

PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8405
De afname van erythrocyten door middel van de aferesetechniek

4 juni 2008

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Op 14 februari 2008 heeft de HGR een adviesaanvraag van de Administrateur generaal van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten¹ ontvangen betreffende de afname van erythrocyten door middel van de aferesetechniek.

Op volgende vragen werd een antwoord gewenst:

1. Is afereze een aanvaardbare techniek om erythrocytenconcentraten te bekomen?
2. Mag men zonder onderscheid een afname uitvoeren van enkel erythrocyten of van erythrocyten in combinatie met andere bloedcomponenten, en zo ja, in welke verhouding?
3. Aan welke biologische parameters dient de donor te voldoen om geschikt verklaard te worden voor een erythrocytenafereze?
4. Wat is het maximale erythrocytenvolume (volume, hemoglobine) dat tijdens één enkele procedure mag afgenomen worden?
5. Wat is de minimale termijn tussen twee afnameprocedures?
6. Wat is de bewaartermijn van erythrocytenconcentraten die door middel van deze techniek bekomen werden?

In verband met antwoord 4, werd gevraagd rekening te houden met artikel 17, § 2 van de wet van 5 juli 1994 betreffende bloed en bloederivaten van menselijke oorsprong die onder andere het volgende preciseert: *“De afgenomen hoeveelheid bloed mag 500 ml. met een maximumwaarde van 13 % van het geraamde totale bloedvolume van de donors niet overtreffen. Dit totaal bloedvolume wordt geraamd aan de hand van lengte en gewicht van de donor. Tussen twee bloedafnemingen moeten minstens twee maanden verlopen en per jaar mogen niet meer dan 4 afnemingen worden verricht.”*

2. ADVIES

1. Afereze is een aanvaardbare techniek om erythrocytenconcentraten te bekomen.
2. Men mag een afname uitvoeren, ofwel van één enkel erythrocytenconcentraat (overeenkomstig met het volume erythrocyten aanwezig in een afname van 500 ml volledig bloed), ofwel van één enkel erythrocytenconcentraat in combinatie met een andere bloedcomponent, zoals bloedplaatjes of plasma, op voorwaarde dat het totale bruto volume van plasma, bloedplaatjes en één

¹ Brief van Dhr X. De Cuyper, Administrateur generaal van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (met ref. XD/TR/WB/08028/18874), dd. 12/02/08 gericht aan Dhr G. De Backer, Voorzitter van de HGR.

erythrocytenconcentraat niet meer bedraagt dan een volume van 500 ml (anticoagulans niet inbegrepen).

3. De biologische parameters waaraan een donor dient te voldoen om geschikt verklaard te worden voor een aferese van één erythrocytenconcentraat zijn dezelfde als deze die vereist zijn voor de afname van 500 ml volledig bloed. De biologische parameters waaraan een donor dient te voldoen om geschikt verklaard te worden voor een aferese van twee erythrocytenconcentraten zijn een minimaal hemoglobinegehalte van 14 g/dl, een lengte van 165 cm en een gewicht van 60 kg of meer. In geen geval mag de afname leiden tot een daling van het hemoglobinegehalte van de donor beneden 11 g/dl.

4. De afname – tijdens één afereseprocedure – van twee erythrocytenconcentraten met een gezamenlijk totaal volume rode bloedcellen (aan 100 %) van 310 ml of minder of van een totaal volume rode bloedcellen (aan 86 %) van 360 ml of minder is aanvaardbaar.

5. De termijn tussen een afereseprocedure, waarbij twee erythrocytenconcentraten werden afgenomen, en de volgende afereseprocedure voor de afname van één of twee erythrocytenconcentraten of de volgende afname van volledig bloed dient minimum vier maanden (en bij voorkeur 6 maanden) te bedragen. Per jaar mogen bij dezelfde donor hoogstens twee afereseprocedures voor de afname van telkens twee erythrocytenconcentraten uitgevoerd worden.

