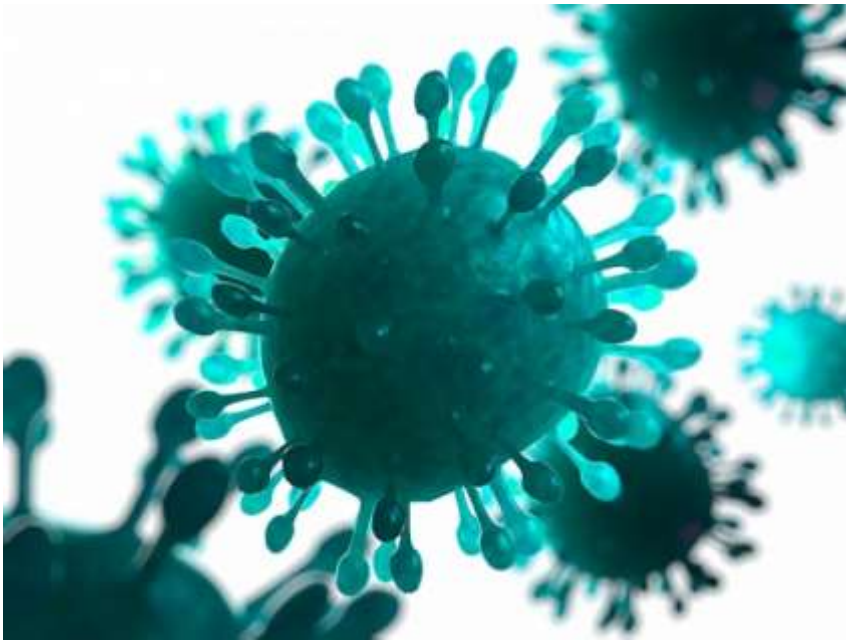


Πρόληψη της μετάδοσης CMV: Καθολική λευκαφαίρεση ή επιλεκτικός έλεγχος μονάδων;

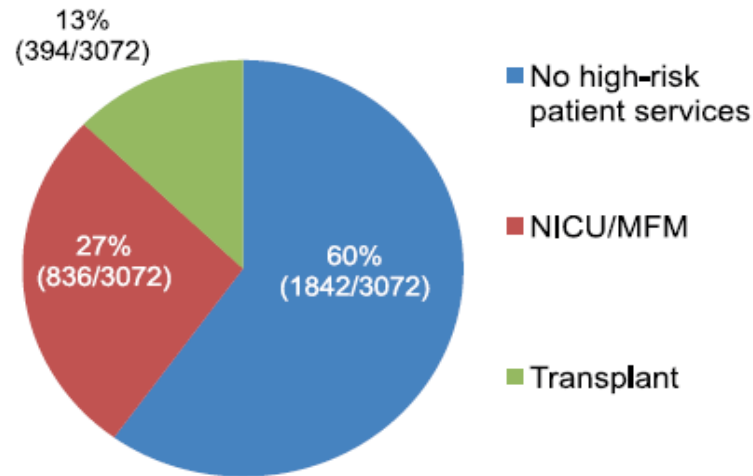


- Ε. Λυδάκη, Αιματολόγος
- Δ/ντρια Αιμοδοσίας
Πανεπιστημιακού
Νοσοκομείου Ηρακλείου, Κρήτης

