



**Hoge
Gezondheidsraad**

**RAPPORTERING EN INTERPRETATIE
VAN BIOLOGISCHE TESTEN OP STALEN
AFKOMSTIG VAN DONOREN VAN
MENSELIJK LICHAAMSMATERIAAL**

**OKTOBER 2016
HGR NR 9314**



.be



**Hoge
Gezondheidsraad**

**RAPPORTERING EN INTERPRETATIE
VAN BIOLOGISCHE TESTEN OP STALEN
AFKOMSTIG VAN DONOREN VAN
MENSELIJK LICHAAMSMATERIAAL**

**OKTOBER 2016
HGR NR 9314**

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium issues recommendations on how to interpret (optional and mandatory) biological tests that are carried out as part of the selection of donors of human body material as well as on how to report the results of these tests.

COPYRIGHT

Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu

Hoge Gezondheidsraad

Victor Hortaplein 40 bus 10
B-1060 Brussel

Tel: 02/524 97 97

E-mail: info.hgr-css@health.belgium.be

Auteursrechten voorbehouden.

U kunt als volgt verwijzen naar deze publicatie:

Hoge Gezondheidsraad. Rapportering en interpretatie van biologische testen op stalen afkomstig van donoren van menselijk lichaamsmateriaal. Brussel: HGR; 2016. Advies nr. 9314.

De integrale versie van dit advies kan gedownload worden van de website: www.hgr-css.be

Deze publicatie mag niet worden verkocht.



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9314

Rapportering en interpretatie van biologische testen op stalen afkomstig van donoren van menselijk lichaamsmateriaal

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium issues recommendations on how to interpret (optional and mandatory) biological tests that are carried out as part of the selection of donors of human body material as well as on how to report the results of these tests.

Versie gevalideerd op het College van
Oktober 2016¹

I INLEIDING

Het koninklijk besluit (KB) van 28 september 2009 tot vaststelling van de kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, wegnemen, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijk lichaamsmateriaal (MLM), waaraan de MLM-banken, de intermediaire structuren voor MLM en de productie-instellingen moeten voldoen, beschrijft onder meer de biologische testen die bij levende en overleden donoren moeten worden uitgevoerd.

Voor bepaalde serologische parameters kan de interpretatie van de bekomen resultaten complex zijn en voor twijfel en/of onduidelijkheid zorgen.

Onduidelijkheden inzake de interpretatie van serologieresultaten, leiden momenteel soms tot onterechte stopzetting van geplande donaties of tot afkeuring van het gepreleverde MLM, terwijl de toepassing van meer verfijnde diagnostische algoritmes het gebruik van de anders geweigerde organen of weefsels alsnog mogelijk zou maken.

¹ De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht.

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft ervoor gekozen om binnen dit advies zowel de verplichte (anti-HIV-1,2², HBsAg³, anti-HBc⁴, anti-HCV⁵ en test voor het opsporen van syfilis) als de optionele (CMV⁶, Toxoplasmose, EBV⁷, HTLV⁸) serologische testen te bespreken. Daarnaast hebben we praktische aanbevelingen opgesteld voor de interpretatie van de testresultaten onder de vorm van diagnostische tabellen. Het is eveneens de bedoeling om aanbevelingen rond de rapportering van de serologische testen te formuleren.

Virussen zoals het West-Nile virus, Chikungunya, Ebola, Zika enz. worden in dit advies niet aangekaart. De HGR verwijst hiervoor naar de adviezen die de Raad reeds over deze onderwerpen heeft uitgebracht, alsook naar de omzendbrieven van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) waarin de maatregelen ten opzichte van deze infectieuze agentia beschreven worden, alsook de relevante biologische tests die door de banken voor MLM moeten worden uitgevoerd tijdens de donorselectie. Het gaat hier sowieso over optionele tests die vaak slechts gedurende een bepaalde tijdsperiode, waarin de infectie meer prevalent is, van toepassing zijn.

Het advies handelt niet over enige andere dan hoger genoemde testen. Het advies handelt over de interpretatie en rapportering van serologische testen uitgevoerd binnen het wettelijk kader van het KB van 28 september 2009; het handelt niet over de uitvoering met andere diagnostische doelstellingen, en bijgevolg ook niet over tests uitgevoerd in het kader van bv. orgaandonatie.

² Anti-HIV-1,2: Antilichamen anti- humaan immunodeficiëntie virus 1 en 2

³ HBsAg: Hepatitis B surface antigen

⁴ Anti-HBc: Antilichamen tegen Hepatitis B core antigen

⁵ Anti-HCV: Antilichamen tegen Hepatitis C virus

⁶ CMV: Cytomegalovirus

⁷ EBV: Epstein-Barr virus

⁸ HTLV: Humaan T-cel leukemie virus

II CONCLUSIE

Algemene beschouwingen:

- Er moet een getekende overeenkomst bestaan tussen de betrokken bank voor MLM en het laboratorium, waarin o.a. de gebruikte testen, de *turnaround time* en de rapportering beschreven worden.
- De *in vitro* diagnostische testen zijn in de regel gevalideerd voor gebruik op serum of plasma. Indien ze op andere lichaamsvloeistoffen of op het weefsels zelf gebeuren, moet er een validatie voor het betrokken materiaal bestaan. De bloedstalen kunnen afkomstig zijn van levende of van overleden donoren, en kunnen veneus, arterieel of intracardiaal afgenomen zijn. Bij overleden donoren beschikt men idealiter over *premortem* stalen of over *postmortem* stalen die binnen 24 uur na het overlijden afgenomen zijn. In dat laatste geval moet men test gebruiken die gevalideerd werd voor *postmortem* bloedstalen. Indien een potentiële donor kort voor de donatie veel bloed verloren heeft en een transfusie kreeg met donorbloed, bloedbestanddelen, colloïden of kristalloïden, moet er een algoritme gebruikt worden om de mate van hemodilutie te beoordelen. Indien hieruit blijkt dat er een plasmaverdunning is van meer dan 50 %, moeten de gebruikte testen voor dergelijk plasma gevalideerd zijn of moet men gebruik maken van een pretransfusiestaal. Pooling van stalen dient vermeden te worden.
- Naast de verplichte tests kan men opteren om bijkomende tests uit te voeren, in functie van de donor, het type weefsel en de prevalentie van de betrokken infectie.
- In het geval van een positieve test zal het MLM in de regel afgekeurd worden. In bepaalde gevallen (bv. doorgemaakte HBV⁹ infectie of bij autologe donatie of bij donatie tussen partners), kan MLM afkomstig van donoren met positieve testen alsnog vrijgegeven worden. De bevestigde positieve testresultaten worden via de huisarts of de behandelende arts meegedeeld die de donor of zijn/haar nabestaanden op de hoogte kan brengen.
- Gezien een risico op infectie-overdracht nooit volledig kan uitgesloten worden bij de transplantatie van MLM, is het wenselijk om dit te vermelden in de informatieverstrekking aan de potentiële acceptor.

Anti-HIV-1,2:

- Het gebruik van 4^{de} generatie anti-HIV-1,2 immunoassays met verkorte seroconversie “venster”-periode is aanbevolen. Deze 4^{de} generatie immunoassays detecteren niet alleen antilichamen tegen HIV-1,2, maar sporen ook het p24 antigen van HIV¹⁰-1 op. Deze 4^{de} generatie testen worden momenteel reeds courant gebruikt.

⁹ HBV: Hepatitis B virus

¹⁰ HIV: Humaan immunodeficiëntie virus

- Uit het resultatenrapport moet duidelijk blijken of het in geval van een niet-negatief resultaat (borderline of positief) gaat over een screeningsresultaat dan wel over het resultaat van confirmatietesten.

HBV serologie:

- In het geval van een positief resultaat voor anti-HBc, is een kwantitatieve interpretatie van anti-HBs¹¹ essentieel voor de finale interpretatie en bij gevolg voor de weefselvrijgave.

Anti-HCV:

- In het geval van een positief resultaat voor anti-HCV in combinatie met een negatief resultaat voor HCV RNA¹², kan een specifieke additionele serologische bepaling met een andere techniek en/of de waarde van het analytisch resultaat van sommige welbepaalde initiële anti-HCV testen bijkomende argumenten verschaffen om het initieel anti-HCV resultaat als vals positief te catalogeren.

