

## ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8684

### De relevantie van NAT-tests bij de beoordeling van donoren van menselijk lichaamsmateriaal

9 november 2011

#### 1. INLEIDING

Drie Europese richtlijnen (2004/23/EG, 2006/17/EG, 2006/86/EG) reglementeren de banken voor menselijk lichaamsmateriaal (MLM). Hun omzetting in de Belgische wetgeving nam heel wat tijd in beslag en leidde in december 2008 tot een wet en verschillende uitvoeringsbesluiten (KB). Sinds 2009 zijn de termen “weefsels” en “cellen” vervangen door “menselijk lichaamsmateriaal”. De organen en bloed (en bloederivaten) vallen buiten deze nieuwe wetgeving. Wat betreft de serologische vereisten worden verschillen tussen de nationale wetgeving, de Europese richtlijnen en de kwaliteitsnormen van de HGR vastgesteld. De verschillen zijn in tabel 1 en 2 opgenomen.

**Tabel 1:** Vereiste serologische tests bij allogene levende donoren.

	ALLOGENE LEVENDE DONOREN			
	serologie	2de serologie (> 6m)	of PCR op 1e staal	of bewerking met inactiveringsstap gevalideerd voor betrokken virussen
EU 2006/17/EG bijlage 2	anti-HIV- 1,2; HBsAg; anti HBc; anti HCV, syfilistest	"de tests"	HIV, HBV en HCV	x
kwaliteitsnormen HGR juni 2007	anti-HIV 1,2; HBsAg; anti HBc; anti HCV, syfilistest	anti-HIV 1,2 en anti HCV	HIV en HCV	x
KB normen dd 28/09/2009 bijlage IV	anti-HIV 1,2; HBsAg; anti HBc; anti HCV, syfilistest	"de tests"	HIV, HBV en HCV	x

**Tabel 2:** Vereiste serologische tests bij overleden donoren.

	OVERLEDEN DONOREN		
	serologie	PCR	of backscreening
EU 2006/17/EG bijlage 2	anti-HIV 1,2; HBsAg; anti HBc; anti HCV, syfilistest		
Kwaliteitsnormen HGR juni 2007	anti-HIV 1,2; HBsAg; anti HBc; anti HCV, syfilistest	HIV en HCV	anti-HIV-1,2 en anti HCV
KB normen dd 28/09/2009 bijlage IV	anti-HIV 1,2; HBsAg; anti HBc; anti HCV, syfilistest	HIV, HBV en HCV	

Het KB van 28 september 2009 tot vaststelling van de kwaliteits- en veiligheidsnormen voor cellen en weefsels legt op dat bij levende donoren de volgende biologische tests worden uitgevoerd: anti-HIV 1,2; HBsAg; anti-HBc; anti-HCV en de test tot het opsporen van syfilis. Na 6 maanden moeten dezelfde tests herhaald worden, behalve als er een nucleïnezuuramplificatie test (NAT) HIV (*Human immunodeficiency virus*), HBV (*Hepatitis B virus*) en HCV (*Hepatitis C virus*) op het eerste staal werd uitgevoerd of als een voor de betrokken virussen gevalideerd inactiveringsprocédé werd toegepast. Bij alle overleden donoren moeten naast de hierboven

vermelde biologische tests ook de volgende tests, de HIV 1 NAT-test, de HCV NAT-test en de HBV NAT-test worden uitgevoerd, tenzij de bewerking een inactiveringsstap omvat die voor de betrokken virussen gevalideerd is.

Wat betreft de levende donoren sluit het KB aan bij de voorschriften van de richtlijn 2006/17/EG en de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad (HGR), behalve voor de HBV NAT. Wat betreft de overleden donoren gaan de eisen van het KB verder dan de richtlijn 2006/17/EG en ook verder dan wat door de HGR wordt aanbevolen. Het KB eist namelijk een HIV, HCV NAT, maar ook een HBV NAT. Deze verplichting vloeit voort uit die voor bloeddonaties. De Triplex test (HIV 1, HBV en HCV) NAT-test, wordt bij bloeddonatie aanbevolen.

Sinds 1 december 2009 zijn de KB's van toepassing. Al het MLM dat afgeleverd wordt, moet aan deze nieuwe eis voldoen, ook MLM dat vóór 1 december 2009 reeds vrijgegeven was. Deze verschillende eisen binnen Europa zorgen voor veel problemen voor de invoer van MLM, omdat deze test in de andere landen niet systematisch wordt uitgevoerd, terwijl ze in België vereist is.

