

XV CONGRESSO NAZIONALE della Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare

Torino, 9 – 12 novembre 2011

Plasma-piastrinoaferesi e programmi di autosufficienza

Maurizio Soli – Servizio Trasfusionale – Ospedale Maggiore C.A. Pizzardi -Bologna



Programma di autosufficienza nazionale anno 2010

Prodotti strategici

- globuli rossi
- plasma da inviare alla lavorazione industriale



Programma di autosufficienza nazionale anno 2010

Indicatori

- Produzione e consumo di globuli rossi
- Produzione di plasma da inviare alla lavorazione farmaceutica
- Stime dei consumi dei principali farmaci emoderivati



Programmazione plasma da avviare alla lavorazione industriale - 2010

698.275 Kg



Registro nazionale aferesi produttiva 2009

• Plasma-piastrinoaferesi 60.072

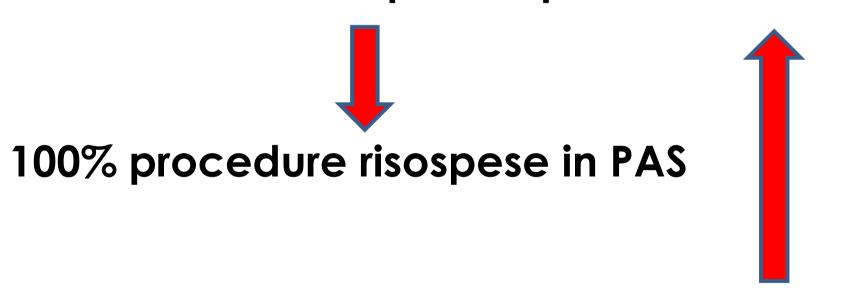
Piastrinoaferesi9.194

Doppia-piastrinoaferesi 3.079



Risospensione in PAS dei CP

60.072 plasmapiastrinoaferesi



9.194 piastrinoaferesi



Vantaggi risospensione in PAS

- Riduzione infusione ab emolitici in caso di utilizzo di CP incompatibili
- Riduzione reazione allergiche da plasma
- Riduzione rischio TRALI
- Maggiore disponibilità di plasma A per utilizzo clinico o frazionamento industriale.

CP da aferesi iperconcentrati

Concentrazione raccolta max: ~ 3x10° mL

Ringwald J. Vox Sang 2006; 90:92-6. (Efficienza 70.7 \pm 7.9 \Rightarrow 47.5 \pm 10)

Concentrazione conservazione max : ~ 1.5x10⁹ mL

Piastrine secche

Centrifugazione CP raccolto e sostituzione 100% plasma con PAS

Moroff G. Transfusion 1984; 24:144-6 (perdita plt 15-55%)

Gollehon TJ. Vox Sang 1998; 75: 124-7 (P-selectina, pH, swirling)

In vitro and in vivo evaluation of apheresis platelets stored for 5 days in 65% platelet additive solution/35% plasma

Ralph R. Vassallo, John W. Adamson, Jerome L. Gottschall, Edward L. Snyder, Wanda Lee, Jaime Houghton, and M. Dean Elfath*

TRANSFUSION 2010;50:2376-2385.

CP da aferesi leucoridotti e conservati per 5 giorni in 65% di PAS III e 35% di plasma autologo rispettano i correnti criteri di pH, recupero e sopravvivenza vigenti negli Stati Uniti, anche quando sottoposti a irradiazione

Evaluation of the automated collection and extended storage of apheresis platelets in additive solution

Lacey Johnson, Kelly M. Winter, Tanja Hartkopf-Theis, Samantha Reid, Matthew Kwok, and Denese C. Marks

doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03314.x TRANSFUSION **; **: **.**.

CP da aferesi conservati in 52% PASIII e 48% plasma autologo

- 5 giorni: caratteristiche di attivazione simili alle piastrine risospese in plasma 100%
- 9 giorni: CP risospesi in PAS III minore deterioramento delle variabili metaboliche rispetto alle PLT risospese in plasma

Comparative in vitro evaluation of apheresis platelets stored with 100% plasma or 65% platelet additive solution III/35% plasma and including periods without agitation under simulated shipping conditions

Gary Moroff, James Kurtz, Shalini Seetharaman, Andrey Skripchenko, Helen Awatefe, Dedeene Thompson-Montgomery, Andrew Myrup, and Stephen J. Wagner

> doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03390.x TRANSFUSION **;**:**.**

- Utilizzo di plasma al 100% come medium permette un miglior mantenimento delle caratteristiche metaboliche delle PLT in vitro
- pH in ogni caso sopra 6.6
- Tromboelastogramma sovrapponibile

In vitro variables of apheresis platelets are stably maintained for 7 days with 5% residual plasma in a glucose and bicarbonate salt solution, PAS-5

Katherine Radwanski, Stephen J. Wagner, Andrey Skripchenko, and Kyungyoon Min

doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03252.x TRANSFUSION **;**:**-**.