Syfilis:

- Binnen de serologische diagnostiek van syfilis en onafhankelijk van het gebruikt screeningsalgoritme, moet bij een positieve screeningstest steeds een bevestigende testing uitgevoerd worden.
- Voor een maximale veiligheid van het te doneren MLM, lijkt het aangewezen om gebruik te maken van de combinatie van treponemale testen en non-treponemale testen.

¹¹ Anti-HBs: Antilichamen tegen Hepatitis B surface antigen

¹² RNA: Ribonucleic acid

Sleutelwoorden en MeSH descriptor terms¹³

Mesh terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
human" "cells" "tissues"	Human body material	Menselijk lichaamsmateriaal	Matériel corporel humain	Menschliches Körpermaterial
	Biological test	Biologische test	Test biologique	biologischer Test
	HIV	HIV	HIV	HIV
	HBV	HBV	HBV	HBV
	HCV	HCV	HCV	HCV
	Syphilis	syphilis	syphilis	Syphilis
	CMV	CMV	CMV	CMV
	Toxoplasmosis	Toxoplasmose	Toxoplasmose	Toxoplasmose
	EBV	EBV	EBV	EBV
	HTLV	HTLV	HTLV	HTLV

MeSH (Medical Subject Headings) is de thesaurus van de NLM (National Library of Medicine) met gecontroleerde trefwoorden die worden gebruikt voor het indexeren van artikelen voor PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

III METHODOLOGIE

Na analyse van de vraag hebben het College en de voorzitter van de werkgroep de nodige expertises bepaald. Op basis hiervan werd een *ad-hoc* werkgroep opgericht met deskundigen in de volgende disciplines: infectieuze serologie, banking van menselijk lichaamsmateriaal, QA/QC. De experts van de werkgroep hebben een algemene belangenverklaring en een *ad-hoc*verklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, zowel uit wetenschappelijke tijdschriften als uit rapporten van nationale en internationale organisaties die in deze materie bevoegd zijn, alsook op het oordeel van de experts.

Na goedkeuring van het advies door de ad hoc werkgroep, en door de permanente werkgroep "cellen, weefsels en organen van menselijke en dierlijke oorsprong" werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

¹³ De Raad wenst te verduidelijken dat de MeSH-terminen en sleutelwoorden worden gebruikt voor referentiedoeleinden en een snelle definitie van de scope van het advies. Voor nadere inlichtingen kunt u het hoofdstuk "methodologie" raadplegen.

IV UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Lijst van afkortingen

Anti-CMV	Antilichamen tegen Cytomegalovirus
Anti-EBV	Antilichamen tegen Epstein-Barr virus
Anti-HBc	Antilichamen tegen Hepatitis B <i>core</i> antigeen
Anti-HBs	Antilichamen tegen Hepatitis B <i>surface</i> antigeen
Anti-HCV	Antilichamen tegen Hepatitis C virus
Anti-HIV-1,2	Antilichamen tegen humaan immunodeficiëntie virus 1 en 2
ARL	<i>AIDS Reference laboratory</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CLIA	<i>Chemiluminescence immunoassays</i>
CMV	Cytomegalovirus
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
EA	<i>early antigen</i>
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EBNA	Epstein-Barr <i>nuclear</i> antigeen
EBV	Epstein-Barr virus
EIA	<i>Enzyme immunoassay</i>
EKE	Externe kwaliteitsevaluatie
FAGG	Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
HA	Heterofiele antilichamen
HBsAg	Hepatitis B <i>surface</i> antigeen
HBV	Hepatitis B virus
HCV	Hepatitis C virus
HGR	Hoge Gezondheidsraad
HIV	Humaan immunodeficiëntie virus
HTLV	Humaan T-cel leukemie virus
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IVF	In vitrofertilisatie
KB	Koninklijk besluit
MBV	Medisch-Begeleide voortplanting
MLM	Menselijk lichaamsmateriaal
NAT	<i>Nucleic acid testing</i>
PTLD	<i>Posttransplant lymphoproliferative disease</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
RPR	<i>Rapid plasma regain</i>
S/CO	<i>Signal to cut-off ratio</i>
TPHA	<i>Treponema pallidum hemagglutination assay</i>
TPPA	<i>Treponema pallidum particle agglutination assay</i>
VCA	<i>Viral capsid</i> antigeen
VDRL	<i>Venereal disease research laboratory</i>
VZV	Varicella-Zoster virus
WIV	Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid

1 Algemene beschouwingen

- **Overeenkomst instelling MLM – laboratorium**
Voorafgaand aan het doorsturen en uitvoeren van biologische testen in het kader van donaties van MLM dient er een getekende overeenkomst tussen de betrokken bank voor MLM en het laboratorium te bestaan, waarbij minimaal de methodologie van de door het laboratorium gebruikte testen, de verwachte *turnaround time* van de bepalingen en afspraken betreffende de rapportering van de resultaten dienen opgesomd te worden.
- **Bronmateriaal**
De bloedstalen kunnen afkomstig zijn van levende of van overleden donoren. In het geval van levende donoren heeft men de mogelijkheid om zo nodig op een later tijdstip een nieuw bloedstaal af te nemen. In het geval van overleden donoren bestaat deze mogelijkheid niet en kan men enkel terugvallen op een eventueel staal in de serotheek. Er bestaat geen verschil tussen bloedstalen die arterieel, veneus of intracardiaal zijn afgenomen (Baleriola et al., 2012 ; Kitchen et al., 2013).

De biologische testen worden uitgevoerd op serum of plasma van de donor; zij mogen niet op andere vloeistoffen, secreta zoals kamervocht of glasvocht en ook niet op het MLM zelf worden uitgevoerd, tenzij dat uit klinisch oogpunt gerechtvaardigd is. In dat geval moet een gevalideerde test voor een dergelijke vloeistof gebruikt worden.

Bij overleden donors moeten de bloedmonsters binnen de 48 uur vóór het overlijden zijn afgenomen; als dat niet mogelijk is, moeten de bloedmonsters zo snel mogelijk en in elk geval binnen 24 uur na het overlijden worden afgenomen. De *postmortem* tijd kan een invloed hebben op de betrouwbaarheid van de tests. Daarom is het belangrijk om in de mate van het mogelijke te werken met een *premortem* staal, tenzij de test gevalideerd werd voor *postmortem* bloedstalen.

Zoals aangegeven in de regelgeving moet men in geval van transfusie kort voor de donatie, rekening houden met eventuele hemodilutie. Een transfusie kort voor de donatie kan theoretisch resulteren in een transmissie van overdraagbare aandoeningen. Een majeure dilutie kan echter ook zorgen voor een gereduceerde detecteerbaarheid van antilichamen of antigenen in het bloed van de donor. Er wordt preferentieel gewerkt met individuele stalen. Pooling van stalen dient vermeden te worden.

- **Keuze van tests**
Naast de verplichte tests kan men opteren om bijkomende tests uit te voeren. De beslissing om al dan niet optionele tests uit te voeren is afhankelijk van het type weefsel (infectiehaarden bevinden zich in sommige weefsels en in andere niet) en het type donor.

Het gaat hier sowieso over optionele tests die vaak slechts gedurende een bepaalde tijdsperiode, waarin de infectie meer prevalent is, van toepassing zijn.

- **Eigenlijke tests**

De gebruikte serologische methode moet door de producent zelf of door het uitvoerend laboratorium - in geval van het ontbreken van certificatie door de producent -, gevalideerd worden op *postmortem* stalen indien de test toegepast wordt op stalen afkomstig van overleden weefseldonoren. Een gepubliceerde validatie of een validatie van de test in een ander Belgisch klinisch diagnostisch laboratorium kan ook gebruikt worden als basis voor de validatie, op voorwaarde dat kan aangetoond worden dat het om exact dezelfde test gaat en dat dezelfde juistheid en precisie kan gewaarborgd worden.

- **Interpretatie van tests en implicaties voor vrijgave/ afkeuring van MLM**

In het geval van een positieve test zal het MLM in de regel afgekeurd worden.