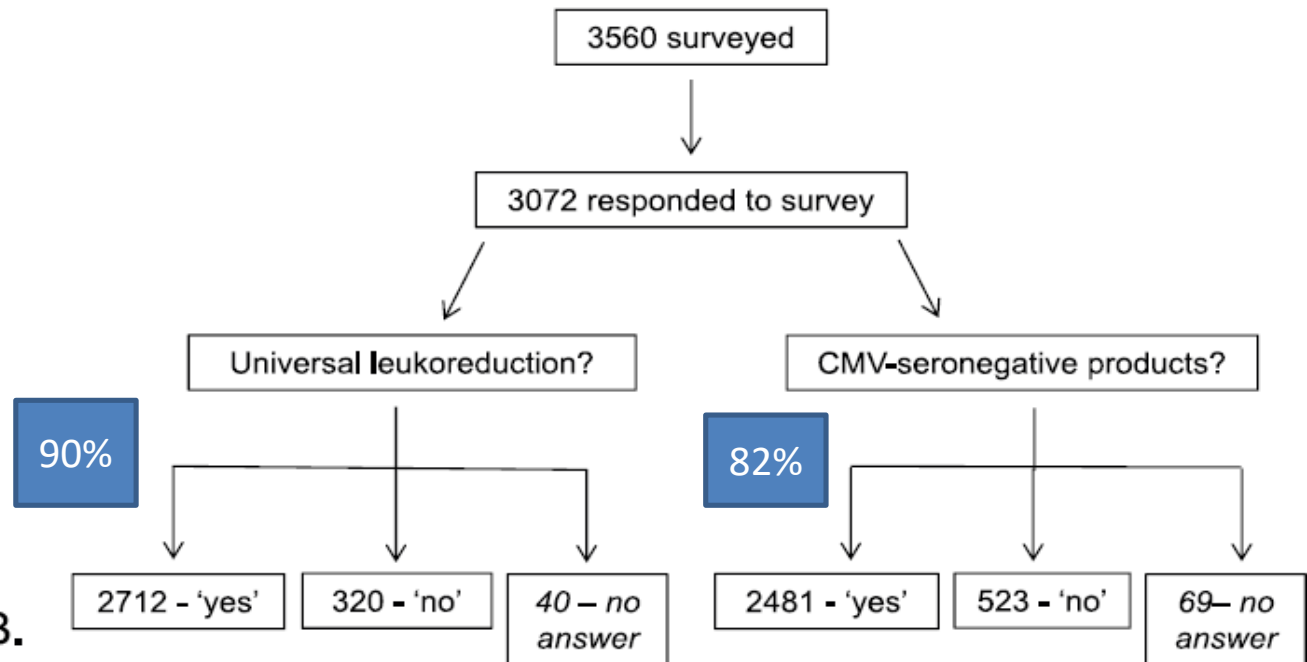
Strategies in 3072 institutes in USA

Arc Pathol Lab Med
2017

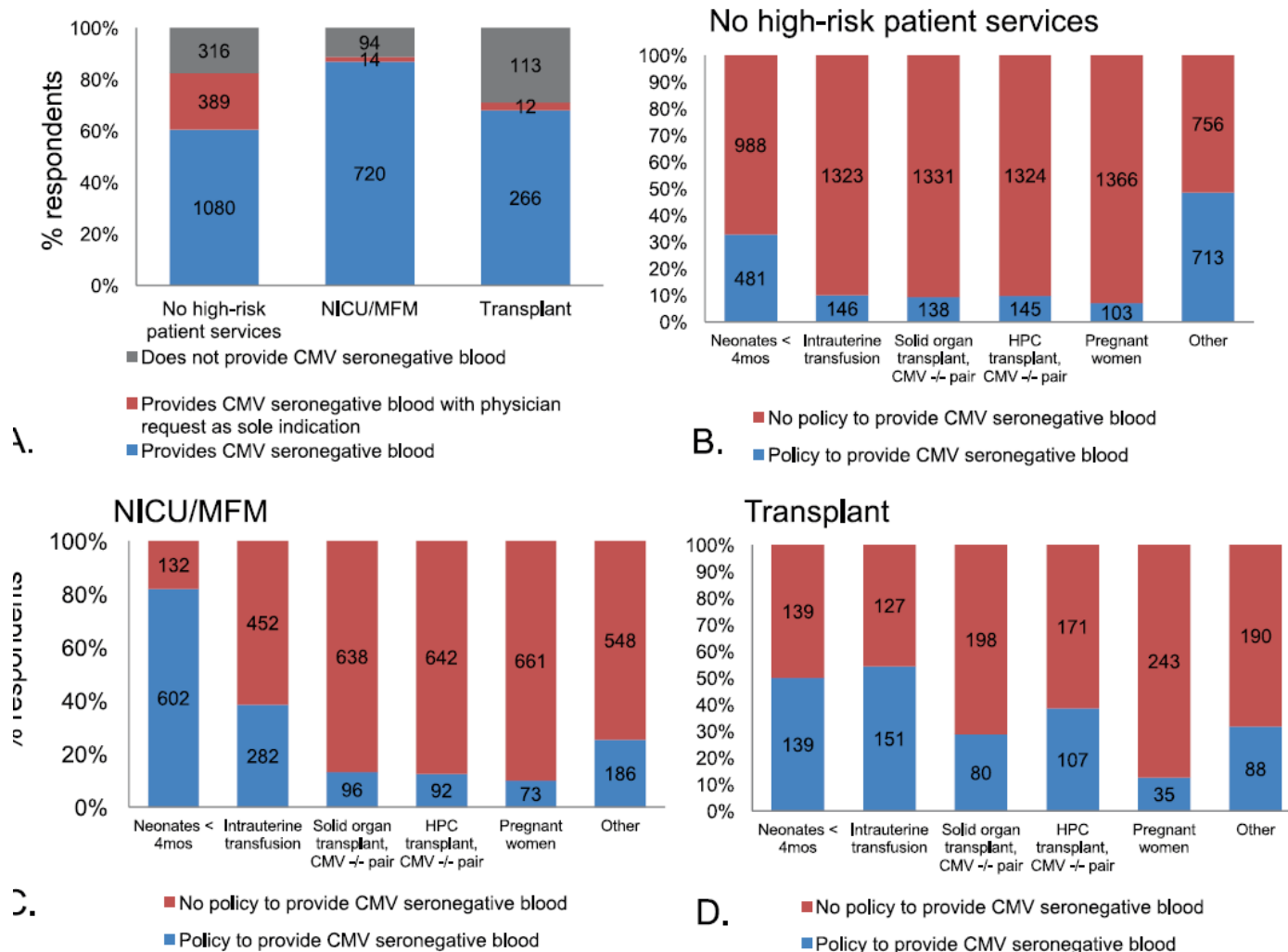
A.



B.