PAS 5 + glucosio e bicarbonato

CP da aferesi risospesi 95% PAS 5 e 5% plasma

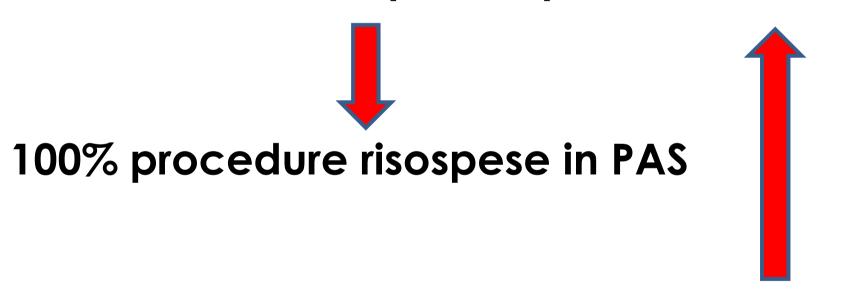
Dopo 7 giorni stabili concentrazione PLT, MPV, HCO₃-, pCO₂, pO₂, LDH, risposta shock ipotonico; lieve riduzione di glucosio e score morfologico e lieve incremento dei livelli di lattato.

CP da aferesi risospese in 5%plasma/95% PAS-5 mantengono le loro proprietà durante 7 gg di stoccaggio.



Risospensione in PAS dei CP

60.072 plasmapiastrinoaferesi



9.194 piastrinoaferesi

Recupero plasma

60.072 plasma-piastrinoaferesi

<u>9.194 piastrinoaferesi</u>

69.266 totale

X 350-500 mL plasma A ciascuna

24.243-34.633 L plasma A

3,5 % - 5% del fabbisogno previsto dal programma nazionale di autosufficienza



Produzione nazionale PLT 2009

- 9.194 piastrinoaferesi
- 8.626 eritro-piastrinoaferesi
- 60.072 plasma-piastrinoaferesi
- 3.079 doppie piastrinoaferesi
- 84.050 CP totali da aferesi

+

91.358 pools da BC

455.958 CP singolo BC o PRP

RNAP-CNS



Eliminazione CP 2009

- 11% delle PLT da aferesi
- 17% dei pools da BC
- 47% delle PLT da singola dose





 Non conosciamo la resa delle PLT da aferesi raccolte

 Il numero ottimale di piastrine da utilizzare nella singola trasfusione è controverso,

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Dose of Prophylactic Platelet Transfusions and Prevention of Hemorrhage

Sherrill J. Slichter, M.D., Richard M. Kaufman, M.D., Susan F. Assmann, Ph.D., Jeffrey McCullough, M.D., Darrell J. Triulzi, M.D., Ronald G. Strauss, M.D., Terry B. Gernsheimer, M.D., Paul M. Ness, M.D., Mark E. Brecher, M.D., Cassandra D. Josephson, M.D., Barbara A. Konkle, M.D., Robert D. Woodson, M.D., Thomas L. Ortel, M.D., Christopher D. Hillyer, M.D., Donna L. Skerrett, M.D., Keith R. McCrae, M.D., Steven R. Sloan, M.D., Ph.D., Lynne Uhl, M.D., James N. George, M.D., Victor M. Aquino, M.D., Catherine S. Manno, M.D., Janice G. McFarland, M.D., John R. Hess, M.D., Cindy Leissinger, M.D., and Suzanne Granger, M.S.

N ENGLJ MED 362;7 NEJM.ORG FEBRUARY 18, 2010

 Il numero ottimale di piastrine da utilizzare nella singola trasfusione è controverso, possiamo ipotizzare che le singole trasfusioni contengano almeno una dose standard di 3x10¹¹

- Non conosciamo il numero di unità componenti i singoli pool (4-6), e se il pooling è stato eseguito manualmente o in automatico (maggior resa),
- Ignoriamo il numero di singoli BC o PRP che determinano la dose trasfusionale dei singoli centri, anche se possiamo ipotizzare un numero medio di 5.