Geconfronteerd met deze discrepantie willen de deskundigen van de permanente groep "Cellen, weefsels en organen van menselijke en dierlijke oorsprong" deze problematiek aanpakken door de volgende vragen te stellen:

- verhoogt het opsporen van HBV door NAT de veiligheid van de weefsels?
- onder welke voorwaarden moet MLM aanvaard worden, waarvan geen HBV-NAT resultaat beschikbaar is ?

Tijdens de besprekingen van deze subwerkgroep is gebleken dat de vraagstelling rond het belang van NAT-testing voor HBV niet kan losgekoppeld worden van NAT-testing voor HCV en HIV. Ook bleek dat praktische aspecten zoals de aard van het staal (*ante of post mortem*), de bewaringscondities van het staal en zo meer van groot belang zijn. Vandaar dat deze elementen ook meegenomen worden in het advies.

Om op de vragen te antwoorden werd een ad-hocwerkgroep opgericht met deskundigen in virologie en MLM. De ad-hoc werkgroep heeft een document opgesteld, dat vervolgens ter goedkeuring aan de permanente groep "Cellen, weefsels en organen van menselijke en dierlijke oorsprong" werd voorgelegd.

## 2. AANBEVELINGEN

Het gebruik van NAT-testing gebeurt al langer in het kader van donatie van bloed en bloedproducten. Daar is gebleken dat NAT-testing voor HIV, HBV en HCV wel degelijk een toegevoegde waarde heeft ten opzichte van de klassieke serologische tests. Het gebruik van NAT-testing laat toe om de window-fase (tijd die verloopt tussen het optreden van de infectie en het positief worden van de klassieke serologische test(s)) te verkorten. Bovendien maken de hoge specificiteit en de hoge gevoeligheid van deze tests het ook mogelijk om bepaalde mutanten die niet detecteerbaar zouden zijn met klassieke serologische tests toch op te sporen.

Het gebruik van NAT-testing heeft in de voorbije jaren ook geleidelijk aan ingang gevonden in het kader van donatie van MLM. Tot voor kort betrof het hier vooral HIV- en HCV- NAT-testing. Uit literatuurgegevens blijkt dat er ook hier een toegevoegde waarde is ten opzichte van de klassieke serologische tests, die hoe dan ook verplicht blijven. Er bestaat immers evidentie dat de prevalentie van HBV, HCV en vooral van HIV in een weefseldonorpopulatie hoger is dan in een bloeddonorpopulatie. Dit geldt zeker voor de overleden donoren (Brant et al., 2008 ; Galea et al., 1998 ; Zou et al., 2004).

Rekening houdend met het feit dat cornea's niet gevasculariseerd zijn, en het feit dat het risico op overdracht van infectie duidelijk kleiner is bij cornea's, neemt men aan dat enkel de NAT-testing

voor HCV een beduidende meerwaarde heeft in het kader van corneadonatie, en is er discussie over de meerwaarde van de andere NAT-testings in het geval van cornea's.

Voor alle andere weefsels en cellen wordt aangeraden om HIV-, HCV- en HBV-NAT testing te verrichten. De HGR schaart zich hiermee achter de vereiste van het KB om ook HBV-NAT testing uit te voeren.

De combinatie van een zo ver mogelijk doorgedreven anamnese, een klinisch onderzoek ter gelegenheid van de prelevatie, adequate serologie en deze NAT-tests biedt op dit ogenblik de beste garantie om de transmissie van HIV, HCV en HBV te vermijden.

Enkel indien er naderhand een inactivatieproces plaatsvindt, dat gevalideerd werd voor de betrokken virussen, of als er (bij levende donoren) een 2<sup>de</sup> serologie gebeurt na minstens 6 maanden, kan men de NAT-testing achterwege laten.

Voor een correcte interpretatie van de tests is het essentieel dat men beschikt over een adequaat afgenomen bloedstaal. Dit houdt in dat men vertrekt van een *ante mortem* staal (tenzij de test gevalideerd werd voor *post mortem* stalen), dat op een correcte manier bewerkt en bewaard werd. Als men toch gebruik maakt van *post mortem* stalen, dan houdt men de *post-mortem* tijd best zo kort mogelijk (minder dan 24u). Dit geldt trouwens ook voor de serologische tests om antilichamen en antigenen op te sporen (HCV, HIV en HBsAg).

De triplex NAT tests (HIV 1, HBV, HCV) die beschikbaar zijn in de bloedinstellingen blijken een aanvaardbaar (en kosten-effectief) alternatief te zijn voor de individuele NAT-tests.

