

**PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8201****Overdrachtsrisico van het Chikungunya-virus in de Belgische bevolking door  
bloedtransfusie of transplantatie**

13 september 2007

**1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING**

Chikungunya is een virale ziekte die te wijten is aan een Alfavirus van de familie van de Togaviridae. Deze ziekte duikt sporadisch in Afrika, India en Zuidoost Azië op. In de getroffen regio's gebeurt de virale overdracht door muggen, voornamelijk behorend tot het genus *Aedes* (*A. aegypti* en *A. albopictus*), die gekend zijn om de virussen van de gele koorts of van de Dengue-koorts over te dragen. Bij het uitbreken vertoont deze aandoening dezelfde symptomen als Dengue: koorts, hoofdpijn, vermoeidheid, spierpijn. Een verschil hiermee is de aanwezigheid van pijnlijkere arthralgieën (vooral ter hoogte van polsen en enkels). Het uitvoeren van een serologisch onderzoek is het enige middel om het onderscheid tussen beide aandoeningen te kunnen maken hoewel men weet dat kruisreacties tussen deze virussen kunnen bestaan.

Aangezien een belangrijke epidemie in talrijke eilanden van het Zuidwesten van de Indische Oceaan en in India heerst sinds 2005, kan Chikungunya niet meer als een zeldzame aandoening worden beschouwd (INVS, 2006; Yergolkar et al., 2006). De geografische verspreiding en het aantal getroffen mensen zijn inderdaad aanzienlijk: 266.000 gevallen werden in La Réunion in 2005 en 2006 geregistreerd en meer dan 1.400.000 verdachte gevallen werden in India in de loop van het jaar 2006 vermeld. In Sri Lanka zouden meer dan 200.000 gevallen tijdens hetzelfde jaar waargenomen zijn. In Zuidoost Azië waar er geen epidemie meer was gedurende meerdere jaren, hebben Maleisië en Indonesië infecties in de loop van 2007 opnieuw zien verschijnen. Pakistan, de Malediven en Gabon werden ook getroffen. De virusstam die momenteel in de kustgebieden rond de Indische Oceaan in omloop is, is zeer virulent en heeft honderden gevallen van ernstige vormen bij de immuungedepriëerde patiënten veroorzaakt zoals meningo-encefalitis en hepatitis. Meer dan 200 officiële overlijdens werden met de epidemie in La Réunion geassocieerd. Anderzijds blijven de patiënten die toch herstellen in een verzwakte toestand gedurende lange perioden. Er bestaan ook recidiverende en soms invaliderende vormen van de ziekte (INVS, 2007).

In het voorjaar van 2006 is het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC, 2006) de lidstaten van de Europese Unie beginnen informeren over het mogelijke risico van ziekte-overdracht vanaf geïnfecteerde patiënten die terugkeren van gebieden rond de Indische Oceaan. De persistentie van het Chikungunya-virus in het bloed van de geïnfecteerde persoon gedurende 3 tot 12 dagen en het belangrijk aantal gevallen die regelmatig terugkomen van endemische toeristische plaatsen vereisen het doorvoeren van aangepaste maatregelen om een veilige en permanente bevoorrading aan bloedbestanddelen of -derivaten en aan weefsel- of orgaantransplantaten te waarborgen. Eurostat heeft geschat dat in 2004 meer dan 1,4 miljoen personen gereisd hadden tussen Madagaskar, Mauritius, Mayotte, La Réunion, de Seychellen en Europa.

De risico's werden bestudeerd door de « Chikungunya » werkgroep. Het voorlopige advies van de leden van deze werkgroep werd op 10 september 2007 goedgekeurd en vervolgens door het College van de HGR op 13 september 2007 gevalideerd.

### Opdracht

1. De toestand in België analyseren en ook evalueren in hoever het medisch korps de ziekte kent;
2. Het overdrachtsrisico van het Chikungunya-virus in de Belgische bevolking door bloedtransfusie of transplantatie evalueren rekening houdend met de recente vooruitgang wat betreft pathogeenreductie en met de doeltreffendheid van de toegepaste criteria voor uitsluiting van de bloed- of orgaandonoren.

## **2. CONCLUSIES**

Opdracht 1. De Hoge Gezondheidsraad stelt vast dat in de centra voor reisgeneeskunde de Chikungunya ziekte goed gekend is en degelijk wordt opgevolgd. Hij beveelt aan geüpdatete informatie aan het medisch korps te verstrekken om de opsporing van ingevoerde gevallen te bevorderen.

