



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD NR. 8700

De klinische doeltreffendheid van pathogeenreductie met het oog op implementatie voor bloedplaatjesconcentraten

1 juni 2011

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Op 5 november 2010 heeft de Hoge Gezondheidsraad (HGR) een adviesaanvraag ontvangen van Mevrouw de minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid¹ over de beoordeling van een klinisch protocol met betrekking tot de pathogeenreductie van bloedplaatjesconcentraten. Dit verzoek werd op 6 januari 2011² omgezet naar een beoordeling van de klinische doeltreffendheid van fotochemische methoden, gelet op de systematische implementatie van deze technologie op bloedplaatjesconcentraten.

In het Koninklijk Besluit van 28 juni 2009 tot wijziging van het koninklijk besluit van 4 april 1996 betreffende de afneming, de bereiding, de bewaring en de terhandstelling van bloed en bloederivaten van menselijke oorsprong, art. 8 en 10, werd de pathogeenreductie van bloedplaatjesconcentraten verplicht. Het bekomen bloedplaatjesconcentraat moet volgens een gevalideerde methode aan een pathogeenreductie onderworpen worden en dit uiterlijk vanaf 1 juli 2011, ingevolge een wijziging van het koninklijk besluit van 13 juni 2010.

Het is nuttig om er eerst en vooral aan te herinneren dat de term “technologie voor pathogeenreductie” (PRT: *pathogen reduction technology*) niet noodzakelijk een volledige inactivatie, maar wel een reductie tot gevolg heeft. Het is dus deze term die in de onderstaande argumentatie gebruikt wordt.

In een eerder advies had de Hoge Gezondheidsraad (HGR, 2008) gesteld dat het invoeren van een technologie van pathogeenreductie een efficiënte techniek was ter vermindering van transfusiegebonden infectierisico's, in het bijzonder aangaande bacteriële infecties te wijten aan de bewaaromstandigheden van de bloedplaatjesconcentraten. Deze technieken kunnen echter sommige functies van de bloedplaatjes wijzigen. De klinische werkzaamheid van elke pathogeenreductiemethode moet dan ook gevalideerd worden. De HGR heeft bovendien hun toepassing aanbevolen (HGR, 2008) samen met een aandachtig toezicht op lange termijn via hemovigilantie.

Het gebruik van pathogeengereduceerde bloedplaatjes heeft het mogelijk gemaakt de bacteriële opsporing niet in te voeren en de bestraling alsook de serologie van het cytomegalovirus (CMV) stop te zetten voor bloedplaatjesconcentraten bekomen door aferese of door het samenvoegen van *buffy coats* (Cazenave, 2007). De huidige gepubliceerde gegevens suggereren dat het

¹ Brief van mevr. L. Onkelinx, minister van Sociale zaken en Volksgezondheid (onder referentie LO/LB/KVDW/gvg/23346), van 03/11/10, gericht aan de heer J. Nève, Voorzitter van de HGR.

² Brief van dhr. K. Vandewoude, Kabinet van Sociale zaken en Volksgezondheid, van 06/01/11, gericht aan dhr. A. Pauwels, Coördinator van de HGR.

opsporen van bacteriën via de beschikbare methoden een vals gevoel van veiligheid kan scheppen (HGR, 2008; HGR, 2011b). Behandeling met ioniserende stralen beschadigt bloedplaatjes (Mohr et al., 2009) en heeft een kortstondig impact op hun transfusiedoeltreffendheid (Slichter et al., 2005).

Het verzoek van de nieuwe adviesaanvraag ter zake is

- enerzijds de meest recente informatie te onderzoeken en zo nodig eerdere adviezen in verband met de klinische doeltreffendheid van pathogeenreductie te actualiseren;
- anderzijds een advies uit te brengen over de wenselijkheid om het koninklijk besluit van juli 2011 toe te passen of om het voornoemd besluit voor een te bepalen duur uit te stellen.

Om op de vraag te kunnen antwoorden, werd de adviesaanvraag aan de werkgroep "Bloed en bloedderivaten" toegewezen, bestaande uit deskundigen inzake bloedtransfusie.

2. ADVIES

Gelet op de resultaten van de momenteel beschikbare klinische studies is de HGR van oordeel dat de verplichte implementatie van deze technologie niet moet worden uitgesteld op voorwaarde dat de hemovigilantieverslagen grondig kunnen bestudeerd worden na de implementatie en op voorwaarde dat eerdere adviezen van de HGR worden opgevolgd (bewaartijd van pathogeengereduceerde bloedplaatjes maximum 5 dagen en dosis bloedplaatjes minimum $3 \cdot 10^{11}$). De voordelen van de technologie van pathogeenreductie van bloedplaatjes wegen in de visie van de HGR op tegen de mogelijke nadelen ervan. Een recente meta-analyse toont aan dat de nadelen van twee klinisch geteste pathogeenreductiemethodes (MIRASOL en INTERCEPT) niet verschillend zijn. De HGR is van mening dat, als gevolg van de verschillen in de patiëntenpopulaties, de methodologie en de eindpunten, de studies met de twee pathogeenreductiemethodes niet volledig vergelijkbaar zijn. De HGR realiseert zich ook dat de klinische ervaring met de INTERCEPT-technologie uitgebreider is dan met de MIRASOL-technologie. De HGR stelt daarom voor de keuze voor één van de twee methodes over te laten aan de transfusiecentra, de bevindingen van de hemovigilantie zorgvuldig op te volgen en het advies aan te passen indien er nieuwe wetenschappelijke gegevens worden gepubliceerd.

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Gebruikte afkortingen: ARDS = *acute respiratory distress syndrome*; ALI = *acute lung injury*; CMV = *cytomegalovirus*; CTCAE = *common terminology criteria for adverse events*; DNA = *desoxyribonucleic acid*; CCI = *corrected count increment*; PRT = *pathogen reduction technology*; RNA = *ribonucleic acid*; TRALI = *transfusion related acute lung injury*; UVA = *ultraviolet A light*; UVB = *ultraviolet B light*; UVC = *ultraviolet C light*.

3.1 Methodologie

Het advies volgt op eerdere beoordelingen door de HGR van de technieken voor pathogeenreductie voor bloedplaatjesconcentraten. Deze beoordelingen hebben betrekking op het vermogen van deze technieken om een algemene reductie te bereiken ten opzichte van reeds geïmplementeerde maatregelen ter beveiliging van bloedplaatjesconcentraten en wegen deze af tegen de therapeutische werkzaamheid en veiligheid van twee fotochemische technieken. Ter actualisatie werd naar aanvullende klinische gegevens in de literatuur gezocht (stand eind april 2011). De referenties uit deze dossiers werden op de online-pagina's van de tijdschriften gecontroleerd voor citaties en via de databank PubMed voor verwante artikels. Bijkomende publicaties, inclusief een meta-analyse, artikels ter perse en gegevens voorgelegd voor publicatie werden opgezocht.

Het advies berust op het oordeel van de deskundigen.

3.2 Uitwerking

In België is het Koninklijk Besluit van 1 februari 2005 tot wijziging van het koninklijk besluit van 4 april 1996 betreffende de afneming, de bereiding, de bewaring en de terhandstelling van bloed en bloedderivaten van menselijke oorsprong van toepassing. In verband met bloedplaatjesconcentraten stelt het in zijn artikel 9, 2°): *“Ze kunnen gedurende zeven dagen bewaard worden indien de bewaring gepaard gaat met de detectie of reductie van bacteriële besmetting”*.

De pathogeenreductiemethoden worden gewoonlijk beschouwd als methoden die een aantal voordelen voor de optimale beveiliging van bloedbestanddelen inhouden (Klein et al., 2007; Murphy et al., 2008; Solheim, 2008; Solheim et al., 2008; Webert et al., 2008). Daarom heeft de HGR het voordeel van deze methoden voor bloedplaatjesconcentraten bestudeerd. Hij heeft zich eerst gebogen over de vraag of die technologie op alle bloedplaatjesconcentraten kan worden toegepast of tot bepaalde indicaties beperkt moet worden (HGR, 2008). Hij beval hun *“veralgemeende toepassing op bloedplaatjesconcentraten aan, samen met een aandachtig lange termijn toezicht via hemovigilantie”* en preciseerde dat *“de voor pathogeenreductie te gebruiken methodes hun veiligheid en therapeutische werkzaamheid moeten bewezen hebben”*. De HGR heeft bovendien de verschillende methodes geïnventariseerd die de transfusieveilgheid ten opzichte van de bacteriële besmetting van bloedplaatjesconcentraten (HGR, 2011b) verhogen.