Voortgaand op bovenstaande argumentatie lijkt het wenselijk om bij een eventuele herziening van de Europese directieve, te pleiten voor een veralgemening van de vereiste van NAT-testing. In afwachting hiervan, dient er, indien er voor een bepaalde indicatie enkel een (buitenlandse) greffe beschikbaar is, waarbij er geen resultaat van HBV NAT bestaat, en waarbij er geen correct afgenomen en adequaat bewaarde bloedstalen zijn voor ulterieure NAT-testing, telkens een grondige geïndividualiseerde en gedocumenteerde risicoanalyse te gebeuren. Als er in samenspraak met de behandelende arts beslist wordt om de greffe alsnog te gebruiken, dient dit beschouwd te worden als een uitzonderlijke vrijgave, en dient de beheerder van MLM deze vrijgave te motiveren en documenteren.

### 3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

#### Lijst van de gebruikte afkortingen

AEBA	<i>American Eyebank Association</i>
Ag	Antigeen
AIDS	<i>Acquired immune deficiency syndrome</i>
Anti-HBc	Antibody to hepatitis B core antigen
DNA	Deoxyribonucleic acid
HBV	<i>Hepatitis B virus</i>
HBsAg	Hepatitis B surface antigeen
HCV	<i>Hepatitis C virus</i>
HGR	Hoge Gezondheidsraad
HIV	<i>Human immunodeficiëntie virus</i>
KB	Koninklijk Besluit
MLM	Menselijk lichaamsmateriaal
NAT	Nucleïnezuuramplificatie test
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>

### 3.1 Methodologie

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, de grijze literatuur en het oordeel van de experts.

### 3.2 Nucleïnezuuramplificatie test

#### 3.2.1 Techniek

NAT is een complexe techniek, waarbij de voorbereiding van het staal, de amplificatie en de eigenlijke detectie zeer precies moeten gebeuren. Zo is het essentieel dat de stalen aseptisch behandeld worden om kruisbesmetting te voorkomen. De stalen moeten op een gevalideerde manier getransporteerd en bewaard worden, in afwachting van de eigenlijke tests. Ook moet herhaald invriezen en ontdooien van de stalen vermeden worden. Anderzijds is het wel essentieel dat stalen die gedurende langere tijd moeten bewaard worden, ingevroren bewaard worden.

In het kader van de screening van bloeddonoren wordt vaker gebruik gemaakt van pooling van stalen. Als dit gebeurt, dient dit te gebeuren volgens gevalideerde procedures.

Naderhand worden de nucleïnezuren geïsoleerd uit de bloedstalen. Ook in dit stadium dient herhaaldelijk invriezen vermeden te worden. Voor de eigenlijke NAT kan men gebruik maken van open en gesloten systemen. Bij deze laatste systemen is er minder risico op besmetting met "post-amplified" materiaal. Meerdere types controlestalen (*negative assay controle, positive assay controle, reagens controle, interne controle*) worden meegenomen om de validiteit van een testresultaat te bevestigen. Als deze controle stalen binnen de vastgelegde normen vallen, worden de resultaten als valide beschouwd (Paul-Ehrlich, 2003; Pruss et al., 2010).

Gezien de complexiteit van de tests is het essentieel dat het betrokken personeel over de nodige kennis en expertise beschikt.

#### 3.2.2 Ante mortem bloed-/plasmastaal

Gezien de meeste NAT tests enkel gevalideerd zijn voor *ante mortem* bloedstalen, wordt er in de mate van het mogelijke gewerkt met *ante mortem* bloedstalen. Deze zijn vlot beschikbaar in het geval van levende donatie (bv. heupkoppen/ amnionmembraan), maar veel moeilijker in het geval van overleden donoren. Vaker zijn de bloedstalen genomen tijdens de hospitalisatie niet meer beschikbaar, ofwel zijn ze te oud, of ze werden niet op een correcte manier bewaard. Bovendien is er een reëel risico op staalverwisseling of foutieve etikettering als men na het overlijden een *ante mortem* staal opvraagt in het laboratorium. Vandaar dat men ook gebruik maakt van *post mortem* stalen (Pruss et al., 2010).

#### 3.2.3 Post mortem bloed-/plasmastaal

Een van de grootste problemen voor de banken voor MLM is de toepassing van de NAT-test op *post mortem* stalen. Dit geldt eveneens voor de klassiek serologische tests. Uit ervaring weet men dat het aantal vals positieve resultaten van serologische tests recht evenredig is met het tijdsinterval tussen overlijden en staalcollectie, m.a.w. de specificiteit neemt af. Daarom moeten de tests uitgevoerd worden op bloedstalen die genomen zijn binnen de 24 uur na het overlijden (2006/17/CE; KB van 28 september 2009).