Διαθεσιμότητα CMV – παραγώγων αίματος και η πολιτική της διάθεσης τους σε διαφορετικής ειδικότητας νοσοκομεία στις ΥΠΑ



Policies for testing and risk reduction in TT-CMV

International Forum

Country	Universal LR	CMV Ab testing	NICU	IUT	Pregnancy ^a	SCT ^b	Solid organ transplant ^b
Australia	Y	Y	1	1	1	1	1
Austria	Y	Y	1	4	4	1	2
Belgium	Y	Y	2	1	2	1	2
Brazil	Y	Y	2	2	4	2	2
Canada	Y	Y	2	1	1	1	2
China	Y	Y	4	4	4	4	4
Finland	Y	N	2	2	2	2	2
France	Y	Y	3	4	3	3	3 (lung only)
Germany	Y	Y	1	4	1	1	4
Hong Kong	N	Y	1	1	1	1	2
Ireland	Y	Y	1	1	1	1	1
Italy	Y	Y	1	1	1	1	2
New Zealand	Y	Y	1	1	1	2	4
Singapore	Y	N	2	2	2	2	2
Spain	Y	Y	1	4	1	2	4
Sweden	Y	Y	2	4	4	2	2
Switzerland	Y	N	4	1	1	2	2 (lung only)
UK	Y	Y	1	1	1	2	2

Numerical legend: 1: Provides CMV-negative and leucoreduced product; 2: provides leucoreduced product or CMV alone; 3: provides LR and either CMV-negative or pathogen-inactivated product; 4: practice unspecified or unknown.

Εθνικές οδηγίες με πολύ διαφορετικές οδηγίες....

- **Ελβετία, Μ. Βρετανία, Αυστραλία:** Εθνική οδηγία για CMV (-) παράγωγα στους ασθενείς υψηλού κινδύνου
- **Ιταλία:** Εθνικές οδηγίες (2009, 2015): και οι δύο πρακτικές είναι ασφαλείς
- **Καναδάς:** National Advisory Committee : Εθνική οδηγία για CMV (-) παράγωγα μόνο για ενδομήτριες μεταγγίσεις
<http://www.nacblood.ca/resources/guidelines/CMV.html>
- **USA, AABB:** Μη εφικτή η σύνταξη κατευθυντήριων οδηγιών για την πρόληψη TT-CMV
Transfusion 2016;56;1581

CMV: DNA ερπητοϊός

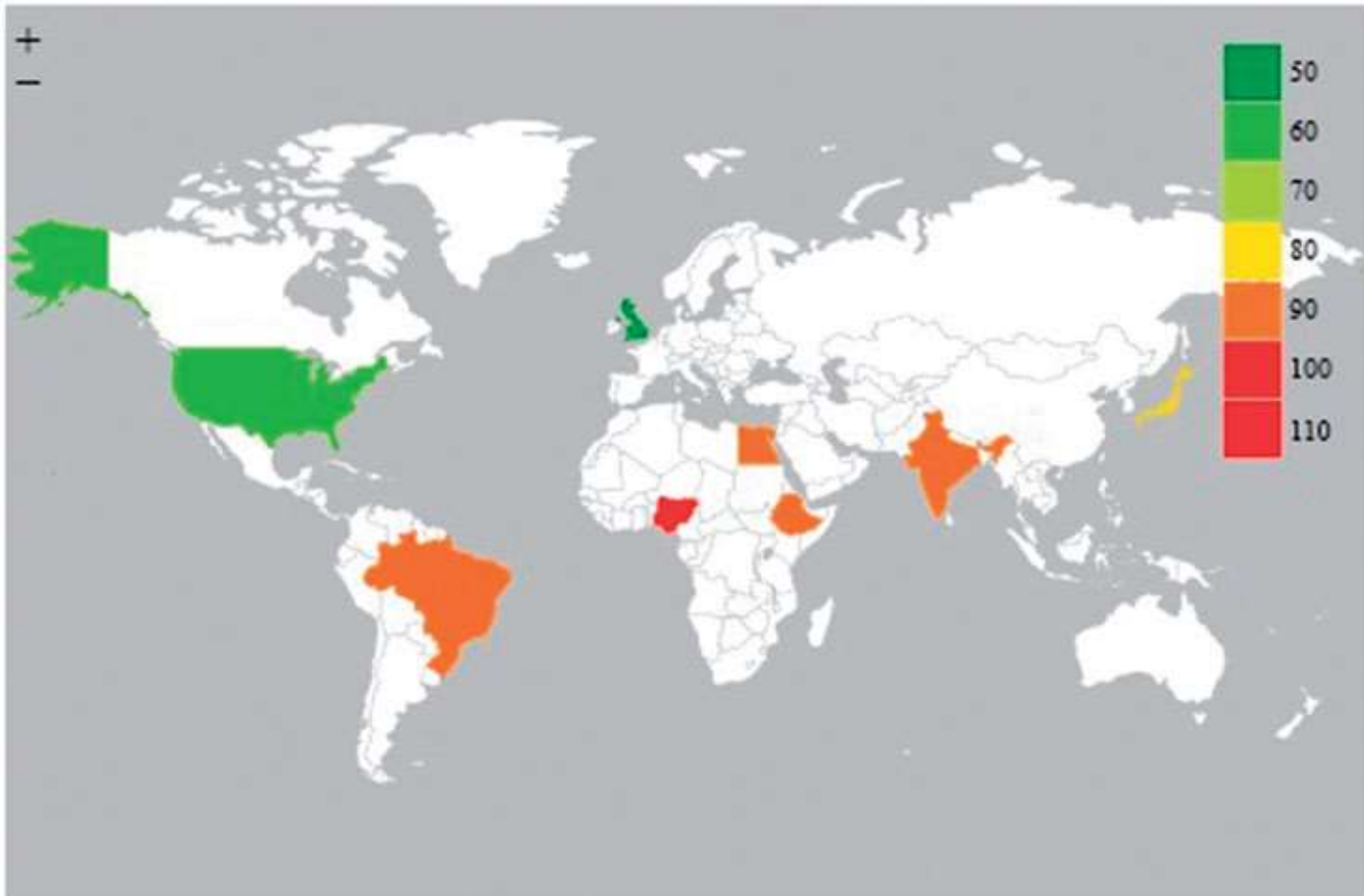
- Μεταδίδεται μέσω βιολογικών υγρών (κολπικό υγρό, αίμα, sex, σάλιο, μητρικό γάλα)
- Έγκυες:
50% οροθετικές,
74% οροθετικό γάλα
Κάθετη μετάδοση μέσω πλακούντα στο 40%
- Επιπολασμός στους ενήλικες από 40% έως 90%.
Αυξημένος επιπολασμός:
-σε χαμηλές κοινωνικοοικονομικές τάξεις
- γυναίκες
-μεγαλύτερες ηλικίες (90%)
- Παραμένει λανθάνων στα μυελικά κύτταρα εφ' όρου ζωής
- Παρουσιάζει πρωτογενείς λοιμώξεις και επαναλοιμώξεις
περίοδος παραθύρου: 4-8 εβδομάδες
CMV DNA+ > IgM > IgG