De HGR schaart zich achter het entomologische toezichtsprogramma dat thans in België wordt georganiseerd. Het mogelijk verschijnen van permanente haarden van vectormuggen kan inderdaad niet worden uitgesloten wegens de toenemende opwarming van het klimaat.

Opdracht 2. De HGR is van oordeel dat de overdracht door bloed van Chikungunya slechts een miniem risico vormt, voornamelijk sinds het doorvoeren van een algemene uitsluitingsmaatregel gedurende 28 dagen van de kandidaat donoren na een verblijf buiten Europa.

De virusinactivatie kan een bijkomende veiligheid bieden om het overdrachtsrisico van het Chikungunya-virus verder te verlagen aangezien het niet volledig kan worden uitgesloten dat het virus in onze regio's wordt opgelopen.

In verband met de orgaan-, cel of weefseldonoren dient dezelfde uitsluitingsperiode als voorzien voor de transfusie te worden toegepast. Voor weefsels die een gevalideerde methode van virusinactivatie ondergaan, is de HGR van oordeel dat er zeer waarschijnlijk geen overdrachtsrisico van het Chikungunya-virus bestaat.

## **3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE**

### *a) De toestand in België*

De evaluatie van het mogelijke overdrachtsrisico vereist eerst een kwantificering van de ingevoerde Chikungunya-gevallen in vergelijking met het aantal toeristen die terugkeren van getroffen regio's. Het Chikungunya-virus blijft inderdaad aanwezig in het bloed van de geïnfecteerde persoon gedurende 3 tot 12 dagen; het veroorzaakt een viremie waarvan de virale concentratie  $10^9$  viruspartikels/ml serum kan bereiken. Wegens deze viremische fase is een overdracht via bloedtransfusie of transplantatie mogelijk.

In Frankrijk werden bijvoorbeeld 898 ingevoerde gevallen geïdentificeerd (INVS, 2007b). In het Verenigd Koninkrijk werden ongeveer 133 gevallen geregistreerd (HPA, 2007). De transmissieweg van het virus aan sommige patiënten die niet recent op reis zijn geweest, is momenteel niet gekend.

Chikungunya behoort tot de overdraagbare ziekten van het type virale hemorrhagische koorts. Op wettelijk vlak maken deze hemorrhagische koorts het voorwerp uit van een verplicht toezicht en controle op Europees niveau (Beslissing Nr. 2119/98/EG).

Afhankelijk van de wettelijke beschikkingen van de lidstaten moet elk geval van ziekte met virale hemorrhagische koorts worden aangegeven ofwel moeten slechts de concrete gevallen worden gemeld waarin de klinische symptomatologie met een hemorrhagische vorm overeenstemt.

In België moet, overeenkomstig artikel 1 van het koninklijk besluit van 1 maart 1971 betreffende de profylaxe tegen overdraagbare ziekten, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 18 november 1976, aangifte worden gedaan van alle « *al dan niet hemorrhagische koortstoestanden* » veroorzaakt door Arbo- en Togavirussen. Het Chikungunya-virus behoort tot de familie van de Togaviridae; alle ziektegevallen die zich op het Belgisch grondgebied voordoen, dienen bijgevolg geïnventariseerd en aangegeven te worden. De behandelende geneesheer is ertoe gehouden elke klinische diagnose van virale hemorrhagische koorts aan te geven. Daarenboven geven de medische analyselaboratoria elke aanwezigheid van virus aan, onafhankelijk van de klinische symptomen.

Op dit ogenblik zijn ongeveer dertig gevallen in België gekend. Alle patiënten verbleven in de getroffen regio's. De HGR stelt vast dat in de centra voor reisgeneeskunde Chikungunya goed gekend is en degelijk wordt opgevolgd. De HGR onderstreept echter het feit dat deze gevallen waarschijnlijk niet representatief zijn. Een verdacht geval wordt gedefinieerd als een zieke die van een risicoregio komt en een plotse koorts vertoont van meer dan 38,5 °C met invaliderende arthralgieën. Het medisch korps in het algemeen is echter niet altijd op de hoogte van de omvang van het probleem (opduiken van het virus in regio's die niet als risicoregio's zijn gekend) en opteert bijgevolg niet voor het stellen van een differentiële diagnose. Daarom beveelt de HGR aan geüpdatete informatie aan het medisch korps te verstrekken om de opsporing van ingevoerde gevallen te bevorderen.

