans les populations noires que chez les Caucasiens et plus fréquemment chez les hémophiles en “tempête immunologique” (saignements, accidents, interventions chirurgicales, infections, vaccinations,) que durant un traitement prophylactique contrôlé. En additionnant les facteurs négatifs, 1 patient sur 2 peut développer un INH en Afrique. Comme les hémophiles en Afrique, sont souvent traités dans des situations “d’urgence”, avec le FVIII recombinant, produit fourni par l’industrie et distribué par WFH HAP, les patients dans les pays à ressources limitées formant un INH sont comme “Perdus” du fait que les agents de dérivation ou d’induction de tolérance immunitaire (ITI) pour agir contre l’INH ne sont tout simplement pas disponibles ou pas abordables.

OBJECTIFS

Il est bien connu que le cryoprécipité (cryo.) déclenche un INH chez seulement 5% de patients atteints d’hémophilie A. Récemment, il est devenu possible de traiter le cryoprécipité “natif” et de le transformer en cryo sécurisé, par inactivation virale (VI) qui peut être effectuée facilement au centre de transfusion. Basé sur Cryo VI, un schéma thérapeutique est proposé et dont le potentiel est de réduire l’incidence

desirable; if not, continue treatment with local Cryo-VI. Two types of Cryo-VI are approved by competent authorities and available for routine use: “Cryo-SD/F[®]” (treated by solvent detergent) or “Cryo-Intercept[®]” (treated by amotosalen with illumination).

METHODS

In our study “Cryo-SD/F[®]” is used: it is prepared from “native” cryo, adding a virus inactivation step at the end of production which has the potential to “kill” relevant viruses which cause transfusion transmissible infections (TTI viruses: HBV, HCV and HIV). All of these viruses are lipid-enveloped and the technology based on solvent-detergent (using TnBP – tri-n-butyl-phosphate – and Triton X45) is highly effective in inactivating these. The medical devices used in our trial are manufactured by VIPS company, Switzerland.

RESULTS

First results from a haemophilia treatment centre in Cairo/Egypt indicate in a small series of haemophilia A patients that no INH have been triggered through Cryo-SD/F[®], up until now. End of 2017, a pilot project (PP) has been launched by the Global Initiative on “Local preparation of safe, virus inactivated cryoprecipitate in developing countries”: first results of the PP will be presented. Conclusions: For many years, inhibitors in patients with severe haemophilia A are recognized as the most serious threat for them. Also, high incidence of inhibitors is seen by some as an unavoidable side effect of haemophilia A treatment, which is not the case. Based on historical data and ample empiric witnessing from experienced haemophilia treaters, an innovative therapeutic approach is proposed and tested: so far, it appears that the use of safe virus inactivated cryoprecipitate (Cryo-SD/F[®]) is a major step forward to reduce significantly the incidence of inhibitors, the most important and often life threatening complication in treatment of haemophilia A patients, and to also improve significantly local supply with haemostatic blood products in developing countries.

de l’INH chez le PNTA hémophile A sévères: - traitement initial par CryoVI, pour 10-20 jours d’injection; - vérifier la présence / absence d’INH (si possible par des tests de laboratoire; sinon, par l’évaluation clinique); - passer à CFC, si disponible, mais souhaitable; sinon, continuez le traitement avec Cryo-VI local. Deux types de Cryo-VI sont approuvés par les autorités compétentes et disponibles pour un usage courant: “Cryo-SD / F[®]” (traité par

Solvant/détergent) ou “Cryo-Intercept[®]” (traité par amotosalène avec éclairage).

METHODES

Dans notre étude c’est le “Cryo-SD / F[®]” qui est utilisé: il est préparé à partir du cryo “natif”, en ajoutant une étape d’inactivation virale à la fin de production et dont l’objectif est de “tuer” les virus susceptibles de transmettre des infections par transfusion à savoir (virus TTI: VHB, VHC et VIH). L’ensemble de ces virus sont enveloppés de lipides et le procédé basé sur solvant-détergent (utilisant TnBP - tri-n-butyl-phosphate - et Triton X45) est très efficace pour les inactiver. Les dispositifs médicaux utilisés dans notre essai sont fabriqués par la société VIPS, Suisse.

RESULTATS

Les premiers résultats d’un centre de traitement de l’hémophilie au Caire /Égypte indiquent dans une petite série de patients atteints d’hémophilie A aucun INH n’a été développé par le Cryo-SD / F[®], jusqu’à maintenant. Fin 2017, un projet pilote (PP) a été lancée par l’Initiative mondiale sur “la préparation locale Sûr du cryoprécipité inactivé dans les pays en développement”: les résultats du PP seront présentés.

CONCLUSIONS

Pendant de nombreuses années, les inhibiteurs chez les patients atteints d’hémophilie A grave sont reconnus comme étant une menace la plus sérieuse pour ces patients. En outre, une incidence élevée d’inhibiteurs est vu par certains comme un effet secondaire inévitable du traitement de l’hémophilie A, ce qui n’est pas le cas. Basé sur des données historiques et de nombreux témoignages empiriques des traitements expérimentaux de l’hémophilie, une approche thérapeutique innovante proposé et testé: jusqu’à présent, il semble que l’utilisation de cryoprécipité inactivé (Cryo-SD / F[®]) est un grand pas en avant pour réduire significativement l’incidence des inhibiteurs, la plus importante complication souvent mortelle dans le traitement des patients hémophiles A, et aussi améliorer considérablement l’approvisionnement local en sang hémostatique produits dans les pays en développement.