

PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD Nr. 8352

Anti-HBc-opsporing bij bloedafnemingen na de eerste bloeddonatie.

2 juli 2008

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Op 29 augustus 2007 heeft de HGR een adviesaanvraag van de administrateur-generaal van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten¹ ontvangen betreffende een onduidelijkheid in de wetgeving m.b.t. de anti-HBc²-opsporing bij bloedafnemingen na de eerste bloeddonatie.

Volgens de Belgische wetgeving, meer bepaald de wet van 5 juli 1994 betreffende bloed en bloeaderivaten van menselijke oorsprong, is het opsporen van anti-HBc-antilichamen een van de onderzoeken die bij een eerste bloedafneming bij een bloeddonor moet worden uitgevoerd. Artikel 16, § 2 van deze wet schrijft verder voor dat de anti-HBc-opsporing naar gelang van de anamnese bij elke bloedafneming na de eerste bloeddonatie moet worden overgedaan. Er wordt echter geen enkele precieze aanwijzing gegeven over de betekenis van de termen "naar gelang van de anamnese". De herhaling van de test kan immers uitgevoerd worden wanneer een donor daadwerkelijk met iemand die besmet is met het hepatitis B-virus, HBV, in contact is geweest of wanneer het risico bestaat dat hij met dit virus contact gehad heeft (endoscopie, tatoeage, piercing, ...).

Het HBV-virus vormt thans bij een bloedtransfusie het belangrijkste virale risico (Busch et al., 2005) en een weldoordachte herhaling van de anti-HBc-opsporing bij bloedafnemingen na de eerste bloeddonatie kan het besmettingsrisico terzake beperken. Er werden immers gevallen van seroconversie opgespoord, bijvoorbeeld bij mensen die een endoscopie ondergaan hebben maar die vijf jaar eerder geen enkele anti-HBc-activiteit vertoonden.

Moet men eisen dat de anti-HBc-test bij afnemingen na de eerste donatie uitgevoerd wordt in geval van mogelijk gevaar voor infectie of wanneer de donor daadwerkelijk met iemand die met het HBV-virus besmet is, in contact heeft gestaan?

2. ADVIES

De HGR is van mening dat de anti-HBc-test dient te worden toegepast bij alle donoren die tijdelijk werden uitgesloten omwille van het gevaar dat ze een via het bloed overdraagbare infectieuze ziekte opgelopen kunnen hebben. Dit om meer systematisch te beletten dat elke donator die een

¹ Briefwisseling van de heer X. De Cuyper, administrateur-generaal van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (onder ref. FAGG/LM/9365) dd. 24/08/07 aan de heer G. De Backer, voorzitter van de HGR.

² Afkortingen: AIDS = acquired immunodeficiency syndrome; DNA = desoxyribonucleic acid; HBV = hepatitis B virus; HBc = hepatitis B core; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; NAT = nucleic acid testing.

anti-HBc-seroconversie in afwezigheid van anti-HBs antilichamen vertoond heeft, terugkeert naar de donorenpool na zijn tijdelijke uitsluiting.

Aangezien de donoren niet altijd op de hoogte zijn van het bij een bepaalde ingreep gebruikte type endoscoop, beveelt de HGR eveneens aan dat de tijdelijke uitsluiting voor elk endoscopisch onderzoek, ongeacht het gebruikte instrument, geldt.

3. UITWERKING EN ARGUMENTERING

Om het overdrachtsrisico van pathogene agentia door bloedtransfusie tot een minimum te beperken, voert de wet van 5 juli 1994 betreffende bloed en bloedderivaten van menselijke oorsprong een vragenlijst in en een grondige medische selectie om de met een toegenomen risico gekoppelde gedragingen te identificeren alsmede een methodische opsporing van infectiemerkers van het afgenomen bloed. Bovendien de opsporing van syfilis werd er bij elke bloeddonatie de systematische opsporing van merkers voor de besmetting met AIDS-, hepatitis C- en hepatitis B-virussen (HIV-1 en -2, HCV en HBV) ingevoerd. Sedert het toepasselijk worden van het koninklijk besluit van 30 oktober 2002 moeten de steeds gevoeliger wordende serodiagnostische tests met het opsporen van het genoom van het virus worden aangevuld teneinde de HIV-1- en HCV-virussen vroeger te kunnen opsporen.

a) De opsporing van merkers voor de besmetting met het hepatitis-B-virus en het belang van het onderzoek naar anti-HBc-antilichamen.

In de meeste landen berust de virale bloedveiligheid wat het hepatitis B-virus betreft, op het opsporen van het HBsAg-oppervlakteantigen. Toch kunnen HBsAg-negatieve donoren infectieus zijn:

1. Acute hepatitis: gedurende de vensterperiode vóór het opduiken van het antigen. De duur van deze vensterperiode wordt op ongeveer 56 dagen geraamd maar kan zich ook over verschillende maanden uitstrekken;
2. Chronische hepatitis: bij chronische dragers kunnen de HBsAg's onopspoorbaar worden terwijl de persoon infectieus is (vaak lage virale lading). Er kunnen in dit stadium anti-HBc-antilichamen aanwezig zijn. Personen positief voor HBV DNA als enige infectiemarker worden eveneens beschreven (occulte hepatitis B; Raimondo et al., 2008).