Utilizzo nazionale CP 2009

266.599 dosi prodotte

67.635 eliminate

- 9.245 da aferesi,
- 15.530 da pool di BC
- 42.860 da PRP/singolo BC

<u>198.864</u> utilizzate

74,6% delle dosi raccolte



Utilizzo nazionale CP 2009

198.864 CP/60.000.000 di abitanti

3,3 dosi di CP l'anno/1000 abitanti.

Spagna 2007 3.0/1000 (Garcìa-Erce) 63,9% raccolto Germania 2007 5.5/1000 (Henseler) 80,6% raccolto

Valore ottimale di riferimento 4/1000 abitanti

Italia se utilizzo al 100% = 4.4/1000 abitanti



Perdita emoglobina

I GRC preparati da sangue intero senza produzione di CP contengono più emoglobina di quelli usati per la produzione di CP.

Media 57 g Hb vs 51 g Hb QC Francia 2005

G. Andreu

% CP da aferesi vs totale

- In Italia le aferesi costituiscono il 31% delle dosi di piastrine prodotte e il 37,6 delle dosi utilizzate. Di queste il 71% sono plasma-piastrinoaferesi.
- Media Europea 35% CPda aferesi
- 7 paesi su 33 + del 50% CP da aferesi

CP: aferesi vs pool

criteri	Aferesi vs R-PC da <i>buffy-coat</i> :					
+ : in favore dei APC	evoluzione 1985 - 2010					
= : equivalenza APC e BC-RPC- : in favore dei BC-RPC		1985	Livello di evidenza			Livello di evidenza
Trasmissione di virus	+	x 6 ÷ 10	alto	+ =	senza PR : x 4÷5	alto alto
allo-immunizzazione HLA	+	dati insufficienti	debole	=	studio TRAP	alto
Gestione dell'immunizzazione HLA	+		alto	+		alto
funzioni piastriniche "in vitro"	+	vs PRP-PC	alto	=/-	vs BC-PC	alto
immuno-modulazione	+	leucoriduzione+/-	debole	=	leucoriduzione	medio
contaminazione batterica	+	vs PRP-PC (senza diversione)	alto	=	emovigilanza (diversione & LR)	alto
reazioni avverse nei riceventi	+	studi clinici	alto	•	emovigilanza	alto
Trasmissione di prioni		non considerato		٠-	x 4÷5 ?	medio
reazioni avverse nei donatori		non considerato		ı	+50%	medio
contenuto di Hb nei GRC		non considerato		+	51g vs 57g Hb	alto
Incidenza della TRALI		non considerato		ı	x6 con APC	alto
costo		non considerato		•	> +60%	alto

G. Andreu

2010 CPA CPS



CP aferesi vs pool

Onco-ematologia: 1° scelta CP da aferesi

L. Johnson- ARCBS Sydney – Transfusion 2011-on line
 Trend ⇒ CP da aferesi ridurre rischio contaminazione batterica

NHSBT platelet strategy over the period 2011 - 2014: 80% of platelets issued will be from apheresis donors.



CP da pool di BC

```
PRP CP
Ridotto CCI
Ridotta efficacia clinica
> markers attivazione
< qualità
```

Procedura Convenzionale

VS

Procedura Automatizzata

CP da pool di BC Convenzionale vs Automatizzata

L'AUTOMAZIONE NELLA PREPARAZIONE DI CONCENTRATI PIASTRINICI DA POOL DI BUFFY-COAT: VALUTAZIONE DELL'IMPATTO ORGANIZZATIVO IN UNA STRUTTURA TRASFUSIONALE DIPARTIMENTALE

Ferro I., Olzer D., Gandini G., De Gironcoli M., Girardi R., Sponda R., Aprili G. Servizio di Immunoematologia e Trasfusione, Azienda Ospedaliera di Verona

TABELLA	PROCEDURA Automatizzata					PROCEDURA B
Α	Hct POOL	PLT POOL (10 ¹¹ /unità)	PLT CP (10 ¹¹ /unità)	Recupero nel CP	PLT nello scarto	PLT CP (10 ¹¹ /unità)
MEDIA	18,5%	4,9	4,0	82,3%	7,9%	3,1
DEV.STD.	1,7%	0,5	0,5	5,4%	1,8%	0,8
MAX	23,7%	5,8	5,5	94,5%	16,0%	5,2
MIN	15,7%	4,0	2,9	71,1%	5,7%	1,8