Hoewel de bloedafname binnen een zeer korte tijd na de vaststelling van het overlijden wordt uitgevoerd, kan het bloed al gehemolyseerd zijn. Hemolyse kan het resultaat van zowel de NAT-tests als van de serologische tests beïnvloeden (Challine et al., 2006; Heim et al., 1999).

Nochtans hebben bepaalde onderzoeken inmiddels aangetoond dat de meer gevoelige NAT tests voor HIV, HCV en HBV ook bruikbaar zijn voor de analyse van *post mortem* stalen. Bepaalde tests hebben inmiddels een licentie of werden door een gebruiker gevalideerd inzake

*post mortem* stalen (Strong et al., 2005). De problematiek inzake HBV testing op *post mortem* stalen is vergelijkbaar met deze voor de HCV en HIV tests.

Het lijkt wenselijk om voor dit type tests samen te werken met een (transfusie)laboratorium dat voldoende ervaring heeft met dit type tests (Pruss et al., 2010).

### **3.2.4 Bewaard MLM (retrospectieve analyse < 2009) / vervoerd en ingevoerd MLM**

Aangezien de Belgische wetgeving sinds 2009 de HBV NAT-test oplegt, betekent dit dat al het huidig in quarantaine gehouden, bewaard en ingevoerd MLM dat moet worden vrijgegeven, aan deze nieuwe eis moet voldoen. Hierdoor wordt dus de retrospectieve HBV NAT-analyse van het bewaarde MLM opgelegd bij de levende en overleden donor. Dit doet vragen rijzen over de geldigheid van een HBV NAT-test op een staal dat niet in de ideale omstandigheden bewaard werd voor de toepassing van deze test en/of als er een bloedstaal ontbreekt om de test te doen.

Een ander belangrijk door de deskundigen aangehaald aspect is het vervoer en de invoer van MLM. De meeste (Europese en niet-Europese) landen voeren immers niet systematisch de NAT-tests uit, omdat de tests niet verplicht zijn volgens de Europese richtlijnen en de andere regelgevingen. Voor wat betreft import en export is de discrepantie dus breder dan alleen HVB. Er is geen probleem om de HBV NAT-test uit te voeren op stalen die van bij hun afname adequaat bewaard werden. Indien deze niet beschikbaar zijn, en gezien er hieromtrent zeer weinig gegevens bestaan in de literatuur, lijkt het aangewezen om de situatie geval per geval te beschouwen, in functie van het mogelijke risico en de mate van dringendheid om over de greffe te beschikken (Paul-Ehrlich, 2003).

### **3.2.5 Besluit**

Er zijn geen problemen voor de *ante mortem* NAT.

De NAT-tests op HIV, HCV op *post mortem* stalen leiden tot dezelfde problemen/vragen als de tests op HBV. Het probleem van de kwaliteit van de *post mortem* stalen stelt zich ook voor de serologische analyses.

Als de HGR het project toegespitst had op HBV, is dit deels te wijten aan de gedeeltelijke discrepantie tussen de Europese richtlijn en de Belgische wetgeving (tabel 1 en 2). De problematiek van de NAT-tests op *post mortem* stalen voor HBV kan uitgebreid worden naar de HIV- en HCV NAT-tests. Inmiddels bestaan er echter tests die gevalideerd zijn voor toepassing op *postmortem* stalen. Bijgevolg stelt er zich hier op dat vlak geen echt probleem meer. Deze tests kunnen ook uitgevoerd worden op bloedstalen die al langere tijd geleden afgenomen werden, op voorwaarde dat deze adequaat bewaard werden.

Enkel de niet-beschikbaarheid van een bloedstaal voor de tests vormt een probleem dat geval per geval moet geëvalueerd worden

### 3.3 Belang en toegevoegde waarde van de NAT-test

#### 3.3.1 *Risico op transmissie bij bloed- en weefseldonatie*

Tot het eind van de jaren 70 werd transmissie van virale hepatitis beschouwd als een niet te vermijden gevolg van transfusie van bloed en bloedproducten. Door de introductie van HBsAg tests konden de meeste HBV transmissies vermeden worden. Naderhand waren de opkomst en de verspreiding van HIV een nieuwe aanleiding om methoden te zoeken om de virale *load* van bloed en plasmaproducten te minimaliseren.