Voor het verhelpen van die moeilijkheden hebben bepaalde landen ervoor geopteerd de HBsAg-opsporing door een serologische anti-HBc-aanpak en/of een NAT-onderzoek naar het HBV-genoom te versterken.

De respectieve voordelen van die opsporingstests zijn dus bekend en kunnen als volgt worden samengevat:

1. NAT HBV-tests: ideale oplossing op voorwaarde dat men beschikt over uiterst gevoelige tests om zeer lage virale ladingen op te sporen (vooral in geval van chronische infecties). De tests in minipools (MP NAT) zijn niet geschikt en de individuele tests (ID NAT) moeten zeer gevoelig zijn. Een andere beperking heeft met de schommeling van de DNA-ladingen te maken (Schmidt et al., 2006);
2. Anti-HBc-tests: ondanks hun geringe specificiteit hebben die tests het voordeel dat ze de meeste risico's te wijten aan chronische infecties elimineren behalve dan de zeldzame gevallen waar HBV DNA de enige marker is. Deze tests lossen nochtans het probleem van het pre-seroconversievenster niet op.

Voor wat betreft de opsporing van merkers voor de besmetting met het hepatitis-B-virus is de serodiagnose van het HBs-antigen voor elke donatie in België verplicht.

De Belgische wetgeving vereist geen onderzoek naar het genoom van het HBV-virus terwijl het opsporen van anti-HBc-antilichamen tevens een van de uit te voeren analyses is wanneer een eerste afname bij een bloeddonor uitgevoerd wordt. Bij elke latere afname zal de anamnese erop wijzen dat het opsporen van anti-HBc-antilichamen al dan niet opnieuw moet worden uitgevoerd.

b) De noodzaak van een anti-HBc-opsporing op donaties na de eerste bloeddonatie.

De anamnese wordt uitgevoerd overeenkomstig de beschikkingen betreffende de tijdelijke uitsluitingscriteria die door het koninklijk besluit van 1 februari 2005 aan de wet van 5 juli 1994 toegevoegd werden (Bijlage 2., b). Al die voorzorgsmaatregelen strekken ertoe om de gebeurtenissen die tot een hoger infectierisico kunnen leiden, te beperken en om de overdracht van virale en bacteriële aandoeningen door transfusie te voorkómen. De tijdelijke uitsluiting wordt er vastgesteld op 6 maanden voor blootstelling aan de volgende bedreigende gebeurtenissen:

- endoscopisch onderzoek met behulp van flexibele instrumenten;
- bloedspatten op slijmvliezen of prikaccident;
- transfusie van bloedbestanddelen;
- transplantatie van menselijke weefsels of cellen;
- grote operatie;
- tatoeage of piercing;
- acupunctuur (tenzij verricht door een gekwalificeerde beroepsbeoefenaar met steriele wegwerpaalden);
- personen die risico lopen door nauw huishoudelijk contact met personen met hepatitis B;
- personen die als gevolg van hun gedrag of activiteit een risico hebben een bloedoverdraagbare infectieziekte op te lopen.

Die uitsluitingsperiode kan op minstens 4 maanden worden vastgesteld mits een NAT-test op hepatitis C negatief is.

Zo kunnen de hogervermelde situaties in de praktijk de gevallen vormen waarin “naar gelang van de anamnese” het opsporen van anti-HBc-antilichamen opnieuw moet worden uitgevoerd. Het voordeel van het uitvoeren van de anti-HBc-test bij alle donoren die omwille van een infectierisico door het HBV-virus tijdelijk werden uitgesloten, zou erin bestaan meer systematisch te beletten dat elke donator die een anti-HBc-seroconversie in afwezigheid van anti-HBs antilichamen vertoond heeft, naar de donorpool terugkeert na zijn tijdelijke uitsluiting.

Aangezien de uitvoering van deze test naar gelang van de anamnese kan verschillen, bestaan er geen cijfermatige gegevens over de seroconversiegraad betreffende gans België. Desondanks heeft de Service du Sang de la Croix-Rouge de la Belgique – Communauté Francophone – en dat louter indicatief in 2007 twaalf gevallen van seroconversie vastgesteld bij de regelmatige of occasionele donoren met sedert de laatste donatie een voorgeschiedenis van hepatitis, heelkundige ingreep, endoscopie, transfusie of partnerwissel. Na onderzoek van de hemovigilantiemeldingen werd er voor 2006 één zekere overdracht via bloedtransfusie geïnventariseerd (FAGG, 2007). Het ene geval van zekere overdracht was te wijten aan de transmissie van HBV tijdens de vensterfase van de besmetting en kon dan ook hoegenaamd niet opgespoord worden met een anti-HBc test.