6. De bewaartermijn van erythrocytenconcentraten die door middel van deze techniek bekomen werden is dezelfde als deze van erythrocytenconcentraten bekomen uit eenheden volledig bloed en bewaard in dezelfde bewaarvloeistof.

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

1. *Is aferese een aanvaardbare techniek om erythrocytenconcentraten te bekomen?*

Twee uitgebreide studies, uitgevoerd in de VS tussen 2004 en 2006 (Popovsky, 2006; Wiltbank & Giordano, 2007), tonen de veiligheid aan van de aferese van twee eenheden erythrocytenconcentraten in vergelijking met de afname van volledig bloed, mits een aantal voorzorgsmaatregelen, zoals selectie van donors met een hoger minimum gewicht en een hoger hematokriet dan voor de donatie van volledig bloed, een lager afnamevolume, compensatie van het afgenomen volume erythrocytenconcentraat door toediening van een fysiologische NaCl oplossing, een verdubbeling van de periode tussen de donaties van erythrocyten of volledig bloed en de beperking van het aantal giften per jaar.

Andere punten die aandacht verdienen zijn de verzekering dat het extracorporeel bloedvolume tijdens de afname beperkt blijft en dat de maximum totale hoeveelheid af te nemen rode bloedcellen (aan 100 %) duidelijk vastgelegd wordt (Popovsky, 2006; Wiltbank & Giordano, 2007).

In de Europese Unie werden er in 2004 (laatste gegevens; COE, 2008) in 12 lidstaten 66.247 erythrocytenafeses uitgevoerd, of 0,34 % van het totale aantal afnamen.

2. *Mag men zonder onderscheid een afname uitvoeren van enkel erythrocyten of van erythrocyten in combinatie met andere bloedcomponenten, en zo ja, in welke verhouding?*

De afname van een volume plasma van 650 ml is in het kader van een plasmaferese toegelaten in België maar dit volume heeft geen betrekking op de gecombineerde afname van erythrocyten en plasma (Wet van 5 juli 1994). Voor de afname van bloed is een maximum volume van 500 ml voorzien. Voor een gecombineerde afname van erythrocyten en plasma of bloedplaatjes dient het totaal volume van 500 ml gerespecteerd te worden. Een gecombineerde afname van erythrocyten en plasma of bloedplaatjes betekent de afname van één erythrocytenconcentraat (overeenkomend met het volume erythrocyten dat in een afname van 500 ml volledig bloed aanwezig is) en plasma

of bloedplaatjesconcentraat tot een gecombineerd totaal volume van 500 ml (bewaarloei stof niet inbegrepen).

3. Aan welke biologische parameters dient de donor te voldoen om geschikt verklaard te worden voor een erythrocytenafereze?

Met betrekking tot de afname van twee erythrocytenconcentraten tijdens dezelfde aferezeprocedure verschillen de voorwaarden licht tussen de aanbevelingen van de gids van de Raad van Europa (COE, 2008b) en de regels toegepast in Duitsland, Frankrijk en Zwitserland (BÄK/PEI, 2007; EFS, 2008; STS CRS, 2008). Een hemoglobine gehalte van hoger of gelijk aan 14 g/dl voor de afname is een algemene vereiste en de gids van de Raad van Europa beveelt ook aan om geen hoeveelheid erythrocyten af te nemen die zou leiden tot een daling van het hemoglobinegehalte bij de donor beneden 11 g/dl. Verder is ofwel een geraamd totaal bloedvolume van 5 liter of meer vereist ofwel een minimum gewicht (65 - 70 kg) en een minimum lengte (165 cm).