CP da pool di BC Convenzionale vs Automatizzata

Resa media 10 ¹¹ Convenzionale	Resa media 11 ¹¹ Automatizzata	Autore	Recupero medio Convenzionale %	Recupero medio Automatizzata %
2,7	3,5 System A 3,5 System B	Prinoth 2010	70	78 System A 76 System B
	3,4	Castrillo 2005		85,1
2,6	3	Espinosa 2004	62	93
2,7	3,2	Janetzko 2006		
3,2 (5 BC)	3,3 (4 BC)	Larrea 2006		
3,4	4	Mertens 2006		
3,1	3,4	Vetlesen 2006	68	78



Report on Notifications Pursuant to §21 German Transfusion Act for 2007

Olaf Henseler Margarete Heiden Birgit Haschberger Janina Hesse Rainer Seitz

Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Germany

Transfus Med Hemother 2010;37:29-47

DOI: 10.1159/000269555

CP prodotti 480.189, eliminate scadenza: 11,15%

- CP Pooled: eliminati scadenza, 11,87% pools prodotti
- CP Aferesi: eliminate scadenza, 2,97% aferesi prodotte

The difference is not unexpected since apheresis CP are predominantly produced by istitutes at maximum care hospitals wich can react to the current demand in a targeted manner



Flessibilità trasfusionale

Brief report

The efficiency of transfusing high doses of platelets in hematologic patients with thrombocytopenia: results of a prospective, randomized, open, blinded end point (PROBE) study

Luc Sersebé, Bruno Giraudeau, Laurent Bardiaux, Eric Deconinck, Aline Schmidt, Marie-Laure Bidet, Catherine LeNiger, Elisabeth Hardy, Catherine Babault, and Delphine Senecal

BLOCD, 15 JANUARY 2005 · VOLUME 105, NUMBER 2

Gestione CP a livello centralizzato

- numero di unità SI ⇒ pools di BC
- Automazione: > rendimento, > standardizzazione, < personale, > ammortamento macchine
- Minore difficoltà gestione CQ
- Magazzino centralizzato: ottimizzazione delle scorte, < perdita per scadenza, > disponibilità prodotti speciali (CMV neg, HLA compatibili, ecc.)

Gestione scadenza CP

Managing Inventories of Perishable Goods: The Effect of Substitution

Borga Deniz* • Alan Scheller-Wolf* • Itır Karaesmen**

* The Tepper School of Business, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, PA 15213, USA

** R.H. Smith School of Business, University of Maryland, College Park, MD 20742, USA

bdeniz@andrew.cmu.edu • awolf@andrew.cmu.edu • itir@umd.edu

October 30, 2004

Perdita per scadenza

Smith Predictor Based Control of Continuous-Review Perishable Inventory Systems with a Single Supply Source

Fig. 3. Controller structure.

 $G_{c}(s)$

$$=\frac{C\left(s\right)}{1+C\left(s\right)\left[G^{*}\left(s\right)-e^{-L_{y}s}G^{*}\left(s\right)\right]}=\frac{K}{1+KG^{*}\left(s\right)\left(1-e^{-L_{y}s}\right)}.\tag{6}$$

In the linear region of operation the plant dynamics is fully represented by the transfer function $G(s)=1/(s+\sigma)$. If the system parameters used by the controller match those of the true object, i.e. when $e^{-l_{p}^{*}s}G^{*}(s)=e^{-l_{p}s}G(s)$, then we can write the closed-loop transfer functions:

a) with respect to the reference input $Y_{ref}(s) = y_{ref}/s$

$$\frac{Y(s)}{Y_{ref}(s)} = \frac{K}{s + \sigma + K}e^{-L_{p}s},$$
(7)

b) with respect to the disturbance $D(s) = \mathcal{L}(d(t))$.

$$\frac{Y(s)}{D(s)} = -\frac{1}{s+\sigma} + \frac{K}{s+\sigma+K} e^{-L_{p}s}.$$
(8)

It is clear from (7) and (8) that the term related to delay is eliminated from the characteristic equation (the denominator of the closed-loop transfer function). Consequently, since K > 0 and $\sigma \ge 0$, the closed-loop system under nominal operating conditions is stable for arbitrary lead-time and any bounded disturbance.

4. PROPERTIES OF THE PROPOSED STRATEGY

imposed demand will be fulfilled from the readily available resources at the distribution center thus ensuring the maximum service level.