Verschillende recente studies (O'Brien et al., 2007; Schmidt et al., 2007) bieden cijfermatige gegevens over de seroconversiegraad en de eerste ramingen van de prevalentie van nieuwe gevallen van overdracht van hepatitis door transfusie. In Canada werd de anti-HBc-opsporing vanaf april 2005 voor alle donaties verplicht gemaakt. Dankzij een retrospectieve enquête op basis van ongeveer een half miljoen donoren (O'Brien et al., 2007) konden er 6 anti-HBc-

positieve receptoren worden opgespoord en aan 4 donoren gekoppeld. Dat onderzoek heeft echter geen overdracht via bloedtransfusie vanaf anti-HBc-positieve/HBV DNA-negatieve/HBsAg-negatieve donoren aangetoond. In Duitsland werd er door Schmidt et al. (2006) een studie uitgevoerd waarin aangetoond werd dat het grootste risico gevormd wordt door anti-HBc-positieve, HBsAg-negatieve en PCR-negatieve donoren. Schmidt et al. (2007) hebben 1.400.000 donaties (700.000 donoren) in Duitsland gescreend op de aanwezigheid van anti-HBc-antilichamen. Hun hemovigilantiegegevens doen vermoeden dat de aanwezigheid van viraal DNA bij de anti-HBc-positieve donoren veeleer uitzonderlijk zeldzaam is. Onder tienduizenden voor anti-HBc reactieve donaties vertonen slechts 21 donoren HBV DNA door ID NAT en werd maar één geval van overdracht van HBV DNA door transfusie bevestigd.

Niettegenstaande de geringe incidentie van nieuwe gevallen van overdracht van hepatitis door transfusie na seroconversie is de HGR van mening dat de anti-HBc-test moet worden toegepast bij alle donoren die tijdelijk werden uitgesloten omwille van het risico dat ze een door het bloed overdraagbare ziekte kunnen hebben opgelopen. Dit om meer systematisch te beletten dat elke donor die een anti-HBc-seroconversie in afwezigheid van anti-HBs antilichamen heeft vertoond, naar de donorpool terugkeert na zijn tijdelijke uitsluiting.

Voorts stelt de HGR vast dat de wetgeving onder de situaties van blootstelling aan een door transfusie overdraagbaar risico in bijlage 2., b, van het koninklijk besluit van 1 februari 2005 enkel van een “endoscopisch onderzoek met behulp van flexibele instrumenten” gewag maakt. En zelfs al mochten de niet-flexibele endoscopen een verwaarloosbaar risico inhouden, de donoren zijn in ieder geval niet altijd op de hoogte van het bij een bepaalde ingreep gebruikte type endoscoop. Daarom pleit de HGR ervoor dat de tijdelijke uitsluiting ook voor elk endoscopisch onderzoek, ongeacht het gebruikte instrument, geldt.

4. REFERENTIES

- FAGG. Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten. “Hemovigilantie” jaarverslag 2006. Ernstige ongewenste bijwerkingen en voorvallen gemeld door de ziekenhuizen. FAGG: Brussel; 2007: 13 blz.
- Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, et al. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion* 2005;45:254-64.
- O'Brien SF, Fearon MA, Yi Q, et al. Hepatitis B virus DNA-positive, hepatitis B surface antigen-negative blood donations intercepted by anti-hepatitis B core antigen testing: the Canadian Blood Services experience. *Transfusion* 2007;47:1809-1815.
- Raimondo G, Navarra G, Mondello S, et al. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease. *J Hepatol* 2008;48:743-6.
- Schmidt MS, Nübling CM, Scheiblauer H, et al. Anti-HBc screening of blood donors: a comparison of nine anti-HBc tests. *Vox Sanguinis* 2006;91:237-43.
- Schmidt MS, Hourfar MKH, Schellenberg ES, et al. One year experience after implementation of anti-HBc testing into blood donor screening in Germany. Poster Abstract P-225 ISBT Madrid; 25 June 2007 [+ update; e-mails van de auteur aan het wetenschappelijke secretariaat van de HGR].

5. 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 de uitwerking van het advies:

BONTEZ Walter	(bloed, cellen en weefsels - FAGG);
DE BACKER Daniel	(intensieve zorgen - ULB);

DENEYS Véronique*	(transfusie - Service du Sang, Croix-Rouge de Belgique; UCL);
DE PAEP Rudi*	(intensieve zorgen - UZA);
FERRANT Augustinus*	(klinische hematologie - UCL);
LAMBERMONT Micheline*	(transfusie - ULB; Service du Sang, Croix-Rouge de Belgique);
LATINNE Dominique*	(hematologische biologie - UCL);
MATHYS Esther	(bloed en bloedderivaten, virologie - WIV);
MUYLLE Ludo*	(bloed, cellen en weefsels – FAGG; UA);
PEERLINCK Kathelijne	(stollings- en bloedvatenziekten - KUL);
SCHOTS Rik*	(hematologie - VUB);
THOMAS Isabelle*	(TSE, virologie - WIV);
TOUNGOUZ Michel*	(immunologie, hematologie, transfusie - ULB);
VANDEKERCKHOVE Bart*	(klinische biologie, celtherapie - UGent).

De volgende personen werden gehoord:

GOUBAU Patrick*	(virologie - UCL).
-----------------	--------------------

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