



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9151

Serologische testen bij donatie in de perinatale-periode

In this science-policy advisory report, the Superior Health Council recommends that serological tests (HBV-HCV-HIV-syphilis) be performed on the mother rather than on donors who have passed away during the perinatal period, these tests being both safer and more reliable for cell and tissue donation.

April 2014

1. INLEIDING

Het koninklijk besluit (KB) van 28 september 2009 tot vaststelling van de kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, wegnemen, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijk lichaamsmateriaal (MLM), waaraan de MLM-banken, de intermediaire structuren voor MLM en de productie-instellingen moeten voldoen, beschrijft onder meer de biologische testen die bij levende en overleden donoren moeten worden uitgevoerd.

Meer bepaald voor pasgeboren donoren stelt het KB in bijlage VI punt 2.8 het volgende: "bij neonatale donoren kunnen de biologische testen worden uitgevoerd op de moeder van de donor om uit medisch oogpunt onnodige testen op de pasgeborene te vermijden".

Deze paragraaf slaat in de regel op de donatie van navelstrengbloed, en bijgevolg op donatie door een levende neonat. De vraag stelt zich of dit ook geldt voor de donatie van weefsels of cellen bij overleden neonaten.

Anderzijds stelt het KB in bijlage VI punt 2.4 het volgende: "bij overleden donors moeten de bloedmonsters binnen de 48 uur vóór het overlijden zijn afgenomen; als dat niet mogelijk is, moeten de bloedmonsters zo snel mogelijk en in elk geval binnen 24 uur na het overlijden worden afgenomen". Op basis hiervan zou men kunnen stellen dat bij overleden pasgeboren donoren de biologische testen op de pasgeborene moeten worden uitgevoerd.

De Belgische regelgeving komt op dit punt volledig overeen met de Europese regelgeving.

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) vraagt zich af of het niet beter is om bloed af te nemen bij de moeder, zoals dit het geval is bij een levende pasgeboren donor.

Het advies beperkt zich tot de serologische testen op hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), humaan immunodeficiëntie virus (HIV), *Human T-cell lymphotropic virus* (HTLV), cytomegalovirus (CMV) en syfilis.

Het advies handelt niet over microbiologische controles.

Om de vraag te beantwoorden, heeft de permanente groep "Cellen, weefsels en organen van menselijke en dierlijke oorsprong" virologen en immunologen uitgenodigd om deel te nemen aan de beraadslaging.

2. ADVIES

Het advies gaat specifiek om doodgeboren donoren, donoren overleden bij de geboorte of die in de eerste 24 uur na de geboorte overleden zijn. Het moment van overlijden moet gekend en gedocumenteerd zijn. Er mag geen contra-indicatie voor de prelevatie zijn en de donor mag vóór de donatie geen bloedcomponenten ontvangen hebben.

Het kind kan geïnfecteerd worden tijdens de zwangerschap ofwel bij de bevalling. In beide gevallen, kunnen de merkers voor de infectie dan bij de moeder opspoorbaar zijn, maar nog niet bij de pasgeborene. De analyse van het moederlijk bloed blijkt dus meer zekerheid te bieden.

De superioriteit van het testen van het bloed van de moeder geldt niet voor CMV. Als men CMV wil beoordelen, moet een CMV-test bij de pasgeborene worden uitgevoerd. Deze test is echter niet verplicht.

Aan de hand hiervan, beveelt de HGR aan:

- om de serologische testen bij de moeder uit te voeren of het nu om een levende of een overleden pasgeboren donor gaat;
- om de Belgische regelgeving aan te passen;
- om dit standpunt op Europees niveau over te nemen.

Sleutelwoorden

Keywords	Mesh terms *	Sleutelwoorden	Mots clés	Stichworte
Serological tests	Serological tests	Serologische testen	Tests sérologiques	Serologische Teste
Newborn	Infant, newborn	Pasgeborenen	Nouveau-né	Neugeborene
Infection	Infection	Infectie	Infection	Infektion
Human body material	Human "cells" "tissues"	Menselijk lichaamsmateriaal	Matériel corporel humain	Menschliches Körpermaterial
Deceased donor	Non-"Living Donors"	Overleden donor	Donneur décédé	verstorbener Spender

* MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed.