Theorem 1: The ordering signal generated by controller (9) applied to system (3) satisfies the following inequalities

$$K \frac{\sigma y_{ref}}{\sigma + K} \le u(t) \le K y_{ref}.$$
 (10)

Moreover, there exists a time instant t_0 such that for any $t \ge t_0$

$$u(t) \le K \frac{\sigma y_{ref} + d_{max}}{\sigma + K}$$
 (11)

Proof: Substituting (5) into (9) we get

$$u(\tau) = K \left[y_{ref} - \int_{0}^{\tau} e^{-\sigma(\tau-\tau)} u(\tau) d\tau + \int_{0}^{\tau} e^{-\sigma(\tau-\tau)} h(\tau) d\tau \right].$$
 (12)

Consequently,

$$\dot{u} = -K \frac{d}{dt} \left\{ e^{-\sigma t} \int_{0}^{t} e^{\sigma \tau} \left[u(\tau) - h(\tau) \right] d\tau \right\}$$

$$= K \left\{ \sigma e^{-\sigma t} \int_{0}^{t} e^{\sigma \tau} \left[u(\tau) - h(\tau) \right] d\tau - e^{-\sigma t} e^{\sigma t} \left[u(t) - h(t) \right] \right\}$$

$$= K \left\{ \sigma \int_{0}^{t} e^{-\sigma(t-\tau)} \left[u(\tau) - h(\tau) \right] d\tau - \left[u(t) - h(t) \right] \right\}.$$
(13)

It follows from (12) that



Perdita per scadenza





The International Journal of Transfusion Medicine

Vox Sanguinis (2011)

SHORT REPORT

© 2011 The Author(s) Vox Sanguinis © 2011 International Society of Blood Transfusion DOI: 10.1111/j.1423-0410.2011.01483.x

Time-based analysis of the apheresis platelet supply chain in England

R. Wilding, 1 S. Cotton, 2 J. Dobbin, 2 J. Chapman 3 & N. Yates 1

During 2009/2010 loss of platelets within NHS Blood and Transplant (NHSBT) due to time expiry was 9.3%. Hospitals remain reluctant to hold stocks of platelets due

(NHSBT) amounted to 9.3%; this puts the costs of time expiry losses within NHSBT at approximately £5.05 million per annum. Platelets for transfusion can be produced by

¹Cranfield School of Management, Centre for Logistics and Supply Chain Management, Cranfield, Bedford, UK

²Blood Stocks Management Scheme, London, UK

³International Society of Blood Transfusion, ISBT, Central Office, Amsterdam, The Netherlands

Time-based analysis of the apheresis platelet supply chain in England

	Model 1	Model 2
Donation process	152	152
Time platelets spend waiting for the next	n∕a¹	330

Table 2 Total value adding, non-value adding and transport times in minutes for Models 1 and 2

		Model 1		Model 2
Transport time		60		300
Value adding time		587		792
Non-value adding tim	e	720		1960
Lead-time		1367		3052
Remaining shelf life		5833		4148
	Check in at SHU	n/a ¹ 1367	15 3052	

¹n/a - not applicable to Model 1



Costo scadenza CP in Italia 2009

€ 5,434,290



SIdEM Torino 2011-poster 67

Miglioramento della gestione della terapia trasfusionale piastrinica determinato da counselling continuo e dalla centralizzazione della produzione di emocomponenti in Officina Trasfusionale (OT-PVS) di Area Vasta Romagna (AVRo)

Tassi C, Boetti L, Biguzzi R, Veneziano C, Pivi A, Ghinelli U, Mussoni MP, Nucci S (Servizio Trasfusionale Rimini, Officina Trasfusionale Pievesestina)

Riduzione significativa del numero di terapie piastriniche eliminate per scadenza

2008-2009 vs 2010-2011 \Rightarrow 37% vs 14%



ORIGINAL ARTICLE

Providing ABO-identical platelets and cryoprecipitate to (almost) all patients: approach, logistics, and associated decreases in transfusion reaction and red blood cell alloimmunization incidence

Kelly F. Henrichs, Nedda Howk, Debra S. Masel, Mark Thayer, Majed A. Refaai, Scott A. Kirkley,

Joanna M. Heal, and Neil Blumberg

doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03329.x

TRANSFUSION **; **: **- **.

CONCLUSIONS: Providing ABO-identical PLTs to almost all patients was feasible in our setting by changing ordering and inventorying procedures and making the ABO-identical policy a staff priority. Unexpected and



Conclusioni

A fronte di un incremento costante della richiesta di CP:

- Con le Plasma-Piastrinoaferesi è possibile contribuire al raggiungimento della autosufficienza nazionale di plasma, attraverso la produzione di CP iperconcentrati risospesi in PAS
- Una gestione dipartimentale o di area vasta permette un minore scarto di CP scaduti e conseguente notevole risparmio economico
- Il bilanciamento tra CP da aferesi e da pools automatizzati andrà deciso a livello locale a seconda della disponibilità e della clinica dei pazienti

Grazie per l'attenzione