



Hoge Gezondheidsraad

Zelfbestuursstraat 4
B-1070 BRUSSEL

Advies van de HGR betreffende het risico van vCJD-overdracht door transfusie van plasmaderivaten (HGR 8048/5)

(Gevalideerd door het Overgangscollege op 09.11.2005)

I. Aanvraag :

Huidig advies is in feite een herziening van het advies HGR n^f: 8048/2 met de volgende kenmerken (referentie a):

Op 21 november 2004, heeft Dhr Bontez een adviesaanvraag van Dhr Cuypers aan de HGR overhandigd (cf. referentie b) betreffende het risico van vCJD-overdracht door transfusie van plasmaderivaten, vervaardigd op basis van plasmapools, die het plasma bevatten van een bloedgever die verdacht is de ziekte te hebben opgedaan.

Deze aanvraag werd besproken tijdens de vergadering van de werkgroep « Bloed en bloederivaten » die gehouden werd op 21 november 2004 in de voormiddag. De HGR heeft echter besloten een advies over deze aanvraag na raadpleging van de leden van de werkgroep « Inactivatie van prionen » uit te brengen. De werkgroep « Inactivatie van prionen » is vier maal bijeengekomen om het onderwerp te bespreken (op 23 december 2004, 3 februari 2005, 2 juni en 1 september 2005). Ondertussen werd bij hoogdringendheid op 23 november 2004 een voorlopig advies (HGR 8048/3) uitgebracht over een gelijkaardige aanvraag, ontvangen van het Kabinet van de Minister. De HGR heeft ook een bijkomende adviesaanvraag van het Kabinet van de Minister op 13 december 2004 ontvangen betreffende het reëel risico van vCJD-overdracht door transfusie van plasmaderivaten van menselijke oorsprong (HGR 8097).

Het voorlopige advies van de leden van de werkgroep « Inactivatie van prionen » werd tijdens de vergadering van 1 september 2005 goedgekeurd en vervolgens door het College van de HGR op 14 september 2005 gevalideerd.

Op 8 december 2005 heeft de werkgroep « Inactivatie van prionen » een wijziging van het HGR-advies n^f: 8048/2 tijdens een vergadering goedgekeurd. Tijdens deze vergadering werd een motivering betreffende de aanbeveling inzake traceerbaarheid toegevoegd.

II. Advies:

Synthesenota

Opdracht

1. Evaluatie van het voorstel tot uitsluiting van bloeddonoren die een transfusie met plasmaderivaten zouden kunnen gekregen hebben om het risico van overdracht van het vCJD agens door de toediening van deze bloedproducten te verlagen.
2. Evaluatie van de noodzaak andere voorzorgsmaatregelen te treffen om de overdracht van het vCJD agens door bloedtransfusie te beperken.
3. Evaluatie van de voorgestelde communicatiestrategie, d.w.z. informatie van het breed genomen medisch korps.

Opdracht 1

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) stelt vast dat geen enkel Europese land de uitsluiting van donoren, die plasmaderivaten toegediend kregen, heeft toegepast. Anderzijds is de toepassing van de vroeger door de HGR aanbevolen voorzorgsmaatregelen voldoende om een maximale beveiliging te waarborgen zonder de bevoorrading van bloed en de zelfvoorziening in gevaar te brengen.

De HGR is van oordeel dat het niet aangewezen is donoren uit te sluiten, die plasmaderivaten toegediend kregen. Hij acht het ook niet nodig de kandidaten voor donaties, die een transfusie van bloedbestanddelen gekregen hebben, op permanente wijze uit te sluiten. De HGR is niettemin van oordeel dat de donoren die na 1980 een transfusie met bloedbestanddelen ondergaan hebben in het Verenigd Koninkrijk, op permanente wijze moeten uitgesloten worden.

Opdracht 2

De HGR betreurt het gebrek aan toezicht en traceerbaarheid in verband met de plasmaderivaten in het land. Op dit ogenblik bestaat er inderdaad een traceerbaarheid van de donor tot het eindproduct en omgekeerd; de traceerbaarheid van de patiënt naar het toegediende product is daarentegen niet zeker en de traceerbaarheid van het product naar de patiënt is onbestaande. De HGR beveelt aan dat een volledige traceerbaarheid van de donor naar de receptor toe en omgekeerd verplicht wordt gemaakt voor alle plasmaderivaten, behalve indien gebruikt als excipiëntia.