In verband met de behandeling van bloedplaatjesconcentraten door middel van pathogeenreductietechnieken moet er worden opgemerkt dat deze pathogeenreductiemethoden onder de Europese en nationale wetgeving betreffende medische hulpmiddelen vallen. Momenteel genieten er drie technieken van een conformiteitmarkering waardoor het vrije verkeer in de Europese lidstaten toegelaten is. Het betreft twee fotochemische technieken, de een op basis van een combinatie van psoralen/UVA (INTERCEPT, Irsch et al., 2011), de ander op basis van riboflavine/UV (MIRASOL, Marschner et al., 2011), en een techniek die enkel van een behandeling met ultraviolet licht UVC gebruik maakt (THERAFLEX UV, Seltsam et al., 2011). Voor deze laatste is er tot op dit ogenblik geen fase III klinische studie gepubliceerd.

De uitdaging waar alle PRT-methodes voor staan, is het behoud van de biologische functie van de behandelde bloedcellen wanneer adequate niveaus van pathogeenreductie worden bereikt (van der Meer et al., 2010). Bij ons weten werd hun direct effect op het RNA van bloedplaatjes niet gerapporteerd; het belang van de eiwitsynthese voor een adequate werking van de bloedplaatjes werd inderdaad pas onlangs herontdekt (Schubert & Devine, 2010; Garraud et al., 2011). Er werd wel aangetoond dat fotochemische methoden het mitochondriaal DNA van bloedplaatjes kunnen aantasten en tot op een bepaalde graad kunnen wijzigen (Bruchmüller et al., 2005; Bruchmüller et al., 2005b; Janetzko et al., 2007). Verschillende prominente wijzigingen van het metabolisme werden ook door Picker et al. (2009) en Sandgren et al. (2010) aangetoond voor tot meer dan 7 dagen bewaarde bloedplaatjes. Anderzijds hebben Gelderman et al. (2011) zeer onlangs een schadelijk effect vastgesteld van de blootstelling van bloedplaatjes aan UVB-stralen met optreden van acuut post-transfusieel longletsel in een muismodel.

De eventuele impact van deze beschadigingen op de klinische doeltreffendheid van de transfusie van met fotochemische methoden behandelde bloedplaatjes werd door meerdere klinische studies onderzocht. De huidige methoden van pathogeenreductie voor bloedplaatjesconcentraten kunnen immers gepaard gaan met ongewenste effecten zoals een verkorting van de levensduur van de bloedplaatjes in de bloedsomloop of een alteratie van hun functionele capaciteit (Solheim & Seghatchian, 2008), alsook met toxiciteit voor de cellen of de ontvangers op korte tot middellange termijn (Seghatchian & de Sousa, 2006). Het gebruik van nieuwe hulpmiddelen vergt eveneens een toezicht op hun biocompatibiliteit (Seghatchian, 2008).

3.2.1. Klinische studies van met fotochemische technieken behandelde bloedplaatjesconcentraten bij volwassenen met therapiegeïnduceerde trombopenie

Een eerste Europese studie bij 52 trombopenie patiënten getransfundeerd met INTERCEPT behandelde bloedplaatjesconcentraten van multiële donoren, heeft lagere *corrected count increments* (CCI) na 1 of 24 uur aangetoond in vergelijking met bloedplaatjes bewaard in plasma of in een additieve oplossing (van Rhenen et al., 2000). Gedurende deze studie met tot 5 dagen bewaarde en niet met gammastralen (25 Gy) bestraalde bloedplaatjesconcentraten waren de preventie van bloedingen en het aantal onmiddellijke transfusiereacties vergelijkbaar. Bij een gelijke totale hoeveelheid van getransfundeerde plaatjes (van Rhenen et al., 2003) werden geen significante verschillen op het niveau van de CCI's aangetoond. Het aantal transfusies in de patiëntengroep die met INTERCEPT behandelde bloedplaatjes toegediend kregen, vertoonde een toename van ongeveer 35 % ten opzichte van de controlegroep. De patiënten werden in deze studie vanaf een drempel van 20.000 bloedplaatjes per μL getransfundeerd. Er moet wel worden opgemerkt dat twee verschillende bewaarvloeistoffen in de controlegroep werden gehanteerd wat de waarde van de vergelijkingen beïnvloedt.

Volgens een grote Amerikaanse studie bij 318 trombopeniepatiënten was de CCI een uur na de transfusie significant lager, en was het aantal transfusies in de groep die een transfusie met INTERCEPT behandelde bloedplaatjes kreeg 33 % hoger dan in de controlegroep (McCullough et al., 2004). Het interval tussen twee transfusies moest verkort worden in de groep die met INTERCEPT behandelde bloedplaatjes getransfundeerd kreeg. Verder werd ook een hoger aantal van patiënten refractair aan de toediening van bloedplaatjes bevonden evenals een verhoogd gebruik van erythrocytenconcentraten. Snyder et al. (2005) verstrekken omstandige gegevens over de bloedingepisodes gegroepeerd volgens CTCAE-rangschikking: de meeste bloedingen waren van graad 1 en niet significant verschillend tussen patiënten- en controlegroep, daarentegen vertoont het aantal bloedingen van minstens graad 2 wel een significant verschil met de controlegroep (43 % versus 35 %). Een onderzoek van subgroepen van de resultaten van deze gerandomiseerde dubbelblinde studie (Murphy et al., 2006) heeft echter de totale hoeveelheid bloedplaatjes in het concentraat als bepalend element geïdentificeerd, met een drempelwaarde gelijk aan $3 \cdot 10^{11}$ bloedplaatjes. De CCI na een uur en het interval tussen twee transfusies bleven lager in de groep die met INTERCEPT behandelde bloedplaatjes getransfundeerd werd, wat een bloedplaatjesalteratie tijdens het PRT-proces laat vermoeden. In deze studie (McCullough et al., 2004) bevatten de toegediende bloedplaatjesconcentraten minder dan $3 \cdot 10^{11}$ bloedplaatjes in 20 % van de behandelde en in 12 % van de controleconcentraten. Murphy et al. (2006) stellen een significante toename vast met betrekking tot klinisch significante bloedingen van graad 3 of 4 tussen patiënten die dosissen ontvingen van minder dan $3 \cdot 10^{11}$ bloedplaatjes vergeleken met patiënten die dosissen van $3 \cdot 10^{11}$ of meer bloedplaatjes ontvingen. Deze toename betreft eveneens graad 2- bloedingen, het gemiddeld aantal dagen met graad 2- bloeding, de duur van de transfusionele ondersteuning en het aantal toedieningen van bloedplaatjes- en erythrocytenconcentraten. Toch zijn de observaties bij patiënten die dosissen ontvingen van minder dan $3 \cdot 10^{11}$ bloedplaatjes onafhankelijk van het feit of de toegediende bloedplaatjes al dan niet pathogeen gereduceerd waren. Bij een gelijke totale hoeveelheid van getransfundeerde plaatjes werd geen verschil vastgesteld in het aantal transfusies van bloedplaatjesconcentraten en erythrocytenconcentraten, de duur van de transfusionele ondersteuning en de preventie van bloedingen, tussen de patiëntengroep die met INTERCEPT behandelde bloedplaatjes getransfundeerd werd en de controlegroep.

McCullough et al. (2004) hebben bij de zeldzame ernstige ongewenste bijwerkingen geen ARDS vastgesteld bij de 327 patiënten in de controlegroep doch 5 bij de 318 patiënten in de studiegroep. Een blinde analyse van de studieresultaten betreffende het aantal longletsels (ALI en ARDS) werd opnieuw uitgevoerd en kon de eerdere waarneming niet bevestigen. Uitvoerige nabespreking van Corash et al. (2011) toonde dat de tijd tussen de eerste toediening van bloedplaatjes en het inschakelen van mechanische ventilatie significant langer was voor

patiënten die INTERCEPT-pathogeengereduceerde bloedplaatjes ontvingen tegenover patiënten die onbehandelde bloedplaatjesconcentraten toegediend kregen.

Een eerste preliminaire studie (22 patiënten) met een geoptimaliseerd medisch hulpmiddel heeft de lagere CCI's bevestigd (Janetzko et al., 2005). Bij profylactische toediening van met INTERCEPT behandelde bloedplaatjes werd echter geen verschil vastgesteld in het voorkomen van bloedingen bij trombopenie patiënten; de patiënten werden vanaf een drempel van 20.000 bloedplaatjes per μL getransfundeerd.

Slichter et al. (2006) hebben de lagere CCI's ook verder bevestigd bij trombopeniepatiënten die met meer dan $6 \cdot 10^{11}$ door middel van INTERCEPT behandelde bloedplaatjes getransfundeerd werden. In deze studie met een klein aantal patiënten werd geen verschil aangetoond tussen de twee patiëntengroepen wat betreft bloedingstijden. De patiënten werden in deze studie met zowel behandelde als onbehandelde bloedplaatjesconcentraten getransfundeerd.

In een studie met 10 leukemiepatiënten, stelden Apelseth et al. (2010b) vast dat de dosis en kwaliteit van met INTERCEPT behandelde bloedplaatjes belangrijk zijn voor een optimale directe transfusierespons, maar dat de duur van de impact van de toediening hoofdzakelijk door patiëntvariabelen beïnvloed wordt.

