

## PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8339

### Virusinactivatie van vers bevroren plasma

4 juli 2007

#### 1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Op 5 juni 2007 ontving de HGR een adviesaanvraag van de Administrateur generaal van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (cf. referentie a) betreffende de virusinactivatie van vers bevroren plasma.

Deze aanvraag werd besproken tijdens de vergadering van de werkgroep "Bloed en bloedderivaten" die gehouden werd op 14 juni 2007.

Het voorlopige advies van de leden van de werkgroep "Bloed en bloedderivaten" werd op 25 juni 2007 goedgekeurd en vervolgens door het College van de HGR op 4 juli 2007 gevalideerd.

#### Opdracht

Evaluatie van de veiligheid en de doeltreffendheid van plasma dat door gevalideerde methodes voor de reductie van pathogenen behandeld werd, in het bijzonder voor wat betreft het voordeel de virusinactivatie te beperken tot vers bevroren plasma afkomstig van individuele donaties.

#### 2. CONCLUSIE

Op basis van de recente evaluatie van de wetenschappelijke kennis en van de beschikbare literatuur stelt de HGR vast dat er voldoende gegevens voorhanden zijn om te concluderen dat gevalideerde methodes voor de reductie van pathogenen in plasma veilige en doeltreffende technieken zijn die algemeen gezien pathogenen zoals virussen, bacteriën en protozoa inactiveren maar ondoeltreffend zijn tegen prionen.

Voorzichtigheidshalve, in het bijzonder voor wat prionen betreft, hernieuwt de HGR zijn advies dat vers plasma, bereid en virus-geïnactiveerd op basis van een individuele donatie, een grotere veiligheid biedt dan vers plasma bereid uit een pool van meerdere donaties.

De HGR blijft van oordeel dat een methode van virusinactivatie van plasma nodig is. Haar voordelen moeten globaal worden ingeschat rekening houdend met de hoge kosten verbonden aan de systematische toepassing van een virusinactivatiemethode (bv. ten opzichte van het bestaan van een goed georganiseerde opsporing die reeds zeer duur zou kunnen zijn).

De methoden blijken veilig te zijn op toxicologisch vlak en bieden een aanvaardbare kwaliteit van de stollingsfactoren. Nochtans beveelt de HGR aan op continue wijze studies uit te voeren om toezicht te houden op de langetermijneffecten van de transfusie van behandeld plasma, in het bijzonder plasma bereid met toevoeging van een verbinding die eventuele toxische effecten kan hebben.

Er wordt aanbevolen gegevens te bekomen betreffende het gebruik van aldus behandeld plasma bij de zwangere vrouw.

### 3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Naar aanleiding van het opstellen van een zeer gecontroleerd donatieproces en van het invoeren van methodes voor de actieve opsporing van pathogenen kon een drastische vermindering van de incidentie van ziekteoverdracht door de transfusie worden waargenomen. Het restrisico van opgespoorde pathogenen is duidelijk lager dan de huidige risico's die niet aan een infectieus agens worden toegeschreven. Niettegenstaande deze vaststelling is het omwille van het steeds toenemend aantal opkomende pathogenen die door bloed kunnen worden overgedragen (bv. West-Nile virus, SARS, Chikungunya, vCJD, ...) niet mogelijk snel nieuwe gevalideerde opsporingstests te ontwikkelen en toe te passen. Bovendien bezitten sommige overdraagbare agentia, zoals de prionen die ziekten van Creutzfeldt-Jakob veroorzaken, een incubatieperiode van meerdere jaren tijdens welke de asymptomatische drager bloed mag geven en de infectie kan verspreiden.

Daarom werden talrijke methodes voor de reductie van pathogenen ontwikkeld en worden ze nog verbeterd, in het bijzonder met betrekking tot de inactivatie van thans gekende of nog ongekende infectieuze agentia in vers bevroren plasma. De uiteindelijke bedoeling van al deze methodes voor de reductie van pathogenen is de overdracht van pathogenen door bloedtransfusie tot een minimum te herleiden zonder de therapeutische doeltreffendheid van de cellulaire en eiwitachtige bloedbestanddelen significant te verlagen.

Onder de hedendaagse methodes voor de reductie van pathogenen die voor vers bevroren plasma gevalideerd werden, berusten meerdere op de toevoeging van een verbinding die een grote affiniteit vertoont voor nucleïne-zuren en die op die wijze de reduplicatie van alle getroffen pathogenen belet. De technische verbeteringen van de laatste jaren beoogden dan de doeltreffende verwijdering van de verbinding uit het behandeld plasma om eventuele toxische effecten te voorkomen. De aard van de verbindingen moet ook de vorming van nieuwe antigenen die aanleiding kunnen geven tot de productie van antilichamen vermijden.