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Lijst van de gebruikte afkortingen

CMV	Cytomegalovirus
DNA	Deoxyribonucleic acid
HBV	Hepatitis B virus
HBsAg	<i>Hepatitis B surface antigen</i>
HCV	Hepatitis C virus
HGR	Hoge Gezondheidsraad
HIV	Humaan immunodeficiëntie virus
HTLV	<i>Human T-cell lymphotropic virus</i>
IgM	Immunoglobuline M
KB	Koninklijk besluit
MLM	Menselijk lichaamsmateriaal
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>

3.1 Methodologie

Na analyse van de vraag hebben het College en de voorzitter van de werkgroep de nodige expertises bepaald. De experts van de werkgroep hebben een algemene en een ad hoc belangenverklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

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

Na goedkeuring van het advies door de werkgroep werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

3.2 Uitwerking

Bij het wegnemen van MLM bij overleden donoren moeten de biologische testen op het bloed van de donor worden uitgevoerd, in dit specifieke geval, de overleden pasgeborene. Het gaat hier specifiek om doodgeboren donoren, donoren overleden bij de geboorte of in de eerste 24 uur na de geboorte overleden zijn. Het moment van overlijden moet gekend en gedocumenteerd zijn en mag geen contra-indicatie vormen voor de prelevatie. De donor mag voor de donatie geen bloed componenten ontvangen hebben.

De uitvoering van de serologische testen bij de moeder in plaats van de in de perinatale fase overleden donor is te verantwoorden omwille van het volgende:

- Tijdens de bevalling is er een risico op infectieoverdracht tussen moeder en kind. De infectie is dan niet aantoonbaar bij de pasgeborene, maar wel bij de moeder.
- Het is een gekend gegeven dat premature neonaten alsook neonaten die intra-uteriene groeiachterstand vertonen, ook immaturiteit van het immuunsysteem kunnen vertonen wat op zijn beurt kan leiden tot verhoogde kansen op een vals negatief resultaat van serologische bepalingen voornamelijk voor immunoglobuline M (IgM) (Yang et al., 1983).
- Het opsporen van infectieuze agentia bij de moeder steunt op gestandaardiseerde screeningsprotocols wat niet steeds het geval is indien gebruik gemaakt wordt van serologische bepalingen bij pasgeborenen. Hierbij kan HBV infectie als voorbeeld genomen worden waarbij momenteel nog geen internationale diagnostische standaarden

beschikbaar zijn voor HBV opsporing bij de pasgeborene terwijl, screening van de zwangere of de moeder voor *hepatitis B surface antigen* (HBsAg) een internationaal aanvaarde praktijk is (Cohen et al., 2013; Lin et al., 2009). Het is wel aangetoond dat HBsAg en HBV DNA positiviteit bij de geboorte opspoorbaar zijn bij pasgeborenen die HBV infectie via intrauteriene route opgelopen hebben (Chen et al., 2013). Deze transmissieroute is eerder verantwoordelijk voor de minderheid (5-10 %) van de verticale transmissies van HBV infectie. HBsAg en HBV DNA bij de pasgeborenen zijn enkel positief bij een fractie van HBsAg-positieve moeders, waardoor de serologische testen op maternelle stalen een veiligere benadering vormen die aanvullend een risico op potentiële perinatale HBV transmissie detecteren.

- Het opsporen van infectie via de serologische testen bij de moeder geeft de mogelijkheid om over groter te testen staalvolume te beschikken, in vergelijking met de frequent minimale staalvolumes die beschikbaar zijn bij afname bij donoren overleden in de perinatale periode.
- Serologische testen bij de moeder zijn analytisch meer betrouwbaar dan bij de donor overleden in de perinatale periode, gezien het exacte tijdstip van het overlijden vaker niet sluitend gekend is. Vals positief resultaat op *post mortem* stalen is beschreven, wat tot een onnodige rejectie van te doneren weefsels zal leiden (Challine et al., 2006; Kitchen et al., 2013; Wilkemeyer et al., 2012). Wat betreft moleculairbiologische bepalingen door middel van *polymerase chain reaction* (PCR), is de problematiek vergelijkbaar met deze bij de serologische bepalingen, met name meer kans op een vals positief of oninterpreteerbaar resultaat (Miédougé et al., 2002).
- Analyses uitgevoerd op stalen van de overleden pasgeborene vereisen gebruik van *post mortem* bloed wat buiten de optimale condities van pre-analytische afname valt en door de meeste diagnostische firma's niet gevalideerd is als bruikbare staalsoort.

Bij biologische testen bij de overleden baby/neonaat/foetus doen zich de volgende problemen voor: de beperkte betrouwbaarheid van de serologische testen, de validiteit ervan, maar ook de verminderde kwaliteit van het *post mortem* bloed (hemodilutie) en de kwantiteit (te kleine hoeveelheid) van het bloed dat kan worden afgenomen. Dit kan tot problemen leiden voor de veiligheid van het MLM. Er kan bijgevolg gesteld worden dat serologische testen uitgevoerd bij de moeder hogere zekerheid bieden naar infectieus risico toe dan serologische bepalingen uitgevoerd op het bloed van de overleden pasgeborene.