In bepaalde gevallen (bv. combinatie van positieve anti-HBc en positieve anti-HBs bij negatieve HBsAg) zal het MLM alsnog vrijgegeven worden, gezien deze combinatie van testresultaten wijst op een doorgemaakte infectie.

In bepaalde heel specifieke omstandigheden kan een screeningstest door een confirmatietest overruled worden. Dit kan enkel onder bepaalde voorwaarden. Dit wordt in de tekst gespecificeerd voor de respectievelijke tests.

In het geval van autologe donatie of bij donatie tussen partners in het kader van een medisch-begeleide voortplantings-(MBV)behandelingen, kan MLM afkomstig van donoren met positieve testen alsnog vrijgegeven worden.

In geval van inactiveringstappen in de bewerking (bv. securisatie van botweefsel) dient men sowieso te beschikken over negatieve serologische resultaten. De herhalingstesten kunnen vervallen wanneer de inactiveringsstap in kwestie voor de betrokken virussen gevalideerd is.

- **Communicatie van testresultaten**

Zoals het KB kwaliteit voorschrijft moeten de bevestigde resultaten van de beoordeling van de donor worden meegedeeld en duidelijk worden toegelicht, rekening houdend met vereisten inzake privacy (artikel 9, § 4, van de wet van 22 augustus 2002). De informatieoverdracht gebeurt preferentieel via de behandelende arts of de huisarts. De contactgegevens van het laboratorium worden voor eventuele vragen i.v.m. de testresultaten doorgegeven aan de behandelende arts of huisarts.

Zelfs met optimaal beleid inzake serologische en NAT-testing van donoren, kan een residueel risico niet volledig uitgesloten worden. Bijgevolg moet de potentiële acceptor op de hoogte gebracht worden van dit weliswaar beperkte risico. Dit gebeurt idealiter onder de vorm van een *informed consent*.

2 Verplichte biologische testen

Het hoger vernoemde KB van 28 september 2009 bepaalt verplichte biologische testen uit te voeren op stalen afkomstig van weefseldonoren. Het gaat minimaal over het volgende:

- A. Bij levende donoren: anti-HIV 1,2; HBsAg; anti-HBc; anti-HCV en test voor het opsporen van syfilis. Indien MLM van allogene levende donoren langdurig kan worden bewaard, worden na honderd tachtig dagen, opnieuw bloedstalen afgenomen waarop de testen worden herhaald. In dergelijke gevallen mag het donatiemonster tussen dertig dagen vóór en zeven dagen na de donatie worden afgenomen. Indien MLM van allogene levende donoren niet langdurig kan worden bewaard en herhalingstests dus onmogelijk zijn, worden NAT-testen uitgevoerd zoals bedoeld bij overleden donoren, tenzij de bewerking een inactiveringsstap omvat die voor de betrokken virussen is gevalideerd. Indien bij een levende donor het donatiemonster zoals hoger gedefinieerd ook met behulp van de NAT wordt getest op HIV, HBV en HCV¹⁴, mag onderzoek van een tweede bloedmonster komen te vervallen. De herhalingstesten kunnen ook vervallen wanneer de bewerking een inactiveringsstap omvat die voor de betrokken infectieuze agentia gevalideerd is.
- B. Bij de overleden donoren worden minimaal de in A opgesomde testen uitgevoerd met daarenboven: HIV1 NAT testing; HCV NAT testing en HBV NAT testing, tenzij de bewerking een inactiveringsstap omvat die voor de betrokken infectieuze agentia gevalideerd is.

In bepaalde situaties kunnen verdere tests nodig zijn, afhankelijk van de anamnese van de donor en de kenmerken van het gedoneerde MLM (bv. malaria, CMV, Toxoplasmose). In deel 3 rond de optionele tests, zullen een aantal voorbeelden van dgl. infectieuze agentia, alsook HTLV-1 en EBV behandeld worden.

2.1 Biologische testen voor het opsporen van antilichamen/RNA van HIV

2.1.1 Anti-HIV 1,2

Serologische testen voor het opsporen van anti-HIV 1,2 behoren tot de routine van de meeste diagnostische laboratoria in België. Strenge reglementering voor de producenten van dergelijke testen heeft mee geleid tot kwalitatief hoog performante testen op de Belgische markt, waardoor er zich meestal geen noemenswaardige problemen voordoen bij zowel de uitvoering als de interpretatie ervan.

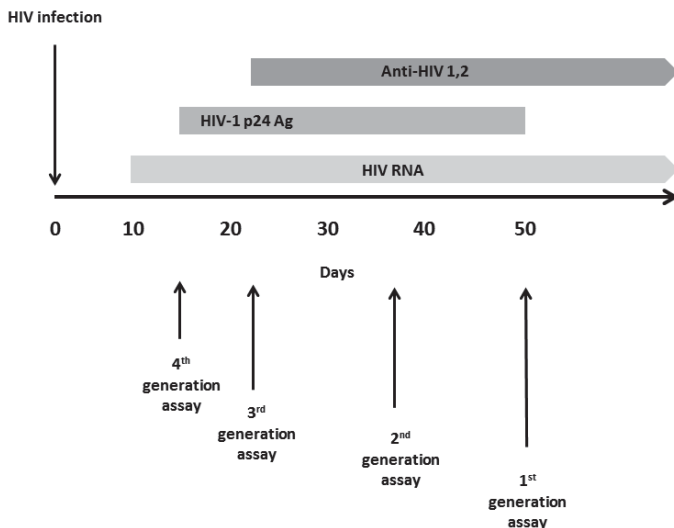
Niet-negatieve (grijze zone en reactieve) screeningsresultaten voor anti-HIV 1,2 dienen geconfirmeerd te worden in één van de erkende Belgische *AIDS Reference laboratory* (ARL's).

Bij donaties van MLM gaat het in eerste instantie over de interpretatie en rapportering van resultaten van de screeningstesten gezien de confirmatietesten die momenteel in gebruik zijn, niet in dringende setting uitgevoerd kunnen worden.

¹⁴ HCV: Hepatitis C virus

Screeningstesten voor de bepaling voor anti-HIV 1,2 worden klassiek in “generaties” ingedeeld, op basis van de verschillende principes waarop de assay gebaseerd is. Voor de serologische immunoassays voor het opsporen van anti-HIV 1,2 telt in het algemeen dat hoe hoger de generatie ervan (bv. 4^{de} generatie) hoe korter de “venster”-periode tussen de HIV infectie en detectie ervan (zie Figuur 1).

Figuur 1. Serologisch verloop van HIV-1 infectie naast “venster”-periodes van verschillende generaties van anti-HIV-1,2 immunoassays



Geadapteerd vanuit *Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated CDC Recommendations* (27/06/2014).

In België werken de meeste diagnostische laboratoria met 4^{de} generatie immunoassays. Volgens recente externe kwaliteitsevaluatie-gegevens (EKE) van de Dienst Kwaliteit van Medische Laboratoria van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) werken er nog 15/163 (9 %) van de Belgische laboratoria die deelnamen aan de EKE-ronde voor HIV serologie, met 3^{de} generatie immunoassays. Deze twee generaties immunoassays (3^{de} generatie en 4^{de} generatie) verschillen onderling niet inzake de detectie van antilichamen tegen HIV 1,2; bij 4^{de} generatie anti-HIV 1,2 testen is er echter een additionele detectie van p24 antigenen mogelijk wat de opsporing van HIV-1 infectie vòòr seroconversie mogelijk maakt.

Bijgevolg resulteert het gebruik van 3^{de} generatie immunoassays bij serologische screening van weefseldonoren in een verlenging van de “venster”-periode met 3 à 5 dagen in vergelijking met het gebruik van 4^{de} generatie anti-HIV-1,2 testen.

Gezien het gebruik van een bepaalde generatie anti-HIV 1,2 immunoassay impact heeft op de “venster”-periode en dat op zijn beurt potentieel impact heeft op de veiligheid van de donatie, is het essentieel dat de testen met de minst lange “venster”-periode, en dus de testen van de 4^{de} generatie gebruikt worden op de stalen afkomstig van weefseldonoren.

Stalen afkomstig van overleden donoren van MLM dienen geanalyseerd te worden met testen die door de producent zelf of door het uitvoerend laboratorium (indien geen certificatie via de producent) gevalideerd zijn, voor gebruik op *postmortem* stalen.