Transmissie van virussen via weefsels en cellen is eerder zeldzaam. De meeste gevallen van overdracht zijn beschreven bij musculoskeletale greffes, vooral bij greffes die niet verder bewerkt zijn (Pollock et al., 2009; Pruss et al., 2010; Trotter et al., 2003; Tugwell et al., 2005). Overdracht van HIV, HCV en HBV komt zelden voor bij transplantatie van cornea's en cardiovasculair weefsel (Hoft et al., 1997; Morris et al., 1990; Tugwell et al., 2005). Op één enkele casus na, is er bovendien twijfel of de enkele gerapporteerde gevallen wel degelijk echte transmissies waren (Pereira et al., 1993). Zo worden de twee gevallen van HBV transmissie door corneatransplantatie welke door Hoft et al. gepubliceerd werden, post hoc als mogelijke overdracht beschouwd, zonder absolute zekerheid (Pruss et al., 2010).

Een studie van de *American Eye Bank Association* (AEBA) over 12 jaar, toonde geen enkel geval van HIV, HBV of HCV transmissie in een reeks van meer dan 400.000 getransplanteerde cornea's die afkomstig waren van donoren die voldeden aan de donorscreening- en testvereisten van de AEBA (Glasser et al., 1998). Cornea's afkomstig van donoren die met HIV of HCV zijn geïnfecteerd hebben zelfs niet geresulteerd in een infectie bij de ontvanger, wellicht door het avasculaire en bradytrofe karakter van corneaweefsel. Sengler et al. (2001) konden trouwens ook geen virale genomen aantonen, noch centraal in de cornea, noch ter hoogte van de corneosclerale ring bij 6 HBV- en 6 HCV NAT-positieve donoren. Enkel in het kweekmedium van cornea's van 2 donoren konden lage aantallen HCV genomen teruggevonden worden. Lee, daarentegen, detecteerde HCV genoom in cornea's afkomstig van 7 van 29 HCV-seropositieve donoren (Lee et al., 2001)

#### 3.3.2 *NAT-testing versus serologie bij bloeddonatie*

Klassieke serologische tests laten toe om de meerderheid van de HIV, HCV of HBV besmette potentiële donoren te herkennen en te excluseren. Er blijft echter een groep van recent geïnfecteerde donoren die niet te detecteren zijn met de klassieke serologische tests (vensterperiode vóór seroconversie), maar ook chronisch met HBV geïnfecteerde donoren waarbij het antigeen (Ag) niet meer te detecteren is. Bij chronisch dragerschap kan HBsAg niet aantoonbaar worden, hoewel het individu besmet is (vaak zwakke virale lading). De anti-HBc-antilichamen kunnen aanwezig zijn in dit stadium.

In dat kader werden NAT-tests met hoge specificiteit en hoge gevoeligheid (bv. Gen-probe; Cobas ampliscreen) geïntroduceerd in het domein van de bloedtransfusie.

Om de transmissie van HCV infectie vanuit seronegatieve donoren te voorkomen werd bijkomende NAT-testing voor HCV in Duitsland in 1998 verplicht gemaakt. Deze bijkomende NAT-testing kon de diagnostische window periode voor HCV reduceren van 41-60 dagen tot 15-22 dagen (Busch et al., 2000; Zou et al., 2010).

Analoge reductie van de diagnostische window periode werd ook gezien voor HIV. Onderzoek door de interorganisational *Task force* on NAT-testing of blood donors in de Verenigde Staten toonde een reductie van de windowfase met 10 – 15 dagen tot ongeveer 10 dagen (Paul-Ehrlich, 2003).

In tegenstelling tot de serologische tests, wordt bij de hepatitis B surface-antigentest (HBsAg test) reeds een virale antigene structuur geïdentificeerd die op het totale virus en ook op subvirale partikels voorkomt. Gezien de trage amplificatie tijdens de vroege fase van de infectie en de

relatief hoge detectiegrens van zelfs de meest gevoelige tests, kan een geïnfecteerde persoon toch enkele weken HBsAg negatief blijven. NAT-testing kan ook hier de windowfase verkorten en kan ook bepaalde mutanten die niet detecteerbaar zijn met klassieke Ag testing, opsporen (Hourfar et al., 2008; Zou et al., 2009).

In het kader van screening van bloeddonoren wordt vaker gebruik gemaakt van een triplex NAT test, waarbij in één test zowel voor HIV RNA, HCV RNA en HBV DNA getest wordt (Stramer et al., 2011).