De vermindering van het overdrachtsrisico vereist anderzijds een preventie van het risico door de invoer van vectormuggen in Europa naar aanleiding van de toename van het handelsverkeer. In deze context dient een andere niet verwaarloosbare factor in acht te worden genomen, met name de klimaatopwarming waardoor bepaalde species geleidelijk naar het Noorden trekken. Haarden van *Aedes albopictus* zijn bijvoorbeeld aanwezig in Frankrijk (tussen Menton en Nice en rond Bastia op Corsica), Spanje, Nederland, Albanië, Griekenland, op Cyprus alsook in een groot gedeelte van het Noorden en het Centrum van Italië. Deze mug werd ook in bepaalde stortplaatsen voor autobanden over het ganse Franse grondgebied teruggevonden (INVS, 2007). In deze zones waar de vectormug zich gevestigd heeft, kan een persoon die in het buitenland werd besmet als vertrekpunt dienen voor het verschijnen van een infectiehaard.

In België is de inventaris van de op het grondgebied aanwezige of verschenen species onvolledig. De laatste volledige inventarisatie van muggen dateert van de eerste helft van verleden eeuw. Op dit ogenblik heeft ons land een onderzoeksproject gestart, getiteld "*MoDiRisk*" (*Mosquitoes vectors of Disease: spatial biodiversity, drivers of change and Risk*) dat tot doel heeft de aanwezige muggen op ongeveer duizend vangplaatsen over gans het land uitgebreid te inventariseren. De HGR herinnert eraan dat een eerste haard van *Aedes albopictus* in de buurt van Antwerpen in 2000 gevonden werd (Schaffner et al., 2004). Larven van deze muggen werden uit de Verenigde Staten ingevoerd samen met een lading autobanden. Het mogelijke verschijnen van permanente haarden van vectormuggen kan niet worden uitgesloten wegens de toenemende klimaatopwarming. In deze context wijst de HGR erop dat het verschijnen van het West Nile virus in de Verenigde Staten in 1999 gevolgd door een snelle uitbreiding tot het hele continent aantoont dat arbovirussen waartoe het Chikungunya-virus ook behoort, een risico kunnen worden in landen met een gematigd klimaat.

De HGR steunt bijgevolg dit initiatief inzake entomologisch toezicht en, in het bijzonder, het grondige toezicht op de opslagplaatsen van autobanden. De resultaten van dit toezicht zullen toelaten de inspanningen op een vroegtijdige identificatie van plaatselijke overdrachten te concentreren en doeltreffende maatregelen in te voeren voor de controle op de vector.

*b) Evaluatie van het overdrachtsrisico van het Chikungunya-virus in de Belgische bevolking door bloedtransfusie of transplantatie*

Tijdens de incubatieperiode die van 4 tot 7 dagen na de infecterende beet van de mug gaat, vermenigvuldigt het Chikungunya-virus zich in het menselijke organisme. Tijdens de laatste dagen van de incubatie kan het virus eventueel aanwezig zijn in het bloed vóór het optreden van de symptomen. Tijdens deze fase is er weinig kans dat het aan andere stekende muggen of aan andere mensen via bloedtransfusie of transplantatie wordt overgedragen.

Vervolgens repliceert het virus zich tijdens de viremische fase en de virale concentratie kan  $10^9$  viruspartikels/ml serum bereiken. Deze fase houdt 3 tot 12 dagen aan. Tijdens deze bloedfase kan het virus aan andere muggen worden overgedragen en een overdracht aan andere mensen door transfusie van bloedbestanddelen of door transplantatie is denkbaar. De verantwoordelijkheid van het transfusiebloed werd echter uitgesloten na toezicht op 3900 bloedbestanddelen die in La Réunion werden getransfundeerd (AFSSAPS, 2007). Gevallen van overdracht van moeder naar kind werden beschreven.

In België bestaan er verschillende maatregelen voor de preventie van een dergelijk transfusierisico.

1. Een combinatie van uitsluitingscriteria van bloeddonoren laat toe asymptomatische personen doeltreffend uit te sluiten:

a) De overdracht van het Chikungunya-virus vindt plaats via muggen waarvan de belangrijkste species verspreid zijn in tropische en subtropische landen. Deze landen bevinden zich voornamelijk in de zone waar malaria endemisch is. Aangezien malaria deel uitmaakt van de infectieziekten die bij elke bloeddonor moet worden uitgesloten, worden de kandidaat donoren die aankomen uit een land waar malaria endemisch is, uitgesloten van de donatie gedurende 6 maanden (KB van 1 februari 2005; Bijlage, 2., a) Infecties);

b) Een informatie nota waarin de bloedtransfusie-instellingen en -centra worden verzocht donoren die op de eilanden van het Zuidwesten van de Indische Oceaan verbleven gedurende 21 dagen uit te sluiten, werd rondgestuurd (zie bijlage 1);

c) De HGR heeft onlangs een advies uitgebracht met het oog op het uitsluiten gedurende 28 dagen van elke kandidaat donor die buiten Europa verbleef (HGR nr. 8307). Gezien de viremische fase van de Chikungunya ziekte deze tijdelijke uitsluitingsperiode niet overschrijdt, kan deze eenvoudige voorzorgsmaatregel de overdracht door transfusie van bloedbestanddelen op een doeltreffende manier voorkomen.