Bij rapportering van een niet negatief (borderline of positief) anti-HIV 1,2 screeningsresultaat, dat nog niet geconfirmeerd werd door een ARL, moet het rapport duidelijk vermelden dat het over een screeningsresultaat gaat dat nog geconfirmeerd moet worden. Interpretatie van de confirmatietesten en de rapportering ervan gebeuren in België door een ARL. Het finale resultaat van de test is het resultaat van een ARL, op basis van de uitgevoerde confirmatietesten.

2.1.2 HIV NAT testing

Naar analogie met de serologische bepalingen hebben ook de analytische karakteristieken van HIV NAT testen een grote evolutie doorgemaakt in het voorbije decennium. Methodologisch zijn zo goed als alle analytische karakteristieken van HIV NAT verbeterd. Voor het toepassingsgebied van het huidig advies, zijn voornamelijk de verbetering in gevoeligheid van de gebruikte assays en de toegenomen precisie, ook in lage analytische range, van belang.

Het toevoegen van HIVNAT testing verkleint de “venster”-periode na potentiële besmetting met bijkomend 3 à 4 dagen in vergelijking met hoger beschreven 4^{de} generatie anti-HIV 1,2 serologische testen, wat voor aanvullende veiligheid van de weefseldonatie zorgt.

Tabel 1. Samenvattende tabel i.v.m. de interpretatie van de resultaten van biologische testen voor het opsporen van antilichamen/RNA van HIV

Anti-HIV 1,2*	HIV NAT	Interpretatie	Gevolg voor donatie	Verder beleid
positief	positief	infectie met detecteerbare virale lading	verwerping	contact met behandelend arts
positief	negatief	infectie met ondetecteerbare virale lading	verwerping	contact met behandelend arts
negatief	positief	acute infectie	verwerping	contact met behandelend arts
negatief	negatief	geen infectie	vrijgave mogelijk	geen actie

*Het gaat hier om een negatief resultaat van het labo of een geconfirmeerd negatiefresultaat van een ARL.

2.2 Biologische testen voor het opsporen van antilichamen/DNA¹⁵ van HBV

2.2.1 HBV serologie

De diagnose van HBV infectie is gebaseerd op de serologische merkers. De beschikbaarheid van multiële merkers en het uiteenlopend profiel van het verschijnen/persisteren/verdwijnen van de verschillende merkers in de tijd na de initiële besmetting, leidt tot het bestaan van een relatief complex interpretatieschema

Het hoger genoemd KB van 28 september 2009 voorziet dat de minimale serologie voor Hepatitis B, op zijn minst de bepalingen van HBsAg en anti-HBc impliceert.

In Bijlage VI punt 1.3 van dit KB is verder vastgelegd dat indien enerzijds de anti-HBc-test positief is en anderzijds de HBsAg-test en de HBV NAT-test negatief zijn, er een anti-HBs-test verricht wordt. Indien deze laatste test positief is, impliceert dit dat de er een geklaarde natuurlijke infectie is en dat de positieve anti-HBc-test bijgevolg geen contra-indicatie is voor de vrijgave van het menselijk lichaamsmateriaal met het oog op de toepassing op de mens.

In het geval van een negatief resultaat voor HBsAg en positieve testen voor zowel anti-HBc als anti-HBs kan dit het gevolg zijn van het volgende:

- Natuurlijk doorgemaakte HBV infectie met klaring van HBsAg.
- Vals positief resultaat voor anti-HBc. Deze situatie is de meest waarschijnlijke reden van anti-HBc positiviteit in de gebieden met lage (< 8 %) seroprevalentie van HBsAg waartoe België behoort.

Het serologisch profiel waarbij bij zowel HBsAg-test als anti-HBs negatief zijn bij positief anti-HBc ("*core only*" HBV serologie) is niet expliciet beschreven in het hoger vermeld KB. Ook hier gelden de hoger opgesomde redenen voor anti-HBc positiviteit zijnde vals positief resultaat of natuurlijk doorgemaakte HBV infectie met klaring van HBsAg. In tegenstelling tot het serologisch profiel met positiviteit van anti-HBs, is hier geen serologisch bewijs aanwezig voor bescherming, gezien de afwezigheid van anti-HBs. Niettegenstaande het uiterst lage risico op besmettelijkheid van personen met "*core only*" serologisch profiel dienen weefseldonoren met een dergelijk serologische profiel in de regel alsnog geweigerd te worden. In uitzonderlijke individuele gevallen, kan de beheerder van het MLM hiervan afwijken, doch enkel na bespreking met de viroloog van het labo en mits grondige afweging van de risico's in samenspraak met alle betrokken partijen.

2.2.2 HBV NAT testing

Het bijkomend uitvoeren van HBV NAT-testen heeft de veiligheid van weefseldonaties vergroot gezien de positiviteit van deze test reeds mogelijk is 1 week na besmetting terwijl het opsporen van de vroege serologische merker van acute infectie, HBsAg, een sterke variatie vertoont en afhankelijk is van onder andere het viraal inoculum, de transmissieroute en gastheerfactoren, en in de regel pas een positieve reactie geeft ten vroegste één maand na de initiële infectie (Workowski et al., MMWR 2015).

¹⁵ DNA: Deoxyribonucleic acid

In het kader van weefseldonatie, waarbij in de regel gewacht kan worden op het resultaat van de HBV NAT-test, is het essentieel om de serologische resultaten samen met deze HBV NAT-test te interpreteren. Dit wordt trouwens ook vereist door het KB.

Tabel 2. Samenvattende tabel i.v.m. de interpretatie van de resultaten van biologische testen voor het opsporen van serologische markers/DNA van HBV

HBsAg	anti-HBc	anti-HBs	HBV NAT	Interpretatie	Gevolg voor donatie	Verder beleid
positief	negatief	negatief	positief	vroege acute infectie	verwerping	contact met behandelende arts
positief	negatief	negatief	negatief	recent vaccinatie, acute infectie of vals positieve	verwerping	contact met behandelende arts
positief	positief	negatief	negatief	chronische ¹ infectie met ondetecteerbare virale lading	verwerping	contact met behandelende arts
positief	positief	negatief	positief	acute/chronische infectie	verwerping	contact met behandelende arts
negatief	positief	positief ²	negatief	doorgemaakte natuurlijke infectie, immuun	vrijgave mogelijk	geen actie
negatief	positief	negatief	positief	occulte ³ infectie	verwerping	contact met behandelende arts
negatief	positief	negatief	negatief	"core only" profiel ⁴	verwerping	geen actie
negatief	negatief	positief	negatief	immuun na vaccinatie	vrijgave mogelijk	geen actie
negatief	negatief	negatief	positief	acute infectie of valse positieve	verwerping	contact met behandelende arts

¹: acuteinfectie kan van chronische infectie onderscheiden worden als aangetoond is dat HBsAg >6 maand aanwezig is.

²: ≥ 10 U/l

³: occulte infectie: negatief resultaat voor HBsAg maar aanwezigheid van HBV DNA in bloed of weefsels

⁴: zie punt 2.2.1. in de tekst voor de interpretatie van "core only" serologisch profiel

Aangepast vanuit CDC: *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006/Hepatitis B*

2.3 Biologische testen voor het opsporen van antilichamen/RNA van HCV

2.3.1 Anti-HCV

De meest recente richtlijnen van zowel de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) als de *European Association for the Study of the Liver* (EASL) stellen het opsporen van anti-HCV voorop als eerstelijnsdiagnostiek voor HCV infectie. Bij positieve anti-HCV stellen de beide internationale aanbevelingen voor om HCV RNA op te sporen.

Interpretatiemoeilijkheden situeren zich voornamelijk bij een positief resultaat voor anti-HCV in combinatie met een negatief resultaat voor HCV RNA. Een vroeger doorgemaakte HCV infectie met naderhand klaring, of een vals positief resultaat zijn potentiële oorzaken van een dergelijk serologisch profiel.

Bij een vermoeden van een vals positief resultaat voor HCV antilichamen gebruikt men idealiter één van de volgende confirmatiestrategieën om het vals positief resultaat te bevestigen waarbij de tweede methode de voorkeur geniet..