Er zijn momenteel in de wetenschappelijke literatuur relatief weinig gegevens beschikbaar voor de MIRASOL-behandeling. Een fase III klinische studie in meerdere centra over de preventie van hemorragische manifestaties bij trombocytopenische patiënten (Navigant Biotechnologies, 2009) is sinds december 2007 beëindigd en het eindverslag is pas beschikbaar (The Mirasol Evaluation Study Group, 2010). Ambruso et al. (2008), De Cock et al. (2008), Goodrich et al. (2008) en Goodrich (2009) hebben resultaten van preliminaire analyses van 44 tot 48 patiënten van deze studie gepubliceerd. Volgens de resultaten bij uiteindelijk 56 trombopeniepatiënten (The Mirasol Evaluation Study Group, 2010) liggen de CCI na een uur en de termijn vóór de volgende transfusie lager. Goodrich (2009) maakt een 24 % significant lager CCI een uur na de transfusie bekend. De CCI's 24 uur na de transfusie toonden ook een verlaging van 13 %. Het verschil kon in verband gebracht worden met het aantal toedieningen: vanaf de derde transfusie komen de CCI-waarden overeen met de waarden van de controlegroep. *The Mirasol Evaluation Study Group* (2010) toont aan dat 71,3 % van behandelde bloedplaatjesconcentraten een CCI na 1 uur groter dan $7.500/\mu\text{L}$ teweegbrengen in vergelijking met 84,1 % bij de controlegroep. Het interval tussen twee transfusies moest worden verkort in de groep die met meer dan 1 t/m 8 MIRASOL behandelde bloedplaatjesconcentraten getransfundeerd werd. *The Mirasol Evaluation Study Group* (2010) detecteerde geen verschil in het gemiddelde aantal dagen tussen transfusie. Het totale aantal transfusies in de groep die behandelde bloedplaatjes kreeg, het aantal patiënten refractair aan de toediening van bloedplaatjes en het gebruik van erythrocytenconcentraten toonden anderzijds geen verschil ten opzichte van de controlegroep. De profylactische toediening van behandelde bloedplaatjes kon bloedingen voorkomen bij trombopeniepatiënten (indien risicofactor voor bloedingen: drempel van 20.000 bloedplaatjes per μL). Er werd geen significant verschil gevonden tussen de groep die een transfusie van met MIRASOL behandelde bloedplaatjes toegediend kreeg en de controlegroep wat het aantal of de ernst van hemorragische episoden (CTCAE-rangschikking) betreft noch wat betreft de ernstige transfusionele reacties. De toegediende bloedplaatjesconcentraten bevatten meer dan $3 \cdot 10^{11}$ bloedplaatjes; toch ligt de gemiddelde dosis van $5,2 \cdot 10^{11}$ bloedplaatjes duidelijk hoger dan in de andere studies.

3.2.2. Klinische studies naar de efficiëntie van behandelde bloedplaatjes die tot meer dan 5 dagen na afname opgeslagen werden

Een pilootstudie die bloedplaatjes onderzocht die via *buffy coat* verzameld en tot 7 dagen na afname opgeslagen werden (Simonsen et al., 2006), leverde aanvaardbare resultaten betreffende de klinische efficiëntie. De patiënten werden in deze studie met zowel behandelde als onbehandelde bloedplaatjesconcentraten getransfundeerd.

Twee preliminaire studies hebben het effect van de methode onderzocht op bloedplaatjes verkregen door afereze en die tot 7 dagen na afname opgeslagen zijn (Defoin et al., 2007; Osselaer et al., 2008b). Ze tonen resultaten aan vergelijkbaar met de gedurende maximum 5 dagen opgeslagen bloedplaatjes. Bij nieuwe vergelijkingen van de gegevens van de studie van Osselaer et al., werd de gemiddelde CCI van de bloedplaatjes, vrijgegeven vanaf 5 dagen na afname, vergelijkbaar geacht met de CCI van bloedplaatjes die tot 5 dagen opgeslagen werden (Lin et al., 2009). De patiënten werden in deze studie met zowel tot 5 dagen opgeslagen als tot 7 dagen opgeslagen bloedplaatjesconcentraten getransfundeerd.

Apelseth et al. (2010) stelden vast dat de dosis en kwaliteit van de bloedplaatjesconcentraten belangrijk zijn voor een optimale onmiddellijke transfusierespons, maar eveneens dat de duur van het effect van een bloedplaatjestransfusie hoofdzakelijk met patiëntenvariabelen gecorreleerd is. Ook bij deze evaluatie werd waargenomen dat met gammastralen behandelde of pathogeengereduceerde bloedplaatjesconcentraten vrijgegeven vanaf 5 dagen minder goede resultaten opleveren dan concentraten die een kortere tijd opgeslagen werden.

Intussen werd echter de rekrutering voor een onafhankelijke studie (HOVON, 2006) met bloedplaatjes verzameld vanuit *buffy coat*, gedeleukocyteerd en opgeslagen tot 7 dagen in een additieve oplossing, stopgezet in de INTERCEPT-onderzoekstak. Deze beslissing was het gevolg van de gedeeltelijke resultaten van een tussenanalyse van de eerste 67 patiënten wegens de waarneming van te lage CCI-waarden na 1 en 24 uur bij meer dan 20 % van de transfusies evenals van meer bloedingsproblemen (Kerkhoffs et al., 2009). De uitgebreide analyse van deze studieresultaten (Kerkhoffs et al., 2010) houdt rekening met gekende effecten, in het bijzonder de bewaarduur van de bloedplaatjesconcentraten en de totale hoeveelheid toegediende bloedplaatjes, die zorgvuldig geëvalueerd werden. Gedurende deze gerandomiseerde klinische studie werden tot 6 of 7 dagen bewaarde bloedplaatjesconcentraten toegediend aan 26 % van de 85 patiënten in de groep die een transfusie met INTERCEPT behandelde bloedplaatjes kreeg en aan 21 % patiënten in de controlegroep. De HOVON-studie rekruteerde patiënten aan de hand van de minst strikte selectievoorwaarden ten opzichte van andere studies. Buiten lagere CCI-waarden, stellen Kerkhoffs et al. (2010) opmerkelijk vast dat de patiënten die pathogeengereduceerde bloedplaatjes ontvingen een driemaal verhoogd risico op bloedingen van CTCAE-graad 2 of hoger vertoonden (15,3 % versus 4,3 %). Zij merken ook op dat het aantal transfusies in de patiëntengroep die met INTERCEPT behandelde bloedplaatjes toegediend kregen een toename vertoonde van ongeveer 35 % ten opzichte van de controlegroep. In overeenstemming met andere studies waren de meerderheid van de bloedingen van geringe ernst (graad 1) maar het is wel verrassend dat het aantal bloedingen in deze niet-geselecteerde groep van profylactisch getransfundeerde patiënten 2 à 4x lager is dan in andere studies met gelijkaardige patiënten. Kerkhoffs et al. (2010) stelden tot slot geen verschil vast in het aantal benodigde transfusies van erythrocytenconcentraten tussen de patiëntengroepen. Veroorzaakt door de niet-dubbelblinde studieopzet liep het aantal protocolschendingen op tot > 25 % van alle toedieningen. Ten opzichte van routinegebruik moet er nog rekening mee gehouden worden dat Kerkhoffs et al. (2010) ook een bepaalde hoeveelheid van pathogeengereduceerde bloedplaatjesconcentraten met gammastralen (25 Gy) bestraalden wat feitelijk niet meer vereist is en onnodige beschadiging van de bloedplaatjes veroorzaakt (Mohr et al., 2009).

De klinische efficiëntie van met INTERCEPT behandelde bloedplaatjes die meer dan 5 dagen na afname opgeslagen werden, werd recent door middel van een gerandomiseerde dubbelblinde studie bevestigd met gedeleukocyteerde bloedplaatjes verzameld vanuit *buffy coat* (Lozano et al., 2010; Lozano et al., 2011). Gemiddelde CCI-waarden na 1 uur waren 8.163/ μ L in de studiegroep van 101 patiënten tegenover 9.383/ μ L in de controlegroep met 98 patiënten. Er werd geen verschil waargenomen in het aantal bloedingen, benodigde transfusies van erythrocytenconcentraten en het transfusie-interval tussen de patiëntengroepen. De patiënten werden in deze studie met zowel tot 5 dagen opgeslagen als tot 7 dagen opgeslagen bloedplaatjesconcentraten getransfundeerd.

3.2.3. Klinisch gebruik van met fotochemische technieken behandelde bloedplaatjesconcentraten bij andere patiënten

Er moet worden opgemerkt dat de klinische studies vooral betrekking hebben op de toediening van bloedplaatjes om bloedingen te voorkomen, i.e. profylactische transfusies. Dit vloeit voort uit de noodzaak om eerst gerandomiseerde klinische studies uit te voeren in homogene patiëntengroepen die het meest representatief zijn voor de doelgroepen voor de onderzochte behandelingen. Er is dus een gebrek aan gegevens met betrekking tot de toediening van pathogeengereduceerde bloedplaatjes bij zwangere vrouwen en er zijn weinig gegevens beschikbaar met betrekking tot de resultaten van de toediening aan patiënten met actieve bloeding, met splenomegalie of een andere bloedplaatjestransfusierefractairiteit. Dergelijke patiënten maken in de gepubliceerde gerandomiseerde klinische studies meestal slechts een beperkt deel uit van het aantal bestudeerde patiënten.