Table 1. CMV seroprevalence (%) according to age (n = 387)

Age group years	CMV-seropositive %	Studied n
18-20	29	14
21-25	42	77
26-30	32	60
31-35	49	69
36-40	49	46
41-45	64	47
46-50	42	25
51-55	47	18
56-60	90	13
61-65	90	9

Υπολογιζόμενος επιπολασμός CMV
μεταξύ των αιμοδοτών του πλανήτη.



Τι προκαλεί

Ευκαιριακή λοίμωξη ή
ήπια συμπτώματα
λοιμώδους
μονοπυρήνωσης σε
ανοσοεπαρκή άτομα

Σοβαρή
συμπτωματολογία που
επηρεάζει την πρόγνωση
και την επιβίωση σε
ειδικές ομάδες ασθενών

Παθολογία CMV λοίμωξης στους ασθενείς

Ασθενείς σε κίνδυνο για TT-CMV

Έμβρυα (ενδομήτριες μεταγγίσεις, κάθετη μετάδοση)

Νεογνά χαμηλού βάρους ή με συγγενή ανοσοανεπάρκεια

Μεταμοσχευθέντες stem cell/ solid organ

Ανοσοκατασταλμένοι (ΧΜΘ κλπ)
Αυτόλογη ΜΜΟ

- D-/R- : the highest risk
- others: CMV reactivation

Νοσολογικές οντότητες

- Συγγενής λοίμωξη 0,7%
12% ζώντα νεογνά: κώφωση, διαταραχές ανάπτυξης
- Απλασία, ηπατοσπληνομεγαλία, ηπατίτις, χολόσταση, sepsis-like syndrome
- Πνευμονία, ηπατίτις, γαστρεντερίτις, μηνιγγοεγκεφαλίτις, απόρριψη μοσχεύματος.
-μεγαλύτερη πιθανότητα μετάδοσης σε μεταμοσχεύσεις ήπατος και πνευμόνων
- Προφύλαξη (ganciclovir, κλπ) 1st line treatment