1/ de uitvoering van een aanvullende serologische bepaling voor anti-HCV, die gebruik maakt van een andere methode dan de oorspronkelijke test. Het is gekend dat repetitieve vals positiviteit eerder onwaarschijnlijk is, zeker bij gebruik van diverse methoden, en dat een negatief resultaat met een aanvullende test bijgevolg in de richting van vals positiviteit van de initiële serologische bepaling wijst. Gezien de verschillende serologische methoden ook een verschillende specificiteit hebben, is overleg met een bevoegd klinisch bioloog noodzakelijk.

2/ als de initiële serologische bepaling een lage analytische waarde oplevert, zal een vals positief resultaat eerder waarschijnlijk zijn. Bij de overgrote meerderheid van de serologische testen voor anti-HCV zal een analytisch resultaat in S/CO (*Signal to cut-off ratio*) uitgedrukt worden. Voor een aantal anti HCV testen heeft de CDC een analytische waarde vooropgesteld, waarbij een resultaat lager dan die vooropgestelde analytische waarde eerder als vals positief kan gezien worden. Voor de meest recente anti-HCV testen is een dergelijke cut-off waarde voor potentiële vals positiviteit echter (nog) niet nagegaan.

2.3.2 HCV NAT testing

Gezien de trage ontwikkeling van anti-HCV na de initiële besmetting, heeft het gebruik van HCV NAT testing de veiligheid van donatie van MLM vergroot: er wordt aangenomen dat bij ongeveer de helft van de personen met acute HCV infectie met detecteerbare HCV RNA, de anti-HCV nog negatief is.

Tabel 3. Samenvattende tabel i.v.m. de interpretatie van de resultaten van biologische testen voor het opsporen van antilichamen/RNA van HCV

anti-HCV	HCV NAT	Interpretatie	Gevolg voor donatie	Verder beleid
positief	positief	infectie met detecteerbare virale lading	verwerping	contact met behandelende arts
positief	negatief	doorgemaakte infectie met ondetecteerbare virale lading of vals positief resultaat voor anti-HCV	verwerping*	contact met behandelende arts
negatief	positief	vroege infectie	verwerping	contact met behandelende arts
negatief	negatief	geen infectie	vrijgave mogelijk	geen actie

*Bij een lage analytische waarde zal een vals positief resultaat eerder waarschijnlijk zijn. Bij de overgrote meerderheid van de serologische testen voor anti-HCV zal een analytisch resultaat in S/CO uitgedrukt worden. Voor een aantal anti HCV testen heeft de CDC een analytische waarde vooropgesteld, waarbij een resultaat lager dan die vooropgestelde analytische waarde eerder als vals positief kan gezien worden. Voor de nieuwe meest recente anti-HCV testen is een dergelijke cut-off waarde voor potentiële vals positiviteit echter (nog) niet nagegaan.

2.4 Biologische testen voor het opsporen van syfilis

In het KB kwaliteit wordt naast het opsporen van HIV, hepatitis B en C, ook een test voor het opsporen van syfilis vereist. Syfilis is echter een behandelbare ziekte.

Recente epidemiologische data bevestigen dat syfilis vaker voorkomt bij personen die ook HIV en hepatitis C hebben. Anderzijds zijn er de laatste jaren steeds meer verrijnde serologische en NAT-testen voor zowel HIV als voor hepatitis B en C, en is de *windowfase* dermate verkort dat de relatieve waarde van een positieve syfilis test als indicator voor verhoogd risico op HIV en hepatitis C, zeer beperkt geworden is.

2.4.1 Beschikbare serologische testen voor het opsporen van syfilis

De algoritmes die aanbevolen worden in het kader van de serologische diagnostiek van syfilis zijn ingewikkeld wegens de inherente complexiteit van de methoden. Zo is er de indeling in non-treponemale en treponemale testen met dikwijls resultaten waarvan de interpretatie een uitdaging vormt, met nood aan aanvullende confirmatietesten (Morshed, 2014).

Onder **non-treponemale testen** verstaat men het opsporen van IgG¹⁶ en IgM¹⁷ die gericht zijn tegen lipiden die in een vroeg ziektestadium vrijgesteld worden uit beschadigde menselijke cellen. Het gaat hier dus feitelijk over het opsporen van antistoffen tegen antigenen die niet specifiek zijn voor infectie met *Treponema* species wat wordt weergegeven in de term reagin antistoffen.

¹⁶ IgG: Immunoglobulin G

¹⁷ IgM: Immunoglobulin M

Het niet specifiek karakter van deze categorie van serologische testen uit zich ook in het feit dat multipale andere oorzaken zoals hoge leeftijd, zwangerschap, verschillende soorten maligniteiten, autoimmune aandoeningen en andere niet-gerelateerde infecties aanleiding kunnen geven tot de vorming van anti-lipoïdale antilichamen en daardoor voor vals positief resultaat kunnen zorgen. Dit impliceert dat een positief resultaat voor een non-treponemale test steeds geconfirmeerd moet worden met een treponemale test. Non-treponemale testen hebben in de regel ook een lage gevoeligheid voor het opsporen van vroege syfilis en positiveren pas rond 4-8 weken na besmetting. Deze categorie van testen heeft vooral zijn diagnostisch nut in de therapeutische opvolging van patiënten met syfilis, waarbij een titerdaling over een bepaalde tijdspanne een gunstige therapierespons suggereert. In de regel vertaalt een succesvolle behandeling zich in negatieve resultaten voor deze testen. *Veneral Diseases Research Laboratory* (VDRL) test en *Rapid Plasma Reagin* (RPR) test behoren tot deze groep van non-treponemale testen voor de serologische opsporing van syfilis.

Onder **treponemale testen** verstaat men het serologisch opsporen van specifieke antilichamen tegen *Treponema* species. Hierbij is er geen onderscheid mogelijk tussen de verschillende treponematosen omwille van immunologische kruisreacties. Deze testen blijven in de regel positief na de initiële besmetting en daardoor zijn ze niet bruikbaar voor de monitoring van de respons op therapie of voor de diagnose van reïnfecties. *T.pallidum hemagglutination test* (TPHA), *T.pallidum particle agglutination test* (TPPA), *treponemal enzyme immunoassays* (EIA), *chemiluminescence immunoassays* (CLIA) en *immunoblotting* behoren tot de treponemale serologische testen.

Recente ontwikkelingen, vooral inzake de optimalisatie van treponemale immunoassays bieden nieuwe mogelijkheden door het vroegtijdiger opsporen van syfilis en het verkleinen van het diagnostisch venster, maar maken de beoordeling van het totaal serologisch beeld niet noodzakelijk eenvoudiger.

Volgens recente internationale aanbevelingen (IUSTI, 2014) kunnen verschillende screeningsalgoritmes gebruikt worden voor serologische opsporing van syfilis:

- Enkel treponemale screeningstest. Deze screeningstrategie wordt veelvuldig gebruikt in Europese laboratoria en bloedbanken omwille van de mogelijkheden tot automatisatie op grote schaal. Dit algoritme spoort personen op met zowel succesvol behandelde als niet behandelde syfilis en is beter voor het opsporen van vroege stadia van infectie in vergelijking met gebruik in screening met enkel een non-treponemale test. Gezien deze screeningstrategie voornamelijk gebruikt wordt in populaties met lage prevalentie van syfilis, kampt deze screeningstrategie met een aanzienlijk aantal vals positieve resultaten.
- Enkel non-treponemale screeningstest. Idealiter moet een non-treponemale test die uitgevoerd wordt in het kader van screening, een kwantitatief karakter hebben, dit ter uitsluiting van het prozone fenomeen bij het gebruik van onverdunde bloedstalen (Dit prozone fenomeen treedt op bij < 2% van de stalen, meestal tijdens het secundair stadium van syfilis. Bij die patiënten ziet men uiterst hoge titers van antilichamen die interfereren met de vorming van een antigeen-antilichaam netwerk, welke noodzakelijk is voor de visualisatie van flocculatie bij de interpretatie van een non-treponemale test). In dit algoritme kan enkel actieve (besmettelijke) syfilis opgespoord worden en het vroege stadium van syfilis kan hiermee gemist worden.