Voor zover ons bekend zijn er praktisch geen gegevens beschikbaar over de klinische efficiëntie en de hemovigilantie na transfusie van met MIRASOL behandelde bloedplaatjes bij zwangere vrouwen, *in utero*, in de neonatologie en in de pediatrie (Yáñez et al., 2009; Cardoso et al., 2010; Stanojković et al., 2010; Marschner & Goodrich, 2011).

Omtrent de klinische efficiëntie en de hemovigilantie na transfusie van met INTERCEPT behandelde bloedplaatjesconcentraten bestaan er alleen enkele niet-gepubliceerde anekdotische gegevens over de transfusie bij zwangere vrouwen. Voor zover wij weten, zijn er geen gegevens beschikbaar over de klinische efficiëntie en hemovigilantie noch *in utero* noch in de neonatologie (Irsch & Lin, 2011). Drie teams hebben enkele preliminaire resultaten van klinische efficiëntie en hemovigilantie na transfusie van met INTERCEPT behandelde bloedplaatjes in de pediatrie gerapporteerd (Benoit et al., 2004; Van Haute et al., 2006; Cazenave, 2008; Witt et al., 2008). Verder toonden Rasonglès et al. (2009) een lage incidentie van milde acute transfusiereacties bij baby's aan (51 patiënten) en geen reacties bij kinderen (41 patiënten).

Met INTERCEPT behandelde bloedplaatjes worden in bepaalde centra al meer dan drie tot vijf jaar routinematig gebruikt bij ongeselecteerde patiënten. Twee Europese studies bij respectievelijk 651 en 1.400 patiënten die met 5.106 en 7.437 bloedplaatjesconcentraten getransfundeerd werden (Osselaer et al., 2008a; Osselaer et al., 2008c), hebben aangetoond dat het aantal transfusiereacties te wijten aan een transfusie met bloedplaatjes behandeld met INTERCEPT, de 1 % niet bereikte. Deze reacties betroffen in beide gevallen minder dan 5 % van de ontvangers. De meerderheid van de reacties waren van geringe ernst (graad 1) en de frequentste symptomen waren: rillingen, hyperthermie, netelkoorts, dyspnee, misselijkheid en braken. De herhaalde blootstelling aan bloedplaatjes leidde daarenboven niet tot een verhoging van het risico om neveneffecten te ontwikkelen. Er viel geen enkel TRALI-geval of overlijden te betreuren. Volgens de verdere evaluatie door Osselaer et al. (2009) werden de transfusiebehoeften betreffende bloedplaatjes niet beïnvloed door de behandeling met psoraleen/UVA. Universele ingebruikname in een ander centrum resulteerde in gelijkaardige resultaten na transfusie van ongeveer 75.000 met INTERCEPT behandelde bloedplaatjesconcentraten (Cazenave et al., 2008; Cazenave et al., 2010; Cazenave, 2011; Cazenave et al., 2011).

3.2.4. Bespreking

Pathoogreductiemethoden worden beschouwd als een zeer waardevolle werkwijze om het risico op overdracht van een groot aantal pathogene agentia tegen te werken en te verminderen (HGR, 2008; Segatchian, 2008; Klein & Bryant, 2009; AuBuchon, 2010; AuBuchon, 2011; Cazenave, 2011; HGR, 2011b). De vraag omtrent de bruikbaarheid van PRT is de volgende: kunnen behandelde bloedplaatjes al dan niet minder ziekten overdragen en andere complicaties verminderen in vergelijking met niet-behandelde bloedplaatjes en niet zozeer of de ziekteoverdracht door de methode helemaal wordt uitgeschakeld (Cazenave, 2007; Goodrich et

al., 2010). De actuele PRT-methoden reduceren naast bacteriën, virussen, schimmels en parasieten, ook intracellulaire pathogene agentia en leukocyten, wat bijkomende veiligheidsvoordelen met zich meebrengt vergelijkbaar met deleukocytering en bestraling van bloedplaatjesconcentraten (Stramer et al., 2009; Cazenave, 2011). Bacteriële besmetting en transfusiële reacties zijn frequent in het geval van allogene transfusie van bloedplaatjesconcentraten (HGR, 2008; HGR, 2011; HGR, 2011b). De brede reductiecapaciteit van PRT en in het bijzonder het vermogen om de overdracht van aanverwante maar tot heden nog niet als belangrijk geïdentificeerde pathogene agentia te beperken wordt door geen andere aanpak verzekerd.

Aangezien vele technieken ter behandeling van bloedplaatjes voor allogene transfusie bepaalde functies van de bloedplaatjes aantasten en/of hun recuperatie in bloed kunnen verlagen (Kerkhoffs et al., 2006; Diedrich et al., 2009; Apelseh et al., 2010; van der Meer et al., 2010), werd ook de klinische doeltreffendheid van pathogeengereduceerde bloedplaatjesconcentraten beoordeeld in talrijke klinische studies (FDA/CBER, 2009; AuBuchon, 2010; Hervig et al., 2010; Cazenave, 2011; EDQM, 2011; Irsch & Lin, 2011; Marschner et al., 2011; Vamvakas, 2011). Uiteindelijk kan het PRT-procedé zelf tot een verlies leiden van het totale aantal bloedplaatjes van rond de 10 % (Cazenave, 2007), ongeveer 24 % (Dobonici, 2007) tot 20 à zelfs 65 % na 6 dagen (Heiden & Seitz, 2010). In sommige klinische studies of voor routinematig gebruik wordt daarom in de regel meer uitgangsmateriaal verzameld (Osselaer et al., 2009; The Mirasol Clinical Evaluation Study Group, 2010; Cazenave, 2011).

Volgens de dubbelblind gerandomiseerde klinische studies uitgevoerd door van Rhenen et al. (2003) en McCullough et al. (2004) waren de gemiddelde dosissen van toegediende bloedplaatjes respectievelijk $3,9 \cdot 10^{11}$ en $3,7 \cdot 10^{11}$ bloedplaatjes in de patiëntengroepen en $4,3 \cdot 10^{11}$ en $4 \cdot 10^{11}$ in de controlegroepen met een spreiding tussen 2 en meer dan $6 \cdot 10^{11}$ bloedplaatjes. In de grootste studie (McCullough et al., 2004) bevatten de toegediende bloedplaatjesconcentraten minder dan $3 \cdot 10^{11}$ bloedplaatjes in 20 % van de behandelde en in 12 % van de controle concentraten. Er werd een duidelijk significante toename vastgesteld (Murphy et al., 2006) met betrekking tot bloedingen van graad 3 of 4 tussen patiënten die dosissen ontvingen van minder dan $3 \cdot 10^{11}$ bloedplaatjes vergeleken met patiënten die dosissen van $3 \cdot 10^{11}$ of meer bloedplaatjes ontvingen. Deze toename betreft eveneens graad 2 bloedingen, het gemiddeld aantal dagen met graad 2 bloeding, de duur van de transfusionele ondersteuning en het aantal toedieningen van bloedplaatjes- en erythrocytenconcentraten. Toch zijn de observaties bij patiënten die dosissen ontvingen van minder dan $3 \cdot 10^{11}$ bloedplaatjes onafhankelijk van het feit of de toegediende bloedplaatjes al dan niet pathogeen gereduceerd waren. Een recente gerandomiseerde klinische studie, de SToP- studie, die profylactische toediening van lage dosissen ($< 3 \cdot 10^{11}$ bloedplaatjes) vergeleek met toediening van dosissen van meer dan $3 \cdot 10^{11}$ bloedplaatjes aan chemotherapie-geïnduceerde trombocytopeniepatiënten, werd vroegtijdig stopgezet omwille van een verschil in graad 4 bloedingen (Heddle et al., 2009). Dit wijst er ook op dat een dosis van minimum $3 \cdot 10^{11}$ bloedplaatjes aangewezen is indien bestemd voor volwassenen.

