



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRaad BETREFFENDE HET CIDEX-INCIDENT (7404) – 19 December 2000

Probleemstelling

Naar aanleiding van berichten in de media waarin gemeld werd dat door het gebruik van een onwerkzaam lot van Cidex patiënten bij een endoscopische ingreep mogelijk besmet zouden kunnen zijn, vroeg de Minister van Volksgezondheid op 5 mei 2000 een dringend advies aan de Hoge Gezondheidsraad over de mogelijke impact van het incident op de volksgezondheid en verzocht de Raad een rapport terzake op te stellen.

Een ad hoc werkgroep heeft zich over het probleem gebogen en heeft deze besluiten opgesteld en goedgekeurd.

Cidex

Cidex wordt geproduceerd door Johnson & Johnson Medical UK en wordt verdeeld door Advanced Sterilization Products (ASP), een onderdeel van Johnson & Johnson Medical NV. Het is een waterige oplossing van 2,2 % glutaaraldehyde dat voor gebruik geactiveerd moet worden door toevoegen van een bijgeleverde hoeveelheid activator op basis van natriumbicarbonaat. De alkalische oplossing is veertien dagen werkzaam. De zure oplossing is twee jaar stabiel.

Sinds mei 1998 is de verpakking en gebruiksaanwijzing voorzien van een CE-markering en beantwoordt het product aan de Europese wetgeving voor medische hulpmiddelen.

De ontsmetting en eventuele sterilisatie (of high-level disinfection) van endoscopen door middel van glutaaraldehyde is een techniek die in meerdere richtlijnen van nationale instanties of wetenschappelijke verenigingen als een van de aanvaardbare werkzame methodes geldt.

Korte historiek

Op 4 en 5 januari 2000 wordt in de fabriek Johnson & Johnson Medical UK bij het heropstarten van de productie van Cidex bij vergissing water toegevoegd in plaats van het ontsmettingsmiddel glutaaraldehyde. Het betrof een lot van 3360 bussen van 5 liter (lotnummer 0001). Deze partij wordt aan een 25-tal ziekenhuizen in Nederland en een 60-tal ziekenhuizen in België geleverd, alsmede aan enkele groothandelaars.

In de tweede helft van februari wordt de Belgische vestiging Advanced Sterilization Products door een ziekenhuis ervan verwittigd dat ook vers geactiveerde Cidex bij een controle met een glutaaraldehydegevoelige strip een onvoldoende concentratie aan glutaaraldehyde aangeeft. De firma haalt de betrokken levering terug op en verzendt ze naar Engeland voor verder onderzoek.

Op 4 april 2000 verstuurt Advanced Sterilization Products een fax naar de hoofdapothekers van de ziekenhuizen met de melding dat "er onzekerheid bestaat over de concentratie van glutaaraldehyde in een klein gedeelte van Cidex desinfectievloeistof, lotnummer 0001", en vraagt hen het lot niet meer te gebruiken en terug in te leveren.

Op 21 april 2000 volgt een tweede schrijven van de firma gericht aan de medische directie de hoofdapotheker en het hoofd inkoop van de ziekenhuizen. Hierin wordt bevestigd dat er bussen Cidex in omloop zijn die geen glutaaraldehyde bevatten. Tevens raadt Johnson & Johnson Medical NV aan "het mogelijke gezondheidsrisico aan iedere patiënt, die een medische behandeling heeft ondergaan waarbij gebruik werd gemaakt van instrumentarium dat behandeld is met Cidex lotnummer 0001, te analyseren".

Vanaf 4 mei 2000 komt het incident uitgebreid aan de orde in de media.

Onmiddellijk hebben verschillende diensten van het Ministerie van Volksgezondheid (Algemene farmaceutische Inspectie, Cel medische Bewaking en Evaluatie) gereageerd en worden aan de hoofdgeneesheer en de directie van de ziekenhuizen adviezen verschaft over de maatregelen die genomen moeten worden (melden van infectiegevallen en contactname met blootgestelde patiënten).

In een eerste telefonisch advies (bevestigd per fax) aan de Minister op 4 mei 2000 wordt gesteld dat het risico van de overdracht van bloedoverdraagbare aandoeningen (hepatitis B, hepatitis C, aids) miniem tot praktisch onbestaande is. Op vraag

van de Minister wordt in de schoot van de HGR een werkgroep van experts gevormd met als opdracht advies uit te brengen over de grootte van het risico en de aard van onderzoeken die bij de blootgestelde patiënten uitgevoerd moeten worden. De werkgroep start op 10 mei 2000 haar werkzaamheden. De samenstelling ervan wordt in bijlage 1 gegeven.