- Treponemale en non-treponemale testen. Dit algoritme is vooral nuttig bij het screenen van hoogrisico populaties en in geval van het opsporen van vroege stadia van syfilis.

Binnen de serologische diagnostiek van syfilis en onafhankelijk van het gebruikte screeningsalgoritme, moet sowieso een bevestigende testing uitgevoerd worden losstaand van welke van de screeningstesten positief is:

- Indien enkel een treponemale test gebruikt is als initiële screeningstest: een tweede treponemale test volgens een andere analytische methode dient gebruik te worden als confirmatie, aangevuld met een kwantitatieve non-treponemale test indien de tweede treponemale test ook positief uitvalt.
- Indien enkel een non-treponemale test gebruik is als initiële screeningstest, dient het positieve resultaat geconfirmeerd te worden met een treponemale test en indien dit initieel niet reeds gebeurde, dient de non-treponemale test uitgevoerd te worden op kwantitatieve wijze.
- Indien zowel een treponemale als een non-treponemale test zijn uitgevoerd in de initiële screening, dient de non-treponemale test uitgevoerd te worden op kwantitatieve wijze. Een tweede treponemale test volgens een andere analytische methode kan gebruikt worden om vals positiviteit van de initiële treponemale test uit te sluiten, enkel indien de non-treponemale test negatief is.

In het kader van donatie van MLM en met het oog op maximale veiligheid van het te doneren MLM, lijkt het aangewezen om bij de initiële screening gebruik te maken van een treponemale testen (enkel of in combinatie met non-treponemale testen).

Tabel 4. Interpretatie van de resultaten van biologische testen voor het opsporen van syfilis

Treponemale test	Non-treponemale test	Interpretatie	Gevolg voor donatie	Verder beleid
positief	positief ¹	actieve infectie	verwerping	contact met behandelende arts
positief	negatief	(oude) behandelde infectie of vroeg stadium van infectie of valse positieve ²	verwerping	contact met behandelende arts ²
negatief	niet uitgevoerd of negatief	geen infectie	vrijgave mogelijk	geen actie
negatief	positief	vals positief resultaat van non-treponemale test/vals negatief resultaat van treponemale test	vrijgave eventueel mogelijk ³	geen actie

¹: gezien de overgrote meerderheid van de vals positieve reacties van non-treponemale testenzich situeren binnen de titers van $\leq 1/4$, wordt onder positieve non-treponemale test een test met titer $\geq 1/8$ bedoeld.

²: in deze situatie moet een confirmatoire treponemale test uitgevoerd worden. Indien deze confirmatoire treponemale test negatief is wordt het initieel positief screeningsresultaat voor treponemale test niet geconfirmeerd en als vals positief beschouwd wat de vrijgave van de te doneren MLM verantwoordt en geen contact met de betrokken behandelende arts vereist.

³ De beheerder van de bank kan het MLM alsnog aanvaarden met overleg met klinisch bioloog, eventuele bijkomende testen en met de *informed consent* van de acceptor en het implanterend team.

3 Optionele biologische testen

Het hoger vernoemde KB van 28 september 2009 bepaalt dat in specifieke situaties verdere biologische testen nodig zijn. De criteria die cruciaal zijn voor de keuze van eventuele aanvullende testen hangen samen met de anamnese van de donor en de kenmerken van het gedoneerde MLM. Als voorbeelden van aanvullende serologische testen worden HTLV-1-antilichamen, CMV, Toxoplasmose en EBV opgenomen in dit advies.

De beslissing om deze optionele testen uit te voeren wordt genomen op basis van te doneren weefsels(s) en cellen, alsook op basis van een welbepaalde klinische en epidemiologische context.

De overdracht van infecties gebeurt het meest efficiënt via levensvatbare cellen en weefsels, bloed, stamcellen en gevasculariseerde organen, vandaar dat het risico op overdracht groter is bij orgaantransplantatie dan bij transplantatie van niet-viabel *fresh frozen* bot. Het risico is bovendien groter in geval van een immuungecompromiteerde acceptor. Er moet ook rekening worden gehouden met het feit dat de weefsels eventueel decontaminatieprocedures kunnen ondergaan (Fishman et al., 2012).

3.1 Biologische testen voor het opsporen van antilichamen/DNA van Toxoplasma gondii

3.1.1 Anti-Toxoplasma

Serologische testen voor het opsporen van anti-Toxoplasma IgG¹⁸ en IgM¹⁹ behoren tot de routine van de meeste diagnostische laboratoria in België. Bepaling van anti-Toxoplasma IgG stelt in het algemeen geen noemenswaardige analytische problemen terwijl opsporing van anti-Toxoplasma IgM onderhevig is aan mogelijke kruisreactiviteit met andere acute infectieuze processen (b.v. acute CMV of EBV infecties) of auto-immuunziekten, met vals positieve resultaten als gevolg. In de voorbije jaren is er in de laboratoria grote expertise opgebouwd rond het gebruik van Toxoplasma IgG aviditeitstesten die niet onderhevig zijn aan specificiteitsproblemen eigen aan IgM-bepalingen.

Moleculaire bepalingen van Toxoplasma DNA worden zelden tot niet toegepast binnen de setting van donatie van MLM. Gezien het opsporen van het genoom van Toxoplasma maar zeer zelden als test aangevraagd wordt, is er geen uitgebreide beschikbaarheid van deze bepaling binnen de Belgische diagnostische laboratoria en toepassing ervan behoort quasi uitsluitend tot het opsporen/bevestigen van oculaire of congenitale toxoplasmose.

¹⁸ IgG : Immunoglobulin G

¹⁹ IgM: immunoglobulin M

Tabel 5. Samenvattende tabel i.v.m. de interpretatie van de resultaten van biologische testen voor het opsporen van antilichamen tegen Toxoplasma

Anti-Toxoplasma IgG	Anti-Toxoplasma IgM	Interpretatie	Gevolg voor donatie	Verder Beleid
positief	positief	acute infectie of vals positief IgM-resultaat	verwerping	contact met behandelende arts
negatief	positief	acute infectie of vals positief IgM-resultaat	verwerping	contact met behandelende arts
positief	negatief	doorgemaakte infectie	vrijgave mogelijk	geen actie*
negatief	negatief	geen infectie	vrijgave mogelijk	geen actie

* "No risk" voor reactivatie bij "eye, bone, artery" donoren gevonden in artikel van Derouin et al. in CMID 2008.

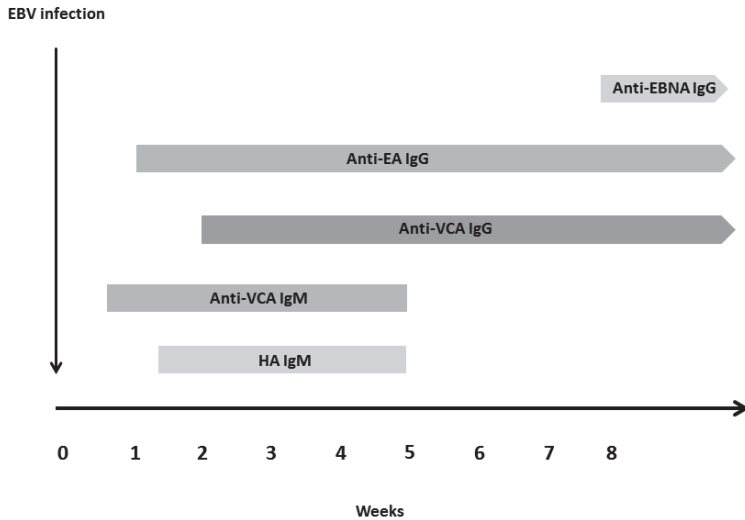
3.2 Biologische testen voor het opsporen van antilichamen/DNA van EBV

3.2.1 Anti-EBV²⁰

Serologische testen voor het opsporen van zowel specifieke als niet-specifieke antilichamen tegen EBV worden reeds courant toegepast in de meeste diagnostische laboratoria in België. Er is een breed commercieel aanbod beschikbaar met de mogelijkheid tot het opsporen van een waaier van parameters, wat bijdraagt tot een meer correcte interpretatie. Het spectrum van de parameters en te volgen algoritme bij de toepassingen ervan verschillen van diagnostisch laboratorium tot diagnostisch laboratorium. De volgende serologische parameters kunnen opgespoord worden met de bedoeling het serologisch verloop van EBV infectie te definiëren en voornamelijk om een acute infectie op te sporen/uit te sluiten: niet-specifieke heterofiele IgM antilichamen (HA IgM), IgM antilichamen gericht tegen *viral capsid* antigen (anti-VCA IgM), IgG antilichamen gericht tegen *viral capsid* antigen (anti-VCA IgG), IgG antilichamen gericht tegen EBV nuclear antigen (anti-EBNA IgG) en IgG antilichamen gericht tegen EBV *early* antigen (anti-EA IgG) (zie Figuur 2). Courant gebruikte commerciële serologische testen voor het opsporen van anti-EBV IgG's vertonen geen noemenswaardige analytische problemen terwijl anti-EBV IgM testen kampen met een aanzienlijk aantal vals positieve resultaten voornamelijk bij patiënten met acute infecties tegen taxonomisch gerelateerde herpesvirussen (bv CMV, Varicella-Zoster virus (VZV)).