Γεγονός 1: latent infections

Βιολογία του CMV: CMV DNA σε πρόσφατη ορομετατροπή

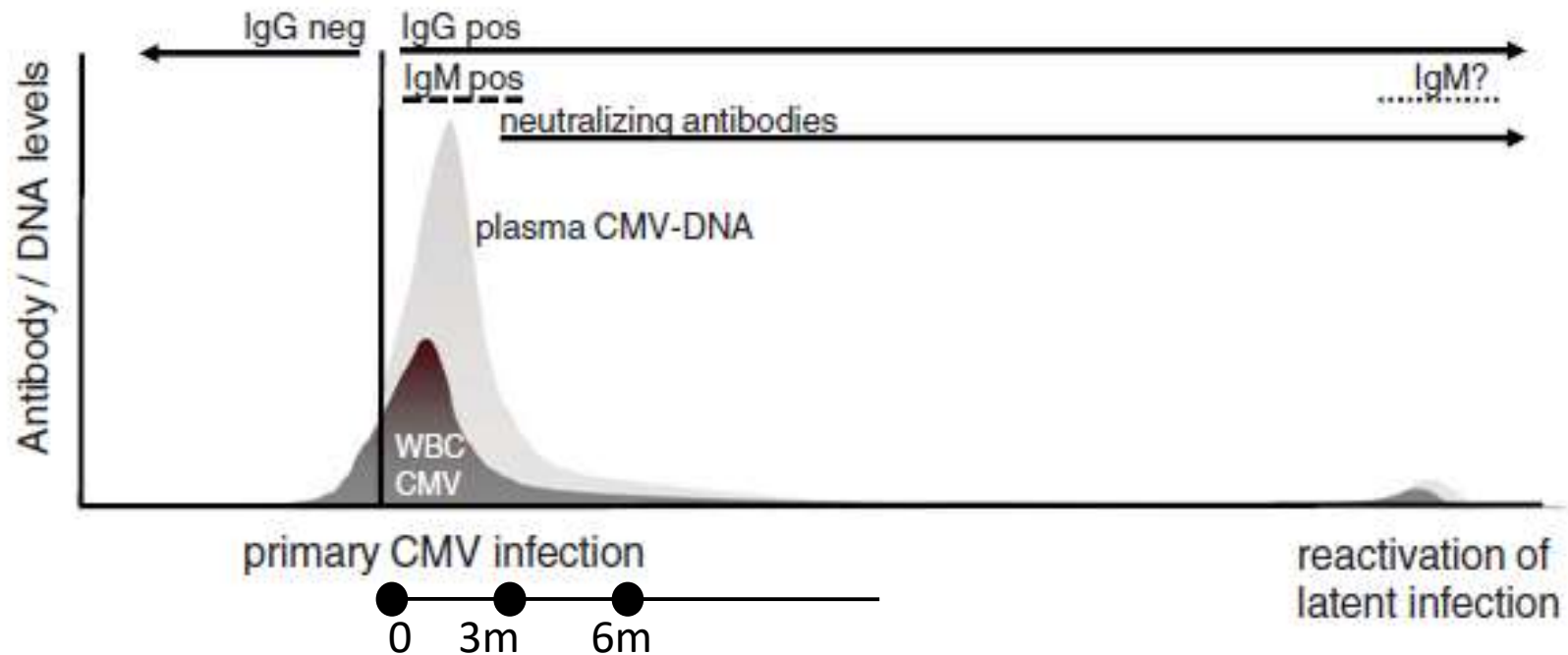
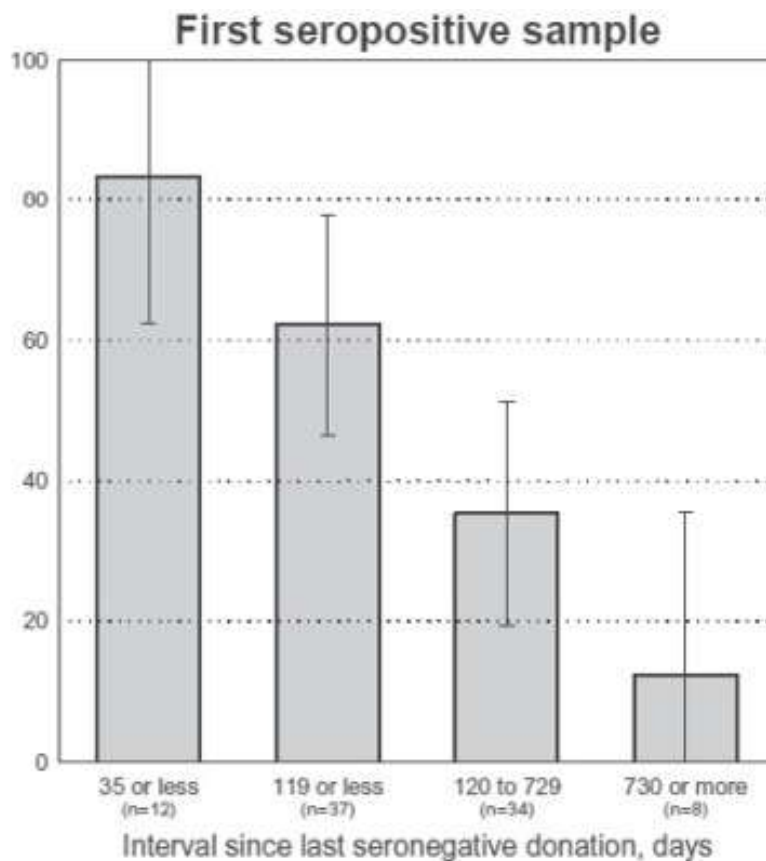
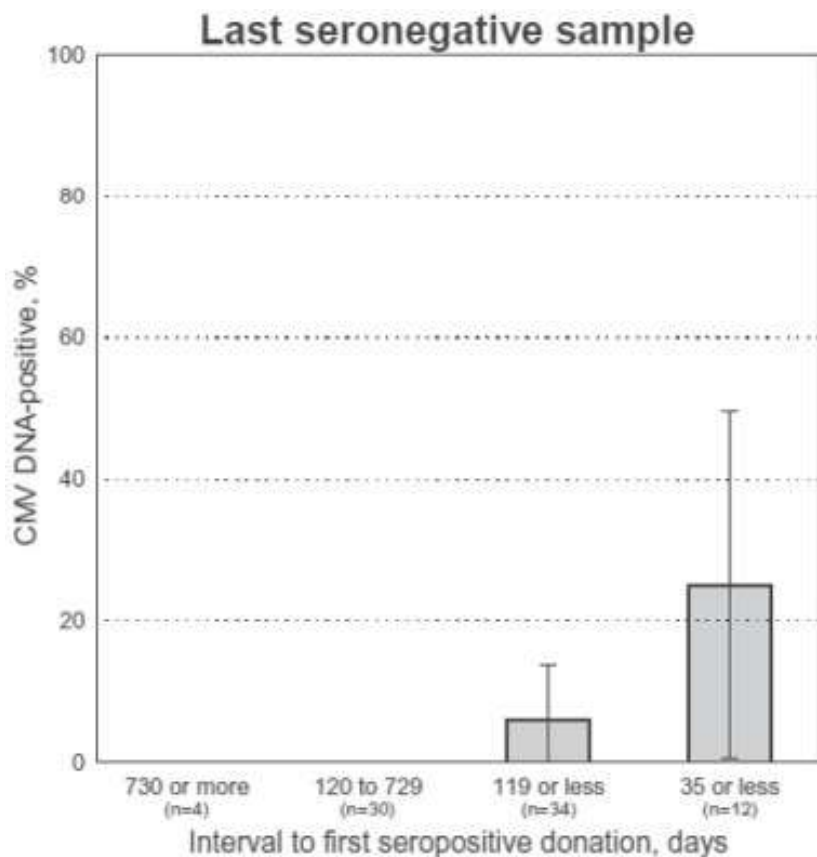