Opdracht 3

De HGR is van oordeel dat het nodig is de ziekenhuizen en de bloedtransfusie-instellingen op de hoogte te brengen van het bestaan van een CJD bewakingsnetwerk. De HGR stelt voor dat dit netwerk onder de betrokken patiënten systematisch identificeert wie bloedproducten gegeven of gekregen heeft en dat deze informatie met het betrokken bloedtransfusiecentrum uitgewisseld wordt. Een nieuwe informatieronde kan nuttig zijn voor alle betrokken artsen.

Het risico van vCJD-overdracht door transfusie met plasmaderivaten

1. Inleiding.

Naar aanleiding van een tweede geval van een mogelijke overdracht van de variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (vCJD) via bloedtransfusie in het Verenigd Koninkrijk (referentie g) hebben verschillende Europese landen bijkomende voorzorgsmaatregelen ingevoerd om de bevoorrading van bloedbestanddelen en –derivaten te waarborgen. Dit tweede geval vertoont een aantal kenmerken die maken dat het risico van overdracht van vCJD via bloed waarschijnlijk groter is dan tot op heden verondersteld werd. Tot hiertoe waren alle patiënten die de ziekte ontwikkelden homozygoot voor methionine op codon 129 van het gen dat voor het prion proteïne codeert. Deze patiënt was echter heterozygoot en vertoonde geen symptomen van de ziekte. De vraag stelt zich dan ook of heterozygote personen de ziekte pas na een langere incubatietijd zouden ontwikkelen, ofwel de ziekte subklinisch zouden doormaken ofwel totaal niet gevoelig zouden zijn. De situatie moet nu opnieuw geëvalueerd worden aangezien het heterozygote genotype bij de meerderheid van de bevolking terug te vinden is.

Anderzijds wijst de beperking van de defecte prioneiwitten tot de milt en de lymfeklieren en niet tot de amandelen of het lymfweefsel van de darm in dit geval eerder op een intraveneuze dan op een orale infectie. Er is echter geen volledige zekerheid dat het werkelijk om een overdracht via bloedbestanddelen gaat en niet om een besmetting via de voeding.

De gegevens in verband met twee waarschijnlijke gevallen van overdracht van vCJD door bloedtransfusie bij de mens (in december 2003 en juli 2004 in het Verenigd Koninkrijk) hebben uitsluitend betrekking op de overdracht via toediening van erythrocytenconcentraten, m.a.w. cellulaire bestanddelen.

Om de uitdaging die infectieziekten vormen te belichten en hun mogelijke bedreiging voor de veiligheid van het bloed en zijn derivaten te beperken, heeft de Hoge Gezondheidsraad in de loop van de laatste jaren meerdere adviezen uitgebracht om de kans op een eventuele overdracht van pathogene agentia door bloedtransfusie te verminderen.

Zelfs al heeft er zich tot op heden geen enkel geval van vCJD in de Belgische bevolking voorgedaan, is deze mogelijkheid niet uitgesloten en vormen deze adviezen voorzorgsmaatregelen.

Alle door de HGR geuite adviezen over de beperking van de overdracht van pathogene agentia door bloedtransfusie blijven gerechtvaardigd om een maximale beveiliging te waarborgen zonder de bevoorrading van bloed en de zelfvoorziening in gevaar te brengen.

Op dit ogenblik bestaan er in België verschillende uitsluitingscriteria voor donoren, die de mogelijke overdracht van vCJD tot een minimum herleiden:

1. De specifieke voorzorgsmaatregelen voor het vCJD-agens.

De bloeddonatie van alle personen, die in Groot-Brittannië verbleven gedurende 6 maanden of langer tussen 1980 en 1996 (cumulatief), is uitgesloten (HGR 4818).

Naar aanleiding van het ontdekken in 2003 in Groot-Brittannië van een eerste waarschijnlijk geval van overdracht van vCJD door transfusie van niet-gedeleucocyteerd bloed, heeft de HGR de volledige deleucocytering van alle bloedproducten aanbevolen (HGR 8048-4). Het koninklijk besluit van 1 februari 2005 waarborgt een systematische deleucocytering van de bloedbestanddelen.

2. Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot prionziekten.

Het geven van bloed is uitgesloten voor:

- personen, die tekenen van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob vertonen en de familieleden van deze personen,
- donoren, die behandeld werden met een uit menselijk hypofyseweefsel geëxtraheerde hormoon,
- personen, die een hoornvliestransplantatie hebben gekregen,
- donoren die een dura mater-transplantatie hebben gekregen,

- personen die een craniotomie hebben ondergaan,
- receptoren van een tympano-ossiculaire allogreffe.