De HGR stelt vast dat het naleven van de algemene uitsluitingsregel de doeltreffendheid van de preventie van het transfusierisico waarborgt voor wat betreft de kandidaat donoren die aankomen uit landen die in het advies HGR nr. 8307 worden vermeld. Bijgevolg is de HGR van oordeel dat het niet aangewezen is een systematische opsporing van het virus bij elke verdachte donatie aan te bevelen.

2. De invoering van algemene methodes voor pathogeenreductie laat toe de aanwezigheid van talrijke virussen in de bloedbestanddelen te verlagen (HGR nr. 8339). De doeltreffendheid van deze methodes voor virusinactivatie hangt echter af van de oorspronkelijke concentratie in het te behandelen bestanddeel en van de minimale concentratie die als infecterend wordt beschouwd.

De HGR beveelt aan rekening te houden met de volgende kenmerken bij de validatie van de methodes voor pathogeenreductie voor het Chikungunya-virus:

- a) Het Chikungunya-virus behoort tot de familie van de Togaviridae van het type Alfavirus die virussen met envelop zijn, waarvan de envelop twee glycoproteïnen bevat;
- b) De virale concentratie bij de Chikungunya infectie is bij het hoogtepunt van de viremie zeer hoog, in de orde van  $10^9$  viruspartikels/ml serum;
- c) Het Chikungunya-virus klit sterk samen met bloedplaatjes (Larke & Wheelock, 1970).

De HGR herinnert eraan dat meerdere methodes voor pathogeenreductie reeds gevalideerd werden voor verschillende leden van de familie van de Togaviridae, met name het Semliki Forest virus en het Sindbis-virus. Hoewel er nog geen definitieve validatie voor het Chikungunya-virus tot nu toe gepubliceerd is, werd een eerste haalbaarheidsstudie voorgelegd (Sawyer & Dupuis, 2006).

Er dient te worden opgemerkt dat sommige patiënten onder de in het Verenigd Koninkrijk genoteerde gevallen (HPA, 2007) niet recent op reis waren geweest. Een mogelijks plaatselijke opgedane infectie kan bijgevolg niet worden uitgesloten. De virusinactivatie kan een bijkomende veiligheid bieden om het overdrachtsrisico van het Chikungunya-virus dat eventueel in onze regio's wordt opgedaan, te verlagen. Gezien dit virus sterk samen met bloedplaatjes klit, lijkt de virusinactivatie een voordelige preventiemaatregel om de aanwezigheid van het virus in dit bloedbestanddeel te verlagen. In België moet vers bevroren plasma virusgeïnactiveerd worden (KB van 1 februari 2005, Art. 10, I, 1°).

Gezien er geen lokale epidemieën zijn, is de HGR van oordeel dat de overdracht door bloedtransfusie van Chikungunya slechts een miniem risico betekent, voornamelijk sinds het doorvoeren van een algemene uitsluitingsmaatregel van 28 dagen van de kandidaat donoren na een verblijf buiten Europa. In het noordoosten van Italië werd heel onlangs en geval van inheemse overdracht geïdentificeerd (PROMED, 2007). Tot op heden werden meer dan 150 symptomatische patiënten geteld. De patiënt die de oorzaak is van de besmetting, is een reiziger die het virus waarschijnlijk in India opliep. Om deze reden raadt het ECDC aan om zijn specifieke aanbevelingen voor reizigers ook op deze regio toe te passen (ECDC, 2007). De HGR zelf had in zijn advies nr. 8307 aanbevolen dat indien noodzakelijk aan de algemene uitsluitingsmaatregel een specifieke regel wordt toegevoegd. Een informatie nota betreffende het noordoosten van Italië werd zopas verspreid (zie bijlage 3).

In verband met de orgaan-, cel- of weefseldonoren werd, zodra het advies van de HGR betreffende het uitsluiten van bloeddonoren na verblijf buiten Europa (HGR nr. 8307) werd uitgebracht, een informatie nota rondgestuurd waarin wordt gevraagd deze maatregel aan te passen met het oog op een toepassing op cellen en weefsels (zie bijlage 2).