Fig. 1. Course of CMV DNA concentration and antibody response during CMV infection.

CMV DNA σε πρόσφατη ορομετατροπή

Ziemann M , Transfus Med . 2017



CMV (-) αιμοδότες

Γεγονός 2: Υπάρχουν CMV DNA fragments στο πλάσμα τους

- 3: 1.000 οροθετικούς
- **2: 10.000 οροαρνητικούς**
- 1: 70.000 μακροχρόνια οροθετικούς

Γεγονός 3: Υπάρχει CMV DNA στα WBC τους

- 41% των CMV + δοτών έχουν CMV DNA στα WBC τους
- **13% των CMV - δοτών** έχουν CMV DNA στα WBC τους

Roback et al 2003,
Furui et al 2013,
Ziemman et al 2013,
Volmer et al 2015

TRANSFUSION 1998;38:271-278.

Αιμοδοτικός πληθυσμός σε CMV ορομετατροπή?



- **Γερμανία**

επιπολασμός : 30 έτη → 30%
 65 έτη → 80%

- 24.260 αιμοδότες που μελετήθηκαν για 11 χρόνια
- Ποσοστό ορομετατροπής: **0,46% / έτος**
- Ηλικία 30-35 ετών : **1.33% / έτος**

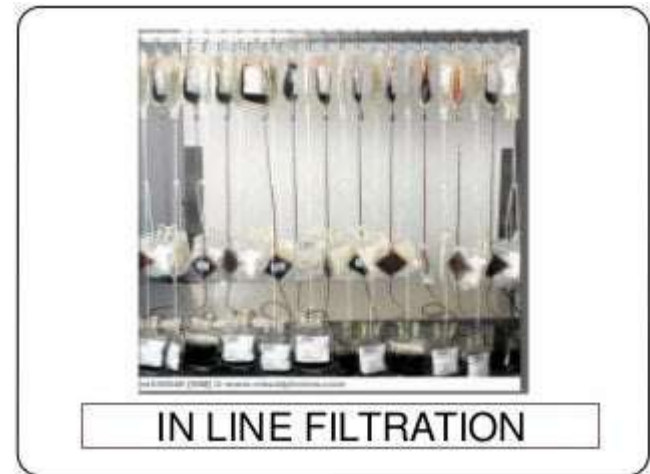
Hecker et al, 2004

- Οροαρνητικός δότης δεν σημαίνει ότι δεν φέρει τον ιό του CMV

Λευκαφαίρεση

Prestorage LD :

- WBC κατά 4 log WBC/unit ($<1 \times 10^6$)
- Στις Latent λοιμώξεις η prestorage λευκαφαίρεση μπορεί να αφαιρεί τα μολυσμένα με CMV λευκοκύτταρα



- **CMV DNA(+) σε LD products:**
9:100.000

(Voruz et al, 2020)

- **Ατυχήματα κατά τη λευκαφαίρεση**

Αυστραλία: κίνδυνος TT-CMV μετά από καθολική λευκαφαίρεση
 βασισμένος στα LD-ατυχήματα και τον υψηλό επιπολασμό CMV
 ($\approx 60\%$)

Product	Probability	95% confidence
RBC	1 in 7,790,000	1 in 771,307,000 1 in 993,000
Platelets	0	0 1 in 1,074,000
Combined	1 in 13,575,000	1 in 1,344,167,000 1 in 1,730,000

$$\begin{aligned}
 \text{RBC unit } [p(\text{Inf})] &= p(f) \times p(\text{viraemia}) \\
 &= 0.001083 \times 0.0011850538 \\
 &= 1.2837 \times 10^{-7} \text{ (95\% CI :} \\
 &1.297 \times 10^{-9} - 1.007 \times 10^{-6}) \text{ or,} \\
 &1 \text{ in } 7\,789\,519 \text{ (95\% CI :} \\
 &1 \text{ in } 771\,306\,874 - 1 \text{ in } 992\,979).
 \end{aligned}$$