3. Maatregelen om de verspreiding van pathogene agentia te beperken.

De bloedbestanddelen, die aan de ziekenhuizen geleverd worden, zijn uitsluitend afkomstig van Belgische donaties (zelfvoorziening).

Reeds in 2002 (HGR 7662) heeft de HGR aanbevolen viro-geïnactiveerd vers plasma niet meer op basis van plasmapools te bereiden: het viro-geïnactiveerd vers plasma moet een viro-inactivatie per individuele eenheid ondergaan. Door met pools te werken wordt inderdaad het aantal receptoren vergroot, die geïnfecteerd kunnen worden omwille van één besmette donatie die in die pool verwerkt werd (HGR 8093).

2. De noodzaak en de doeltreffendheid van de uitsluiting van donoren, die een plasmaderivaat zouden kunnen gekregen hebben.

Voorzichtigheidshalve hebben sommige Europese landen, zoals Frankrijk, het Verenigd Koninkrijk, Ierland, Portugal, Nederland en Zwitserland, donoren uitgesloten, die een transfusie van bloedbestanddelen gekregen hadden (referenties c en d). Geen enkel land daarentegen heeft de uitsluiting van donoren, die plasmaderivaten toegediend kregen, toegepast. In België antwoorden ongeveer 8,2% van de donoren "ja" op de vraag of ze ooit een dergelijke transfusie gekregen hebben. Overeenkomstig het Koninklijk Besluit van 1 februari 2005 belooft de uitsluitingduur voor donatie van bloedbestanddelen nu 6 maanden of minimum 4 maanden als de NAT test voor hepatitis C negatief is. Deze maatregel heeft betrekking op de preventie van de overdracht van virussen zoals HCV.

In zijn advies (HGR 8048) betreffende het risico van vCJD-overdracht bij bloedtransfusie had de HGR voorgesteld een risicoanalyse te laten uitvoeren. Dit risico zou onder andere afhankelijk zijn van de aard van het product. Onder de bloedproducten worden de plasmaderivaten beschouwd als producten met het kleinste risico van overdracht van het vCJD-agens. Inderdaad, plasma vertoont een infectiositeit die vergelijkbaar is met die van cellulaire producten, welke leucocyten bevatten, maar tijdens de fractionering komen daar nog verschillende zuiveringsstappen bij (referenties e-f en h-k). In Groot-Brittannië werden honderden hemofiliepatiënten blootgesteld aan stollingsfactoren vervaardigd op basis van een plasmapool waarin zich plasma bevond van enkele donoren, die dragers waren van vCJD prion, maar tot op heden heeft geen enkele van die hemofiliepatiënten de ziekte ontwikkeld.

De uitsluiting van donoren behandeld met plasmaderivaten wordt niet aanbevolen, omdat de vCJD infectiositeit van deze derivaten uiterst beperkt is. De bereidingsmethodes van plasmaderivaten omvat een aantal stappen die het vCJD agens verwijderen. Verder zou een dergelijke uitsluiting het aantal beschikbare donoren zodanig beperken, dat er problemen zouden ontstaan bij de bevoorrading. Bovendien weten donoren niet altijd dat ze dergelijke producten toegediend kregen. Ze weten niet altijd dat producten zoals anti-tetanus immunoglobulines wel degelijk plasmaderivaten zijn.

De enige studie betreffende de evaluatie van de doeltreffendheid van de uitsluiting van donoren die een bloedbestanddeel gekregen hebben, heeft aangetoond dat de bescherming in Duitsland (80 miljoen inwoners) slechts één geval van vCJD over een periode van 10 jaar zou betreffen (referentie I).

De HGR is bijgevolg van oordeel dat het niet aangewezen is donoren uit te sluiten, die plasmaderivaten toegediend kregen. Hij acht het ook niet nodig de kandidaten voor donaties, die een transfusie van bloedbestanddelen gekregen hebben, op permanente wijze uit te sluiten. De HGR is niettemin van oordeel dat de donoren die na 1980 een transfusie met bloedbestanddelen ondergaan hebben in het Verenigd Koninkrijk, op permanente wijze moeten uitgesloten worden.

3. De noodzaak andere voorzorgsmaatregelen te treffen om de overdracht van het vCJD agens door bloedtransfusie te beperken.