De HGR beveelt aan in de mate van het mogelijke dezelfde uitsluitingsmaatregelen als voor de bloeddonatie op de verschillende orgaan-, cel- of weefseldonoren toe te passen. Met betrekking tot orgaandonatie is het dus belangrijk dat dit advies onder de transplantatiecoördinatoren zou worden verspreid.

Het is waarschijnlijk maar niet aangetoond dat de behandelingsprocedures van bepaalde weefsels zoals bot een inactiverend vermogen hebben op het Chikungunya-virus net als op andere virussen met envelop zoals HIV.

#### 4. REFERENTIES

- AFSSAPS. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Epidémie de Chikungunya à la Réunion et transfusion sanguine. Hémovigilance 2006;13:9-10.
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Consultation on Chikungunya risk assessment for Europe. Stockholm: ECDC; 2006.
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Outbreak of chikungunya fever in North-East Italy. ECDC 2007; 4 Sep. <<http://www.ecdc.eu.int>>. Accessed 5 September 2007.
- HGR. Hoge Gezondheidsraad. Advies omtrent het (tijdelijke) uitsluiten van bloedgevers na verblijf in het buitenland. Advies nr. 8307. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2007.
- HGR. Hoge Gezondheidsraad. Virusinactivatie van vers bevroren plasma. Advies nr. 8339. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2007.
- HPA. Health Protection Agency. Imported chikungunya virus in the United Kingdom, 2006. Health Protection Report 2007;1(15):13 April.
- INVS. Institut de Veille Sanitaire. Infection par le virus Chikungunya à l'île de la Réunion. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Numéro hors série, 31 janvier 2006. Paris: InVS; 2006.
- INVS. Institut de Veille Sanitaire. Surveillance active des formes émergentes hospitalières de chikungunya. La Réunion, avril 2005-mars 2006. Paris: InVS; 2007.
- INVS. Institut de Veille Sanitaire. Cas de chikungunya importés en Métropole durant l'épidémie à la Réunion. Bilan de la surveillance à partir des données de laboratoire. 1<sup>er</sup> avril 2005 - 31 janvier 2007. Paris: InVS; 2007b.
- Larke RP, Wheelock EF. Stabilization of chikungunya virus infectivity by human blood platelets. J. Infect. Dis. 1970; 122(6):523-31.
- PROMED. ProMED-mail. Chikungunya – Italy (Emilia Romagna): confirmed. ProMED-mail 2007; 2 Sep: 20070902.2889. <<http://www.promedmail.org>>. Accessed 2 September 2007.
- Sawyer L, Dupuis K. Inactivation of Chikungunya Virus in Plasma and Platelets Using Helinx™ Technology, as Utilized in the INTERCEPT Blood System™. Presented at the XXIX International Congress of the International Society of Blood Transfusion (ISBT); 2006 Sep 2-7; Cape Town, South Africa.
- Schaffner F, Van Bortel W, Coosemans M. First record of Aedes (Stegomyia) albopictus (Skuse, 1894) in Belgium. J. Am. Mosq. Control Assoc. 2004; 20:201-203.
- Yergolkar PN, Tandale BV, Arankalle VA, Sathe PS, Sudeep AB, Gandhe SS et al. Chikungunya outbreaks caused by African genotype, India. Emerg. Inf. Dis. 2006;12:1580-3.

#### 5. BIJLAGEN

1. Informatie nota "*Donorselectie en de Chikungunya epidemie*" van de Voorzitter van de Coördinatieceel "Organen, bloed, weefsels en cellen" van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu dd. 01/03/06 gericht aan de bloedinstellingen en -centra, de weefsel- en cellenbanken en de transplantatiecentra.

2. Informatie nota “*Uitsluiten van donoren na een verblijf in het buitenland*” van de Administrateur generaal van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten dd. 29/06/07 gericht aan de directeurs van de weefsel- en cellenbanken.

3. Informatie nota “*Chikungunya in Italië*” van de Administrateur generaal van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten dd. 04/09/07 gericht aan de directeurs van de bloedinstanties.

## 6. 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:

BAETEN Martine	(bloedtransfusie);
ERNOTTE Brigitte	(bloedtransfusie);
GILLET Philippe	(bloedtransfusie);
GOUBAU Patrick*	(virologie, reisgeneeskunde);
MUYLLE Ludo*	(bloed, weefsels en cellen - FAGG, UA);
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.