### **3.3.3 Prevalentie van HIV, HCV en HBV bij weefseldonatie**

In de voorbije jaren is de NAT-testing ook meer en meer geïntroduceerd in het domein van weefseldonatie (Challine et al., 2004).

De bevindingen van Zou et al. suggereren dat de prevalentie van HIV, HCV en HBV bij weefseldonoren lager is dan in de algemene bevolking, maar hoger dan de prevalentie ervan bij personen die voor de eerste keer bloeddonor worden (Zou et al., 2004). Analoge bevindingen worden gerapporteerd door Galea en Brant (Galea & Dow, 2006; Brant & Davison; 2008). Yao en zijn collega's rapporteerden analoge resultaten in een studie bij 12.415 botdonoren (Yao et al., 2007)

We beschikken niet over gedetailleerde cijfers over de prevalentie van HIV, HCV en HBV bij donoren van MLM in België. We kunnen ons wel enigszins baseren op de hemovigilantie gegevens bij de bloeddonoren in België, die in de voorbije jaren een zekere stabiliteit vertonen voor de prevalentie van HIV, HCV en HBV, en dit in tegenstelling tot syfilis, waarvan de prevalentie duidelijk toeneemt.

Een studie uit Canada toont aan dat er een hoger risico is voor HCV en HBV infectie bij *post mortem* donoren dan bij levende femurkopdonoren. Bij levende donoren, waarbij de donor/greffe verhouding vaker 1/1 is (bv. heupkoppes), kan men immers een gedetailleerde medische en sociale anamnese afnemen. Bij overleden donoren daarentegen is de medische anamnese via hetero-anamnese in de regel minder volledig (Zahariadis et al., 2007).

Bovendien hebben we zeker voor bepaalde weefsels een heel andere donor/greffe verhouding (tot 1/40 en meer in het geval van musculoskeletale greffes) (Zahariadis et al., 2007), wat het belang van een adequate testing nog extra beklemtoont.

### **3.3.4 Relatieve waarde van NAT-testing in vergelijking met alternatieven voor NAT-testing**

Bij levende donoren kan men het weefsel in quarantaine houden en na minstens 6 maand hertesten (Europese richtlijn 2006/17/EG). Dit gaat echter gepaard met een complexe logistieke organisatie die in totaal wellicht duurder uitvalt dan NAT-testing.

Backscreening is geen alternatieve oplossing voor de NAT-tests. Hoewel dit aanvullende securisatiegegevens zou kunnen aanbrengen, kan dit niet op alle soorten weefsels (bv. hoornvlies ...) toegepast worden. Bovendien is de bloedafname met dit doel bij de ontvangers van organen op logistiek vlak ingewikkeld en kan dit voor hen een bron van bezorgdheid zijn.

Als men in bovenstaande gevallen NAT-testing gebruikt, vermijdt men langdurige opslag en de kosten die daarmee gepaard gaan. Bovendien vermijdt men opslag van potentieel geïnfecteerde weefsels die eventueel een kruiscontaminatie zouden kunnen veroorzaken tijdens de bewaring.

De inactiveringsmethodes zijn evenmin een alternatief voor de NAT-test, omdat ze niet op alle weefsels en cellen toepasbaar zijn. De volgende technieken worden op grote schaal voor botallogreffes gebruikt: perazijnzuur-ethanol behandeling, thermodesinfectie (Marburg methode), gammabestraling, en combinaties van irradiatie met chemische agentia (Pruss & Katthagen,

2008). Deze methoden kunnen echter niet gebruikt worden voor kraakbeen, menisci, cornea's of cardiovasculair weefsel.

### **3.3.5 Conclusie: aanbevelingen om het risico op HIV, HCV of HBV overdracht te verkleinen**

Gebaseerd op literatuurgegevens, op Europese en nationale richtlijnen en op expertopinions lijkt het wenselijk om de volgende maatregelen te nemen om het risico op HIV, HBV of HCV infectie te verkleinen:

- grondige anamnese van de medische en sociale voorgeschiedenis (zo nodig hetero-anamnese bij zorgverleners of familie);
- gericht klinisch onderzoek bij de prelevatie;
- klassieke serologische tests (minstens anti-HIV 1 en 2 inclusief HIV-1 p24 antigeen HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, en syfilistest, die trouwens wettelijk verplicht zijn);
- nemen van bijkomende stalen, die optimaal verwerkt en bewaard worden voor evt. bijkomende tests in een 2<sup>de</sup> tijd (serotheek);
- NAT-testing voor HCV RNA, HIV RNA en HBV DNA is aangewezen, zeker voor musculoskeetaal weefsel en in mindere mate voor cardiovasculair weefsel omwille van de mogelijke contaminatie met bloed, de uitgebreide en complexe prelevatie-actes, de rapporten van vroegere overdracht via deze weefsels en het feit dat één donor aanleiding geeft tot meerdere greffes;
- rekening houdend met de fysische en morfologische eigenschappen van de cornea en met het uiterst kleine risico op transmissie (duidelijk kleiner dan bij bot of vasculair weefsel) is enkel HCV NAT testing; absoluut noodzakelijk, naast de serologische tests. HBV en HIV NAT zijn aanbevolen.
- met het oog op de logistieke en financiële aspecten, en gezien het groot aantal synergieën wordt gesuggereerd om samen te werken met een ervaren (transfusie)labo om deze NAT testen uit te voeren (Pruss et al., 2008).



#### 4. REFERENTIES

- Brant L J, Davison KL. Infections detected in English surgical bone and deceased donors (2001-2006) and estimated risk of undetected hepatitis B and hepatitis C. *Vox Sang* 2008; 95:272-279.
- Busch MP, Kleinman SH, Jackson B, Stramer SL, Hewlett I, Preston S. Committee report. Nucleic acid amplification testing of blood donors for transfusion-transmitted infectious diseases: report of the Interorganizational Task Force on Nucleic Acid Amplification Testing of Blood Donors. *Transfusion* 2000; 40(2):143-159.
- Challine D, Pellegrin B, Bouvier-Alias M, Rigot P, Laperche L, Pawlotsky JM. HIV and hepatitis C virus RNA in seronegative organ and tissue donors. *Lancet* 2004;364: 1611-1612.
- Challine D, Roudot-Thoraval F, Sabatier P, et al. Serological viral testing of cadaveric cornea donors. *Tranplantation* 2006;82(6):788-793.
- EU – European Union. Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells; p. L38/40.
- Galea G, Kopman D, Graham BJ. Supply and demand of bone allograft for revision hip surgery in Scotland. *J Bone Joint surg Br* 1998; 80(4): 595-9
- Galea G, Dow BC. Comparison of prevalence rates of microbiological markers between bone/tissue donations and new blood donors in Scotland. *Vox Sang.* 2006 ; 91 :28-33.
- Glasser DB. Serologic testing of cornea donors. *Cornea* 1998;17(2):123-128.
- Heim A, Wagner D, RothämelT, Hartmann U, Flik J, Verhagen W. Evaluation of serological screening of cadaveric sera for donor selection for cornea transplantation. *J Med Virol* 1999;58(3):291-295.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Gemeenschappelijke kwaliteitsnormen voor alle weefsels en cellen van menselijke oorsprong die voor toepassing op de mens bestemd zijn – Herziening 2007. Brussel:HGR; 2007. Advies HGR 7691-1
- Hoft RH, Pflugfelder SC, Forster RK, Ullman S, Polack FM, Schiff ER. Clinical evidence for hepatitis B transmission resulting from corneal transplantation. *Cornea* 1997;16(2):132-137.
- Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, et al. Experience of German Red Cross Blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion* 2008; 48(8):1558-1566.
- Koninkrijk België. KB van 28 SEPTEMBRE 2009. — Koninklijk besluit tot vaststelling van de kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, wegnemen, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijk lichaamsmateriaal waaraan de banken voor menselijk lichaamsmateriaal, de intermediaire structuren voor menselijk lichaamsmateriaal en de productie-instellingen moeten voldoen
- Koninkrijk België. Wet van 19 december 2008. Wet inzake het verkrijgen en het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek
- Lee HM, Naor J, Alhindi R, et al. Detection of hepatitis C virus in the corneas of seropositive donors. *Cornea* 2001 ;20(1) :37-40.
- Morris A, Strickett MG, Barratt-Boyes BG. Use of aortic valve allografts from hepatitis B surface antigen-positive donors. *Ann Thorac surg* 1990;49(5):802-805.
- Paul-Ehrlich institute. Verminderung des Risikos von HIV-1-Infektionen durch zelluläre Blutprodukte und gefrorenes Frischplasma – Anordnung der Testung auf HIV-1-RNA mit NAT. *BAnz* 2003;103:12269.
- Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, et al. Low risk of liver disease after tissue transplantation from donors with HCV. *Lancet* 1993;341:903-904.
- Pollock G et al. Issues of HIV, HBV and HCV transmission from eye donation in Australia. Prevalence, Incidence and Residual Risk in screening and testing regimes. 2009.