De afname van 310 ml erythrocyten (aan 100 %) volstaat voor de bereiding van twee standaard erythrocytenconcentraten. Dit volume is lager dan het maximaal toegelaten volume in andere landen en laat toe om een lager geraamd totaal bloedvolume te hanteren. De biologische parameters waaraan een donor dient te voldoen om geschikt verklaard te worden voor een afereze van twee erythrocytenconcentraten zijn bijgevolg een minimaal hemoglobinegehalte van 14 g/dl, een minimum lengte van 165 cm en een gewicht van 60 kg of meer. In geen geval mag de afname leiden tot een daling van het hemoglobinegehalte van de donor beneden 11 g/dl.

Gebruik makend van verschillende formules om het totale bloedvolume te berekenen leidt de afname van 310 ml erythrocyten (aan 100 %) bij donors, die voldoen aan de hoger vermelde voorwaarden, niet tot een hemoglobinegehalte van minder dan 11 g/dl (Pearson et al., 1995; Shoemaker, 1989).

4. Wat is het maximale erythrocytenvolume (volume, hemoglobine) dat tijdens één enkele procedure mag afgenomen worden?

De wet laat niet toe om tijdens één enkele procedure meer dan 500 ml bloed af te nemen. Indien 500 ml bloed ook geïnterpreteerd wordt als 500 ml rode bloedcellen, is de afname van 500 ml rode bloedcellen overdreven en zou dit leiden tot een verlies van rode bloedcellen bij een donor met een geraamd bloedvolume van bijvoorbeeld 4,5 liter, van meer dan 26 % van de erythrocytenmassa en tot een daling van het hemoglobinegehalte van 14 g/dl naar 10,3 g/dl. Een afname van 310 ml erythrocyten (aan 100 %) of van 360 ml erythrocyten (aan 86 %) lijkt aanvaardbaar, is goed getolereerd en gedocumenteerd (Picker et al., 2007; Popovsky, 2002; Shi & Ness, 1999) en geeft twee concentraten die elk minstens 45 g hemoglobine bevatten. Bij de donor zou het hemoglobinegehalte dalen van 14 g/dl naar 11,7 g/dl.

5. Wat is de minimale termijn tussen twee afnameprocedures?

Een wachttijd van 6 maanden tussen twee aferezeprocedures van twee erythrocytenconcentraten komt overeen met de aanbeveling van de gids van de Raad van Europa (COE, 2008b). In België laat de wet de afname van vier eenheden volledig bloed per jaar toe en vereist dat tussen twee afnamen minstens twee maanden moeten verlopen. Dit komt overeen met een maximum van twee aferezeprocedures van telkens twee erythrocytenconcentraten per jaar of van één aferezeprocedure van twee erythrocytenconcentraten en – tijdens hetzelfde jaar – twee afnamen van volledig bloed of twee aferezeprocedures van telkens één erythrocytenconcentraat.

Rekening houdend met het feit dat in België tussen twee bloedafnamen tenminste twee maanden dienen te verlopen is het aangewezen om – gezien het grotere verlies aan erythrocyten – een periode van minimum 4 maanden (en bij voorkeur 6 maanden) te voorzien tussen een

afereseprocedure van twee erythrocytenconcentraten en de volgende afereseprocedure van één of twee erythrocytenconcentraten of de volgende afname van volledig bloed.

6. Wat is de bewaartermijn van erythrocytenconcentraten die door middel van deze techniek bekomen werden?

De Europese richtlijn DIR/2004/33/EG stelt in zijn Bijlage IV dat de maximale bewaartermijn voor erythrocytenconcentraten tussen 28 en 49 dagen ligt afhankelijk van de bij de bewerking toegepaste procédés.

Voor erythrocyten in een saline-adenine-glucose-mannitol (SAGM) oplossing wordt een bewaringstermijn van 42 dagen toegepast (HGR, 2007). De *in vivo* recuperatie na 24 u van erythrocyten, na 42 dagen bewaring, en de ATP en 2-3 DPG gehalten tonen geen significant verschil tussen erythrocyten bekomen door aferese en erythrocyten afkomstig van volledig bloed afnamen (Harrison, 2006; Picker et al., 2007). De overleving van gemerkte erythrocyten is ook gelijk voor erythrocyten afgenomen met de ene of de andere methode (Holme et al., 1998; Valeri et al., 2001). De bewaartermijn van erythrocytenconcentraten die door middel van deze techniek bekomen werden is dezelfde als deze van erythrocytenconcentraten bekomen uit eenheden volledig bloed en bewaard in dezelfde bewaarvloeistof.