In tegenstelling tot quarantaine plasma dat geen actieve aanpak van reductie van pathogenen toepast, bleken de gevalideerde methodes voor vers bevroren plasma (bv. behandeling met solvent-detergent (SD), methyleenblauw (MB), psoralenen, ...) doeltreffend te zijn om de virale en bacteriële besmetting aanzienlijk te beperken. Al deze methodes blijken veilig te zijn op toxicologisch vlak en bieden een aanvaardbare kwaliteit van de bloedstollingsfactoren. In 2002 had de HGR echter aanbevolen de voorkeur te geven aan vers virusgeïnactiveerd plasma verkregen van individuele donaties (HGR 7662). De HGR was *“van oordeel dat een methode voor plasma-inactivering nodig is en dat de MB-techniek, toegepast op individuele eenheden, de voorkeur verdient ten opzichte van de SD-methode (Pool)”*. De HGR legde er de nadruk op dat *“het nadeel van deze methode is het feit dat gewerkt wordt met grote plasma pools met mogelijk risico van overdracht van niet-geïnactiveerde infectieuze agentia”*. De HGR wees er ook op dat *“het mogelijke risico van overdracht van vCJD groter blijft bij gebruik van pools dan bij gebruik van individuele eenheden plasma”*.

Deze aanbeveling werd bevestigd bij de risico-evaluatie van de overdracht van het agens van de variante van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (vCJD) door transfusie van plasmaderivaten (HGR 8048/2). In 2007, werd het advies van de HGR bevestigd in het licht van recente gegevens en naar aanleiding van de gehouden deskundigenconferentie (HGR 8157): *“In verband met het risico van overdracht van vCJD biedt plasma voorbereid op basis van een individuele donatie in principe een grotere veiligheid dan plasma afkomstig van pooling van meerdere donaties. Om die reden zal de gewoonlijke bevoorrading van het ziekenhuis bestaan uit plasma van individuele donaties”*.

Op basis van de recente evaluatie van de wetenschappelijke kennis en van de beschikbare literatuur (HGR 7662, HGR 8048/2, HGR 8157) stelt de HGR vast dat er voldoende gegevens voorhanden zijn om te concluderen dat gevalideerde methodes voor de reductie van pathogenen in plasma veilige en doeltreffende technieken zijn die algemeen gezien pathogenen zoals virussen, bacteriën en protozoa inactiveren maar ondoeltreffend zijn tegen prionen.

Voorzichtigheidshalve, in het bijzonder voor wat prionen betreft, hernieuwt de HGR zijn advies dat vers plasma, bereid en virus-geïnactiveerd op basis van een individuele donatie, een grotere veiligheid biedt dan vers plasma bereid uit een pool van meerdere donaties.

Het voordeel van het onderliggende mechanisme van methodes die een verbinding toevoegen om nucleïnezuren te inactiveren, is dat het waarschijnlijk werkzaam is tegen meerdere opkomende pathogenen.

De HGR blijft van oordeel dat een methode van virusinactivatie van plasma nodig is. Al deze beschouwingen moeten globaal worden ingeschat rekening houdend met de hoge kosten verbonden aan de systematische toepassing van een virusinactivatiemethode (bv. ten opzichte van het bestaan van een goed georganiseerde opsporing die reeds zeer duur zou kunnen zijn).

#### 4. REFERENTIES

a) Brief van dhr. X. De Cuyper, Administrateur generaal van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (met ref. XD/TR/WB/07040) van 05/06/07, gericht tot dhr. G. De Backer, Voorzitter van de HGR.

#### 5. BIJLAGEN

Nihil.

#### 6. AANBEVELINGEN VOOR ONDERZOEK

De methoden blijken veilig te zijn op toxicologisch vlak en bieden een aanvaardbare kwaliteit van de stollingsfactoren. Nochtans beveelt de HGR aan op continue wijze studies uit te voeren om toezicht te houden op de langetermijneffecten van de transfusie van behandeld plasma, in het bijzonder plasma bereid met toevoeging van een verbinding die eventuele toxische effecten kan hebben.

Er wordt aanbevolen gegevens te bekomen betreffende het gebruik van aldus behandeld plasma bij de zwangere vrouw.

#### 7. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de leden en de deskundigen van de HGR worden met een asterisk \* aangeduid.

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies:

BAELE Philippe	(anesthesiologie - UCL);
BONTEZ Walter	(bloed, weefsels en cellen - FAGG);
DE BACKER Daniel	(intensieve zorgen- ULB);
DE PAEP Rudi	(intensieve zorgen - UZA);

FERRANT Augustinus	(klinische hematologie - UCL);
LATINNE Dominique *	(hematologische biologie - UCL);
MATHYS Esther	(bloed en bloedderivaten, virologie - WIV);
MUYLLE Ludo*	(bloed, weefsels en cellen – FAGG, UA);
PEERLINCK Kathelijne	(inwendige geneeskunde, hematologie - KUL);
SCHOTS Rik	(hematologie - VUB);
THOMAS Isabelle	(TSE, virologie - WIV);
TOUNGOUZ Michel	(immunologie, hematologie, transfusie - ULB);
VANDEKERCKHOVE Bart	(klinische biologie, celtherapie - UGent).

Het voorzitterschap werd verzekerd door dhr. TOUNGOUZ Michel en het wetenschappelijk secretariaat door HÜBNER Roland.