Ondanks deze waarnemingen geven Kerkhoffs et al. (2010) geen negatief effect van de dosis op hun patiëntengroep aan. Zij verwijzen naar de recente PLADO-studie van Slichter et al. (2010) die bij profylactische transfusies aantoonde dat een dosis tussen $1,1 \cdot 10^{11}$ en $4,4 \cdot 10^{11}$ bloedplaatjes/m² lichaamsoppervlakte geen verhoging van de transfusiebehoeften van onbehandelde bloedplaatjes veroorzaakt. Algemeen lagere transfusiebehoeften kunnen een reden zijn waarom geen verhoogd verbruik van bloedplaatjes en/of erythrocyten vastgesteld werd nadat PRT universeel geïmplementeerd werd (Osselaer et al., 2009; Cazenave et al., 2008). Hoewel de behandelde bloedplaatjes in de analyse van Kerkhoffs et al. (2010) aangetast blijken, toonde het aantal benodigde transfusies van erythrocytenconcentraten toch geen verschil. Het groot aantal protocolschendingen (tot > 25 % van alle toedieningen) werd als een van de voornaamste kritieken van de HOVON-studie naar voren gebracht (AuBuchon, 2010; Corash, 2011; Corash & Sherman, 2011; Irsch & Lin, 2011; Kerkhoffs et al., 2011; Lozano et al., 2011;

Vamvakas, 2011b), maar dit zou de onderzoeksgroepen uiteindelijk nader bij elkaar brengen (Vamvakas, 2011). Er zou ook moeten nagegaan worden of de niet-dubbelblinde studieopzet al dan niet de ongewoon lage bloedingsfrequentie bij deze trombopeniepatiënten kan verklaren.

Vóór het einde van de jaren negentig werden in klinische studies over bloedplaatjestransfusies surrogaateindpunten geanalyseerd, maar over de laatste tien jaar werden meer klinisch relevante eindpunten gekozen en bloedingen volgens de WHO- classificatie gerangschikt (Eriksson et al., 1996; Heddle et al., 2009; Buhrkuhl, 2010; Diederich et al., 2010; Heim et al., 2010; EDQM, 2011; Heddle et al., 2011). Een systematisch overzicht van klinische studies betreffende bloedplaatjestransfusies (Heddle et al., 2008) heeft echter moeten vaststellen dat er een zeer grote variabiliteit bestaat in het uitwerken en de evaluatie van de resultaten. Een uitgebreidere kritische analyse door Delaney et al. (2010) heeft tot een *checklist* voor klinische studies geleid, die het gebruik van toekomstige studies in het kader van *evidence-based* geneeskunde mogelijk moet maken. Aangepaste richtlijnen voor klinische studies worden tegenwoordig uitgewerkt (Blajchman et al., 2010; Stanworth et al., 2010).

De HGR beklemtoont dat weinig klinische studies het gebruik van niet-behandelde bloedplaatjes evalueerden; dit maakt een vergelijking met de evaluatie van de resultaten bekomen tijdens routinematig gebruik van nieuwe bloedplaatjesproducten problematisch (EDQM, 2011). Bovendien bevinden zich de te gebruiken bloedingsparameters momenteel in een herevaluatiefase (FDA/CBER, 2009; Heddle et al., 2009; Buhrkuhl, 2010; EDQM, 2011; Heddle et al., 2011). In het algemeen worden graad 1- bloedingen als klinisch niet-relevant beschouwd, maar de discussie is nog lopende over de klinische relevantie van graad 2- bloedingen, onder welke omstandigheden bloedingen van meerdere graden samengevoegd mogen worden, of bloedingstijden de voorkeur moeten krijgen en of herhaaldelijke bloedingsepisoden beter inzicht geven, enz. (Apelseth et al., 2010b; Buhrkuhl, 2010; Slichter et al., 2010; Drozd-Sokolowska & Wiktor-Jedrzejczak, 2011; EDQM, 2011; Heddle et al., 2011). Klinische studies naar de doeltreffendheid van bloedplaatjes zijn moeilijk uit te voeren en ook de best geplande studies kunnen designverschillen bevatten die een samenvoeging met andere onderzoeken beletten (Cid & Lozano, 2010).

Rekening houdend met bovenvermelde bemerkingen, kunnen de resultaten van de meta-analyse van Vamvakas (2011) een beter inzicht geven in de hemostatische geschiktheid van pathogeengereduceerde bloedplaatjesconcentraten. Deze meta-analyse besluit dat de resultaten van Kerkhoffs et al. (2010) niet inconsistent zijn met de vroegere literatuur, zelfs indien de resultaten van twee fotochemische PRT-methoden worden samengevoegd. Een beoordeling van de vier meest relevante gerandomiseerde INTERCEPT-studies (dwz. van Rhenen et al., 2003; Snyder et al., 2005; Janetzko et al., 2005; Kerkhoffs et al., 2010) geeft een marginaal verschil in alle bloedingsproblemen. In vergelijking met de INTERCEPT-studies rekruteerde de enige gerandomiseerde MIRASOL-studie (*The Mirasol Clinical Evaluation Study Group*, 2010) patiënten aan de hand van striktere selectie en werden meer en versere bloedplaatjes toegediend ($> 5 \cdot 10^{11}$ bloedplaatjes < 3 dagen *versus* $< 4 \cdot 10^{11}$ bloedplaatjes > 3 dagen in de INTERCEPT-studies). Een andere verrassing in de MIRASOL-studie is ook dat het aantal protocolschendingen veel hoger was in de controlegroep met als gevolg minder verschillen ten opzichte van de studiegroep. De HGR merkt op dat in de HOVON-studie de bloedplaatjes door 4 centra voorbereid en behandeld werden (HOVON, 2006) wat tot subtiele kwaliteitsverschillen tijdens de behandeling kan leiden (Heiden & Seitz, 2010; EDQM, 2011). Zoals hoger vermeld, ligt het aantal bloedingen in de HOVON-studie (Kerkhoffs et al., 2010) veel lager dan het aantal dat in meerdere andere studies met PRT-behandelde bloedplaatjes gevonden werd. Er werden dus veel minder bloedingen in de controlegroep gerapporteerd dan verwacht.

Met betrekking tot statistische overwegingen wordt meer en meer opgemerkt (EDQM, 2011) dat de grenswaarden voor niet-inferioriteit sterk verschillen tussen de klinische studies: van 12,5 % bij McCullough et al. (2004) tot 30 % bij Lozano et al. (2011). Enerzijds wordt geargumenteed dat grenswaarden van 20 % of lager te strikt gezet werden ten opzichte van de reeds gekende *in*

vivo minderwaardigheid van behandelde bloedplaatjesconcentraten. Anderzijds zullen in studies met vele protocolschendingen of een *crossover*-ontwerp de effecten toe te wijzen aan met PRT-behandelde bloedplaatjesconcentraten niet behoorlijk gemeten kunnen worden.

Het is nuttig om eraan te herinneren dat patiënten die refractair zijn aan bloedplaatjestransfusie een lage opbrengst van een plaatjestransfusie vertonen, omdat zij meestal refractair zijn tegen de bloedplaatjes en niet door de behandeling ervan. Gerandomiseerde studies met pathogeengereduceerde bloedplaatjes bij zwangere vrouwen zijn niet mogelijk. De eerste gegevens met betrekking tot de doeltreffendheid en veiligheid van pathogeengereduceerde bloedplaatjes bij andere patiënten dan volwassen trombopeniepatiënten werden verzameld tijdens de universele ingebruikname van 135.000 met INTERCEPT-behandelde bloedplaatjesconcentraten (Osselaer et al., 2009; Cazenave, 2011; EDQM, 2011; FAGG, 2011; L. Muylle, *pers. comm.* maart 2011). Er moet wel worden opgemerkt dat de vergelijkingen van Osselaer et al. (2009) en Cazenave (2011) twee verschillende bewaarloestoffen in de controlegroep hanteren, wat de waarde van deze vergelijkingen beïnvloedt. In België bezorgde een ziekenhuis 8 meldingen van blijvende bloedingen in 2009, met in twee gevallen overlijden van de patiënt tengevolge van een hersenbloeding, niettegenstaande de toediening van bloedplaatjesconcentraten (FAGG, 2011). De klinici stelden de vraag of er een mogelijk verband met de PRT-behandeling was. De meeste bloedplaatjesconcentraten waren bij de toediening ervan tussen 5 en 7 dagen na de afname bewaard. Na advies van de HGR werd de bewaarduur van behandelde bloedplaatjesconcentraten beperkt tot 5 dagen en wordt ervoor gezorgd dat deze minimum $3 \cdot 10^{11}$ bloedplaatjes bevatten. De lopende controverse nopens een mogelijk verhoogd risico of longcomplicaties (FDA/CBER, 2009; Corash et al., 2010; AuBuchon, 2010; EDQM, 2011; Gelderman et al., 2011) beveelt ook een verhoogde hemovigilantie in deze patiëntenpopulaties sterk aan. Bijgevolg dient de toediening van pathogeengereduceerde bloedplaatjes aan dergelijke patiënten goed gedocumenteerd te worden. Onverwachte resultaten moeten in het kader van de hemovigilantie gemeld worden. Zo heeft de HGR onder andere in verband met longcomplicaties specifieke aanbevelingen uitgewerkt (HGR, 2011) voor een betere diagnose van verdacht acuut posttransfusieel longletsel (TRALI).