Seed et al, Vox Sang 2015; 109: 11-17

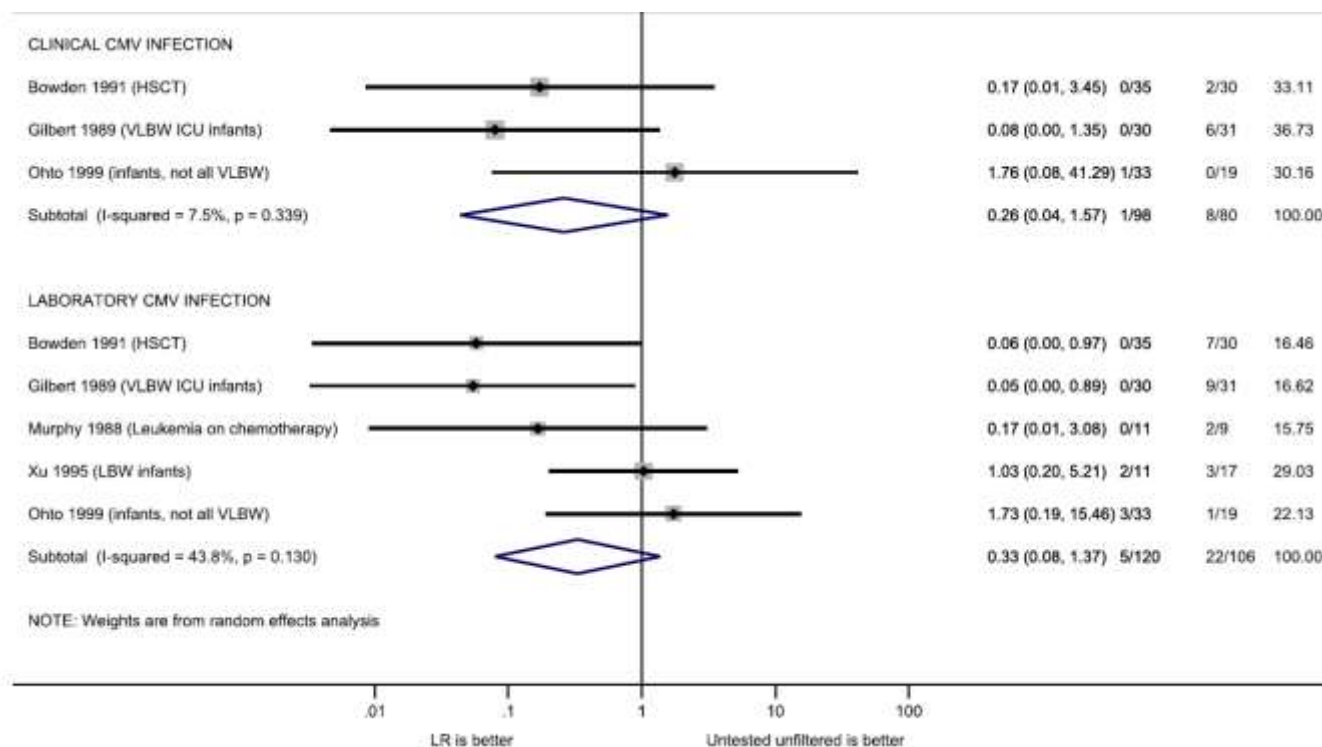
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Mainouy et al, 2016. Μεταανάλυση 457 μελετες, 11 στην ανάλυση:

5 LD vs CMV untested (clinical)

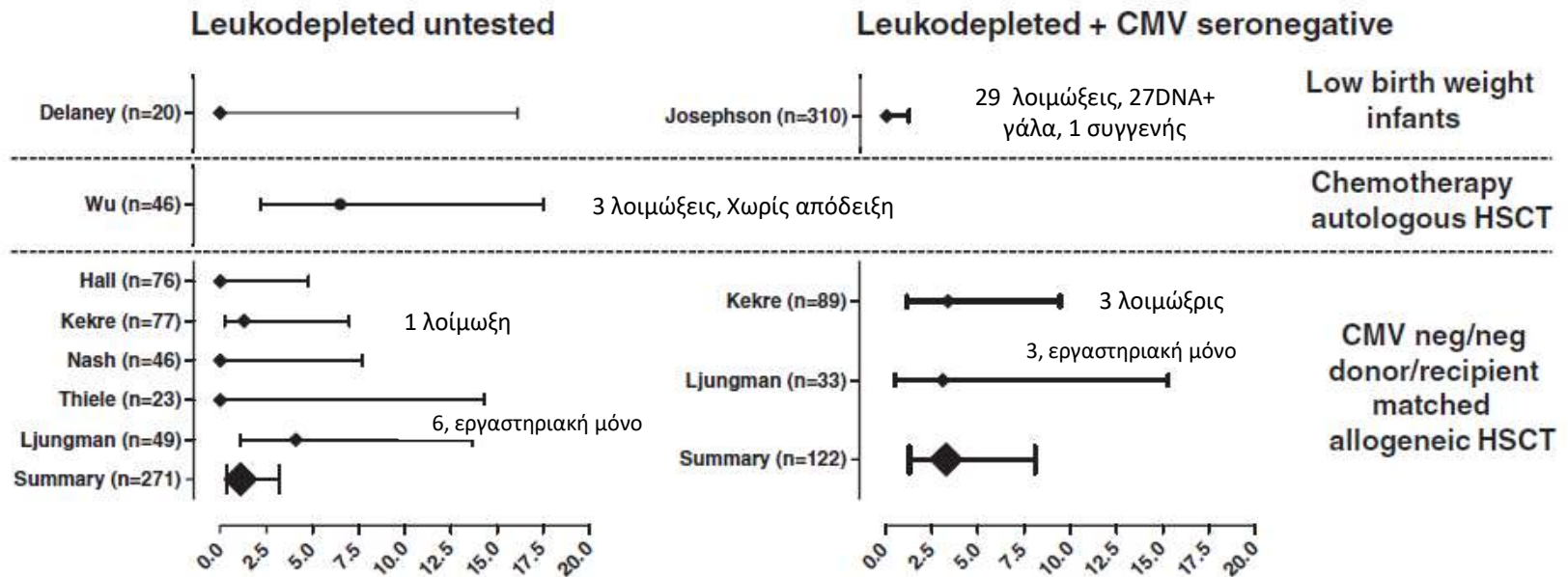
3 LD vs CMV(-) (laboratory)