Concluderend, kan er aangenomen worden dat serologische testen bij de moeder een aanvaardbaar tot beter alternatief vormen voor serologische testen op *post mortem* bloed van de donor overleden in de perinatale periode.

Aangezien het KB van 28/09/2009, in de bijlage VI, punt 2.4. stelt dat de serologische bloedtesten bij de overledene donoren moeten worden verricht, is de HGR van mening dat een aanpassing van de nationale regelgeving wenselijk is.

Vermits de Europese richtlijnen dit aspect niet expliciet behandelen en om te vermijden dat elke lidstaat het probleem op een andere manier aanpakt, is het aangewezen het standpunt aangenomen in dit advies naar het Europese niveau door te sturen.

4. REFERENTIES

- Challine D, Roudot-Thoraval F, Sabatier P, Dubernet F, Larderie P, Rigot P, et al. Serological viral testing of cadaveric cornea donors. *Transplantation* 2006;82(6):788-93.
- Chen T, Wang J, Feng Y, Yan Z, Zhang T, Liu M, et al. Dynamic changes of HBV markers and HBV DNA load in infants born to HBsAg(+) mothers: can positivity of HBsAg or HBV DNA at birth be an indicator for HBV infection of infants? *BMC Infect Dis* 2013;13:524.
- Cohen C, Caballero J, Martin M, Weerasinghe I, Ninde M, Block J. Eradication of hepatitis B: a nationwide community coalition approach to improving vaccination, screening, and linkage to care. *J Community Health* 2013;38(5):799-804.
- Kitchen AD, Newham JA, Gillan HL. Effective serological and molecular screening of deceased tissue donors. *Cell Tissue Bank* 2013;14(4):633-44.
- Lin K, Vickery J. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150(12):874-6.
- Miedouge M, Chatelut M, Mansuy JM, Rostaing L, Malecaze F, Sandres-Saune K, et al. Screening of blood from potential organ and cornea donors for viruses. *J Med Virol* 2002;66(4):571-5.
- Yang SL, Lin CC, River P, Moawad AH. Immunoglobulin concentrations in newborn infants associated with intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1983;62(5):561-4.
- Wilkemeyer I, Pruss A, Kalus U, Schroeter J. Comparative infectious serology testing of pre- and post mortem blood samples from cornea donors. *Cell Tissue Bank* 2012;13(3):447-52.

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
BOUTSEN-ECTORS Nadine*	Geneeskunde, pathologische anatomie	KUL
DE SUTTER Petra*	Voortplantingsgeneeskunde	UZ Gent
DELFORGE Alain*	Geneeskunde, celtherapie	ULB
GUNS Johan*	Medisch-sociale wetenschappen	UZ Brussel
HEINEN Ernst	Humane histologie	ULg
MUYLLE Ludo*	Geneeskunde, klinische biologie	FAGG, UZA, UA
PADALCO Elizaveta	Klinische biologie	UZ Gent
PIRNAY Jean-Paul*	Medische wetenschappen	MHKA
SAEGEMAN Veroniek	Geneeskunde, klinische biologie, ziekenhuishygiëne	UZ Leuven
THOMAS Isabelle	Virologie	WIV-ISP
THONON Fabienne	Voortplantingsgeneeskunde, embryologie	CHU de Liège
VAN DEN ABBEEL Etienne	Voortplantingsgeneeskunde, embryologie	UZ Gent
VAN DER WERFF TEN BOSCH Jutte	Pediatrie Hematologie, Oncologie en Immunologie	UZ Brussel
VAN GEYT Caroline*	Medisch-sociale wetenschappen	UZ Gent
VAN RIET Ivan*	Geneeskunde, celtherapie	UZ Brussel
VANDERKELEN Alain*	Geneeskunde, algemene chirurgie	HMRA
VERBEKEN Gilbert*	Biologie, QA/QC/RA	MHKA

De administratie werd vertegenwoordigd door:

DE VOS Claire	Beheer van de erkenningen van banken voor MLM	FAGG
---------------	---	------

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

De algemene belangenverklaringen van de experts die het advies hebben goedgekeurd of gevalideerd zijn beschikbaar op onze website (link: [Belangenconflicten](#)).

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 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijk beoefenaars, enz.), waarvan er 300 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 (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 40 leden van de pool van benoemde experts). 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), soms met een embargo periode van variabele duur voor vertrouwelijke adviezen of projecten m.b.t. een Koninklijk Besluit. 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 mailtje sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.