Uitgebrachte adviezen

De werkgroep heeft twee (voorlopige) adviezen opgesteld en nog op de dag van de vergadering openbaar gemaakt

1. Advies van 10 mei 2000

Naar aanleiding van het Cidex incident (partij 0001 niet conform) heeft een bijzondere multidisciplinaire Werkgroep van de Hoge Gezondheidsraad zich gebogen over deze problematiek en is, gelet op de administratieve en politieke dringendheid, gekomen tot het volgende voorlopig advies. Dit zal in een latere fase bij het definitief eindrapport hernoemen worden:

1. De Hoge Gezondheidsraad stelt vast dat het risico voor overdracht van bloedoverdraagbare aandoeningen zeer klein is (voor hepatitis B en hepatitis C) tot onbestaande (voor het HIV) zoals blijkt uit het mathematisch model dat hierna volgt:
Om een objectiever beeld te krijgen van het aantal te verwachten besmettingen met hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV), en HIV werd een mathematisch model ontwikkeld. Dit model houdt rekening met een aantal parameters zoals de prevalentie van deze drie virussen in de Belgische bevolking, en het percentage van de populatie dat immuun is voor HBV door een natuurlijke infectie in het verleden of door vaccinatie. Tevens worden er veronderstellingen gemaakt over de transmissiekans van een geïnfecteerde patiënt naar een niet-immune patiënt, met verwijzingen voor de verschillende situaties waar er risico op besmetting is. Conservatieve toepassing van dit model leert dat in een screeningscohort van 50.000 patiënten maximum 5 tot 11 gevallen van HBV-seroconversie, en 1 tot 2 HCV-seroconversies verwacht kunnen worden. Het risico op HIV-seroconversie is nog 100 keer kleiner dan het geval is voor HCV.
Daarom stelt deze Werkgroep voor om in eerste instantie te testen voor de aanwezigheid van HBV surface antigeen, HBV core antilichamen, en HCV antilichamen.
Het mathematisch model combineert het aantal potentiële nosocomiale besmettingen (echt positieven) en de prevalentiecijfers (echt-positieven) met gegevens over de specificiteit van de in België meest gebruikte diagnostische HBV/HCV/HIV assays (teneinde een idee te krijgen over het aantal vals-positieven). Op deze manier kan een voorspelling gemaakt worden over het aantal stalen dat door de screeningstesten positief zal gevonden worden (echt-positieven en vals-positieven), en zal moeten bevestigd worden door confirmatietesten. Door het aantal screeningstesten en confirmatietesten te vermenigvuldigen met de kostprijs van deze testen kan een raming gemaakt worden van de totale laboratoriumkostprijs. De laboratoriumkostprijs voor HBV en HCV screening en confirmatie van een cohort van 50.000 personen op één tijdstip zal ongeveer 26 miljoen bedragen.
2. De Hoge Gezondheidsraad stelt dat enkel volgende patiënten een potentieel risico lopen: de patiënten die een duidelijke invasieve ingreep hebben ondergaan (bv. arthroscopie, laparoscopie) en waarbij materiaal gebruikt werd dat manueel gereinigd werd en ondergedompeld werd in Cidex (dus niet materiaal dat in automatische toestellen werd behandeld.) Deze groep kan uitgebreid worden met patiënten waarbij tijdens een niet-invasieve endoscopische ingreep of onderzoek mogelijk bloedcontact plaatsvond (bv. bronchoscopie) en waarbij het materiaal manueel gereinigd werd en ondergedompeld werd in Cidex.
3. De Hoge Gezondheidsraad beveelt aan dat patiënten verwittigd kunnen worden dat, in geval zij dit nodig achten of in geval zij symptomen vertonen, zij hun behandelend geneesheer of het ziekenhuis kunnen contacteren.
4. De Hoge Gezondheidsraad beveelt in dergelijke gevallen het uitvoeren aan van volgende serologische onderzoeken :
HBs Ag
HBc As
HCV As
De sera dienen bewaard te worden door invriezing voor mogelijk aanvullende onderzoeken. Er wordt een eventueel tweede bloedonderzoek na 4 tot 6 maanden aanbevolen.
5. Wanneer specifiek bij bronchoscopie bij een patiënt tuberculose zou zijn gedetecteerd dienen enkel deze patiënten gescreend te worden die diezelfde dag een bronchoscopie hebben ondergaan, indien de bronchoscoop met Cidex ontsmet werd. Deze patiënten dienen actief te worden uitgenodigd voor verder onderzoek.
6. Tot slot beveelt de Hoge Gezondheidsraad aan dat de betrokken ziekenhuizen aangemoedigd moeten worden eerst hun patiënten te identificeren en dat geen bloeddonatie zou gebeuren door personen die de laatste zes maanden een endoscopie hebben ondergaan, zoals reeds geruime tijd aanbevolen door de Raad van Europa.
7. De ziekenhuizen dienen de actieve klinische gegevens bij te houden voor een mogelijke epidemiologische surveillance.