4. REFERENTIES

- BÄK - Bundesärztekammer/Paul Ehrlich Institut. Recommandations « *Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)* ». Berlin: Bundesärztekammer; 2005 [met aanpassingen en toevoegingen 2007].
- COE - Council of Europe. The collection, testing and use of blood and blood products in Europe in 2004. Strasbourg: Council of Europe Publishing; 2008.
- COE - Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 14th edition. Strasbourg: Council of Europe Publishing; 2008b.
- EFS - Etablissement français du Sang. E-mail van de hoofdgeneesheer Bernard David. Saint-Denis: Etablissement français du Sang; 2008.
- Harrison JF. Automated red cell collection - quality and value. *Transfus Med* 2006;16:155-64.
- HGR - Hoge Gezondheidsraad. Goede Transfusiepraktijken in ziekenhuizen. Advies nr. 8167. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2007.
- Holme S, Elfath MD, Whitley P. Evaluation of *in vivo* and *in vitro* quality of apheresis-collected RBC stored for 42 days. *Vox Sang* 1998;75:212-7.
- Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn S, Barosi G, Ferrant A, et al. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. *Br J Haematol* 1995;89:748-56.
- Picker SM, Radojska SM, Gathof BS. *In vitro* quality of red blood cells (RBCs) collected by multicomponent apheresis compared to manually collected RBCs during 49 days of storage. *Transfusion* 2007;47:687-696.
- Popovsky MA. Multicomponent apheresis blood collection in the United States: current status and future directions. *Trans Apheresis Sci* 2002;27:115-121.
- Popovsky MA. Safety of 2-RBC donation: donor and recipient considerations. *Transfus Apher Sci* 2006;35:3-4.
- Shi PA, Ness PM. Two-unit red cell apheresis and its potential advantages over traditional whole-blood donation. *Transfusion* 1999;39:218-225.
- Shoemaker WC. Fluids and electrolytes in the acutely ill adult. In: Shoemaker WC, Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR, editors. *Textbook of Critical Care*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989. p. 1130-35.
- STS CRS. Service de transfusion sanguine, Croix-Rouge suisse. Prescriptions. Critères d'aptitude des donneurs: Modalités de prélèvement. PRE 322. Berne: Service de transfusion sanguine, Croix-Rouge suisse; 2008.

- Valeri CR, Pivacek LE, Cassidy GP, Ragno G. 24-hour 51Cr post-transfusion survival, 51Cr life span and haemolysis of red blood cells stored at 4 degrees C for 56 days in AS-3. Vox Sang 2001;80:48-50.
- Wiltbank TB, Giordano GF. The safety profile of automated collections: an analysis of more than 1 million collections. Transfusion 2007;47:1002-5.

5. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

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

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

DE BACKER Daniel	(intensieve zorgen - ULB);
DENEYS Véronique*	(transfusie - Service du Sang, Croix-Rouge de la Belgique);
DE PAEP Rudi*	(intensieve zorgen - UZA);
FERRANT Augustinus*	(klinische hematologie - UCL);
LAMBERMONT Micheline*	(transfusie - ULB);
LATINNE Dominique*	(hematologische biologie - UCL);
MATHYS Esther	(bloed en bloedderivaten, virologie - WIV);
MUYLLE Ludo*	(bloed, weefsels en cellen - FAGG, UA);
PEERLINCK Kathelijne	(bloedings- en vaatziekten - KUL);
THOMAS Isabelle*	(TSE, virologie - WIV);
TOUNGOUZ Michel*	(immunologie, hematologie, transfusie - ULB).

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