- Pruss A, Katthagen BD. Musculoskeletal tissue banks : legal foundations and graft safety. Orthopäde 2008;37(8) :749-755. 2008
- Pruss A, Caspari G, Krüger DH, et al. Nukleinsäure-Amplifikationstests für HIV, HBV und HCV bei Gewebespendern : Sinnvoll oder überflüssig ? Transfus Med Hemother 2008;35(6):421-430.
- Pruss A, Caspari G, Krüger DH, Blümel J, Nübling CM, Gürtler L, Gerlich WH. Tissue Donation and virus safety : more nucleic acid amplification testing is needed. Trans Infect Disease 1-12, 2010.
- Sengler V , Reinhard T, Adams O, Gerlich W, Sundmacher R. Testing of corneoscleral discs and their culture media of seropositive donors for hepatitis B and C virus genomes. Graefes Arch Clin Exper ophtal 2001;239 :783-878.
- Stramer S, Wend U, Candotti D, Foster G, Hollinger F, Dodd R, Allain JP, Gerlich W. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. N engl J Med 2011;364:236-247.
- Strong DM, Nelson K, Pierce M, Stramer SL. Preventing disease transmission by deceased tissue donors by testing blood for viral nucleic acid. Cell Tiss Bank. 2005;6:255-262.
- Trotter JF ; Transmission of hepatitis C by implantation of a processed bone graft. A case report. J Bone Joint Surg Am 2003;85-A(11) :2215-2217.
- Tugwell BD, Patel PR, Williams IT, et al. Transmission of hepatitis C virus to several organ and tissue recipients from an antibody-negative donor. Ann Intern Med 2005;143(9) :648-654.
- Yao F, Seed C, Farrugia A, Morgan D, Cordner S, Wood D and Zheng MH. The Risk of HIV, HBV, HCV and HTLV Infection Among Musculoskeletal Tissue Donors in Australia. Am J Transplant 2007;7(12): 2723-2726.
- Zahariadis G, Plitts SS, O'Brien S, Yi QL, Fan W, Preiksaitis JL. Prevalence and estimated incidence of blood-borne viral pathogen infection in organ and tissue donors from northern Alberta. Am J Transplant 2007 ;7(1) :226-234.
- Zou S, Dodd RY, Stramer SL, Strong DM. Tissue Safety Study Group. Probability of viremia with HBV, HCV, HIV and HTLV among Tissue Donors in the United States. N Eng J Med 2004; 351(8): 751-759.
- Zou S, Stramer SL, Notari EP, et al. Current incidence and residual risk of hepatitis B infection among blood donors in the United States. Transfusion 2009;49:1609-1620.
- Zou S, Dorsey KA, Notari EP, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. Transfusion 2010;50:1495-1504.

## 5. 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:

BEELE Hilde*	Geneeskunde, dermatologie	UZ Gent
DELLOYE Christian*	Geneeskunde, orthopedisch chirurgie	UCL
DUFRANE Denis	Geneeskunde, cel – en weefseltherapie	UCL
LAGROU Katrien	Geneeskunde, klinische biologie	UZ Leuven
LEROUX-ROELS Geert	Klinische biologie	UZ Gent
MUYLLE Ludo*	Geneeskunde, klinische biologie	FAGG- UZA - UA
PIRNAY Jean-Paul*	Medische wetenschappen	LabMCT MHKA
THOMAS Isabelle*	Virologie	ISP-WIV
VAN GEYT Caroline*	Medisch-sociale wetenschappen	UZ Gent
VAN RANST Marc	Virologie	KUL
VERBEKEN Gilbert*	Biologie, QA/QC/RA	LabMCT MHKA

De volgende deskundigen hebben het advies gelezen en goedgekeurd:

BAUDOUX Etienne*	Geneeskunde, celtherapie	ULG
BOUTSEN-ECTORS Nadine*	Geneeskunde, pathologische anatomie	KUL
GUNS Johan*	Medisch-sociale wetenschappen	UZ Brussel
HEINEN Ernst	Humane histologie	ULg
VANDERKELEN Alain*	Geneeskunde, algemene chirurgie	HMRA

De administratie werd vertegenwoordigd door:

BONTEZ Walter	coördinatie Bloed, Cellen, Weefsels en Organen	FAGG
---------------	--	------

Het voorzitterschap werd verzekerd door Hilde BEELE en het wetenschappelijk secretariaat door Muriel BALTES.

## 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 referentiecómité) 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](http://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 een e-mail sturen naar [info.hgr-css@health.belgium.be](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be).