4. CONCLUSIES

In België worden pathogeengereduceerde bloedplaatjesconcentraten toegelaten bij Koninklijk Besluit sinds februari 2005. Op dat ogenblik werd geoordeeld dat de gevalideerde PRT-methoden een aantal voordelen bieden voor de optimale beveiliging van bloedbestanddelen en ook de HGR heeft de toepassing van deze technologie op bloedplaatjesconcentraten nuttig geacht, samen met een aandachtig toezicht op lange termijn via hemovigilantie (HGR, 2008).

In juni 2009 werd de pathogeenreductie van bloedplaatjesconcentraten verplicht gemaakt bij Koninklijk Besluit, maar in 2010 heeft de HGR een uitstel van deze verplichting tot juli 2011 aangeraden gelet op de resultaten van de toenmalig beschikbare klinische studies. De HGR heeft in vroegere adviezen aanbevolen dat pathogeengereduceerde bloedplaatjesconcentraten, bestemd voor een volwassen patiënt, het minimum aantal van $3 \cdot 10^{11}$ bloedplaatjes dienen te bevatten en slechts tot 5 dagen na afname opgeslagen kunnen worden (EDQM, 2011; FAGG, 2011).

Gezien de grote variabiliteit in productieparameters is een geldige controle op het uitgevoerde procedé onontbeerlijk. De HGR is echter van mening dat de nodige voorzichtigheid geboden is bij de ingebruikname van sommige foto(chemische) technieken, gelet op het geringe aantal patiënten dat tot op heden met behandelde bloedplaatjesconcentraten wordt getransfundeerd.

De impact van de lagere transfusiewerkzaamheid van pathogeengereduceerde bloedplaatjesconcentraten op de transfusiebehoeften verdient verdere surveillantie.

De HGR heeft herhaaldelijk aanbevolen dat alle gegevens van de hemovigilantie grondig bestudeerd worden en is van mening dat het toepassen van een nauwgezet, grootschalig toezicht onder alle patiëntengroepen onontbeerlijk is. De HGR beveelt verder aan om studies op te zetten teneinde de effecten – ook op lange termijn – van de toediening van aldus bereide bloedplaatjes op te sporen, in het bijzonder bij zwangere vrouwen, jonge kinderen en patiënten met ernstige bloedingen, refractairiteit of splenomegalie.

Minderheidspositie: A. FERRANT is van oordeel dat de *verplichte* implementatie van deze technologie uitgesteld moet worden omdat verdere studies nodig zijn bij niet-geselecteerde patiënten, de keuze van de beste behandeling gegarandeerd moet blijven en een omvangrijke kosten-batenanalyse uitgevoerd zou moeten worden.

5. REFERENTIES

- Ambruso D, Marschner S, Thurman G, Goodrich R. Transfusion of MIRASOL[®] treated platelets does not result in antibody formation to neoantigens [abstract]. Transfusion 2008;48(Suppl 2):166A.
- Apelseth TØ, Bruserud Ø, Wentzel-Larsen T, Hervig T. Therapeutic efficacy of platelet transfusion in patients with acute leukemia: an evaluation of methods. Transfusion 2010;50:766-75.
- Apelseth TØ, Hervig T, Bruserud Ø. Platelet transfusion in acute leukemia patients with severe chemotherapy-induced thrombocytopenia: the possible importance of hemoglobine levels and red blood cell transfusions for evaluation of clinical effects of transfusion. Transfusion 2010b;50:2505-06.
- AuBuchon JP. Current status of pathogen inactivation methods. ISBT Science Series 2010;5:125-33.
- AuBuchon JP. Breathing easy with pathogen inactivation. Blood 2011;117:749-51.
- AuBuchon JP. Update on the status of pathogen inactivation methods. ISBT Science Series 2011b;6:181-8.
- Benoit Y, Van Haute I, Vandecruys E, De Moerloose B, Van Lancker S, Mattheeus K, et al. Safety and Efficacy of Pathogen-inactivated Platelets Transfused in Routine Use to Pediatric Patients: An interim report [abstract]. Blood 2004;104(11):989a.
- Blajchman MA, Glynn SA, Josephson CD, Kleinman SH; State-of-the Science Symposium Transfusion Medicine Committee. Clinical trial opportunities in Transfusion Medicine: proceedings of a National Heart, Lung, and Blood Institute State-of-the-Science Symposium. Transfus Med Rev 2010;24:259-85.
- Bruchmüller I, Janetzko K, Bugert P, Mayaudon V, Corash L, Lin L, et al. Polymerase chain reaction inhibition assay documenting the amotosalen-based photochemical pathogen inactivation process of platelet concentrates. Transfusion 2005;45:1464-72.
- Bruchmüller I, Lösel R, Bugert P, Corash L, Lin L, Klüter H, et al. Effect of the psoralen-based photochemical pathogen inactivation on mitochondrial DNA in platelets. Platelets 2005b;16:441-5.
- Buhrkuhl DC. An update on platelet transfusion in hematooncology supportive care. Transfusion 2010;50:2266-76.
- Cardoso M, Piotrowski D, Przybylska-Baluta Z, Leleno M, Uszynska A. Transfusion experience with platelet concentrates treated with the Mirasol PRT System in the regional BTS Warsaw [abstract]. Transfusion 2010;50(Suppl 1):67A.
- Cazenave JP. Les bactéries: je dépiste ou j'inactive ? Transfusion Clinique et Biologique 2007;14:81-5.
- Cazenave JP. Inactivation photochimique des pathogènes des plaquettes et du plasma: cinq ans d'utilisation clinique de routine et d'hémovigilance. Vers un changement de paradigme de la sécurité en transfusion. Transfusion Clinique et Biologique 2011;18 :53-61.
- Cazenave JP, Isola H, Waller C, Mendel I, Kientz D, Laforêt M, et al. Use of additive solutions and pathogen inactivation treatment of platelet components in a regional blood center: impact on patient outcomes and component utilization during a 3-year period. Transfusion 2011;51:622-9.

- Cazenave JP, Waller C, Mendel I, Kientz D, Kandel G, Raidot JP, et al. Clinical experience with pathogen inactivation of platelet components for transfusion support. In: Scharf RE, editor. Progress and Challenges in Transfusion Medicine, Hemostasis and Hemotherapy. Freiburg: Karger; 2008. p. 248-63.
- Cazenave JP, Waller C, Kientz D, Mendel I, Lin L, Jacquet M, et al. An active hemovigilance program characterizing the safety profile of 7483 transfusions with plasma components prepared with amotosalen and UVA photochemical treatment. *Transfusion* 2010;50:1210-9.
- Cazenave JP, Wiesel ML, Mendel I, Faradji A, Mangin S, Perricard B, et al. Intensive and successful transfusion of pathogen inactivated Intercept platelet concentrates for major gynecological and obstretical surgery in Glanzmann thrombasthenia type A with the Gypsy mutation. *Vox Sang* 2008;95:306.
- Cid J, Lozano M. Platelet dose for prophylactic platelet transfusions. *Expert Rev Hematol* 2010;3:397-400.
- Corash L. The hemostatic efficacy of platelet components prepared with pathogen inactivation. *Transfusion* 2011;51:*in press*.
- Corash L, Lin JS, Sherman CD, Eiden J. Determination of acute lung injury after repeated platelet transfusions. *Blood* 2011;117:1014-20.
- Corash L, Sherman CD. Evaluation of platelet transfusion clinical trials. *Br J Haematol* 2011;153:529-31.
- De Cock P, Vaquero M, Garcia R, Marceno R, Fusco GD, Freitas A, et al. The Mirasol evaluation program: use of Mirasol pathogen reduction technology for platelets in routine clinical practice [abstract]. *Transfusion* 2008;48(Suppl 2):165A.
- Delaney M, Meyer E, Cserti-Gazdewich C, Haspel RL, Lin Y, Morris A, et al. A systematic assessment of the quality of reporting for platelet transfusion studies. *Transfusion* 2010;50:2135-44.
- Defoin L, Doyen C, Debry C, et al. Impact of photochemical pathogen inactivation treatment (INTERCEPT Blood System™ for Platelets, IBSP) on the Response to Transfusion with 6 and 7-Day Old Components [abstract]. Poster XXIX International Congress of the ISBT. Madrid, 24-27 June 2007.
- Dobonici M. Untersuchungen zur Produktqualität von Apherese-Thrombozytenkonzentraten nach Pathogeninaktivierung (INTERCEPT®): eine Pilotstudie [dissertation]. Homburg/Saar: Universität des Saarlandes; 2007 [accessed 2009 May 19]. Available from <http://scidok.sulb.uni-saarland.de/volltexte/2007/1367>
- Drozd-Sokolowska JE, Wiktor-Jedrzejcak W. Factors determining the risk of severe (WHO grades 3 and 4) hemorrhage in hematologic patients. *Transfus Apher Sci* 2011;44:129-34.
- EDQM. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. Symposium on Implementation of Pathogen Reduction Technologies for Blood Components. Executive Summary. Strasbourg: Council of Europe; 2011 [accessed 2011 Mar 21]. Available from http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Executive_Summary_Pathogen_Reduction.pdf
- Eriksson L, Kristensen J, Olsson K, Bring J, Högman CF. Evaluation of platelet function using the in vitro bleeding time and corrected count increment of transfused platelets. Comparison between platelet concentrates derived from pooled buffy coats and apheresis. *Vox Sang* 1996;70:69-75.
- FAGG. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. Hemovigilantie in België. Jaarverslag 2009. Brussel: FAGG; 2011.
- FDA/CBER. US Food and Drug Administration/Center for Biologics Evaluation and Research. Study Designs (Phases 3 and 4) for Product Development of Human Platelets Using the Cerus INTERCEPT Blood System for Pathogen Inactivation [meeting transcripts]. Meeting of the Blood Products Advisory Committee: November 16, 2009;158-345. [accessed 2011 Apr 18]. Available from <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/BloodProductsAdvisoryCommittee/ucm121612.htm>
- Gelderman MP, Chi X, Zhi L, Vostal J. Ultraviolet B light-exposed human platelets mediate acute lung injury in a two-event mouse model of transfusion. *Transfusion* 2011;51:*in press*.
- Goodrich RP. MIRASOL pathogen reduction technology (PRT) system: summary of results from the MIRACLE trial [brochure]. Lakewood: CaridianBTC; 2009.