²⁰ Anti-EBV: Antilichamen tegen Epstein-Barr virus

Figuur 2. Serologisch verloop van EBV infectie rekening houdende met detectie van antilichamen tegen verschillende EBV antigenen.



w: week; m: maand

Aangepast vanuit Neocleous et al. 2013.

Tabel 6. Samenvattende tabel i.v.m. de interpretatie van de resultaten van biologische testen voor het opsporen van antilichamen tegen EBV

Anti-VCA IgM	Anti-VCA IgG	heterofiele antistoffen	Anti-EBNA IgG	Anti-EA IgG	Interpretatie	Gevolg voor donatie	Verder beleid
positief	negatief	positief	negatief	positief	vroege acute infectie	verwerping*	contact met behandelende arts
positief	positief	positief	negatief	positief	acute infectie/beginnen de convalescentie	verwerping *	contact met behandelende arts
negatief	negatief	positief	negatief	negatief	vroege acute infectie of vals positief resultaat voor HA IgM	verwerping *	contact met behandelende arts
positief	negatief	negatief	negatief	negatief	vroege acute infectie of vals positief resultaat voor anti-VCA IgM	verwerping *	contact met behandelende arts
negatief	positief	negatief	negatief	positief	convalescentie	vrijgave mogelijk*	geen actie
negatief	positief	negatief	positief	negatief	doorgemaakte (oude) infectie	vrijgave mogelijk*	geen actie
positief	positief	negatief	positief	positief	reactivatie	vrijgave mogelijk*	geen actie

*Enkel bij seronegatieve acceptoren

Moleculaire bepalingen van EBV DNA worden zelden tot nooit toegepast binnen de setting van weefseldonatie in Belgische diagnostische laboratoria. In het algemeen zijn deze bepalingen beperkt tot het opsporen en de follow-up van patiënten met verhoogd risico op post-transplant lymfoom (PTLD).

Het is de verantwoordelijkheid van elk individueel diagnostisch laboratorium om vast te leggen welke testcombinaties gebruikt worden om acute/doorgemaakte infecties en reactivaties van EBV op te sporen. Niet alle hier opgesomde testen dienen steeds uitgevoerd te worden.

3.3. Biologische testen voor het opsporen van HTLV-1

De richtlijn 2012/39/EU legt HTLV-1-tests op in bepaalde omstandigheden: in het geval van levende donoren die wonen in of komen uit een gebied met een hoge incidentie of met seksuele partners of ouders uit een dergelijk gebied.

De meeste serologische tests die momenteel op de markt verkrijgbaar zijn, sporen anti-HTLV-1 en anti-HTLV-2 antilichamen op. Ze gebruiken daarvoor recombinante antigenen en/of synthetische peptiden, waardoor hun specificiteit beter is dan die van de tests van de 1^e generatie. Toch blijft de positief voorspellende waarde van deze tests laag, vooral voor populaties met een lage prevalentie. Dat betekent dat het resultaat van elke positieve screeningstest aan de hand van een immunoblot moet worden bevestigd.

Een positieve immunoblot-uitslag bevestigt de diagnose, terwijl met een negatieve immunoblot-uitslag een HTLV-1/2-infectie kan worden uitgesloten. In bepaalde gevallen kan het resultaat onduidelijk zijn, d.w.z. dat er een reactiviteit optreedt tegenover één of meerdere HTLV -antigenen, maar dat deze niet aan de criteria voor positiviteit voldoet. Een dergelijke toestand wordt vaak in endemische gebieden vastgesteld (tot 50 % van de gevallen) en kan duiden op een beginnende seroconversie. In België, waar de seroprevalentie zeer laag is (<0,1%), komt dit zelden voor (Manaro et al., 2015 ; ECDC, 2012, Costa et al., 2011).

De bijdrage van moleculaire biologische technieken (NAT-testen) is in deze context zeer beperkt, aangezien deze geen voordeel opleveren qua gevoeligheid, specificiteit en kosten. Uit sommige studies blijkt dat de immunoblot een betere gevoeligheid bezit dan de NAT-methode voor de diagnose van een HTLV-1/2-infectie in geval van een positief screeningsresultaat. De lagere gevoeligheid van de NAT-methode in deze context kan onder meer worden verklaard door de lage virale lading die bij sommige asymptomatische personen wordt aangetroffen (Costa et al., 2011).

Tabel 7. Samenvattende tabel i.v.m. de interpretatie van de resultaten van biologische testen voor het opsporen van HTLV-1

Anti-HTLV-1 screening	Anti-HTLV-1 immunoblot	Interpretatie	Gevolg voor donatie	Verder beleid
negatief		geen infectie	vrijgave mogelijk	geen actie
positief	negatief	geen infectie	vrijgave mogelijk	geen actie
positief	onbepaald	mogelijke infectie	verwerping	contact met behandelende arts
positief	positief	infectie	verwerping	contact met behandelende arts

3.4. Biologische testen voor het opsporen van CMV

Na de primaire infectie verspreidt het virus zich via polynucleaire cellen en monocyt en blijft het levenslang aanwezig, vooral in de endotheelcellen, in de beenmerg progenitor cellen en in circulerende monocyt en. In bepaalde omstandigheden is een serologisch onderzoek op CMV noodzakelijk, zoals in het geval van een stamcel- of spermadonatie. De gebruikte tests sporen anti-CMV IgG en IgM op.

Dankzij het opsporen van anti-CMV IgG kunnen donoren worden geïdentificeerd die drager zijn van het CMV-virus, wat het geval is voor 50 % van de bevolking in landen met een hoog sociaaleconomisch niveau zoals België. Het opsporen van anti-CMV-IgG levert nauwelijks interpretatieproblemen op, met uitzondering van twijfelachtige resultaten, d.w.z. uitslagen in de grijze zone van de test. Er kan een 2de IgG test volgens een andere analytische methode worden uitgevoerd, maar als er nog twijfel blijft bestaan, moet de donor als CMV-positief worden beschouwd.

IgM-tests zijn minder specifiek en zonder een passende klinische context stelt de interpretatie ervan vaak problemen. De aanwezigheid van anti-CMV IgM is immers niet noodzakelijkerwijze verbonden aan een recente infectie.

Positieve resultaten worden ook bekomen ten gevolge van kruisreacties met andere herpesvirussen zoals het Epstein-Barr virus, of wegens een andere infectie die een niet-specifieke polyklonale stimulatie van het immuunsysteem veroorzaakt. Bovendien kunnen specifieke IgM antilichamen dankzij steeds gevoeligere technieken ook lang na het begin van de primaire infectie worden opgespoord (FDA, 2007 ; Kotton et al., 2013).

In het geval van twijfel lijkt confirmatie met moleculaire technieken gerechtvaardigd, aangezien de klinische laboratoria ervaring hebben met moleculaire bepalingen op bloed/plasma stalen maar weliswaar niet in de context van de diagnostiek van een acute infectie. Deze gegevens impliceren dat overleg met een bevoegd klinisch bioloog noodzakelijk is, indien men kiest voor een moleculaire bepaling.