2. Advies van 08 juni 2000

1. **De Raad bevestigt het advies van 10.05.2000**
Naar aanleiding van specifieke vragen worden hieraan de volgende aanbevelingen toegevoegd:
2. **Wat betreft hepatitis B en C: De Raad is van oordeel dat bij positieve laboratoriumuitslagen de behandelende arts beslist welke supplementaire onderzoeken moeten gebeuren; de HGR kan hierbij geen beperkingen opleggen.**
3. **Wat betreft HIV: Op basis van wetenschappelijke bedenkingen op het voorkomen van HIV in de bevolking alsmede over de kans op seroconversie bij blootstelling aan een onvoldoende ontsmette endoscoop, moet de mogelijkheid van het verwerven van een HIV-infectie als praktisch onbestaande beschouwd worden.**
4. **Wat betreft deze en andere aandoeningen: De behandelende arts moet steeds alert zijn en nadenken over een mogelijke link tussen de blootstelling en een mogelijke besmetting niet alleen door bloedoverdraagbare agentia (HBV, HCV, HIV) maar ook door andere microbiële agentia; niettemin is de kans van overdracht van deze laatste (bv. Cytomegalovirus) praktisch onbestaande, en dit zal nooit wetenschappelijk aangetoond kunnen worden.**
5. **Wat betreft de timing van de onderzoeken naar mogelijke overdracht van besmetting: De Raad stelt dat dit moet bepaald worden op zes maanden na het laatste mogelijke gebruik van de betrokken bussen Cidex lot 0001.**
6. **Wat betreft aanbevelingen voor het publiek : De Raad is van oordeel dat de patiënten zich moeten richten tot hun ziekenhuizen en hun behandelende arts.**
7. **Wat betreft de epidemiologische opvolging: De Raad is van oordeel dat de Minister dringend opdracht moet geven aan het WIV-LP voor een nationaal epidemiologisch onderzoek naar de Cidex-affaire. Dit is niet enkel nuttig en nodig in het kader van dit ongeval, maar ook om in de toekomst te anticiperen op mogelijk andere accidenten. Dit epidemiologisch onderzoek dient uiterst dringend te worden opgestart.**
8. **Wat betreft de bloeddonoren: in een aantal gevallen wordt duidelijk gesteld dat zij geen kijkoperatie hebben ondergaan, maar door het ziekenhuis toch voor een Cidex onderzoek worden opgeroepen. In al deze gevallen is de Raad van oordeel dat deze bloedgevers, zoals voorheen reeds gesteld, voor zes maanden worden uitgesloten.**

Berekening van het besmettingsrisico

In het kader van het Cidex incident werd in mei 2000 een mathematisch model ontwikkeld om een hypothese te ontwikkelen over het aantal te verwachten besmettingen met HBV, HCV en HIV.

Dit model houdt rekening met de prevalentie van HBV, HCV en HIV in de Belgische bevolking en met immuniteit tegen HBV door natuurlijke infectie in het verleden of door vaccinatie. Op deze manier berekent het de baseline van positieven die tijdens een screening kunnen worden verwacht, los van het Cidex-incident.

Tevens houdt het rekening met de specificiteit van de screeningstesten om het aantal vals-positieven te berekenen. Deze vals-positieven zullen door confirmatietesten als dusdanig herkend worden.

Niet elke ingreep waarbij Cidex in gebreke bleef kan tot infectie leiden: slechts bij een kleine minderheid van de ingrepen is een geïnfecteerde index-patiënt (IP) betrokken, die een infectie theoretisch kan overdragen naar een volgende patiënt (P1).

Bij ingrepen waarbij Cidex in gebreke bleef en waarbij een geïnfecteerde IP is betrokken, zal de infectiekans voor de daarop volgende patiënt (P1) nog altijd klein zijn. De manuele of automatische reiniging zal, alhoewel suboptimaal, ook in afwezigheid van Cidex, leiden tot een zeer grote verdunning van mogelijke infectieuze agentia. De verdunningsfactor zorgt er tevens voor dat het besmettingsrisico naar verder daarop volgende patiënten (P2, P3, ...) uiterst klein zal worden.

Niet alle ingrepen waarbij Cidex in gebreke bleef en waarbij een geïnfecteerde IP gevolgd wordt door een andere niet-immune patiënt P1 (waarbij er dus een infectierisico is) zullen bij P1 tot seroconversie leiden.