- Goodrich R, Roberts T, Folléa G. Clinical evaluation of Mirasol PRT treated apheresis platelets in thrombocytopenic patients [abstract]. *Transfusion* 2008;48(Suppl 2):20A.
- Heddle NM. Optimal timing and dosing of platelet transfusions. *ISBT Sci Ser* 2010;5:88-94.
- Heddle NM, Arnold DM, Boye D, Webert KE, Resz I, Dumont LJ. Comparing the efficacy and safety of apheresis and whole blood-derived platelet transfusions: a systematic review. *Transfusion* 2008;48:1447-58.
- Heddle NM, Cook RJ, Tinmouth A, Kouroukis CT, Hervig T, Klapper E, et al. A randomized controlled trial comparing standard- and low-dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. *Blood* 2009;113:1564-73.
- Heddle NM, Arnold DM, Webert KE. Time to rethink clinically important outcomes in platelet transfusion trials. *Transfusion* 2011;51:430-4.
- Heiden M, Seitz R. Pathogen inactivation - regulators aspects. *ISBT Sci Ser* 2010;5:279-81.
- Heim D, Passweg J, Gregor M, Buser A, Theocharides A, Arber C, et al. Patient and product factors affecting platelet transfusion results. *Transfusion* 2008;48:681-7.
- Hervig T, Seghatchian J, Apelseth TO. Current debate on pathogen inactivation of platelet concentrates--to use or not to use? *Transfus Apher Sci* 2010;43:411-4.
- HGR. Hoge Gezondheidsraad. Pathogeenreductie van bloedplaatjesconcentraten. Advies nr 8390. Brussel: HGR; 2008.
- HGR. Hoge Gezondheidsraad. Aanbevelingen bij verdacht acuut post-transfusioneel longletsel (TRALI). Advies nr 8669. Brussel: HGR; 2011.
- HGR. Hoge Gezondheidsraad. Toepasbaarheid van de opsporingsmethoden van bacteriële besmetting in bloedplaatjesconcentraten en voordeel voor de transfusieveligheid. Advies nr 8670. Brussel: HGR; 2011b.
- HOVON. Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. The TriPlate study. Clinical effectiveness and safety of pooled, random donor platelet concentrates, leucoreduced and stored up to seven days either in additive solution with and without pathogen reduction or plasma in hemato-oncological patients. Rotterdam: HOVON; 2006. HOVON82. [accessed 2009 May 19]. Available from <http://www.hovon.nl/studies/studies-per-ziektebeeld/supportive-care.html>
- Irsch J, Lin L. Pathogen Inactivation of Platelet and Plasma Blood Components for Transfusion Using the INTERCEPT Blood System™. *Transfus Med Hemother* 2011;38:19-31.
- Janetzko K, Cazenave JP, Klüter H, Kientz D, Michel M, Beris P, et al. Therapeutic efficacy and safety of photochemically treated apheresis platelets processed with an optimized integrated set. *Transfusion* 2005;45:1443-52.
- Janetzko K, Hinz, K, Marschner S, Klüter H, Bugert, P. Monitoring of the Mirasol pathogen reduction procedure for platelet concentrates by PCR and bioanalyzer [abstract]. *Transfus Med Hemother* 2007;34(Suppl 1):S60.
- Kerkhoffs J-C. Evaluation of platelet transfusion clinical trials – response to Corash & Sherman. *Br J Haematol* 2011;153:531-2.
- Kerkhoffs JL, Eikenboom JC, Schipperus MS, van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Brand R, Harvey MS, et al. A multicenter randomized study of the efficacy of transfusions with platelets stored in platelet additive solution II versus plasma. *Blood* 2006;108:3210-5.
- Kerkhoffs JH, Novotny VM, Te Boekhorst PA, Schipperus MR, Zwaginga JJ, van Pampus L, et al. Clinical Effectiveness and Safety of Pooled, Random Donor Platelet Concentrates, Leucoreduced and Stored up to Seven Days in Either Plasma or Additive Solution with and Without Pathogen Reduction in Hemato-oncological Patients [abstract]. *Transfusion* 2009;49(Suppl 3):2A.
- Kerkhoffs JL, van Putten WL, Novotny VM, Te Boekhorst PA, Schipperus MR, Zwaginga JJ, et al. Clinical effectiveness of leucoreduced, pooled donor platelet concentrates, stored in plasma or additive solution with and without pathogen reduction. *Br J Haematol* 2010;150:209-17.
- Klein HG, Anderson D, Bernardi MJ, Cable R, Carey W, Hoch JS, et al. Pathogen inactivation: making decisions about new technologies. Report of a consensus conference. *Transfusion* 2007;47:2338-47.
- Klein HG, Bryant BJ. Pathogen-reduction methods: advantages and limits. *ISBT Science Series* 2009;4:154-60.

- Klein HG, Glynn SA, Ness PM, Blajchman MA. Research opportunities for pathogen reduction/inactivation of blood components: summary of an NHLBI workshop. *Transfusion* 2009;49:1262-8.
- Lin L, Osselaer JC, Doyen C, Defoin L, Vandenbossche S, Debry C, et al. A two-year experience of transfusion platelet components prepared with Intercept pathogen inactivation system and stored for up to 7 days [abstract]. *Vox Sang* 2009;96(Suppl 1):61-2.
- Lozano M, Knutson F, Tardivel R, Cid J, Maymó RM, Löf H, et al. A multi-centre study of therapeutic efficacy and safety of platelet components prepared with pathogen inactivation (INTERCEPT™) stored for 6 or 7 days prior to transfusion [abstract]. *Vox Sanguinis* 2010;99(Suppl 1):13.
- Lozano M, Knutson F, Tardivel R, Cid J, Maymó RM, Löf H, et al. A multi-centre study of therapeutic efficacy and safety of platelet components treated with amotosalen and ultraviolet A pathogen inactivation stored for 6 or 7 d prior to transfusion. *Br J Haematol* 2011;153:393-401.
- Marschner S, Goodrich R. Pathogen Reduction Technology Treatment of Platelets, Plasma and Whole Blood Using Riboflavin and UV Light. *Transfus Med Hemother* 2011;38:8-18.
- McCullough T, Vesole DH, Benjamin RJ, Slichter SJ, Pineda A, Snyder E, et al. Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation: the SPRINT Trial. *Blood* 2004;104:1534-41.
- Miller FG, Joffe S. Equipoise and the Dilemma of Randomized Clinical Trials. *NEJM* 2011;364:476-80.
- Mohr H, Steil L, Gravemann U, Thiele T, Hammer E, Greinacher A, et al. A novel approach to pathogen reduction in platelet concentrates using short-wave ultraviolet light. *Transfusion* 2009;49:2612-24.
- Murphy S, Snyder E, Cable R, Slichter SJ, Strauss RG, McCullough J, et al. Platelet dose consistency and its effect on the number of platelet transfusions for support of thrombocytopenia: an analysis of the SPRINT trial of platelets photochemically treated with amotosalen HCl and ultraviolet A light. *Transfusion* 2006;46:24-33.
- Murphy WG, Foley M, Doherty C, Tierney G, Kinsella A, Salami A, et al. Screening platelet concentrates for bacterial contamination: low numbers of bacteria and slow growth in contaminated units mandate an alternative approach to product safety. *Vox Sanguinis* 2008;95:13-9.
- Navigant Biotechnologies. Evaluation of the Safety and Performance of Platelet Transfusion Products Treated With MIRASOL® Pathogen Reduction Technology. A Study in Human Thrombocytopenic Subjects. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [accessed 2009 Jul 23]. Available from <<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00263809>> NLM Identifier: NCT00263809.
- Osselaer JC, Cazenave JP, Lambermont M, Garraud O, Hidajat M, Barbolla L, et al. An active haemovigilance programme characterizing the safety profile of 7437 platelet transfusions prepared with amotosalen photochemical treatment. *Vox Sang* 2008a;94:315-23.
- Osselaer JC, Doyen C, Defoin L, Vandenbossche S, Debry C, Goffaux M, et al. Response to Transfusion of 6- and 7-Day-Old Platelet Components Prepared with INTERCEPT Pathogen Inactivation System [abstract]. *Transfusion* 2008b;48(Suppl 2):20A-21A.
- Osselaer JC, Messe N, Hervig T, Bueno J, Castro E, Espinosa A, et al. A prospective observational cohort safety study of 5106 platelet transfusion with components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment. *Transfusion* 2008c;48:1061-71.
- Osselaer JC, Doyen C, Defoin L, Debry C, Goffaux M, Messe N, et al. Universal adoption of pathogen inactivation of platelet components: impact on platelet and red blood cell component use. *Transfusion* 2009;49:1412-22.
- Picker SM, Oustianskaia L, Schneider V, Gathof BS. Functional characteristics of apheresis-derived platelets treated with ultraviolet light combined with either amotosalen-HCl (S-59) or riboflavin (vitamin B2) for pathogen-reduction. *Vox Sang* 2009;97:26-33.
- Rasonglès P, Angelini-Tibert MF, Simon P, Currie C, Isola H, Kientz D, et al. Transfusion of platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment during a Chikungunya virus epidemic in Ile de La Réunion. *Transfusion* 2009;49:1083-91.