Tabel 8. Samenvattende tabel i.v.m. de interpretatie van de resultaten van biologische testen voor het opsporen van antilichamen tegen CMV

Anti-CMV IgG	Anti-CMV IgM	Interpretatie	Gevolg voor donatie	Verder beleid
positief	positief	acute infectie of vals positief IgM-resultaat	vrijgave mogelijk*	contact met behandelend arts
positief	negatief	doorgemaakte infectie	vrijgave mogelijk	geen actie
negatief	positief	acute infectie of vals positief IgM-resultaat	vrijgave mogelijk *	contact met behandelend arts
negatief	negatief	geen infectie	vrijgave mogelijk	geen actie

* afhankelijk van type donatie en status van de acceptor

3.5. Andere testen

Afhankelijk van de reisanamnese en de specifieke klinische situatie waarin de donor van MLM zich heeft bevonden of actueel bevindt, alsook van de actuele epidemiologische situatie en van de aard van het te doneren MLM, kan er beslist worden om over te gaan tot de uitvoering van andere optionele testen, zoals deze voor tropische infecties zoals malaria, Trypanosoma, West Nile virus, Zika virus enz. De nood aan deze of andere bepalingen dient op individuele basis bekeken te worden. We verwijzen hierbij ook naar andere adviezen van de HGR die specifiek handelen over een welbepaalde infectie (HGR 8751, 2015 ; HGR 9340, 2016).

V. REFERENTIES

- Baleriola C, Johal H, Robertson P, Jacka B, Whybin R, Taylor P, et al. Infectious disease screening of blood specimens collected post-mortem provides comparable results to pre-mortem specimens. *Cell Tissue Bank* 2012;13(2):251-8.
- Belgisch Koninkrijk. Koninklijk besluit van 28 september 2009 tot vaststelling van de kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, wegnemen, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijk lichaamsmateriaal, waaraan de banken voor menselijk lichaamsmateriaal, de intermediaire structuren voor menselijk lichaamsmateriaal en de productie-instellingen moeten voldoen. BS van 23 oktober 2009, blz. 69409.
- Belgisch Koninkrijk. Koninklijk besluit van 22 augustus 2002. Wet betreffende de rechten van de patiënt. BS van 26 september 2002, blz. 43719.
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated CDC Recommendations; 2014. Internet : <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/hivtestingalgorithmrecommendation-final.pdf>
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006/Hepatitis B; 2006
- Costa EA, Magri MC, Caterino-de-Araujo A. The best algorithm to confirm the diagnosis of HTLV-1 and HTLV-2 in at-risk individuals from Sao Paulo, Brazil. *J Virol Methods* 2011;173(2):280-6.
- Derouin F, Pelloux H; ESCMID Study Group on Clinical Parasitology. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Dec;14(12):1089-101.
- ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. Technical report : Risk assessment of HTLV-I/II transmission by tissue/cell transplantation. Part 1: Epidemiological review; 2012.
- ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC technical report : Risk assessment of HTLV-I/II transmission by tissue/cell transplantation Part 2: Risks by tissue type, Impact of processing and effectiveness of prevention measures; 2012.
- Europese commissie – EC - RICHTLIJN 2012/39/EU VAN DE COMMISSIE van 26 november 2012 tot wijziging van Richtlijn 2006/17/EG wat betreft bepaalde technische voorschriften voor het testen van menselijke weefsels en cellen
- FDA – US Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/PS); 2007.
- Fishman JA, Paolo MA; Greenwald AG. Transmission of Infection With Human Allografts: Essential Considerations in Donor Screening. *Clin Infect Dis.* 2012;55(55):720-27.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Verkorten van uitstelperiodes voor bloeddonatie na pathoogreductie tegen het West-Nijl- en Chikungunyavirus op bloedplaatjesconcentraten. Brussel: HGR;2015. Advies nr 8751.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Antwoorden op de vragen van de Risk Management Group i.v.m. de huidige zika-epidemie en aanbevelingen voor de verschillende reizigersgroepen die naar gebieden reizen waar een zika-epidemie woedt. Stand van zaken op 25 april 2016. Brussel: HGR;2016. Advies nr 9340.
- IUSTI - International Union against Sexually Transmitted Infections IUSTI 2014 European guideline on the management of syphilis. Internet: <http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2014/2014SyphilisguidelineEuropean.pdf>
- Kitchen AD, Newham JA, Gillan HL. Effective serological and molecular screening of deceased tissue donors. *Cell Tissue Bank* 2013;14(4):633-44.
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;96(4):333-60.

- Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Piccinini V, et al. Human T-lymphotropic virus and transfusion safety: does one size fit all? *Transfusion* 2016;56(1):249-60.
- Morshed MG. Current trend on syphilis diagnosis: issues and challenges. *Adv Exp Med Biol* 2014;808:51-64.
- Neocleous C, Adramerina A, Spanou C, Spyrou G, Mitsios A, Dragoumi M, et al. How accurate are diagnostic tools for Epstein-Barr virus (EBV) to establish causal association of an uncommon clinical condition with EBV? *Acta Virol* 2013;57(3):283-91.
- Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015 Jun 5;64(RR-03):1-137.

VI. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experts is beschikbaar op de website van de HGR: [samenstelling en werking](#).

Al de experts hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR ([belangenconflicten](#)).

De volgende experts hebben hun medewerking en goedkeuring verleend bij het opstellen van het advies. Het voorzitterschap werd waargenomen door **Hilde BEELE** en het wetenschappelijk secretariaat door Muriel Baltès.

BEELE Hilde	Geneeskunde, dermatologie	UZ Gent
DELFORGE Marie-Luce	Microbiologie, virologie	ULB Erasme
ECTORS Nadine	Geneeskunde, pathologische anatomie	KUL
GOOSSENS Dominique	Geneeskunde, biologie	Croix-Rouge
HANSSENS Geert	Geneeskunde	onafhankelijk
JANSSENS Hilde	Ziekenhuishygiëne, medische microbiologie	UZA
KLYKENS Johan	Ingenieur biochemie, QA/QC	UZ Leuven
LAGROU Katrien	Klinisch biologie, microbiologie, virologie	U.Z. Leuven / K.U.L. - GASTHUISBERG
LIBOIS Agnès	Besmettelijke ziekte	CHU St Pierre
MATTHYS Conny	Geneeskunde, navelstrengbloed banking	UZ Gent
MUYLLE Ludo	Bloed, weefsels, cellen	UA
PADALCO Elizaveta	Klinisch biologie, virologie	UZ Gent
PIRNAY Jean-Paul	Medische wetenschappen	MHKA
SOKAL Etienne	Geneeskunde, maag-darmchirurgie	UCL
VANDERKELEN Alain	Geneeskunde, algemene chirurgie	HMRA
VERBEKEN Gilbert	Biologie, QA/QC/RA	MHKA

De permanente werkgroep "Cellen, Weefsels en organen van menselijke en dierlijke oorsprong" heeft het advies goedgekeurd. Het voorzitterschap van de permanente werkgroep werd waargenomen door **Hilde BEELE** en het wetenschappelijk secretariaat door Muriel BALTÈS.

BAUDOUX Etienne	Geneeskunde, celtherapie	ULg
DEVREKER Fabienne	Geneeskunde, Voortplantingsgeneeskunde	ULB Erasme
DELFORGE Alain	Geneeskunde, celtherapie	ULB
GARRAUX Gaëtan	Neurologie	CHU Luik
GUNS Johan	Medisch-sociale wetenschappen	UZ Brussel
JASHARI Ramadan	Hartchirurgie, bewaring van cardiovasculair weefsel	Cliniques St Jean
VAN RIET Ivan	Geneeskunde, celtherapie	UZ Brussel
VANSTEENBRUGGE Anne	Voortplantingsgeneeskunde, embryologie	CHR Namen

De volgende administraties/ministeriële kabinetten werden gehoord:

BENNEU Claire	<i>Non-clinical assessor</i>	AFMPS
---------------	------------------------------	-------

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 40 leden van de pool van benoemde experts). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.

www.hgr-css.be



Deze publicatie mag niet worden verkocht.



federale overheidsdienst

**VOLKSGEZONDHEID,
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN
EN LEEFMILIEU**