2 LD vs CMV(-) + LD (clinical + laboratory)



No differences

Συγκεντρωτικά μελέτες σε υπολειπόμενο κίνδυνο TT-CMV για 3 ομάδες ασθενών



Zantomio et al, Inter. Med 2022

stem cell transplant

- 2 κέντρα, 9 χρόνια,
CMV (-/-) D/R
- 122 ασθενείς με διπλή προφύλαξη (LD+ οροαρνητικά
παράγωγα) —————> 3 λοιμώξεις (χωρίς απόδειξη)
- 66 ασθενείς με LDπαράγωγα (μονή προφύλαξη)
—————> 0 λοιμώξεις

*Η διπλή προφύλαξη δεν προσφέρει πλεονέκτημα έναντι του
CMV σε οροαρνητικό δότη/δέκτη*

Στρατηγική	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
1. Λευκαφαίρεση	• Πολλά παράλληλα πλεονεκτήματα (μείωση αντιδράσεων, αλλοανοσοποίησης κλπ) • Εχει εισαχθει ήδη καθολικά σε όλα σχεδόν τα κράτη	• παραμονή CMV fragments στο πλάσμα μετά LD • μικρός αρ. από υπολειπόμενα CMV + WBCs μετά LD • Τεχνικά λάθη κατά την λευκαφαίρεση
2. CMV οροαρνητικά παράγωγα	• μικρότερη πιθανότητα CMV DNA + • αποφεύγει τις αιμοδοσίες με πρώιμη ορομετατροπή	• μειώνει τους διαθέσιμους αιμοδότες • καθυστέρηση μετάγγισης • Αυξάνει το ποσοστό των αιμοδοσιών σε περίοδο παραθύρου • Τα παράγωγα δεν περιέχουν εξουδετερωτικά αντισώματα • ΚΟΣΤΟΣ ΚΟΣΤΟΣ ΚΟΣΤΟΣ
3. Λευκαφαιρεμένα και CMV οροαρνητικά παράγωγα	Αποφεύγει ενδεχομένως ακόμη περισσότερο τα ανωτέρω	

* ΑΔΡΑΝΟΠΟΙΗΣΗ

Γενικά συμπεράσματα

1. **Η συζήτηση γύρω από την στρατηγική προφύλαξης από TT-CMV είναι ανοικτή.**
2. Οροαρνητικός δότης δεν σημαίνει ασφαλής μετάγγιση
3. **Πρόσφατα οροθετικοί αιμοδότες είναι οι πιο υψηλού κινδύνου** (υψηλότερο φορτίο CMV DNA +, χωρίς εξουδετερωτικά αντισώματα)
4. **Παλαιοί οροθετικοί αιμοδότες (> 1 έτος) είναι η πιο χαμηλού κινδύνου** (χαμηλότερο ποσοστό CMV DNA + και εξουδετερωτικά αντισώματα)
5. **Νεογνά χαμηλού βάρους:** κυρίως συγγενής CMV λοίμωξη μέσω θηλασμού αλλά και η ομάδα στην οποία διεθνώς δίνεται η μεγαλύτερη προσοχή
6. **Οροαρνητικοί ασθενείς υψηλού κινδύνου:** παρόλες τις μεμονωμένες αναφορές δεν έχει υπάρξει μέχρι τώρα καθαρή απόδειξη για TT-CMV μετά από χορήγηση LD-παραγώγων ή για υπεροχή της προφύλαξης με οροαρνητικά παράγωγα
7. Ο κίνδυνος για TT-CMV λόγω «ατυχήματος» κατά την prestorage λευκαφαίρεση είναι εξαιρετικά χαμηλός (1: 27.000.000)
8. **Ενδομήτριες μεταγγίσεις:** χορήγηση LD παραγώγων δοτών CMV IgG+ > 1έτος?
Κλινικές μελέτες

Ελλάδα



- Δεν εφαρμόζει καθολική λευκαφαίρεση
- Δεν εφαρμόζει κάποια εθνική οδηγία για πρόληψη TT-CMV
- Είναι κράτος με πολύ δυσχερή οικονομικά
- Δεν εφαρμόζει συγκεντρωποιημένες πρακτικές στην παραγωγή και τη διακίνηση του αίματος
- Χωρίς ξεκάθαρες αποδείξεις για σαφές πλεονέκτημα οποιασδήποτε άλλης στρατηγικής, τα prestorage λευκαφαιρεμένα παράγωγα τουλάχιστον για τις ομάδες υψηλού κινδύνου είναι η πιο ορθολογική λύση