- Sandgren P, Tolksdorf F, Struff WG, Gulliksson H. In vitro effects on platelets irradiated with short-wave ultraviolet light without any additional photoactive reagent using the THERAFLEX UV-Platelets method. *Vox Sang* 2011;100:*in press*.
- Schubert P, Devine DV. De novo protein synthesis in mature platelets: a consideration for transfusion medicine. *Vox Sang* 2010;99:112-22.
- Seghatchian J. Current opinions on the role of pathogen reduction technology in improving the viral safety of blood and derivatives. *Transfus Apher Sci* 2008;39:49-50.
- Seghatchian J, de Sousa G. Pathogen-reduction systems for blood components: the current position and future trends. *Transfus Apher Sci* 2006;35:189-96.
- Seltam A, Müller TH. UVC Irradiation for Pathogen Reduction of Platelet Concentrates and Plasma. *Transfus Med Hemother* 2011;38:43-54.
- Simonsen AC, Johansson PI, Conlan MG, Jacquet M, Lin JS, Junge K, et al. Transfusion of 7-day-old amotosalen photochemically treated buffy-coat platelets to patients with thrombocytopenia: a pilot study. *Transfusion* 2006;46:424-33.
- Slichter SJ, Davis K, Enright H, Braine H, Gernsheimer T, Kao K, et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005;105:4106-14.
- Slichter SJ, Raife TJ, Davis K, Rheinschmidt M, Buchholz DH, Corash L, et al. Platelets photochemically treated with amotosalen HCl and ultraviolet A light correct prolonged bleeding times in patients with thrombocytopenia. *Transfusion* 2006;46:731-40.
- Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 2010;362:600-13.
- Snyder E, McCullough J, Slichter S, Strauss RG, Lopez-Plaza I, Lin JS, et al. Clinical safety of platelets photochemically treated with amotosalen HCl and ultraviolet A light for pathogen inactivation: the SPRINT trial. *Transfusion* 2005;45:1864-75.
- Solheim BG. Pathogen reduction of blood components. *Transfus Apher Sci* 2008;39:75-82.
- Solheim BG, Cid J, Osselaer JC. Pathogen reduction technologies. In: Lonzano M, Contrera M, Blajchman M, editors. *Global perspectives in transfusion medicine*. Bethesda (MD): AABB Press; 2006. p.103-48.
- Solheim BG, Seghatchian J. The six questions of pathogen reduction technology: An overview of current opinions. *Transfus Apher Sci* 2008;39:51-7.
- Stanojković ZA, Antic AM, Stanojkovic M. Clinical Performance of Buffy Coat Platelets Treated with Riboflavin and UV Light [abstract]. *Transfusion* 2010;50(Suppl 2):66A.
- Stanworth SJ, Dyer C, Choo L, Bakrania L, Copplestone A, Llewelyn C, et al. Do All Patients With Hematologic Malignancies and Severe Thrombocytopenia Need Prophylactic Platelet Transfusions?: Background, Rationale, and Design of a Clinical Trial (Trial of Platelet Prophylaxis) to Assess the Effectiveness of Prophylactic Platelet Transfusions. *Transfusion Medicine Reviews* 2010;24:163-71.
- Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, Kleinman S, Metzger PS, Gregory KR, et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion* 2009;49(Suppl 2):1S–29S.
- The Mirasol Clinical Evaluation Study Group. A randomized controlled clinical trial evaluating the performance and safety of platelets treated with MIRASOL pathogen reduction technology. *Transfusion* 2010;50:2362-75.
- Vamvakas EC. Meta-analysis of the randomized controlled trials of the hemostatic efficacy and capacity of pathogen-reduced platelets. *Transfusion* 2011;51:1058-71.
- Vamvakas EC. The hemostatic efficacy of platelet components prepared with pathogen inactivation. *Transfusion* 2011b;51:*in press*.
- van der Meer PF, Kerkhoffs J-L, Curvers J, Scharenberg J, de Korte D, Brand A, et al. In vitro comparison of platelet storage in plasma and in four platelet additive solutions, and the effect of pathogen reduction: a proposal for an in vitro rating system. *Vox Sang* 2010;98:517-24.
- Van Haute I, Benoit Y, Bordon V, De Moerloose B, Vandecruys E, Van Lancker S, et al. Therapeutic Efficacy and Safety of Transfusion of Pathogen-Inactivated Platelets to Pediatric Patients [abstract]. *Vox Sang* 2006;91(Suppl 3):177.

- van Rhenen DJ, Gulliksson H, Pamphilon D, Cazenave JP, Ljungman P, Davis K, et al. S-59 (Helinx™) photochemically treated platelets are safe and effective for support of thrombocytopenia: results of the EuroSPRITE Phase 3 trial [abstract]. Blood 2000;96(Suppl 1):819a.
- van Rhenen D, Gulliksson H, Cazenave JP, Pamphilon D, Ljungman P, Klüter H, et al. Transfusion of pooled buffy coat platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment: the Euro SPRITE trial. Blood 2003;101:2426-33.
- Weibert KE, Csetri CM, Hannon J, Lin Y, Pavenski K, Pendergrast JM, et al. Proceedings of a consensus conference: pathogen inactivation - making decisions about new technologies. Transfus Med Rev 2008;22:1-34.
- Witt V, Stiegler G, Höcker P, Peters C, Gadner H. Pathogen Inactivated Platelet Concentrates in Children [abstract]. Transfus Med Hemother 2008;35(Suppl 1):4-5.
- Yáñez M, Blanco L, Fraile MG, Moya San Pedro M, Garcia de Coca A, Cuello R. Performance of Buffy Coat Platelets in Plasma Treated with Riboflavin and UV Light: In Vitro and In Vivo Evaluation [abstract]. Transfusion 2009;99:66A.

6. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

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

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

BENOIT Yves	pediatrische hemato-oncologie	UGent
FERRANT Augustin*	klinische hematologie	UCL
SELLESLAG Dominik	interne geneeskunde; hematologie	AZBrugge
SZABO Bertrand	transfusie	Cliniques Reine Astrid Malmédy
THOMAS Isabelle*	virologie	WIV
VAN DER LINDEN Philippe	anesthesiologie	CHU Brugman

De volgende personen werden gehoord:

COENE José	transfusie	Dienst voor het Bloed, Rode Kruis – Vlaanderen
DENEYS Véronique*	transfusie	Service du Sang, Croix Rouge de Belgique; UCL
LAMBERMONT Micheline*	transfusie	ULB; Service du Sang, Croix Rouge de Belgique

Het voorzitterschap werd verzekerd door Dominik SELLESLAG en het wetenschappelijk secretariaat door Roland HÜBNER.

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federale dienst die deel uitmaakt van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. 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 neemt geen beleidsbeslissingen, noch voert hij ze uit, maar hij probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijk kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experten (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen), waarvan er 200 tot expert van de Raad zijn benoemd; 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 referentiecomité) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingorgaan). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

De adviezen van de werkgroepen worden voorgelegd aan het College. Na validatie worden ze overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van volksgezondheid en worden de openbare adviezen gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be), behalve wat betreft vertrouwelijke adviezen. Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar doelgroepen onder de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector.

De HGR is ook een actieve partner binnen het in opbouw zijnde EuSANH netwerk (*European Science Advisory Network for Health*), dat de bedoeling heeft adviezen uit te werken op Europees niveau.

Indien U op de hoogte wil blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kan U zich abonneren op een mailing-list en/of een RSS-feed via volgende link: <http://www.hgr-css.be/rss>.