Op basis van verschillende scenario's voor de transmissiekans van een geïnfecteerde IP naar een niet-immune patiënt en op basis van uit de literatuur gekende seroconversie-risico's, werd tijdens de vergadering van de Hoge Gezondheidsraad van 10 mei 2000 dit mathematisch model toegepast op een screeningscohort van 50.000 patiënten. Toepassing van dit model leerde dat maximum 5 tot 11 gevallen van HBV-seroconversie, 1 tot 2 HCV seroconversies en minder dan 0.1 gevallen van HIV seroconversie kunnen worden verwacht. Op basis hiervan werd aanbevolen om te testen voor HBV- surface- antigeen en HBcore-antilichamen en HCV-antilichamen.

Opvolging

Door de verschillende diensten van het Ministerie van Volksgezondheid, Sociale Zaken en Leefmilieu werden meerdere stappen ondernomen. O.m. werden aan de ziekenhuizen hogervermelde adviezen toegestuurd.

Door de Minister van Volksgezondheid werd aan het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid – Louis Pasteur de opdracht gegeven een epidemiologische studie uit te voeren over de mogelijke gevolgen van het incident (seroprevalentie van hogervermelde markers, eventueel seroconversie).

Uit de voorlopige uitslagen van deze studie kan het volgende afgeleid worden :

Er is geen klinische evidentie dat in de maanden na het Cidex-incident een stijging van het aantal klinische gevallen van HBV of HCV waargenomen werd.

Op basis van de eerste serologische screening en op basis van de partiële resultaten van de tweede serologische screening worden seroprevalentiecijfers verkregen die niet significant afwijken van seroprevalentiecijfers in een gelijkaardige hospitaalpopulatie van voor het Cidex-incident.

Op basis van de eerste serologische screening en op basis van de partiële resultaten van de tweede serologische screening worden niet meer seroconversies gevonden dan vooropgesteld door de mathematische simulatie.

Voor hepatitis C schiet de traditionele serologie tekort om een oude HCV- infectie te onderscheiden van een recente (mogelijks Cidex-gerelateerde) infectie. Aviditeitstesten laten toe om antistoffen met hoge aviditeit (i.e. oude antistoffen) te kunnen differentiëren van antistoffen met lage aviditeit (i.e. jonge antistoffen). Door toepassing van deze aviditeitstest op alle HCV-positieve patiënten zou een zeer grote meerderheid kunnen erkend worden als oude infecties. HCV- infecties met antistoffen met lage aviditeit zullen mogelijks Cidex-gerelateerd kunnen zijn.

Nabeschouwingen en aanbevelingen

Naar aanleiding van dit incident meent de Hoge Gezondheidsraad volgende bedenkingen kenbaar te moeten maken:

1. De opvang van de crisissituatie op het ogenblik dat het incident de media haalde, was niet optimaal. Dit was mogelijk te wijten aan het feit dat het Ministerie eerst laat door de firma op de hoogte van de feiten werd gesteld. De informatie door het Ministerie aan de ziekenhuizen en aan het publiek was niet steeds eenvormig en duidelijk. Deze tekorten zouden in de toekomst ondervangen moeten worden door een meer professionele aanpak van een crisissituatie. De Raad verwijst in dit verband naar de specifieke aanbevelingen die in maart 2000 geformuleerd werden naar aanleiding van het Coca-Cola-incident.
2. De morele schade aan de blootgestelde patiënten is moeilijk te becijferen. Vooral in het licht van de bevinding dat er weinig gevallen van seroconversie (gedetecteerd) zijn, moet erop gewezen worden dat de blootgestelde patiënten te veel verontrust werden. Voor de enkele gevallen van seroconversie die mogelijk te wijten zijn aan het Cidex-incident, alhoewel dit moeilijk te bewijzen is, moet de betrokken firma op haar verantwoordelijkheid gewezen worden.
3. De extrabelasting voor de ziekenhuizen die Cidex gebruikten, was enorm zwaar. Voor vele instellingen was het zeer moeilijk te achterhalen welke patiënten blootgesteld waren aan behandeling waarbij endoscopisch materiaal met het betrokken lot van Cidex behandeld was. Het oproepen en het opvangen van de patiënten hebben heel wat extra-inspanningen gevraagd, wat evenzeer waar was voor het laboratorium.
4. De waarde van het CE-label voor ontsmettingsmiddelen mag terecht in twijfel getrokken worden. Deze markering wordt verleend in het kader van de Europese richtlijn over de medische hulpmiddelen. Zij blijkt niet dezelfde waarde te hebben als een registratie van een geneesmiddel of de toelating van een biocide, waarbij blijkbaar hogere kwaliteitswaarborgen gelden.

Correspondentieadres :

Ministerie van Sociale Zaken, Volksgezondheid en Leefmilieu

Hoge Gezondheidsraad

Adres: Esplanadegebouw 718 – R.A.C.

Pachecolaan 19 Bus 5

B-1010 BRUSSEL

Fax: 02/210.64.07

E-mail: guy.devleeschouwer@health.fgov.be