Bij hemofiliepatiënten werd tot op heden geen enkel geval van vCJD overdracht of van sporadische CJD ziekte door plasmaderivaten gerapporteerd. Nochtans worden zij in verschillende landen van dichtbij gevolgd, sinds het drama van de contaminatie van bloedproducten door HIV-1 en HCV. Een constante hemo- en farmacovigilantie lijkt onontbeerlijk om elke mogelijke overdracht te identificeren. Spijtig genoeg is de traceerbaarheid van plasmaderivaten niet meer gewaarborgd sinds ze als geneesmiddelen door de ziekenhuisapotheken geleverd worden.

De HGR beveelt bijgevolg aan dat een volledige traceerbaarheid van de donor naar de receptor toe en omgekeerd verplicht wordt gemaakt voor alle plasmaderivaten, behalve indien gebruikt als excipiëntia. Op dit ogenblik bestaat er inderdaad een traceerbaarheid van de donor tot het eindproduct en omgekeerd; de traceerbaarheid van de patiënt naar het toegediende product is daarentegen niet verzekerd en de traceerbaarheid van het product naar de patiënt is onbestaande. Albumine vertoont immers als excipiëns het laagste risico en heeft daarenboven het voordeel dat zij in kleine hoeveelheden kan worden toegediend.

4. Waarde van de voorgestelde communicatiestrategie: informatie van het medisch korps.

De HGR is van oordeel dat het nodig is de ziekenhuizen (ziekenhuishygiënist, sterilisatieafdelingen, ...) en de bloedtransfusie-instellingen op de hoogte te brengen van het bestaan van een CJD bewakingsnetwerk.

Aangezien dit netwerk niet systematisch nagaat wie van de CJD patiënten bloedproducten gegeven of gekregen heeft, stelt de HGR voor deze informatie voortaan wel in te zamelen en uit te wisselen met het betrokken bloedtransfusiecentrum.

Een nieuwe informatieronde kan nuttig zijn voor alle betrokken artsen.

III. Samenstelling van de werkgroep die aan het uitbrengen van dit advies deelgenomen heeft :

- Accoe Walter
- Baele Philippe
- Ballyn Geert
- Bontez Walter
- Cras Patrick
- De Mol Patrick
- Faber Chantal
- Ferrant Augustinus
- Gérard Michèle
- Lambermont Micheline
- Latinne Dominique
- Muylle Ludo
- Quoilin Sophie
- Renders Wim
- Sondag-Thull Danièle
- Thomas Isabelle
- Van Everbroeck Bart
- Verschraegen Gerda
- Voets Ellen

Het voorzitterschap van deze werkgroep wordt verzekerd door Dhr CRAS P. en het wetenschappelijk secretariaat wordt waargenomen door HÜBNER R.

IV. Referenties :

- a) « *Advies betreffende het risico van vCJD-overdracht door transfusie van plasmaderivaten* », HGR n^o: 8048/2.
- b) Brief van Dhr D. Cuypers, Voorzitter van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu (onder ref. DC/CDC/WB/0404), dd. 16/10/04 gericht naar Dhr G. De Backer, Voorzitter van de HGR
- c) Enquête EC Public Health and Risk Assessment « *Precautionary measures against vCJD transmission by blood* », European Commission Health and Consumer Protection Directorate-General, October 2004, 13 bladzijden.
- d) Communiqué de presse « *Durcissement des critères applicables aux dons de sang* », Swissmedic Journal, Vol. 8:763, 2004.
- e) CPMP Discussion Paper « *The investigation of manufacturing processes for plasma-derived medicinal products with regard to vCJD risk* », November 2003, EMEA/CPMP/BWP/5136/03.
- f) CHMP Position Statement « *Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products* », June 2004, EMEA/CPMP/BWP/2879/02/rev1.

Wetenschappelijke referenties:

- g) Artikel « *Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient* » Lancet, Vol. 364:527-529, 2004.
- h) Artikel « *Factor VIII and transmissible spongiform encephalopathy: the case for safety* » Hemophilia, Vol. 8:63-75, 2002.
- i) Artikel « *Removal of TSE agents from blood products* » Vox Sanguinis, Vol. 87 (Supplement 2):7-10, 2004.
- j) Artikel « *Impacts and Concerns for vCJD in Blood Transfusion: Current Status* » Current Molecular Medicine, Vol. 4:361-373, 2004.
- k) Artikel « *The modern landscape of transfusion-related iatrogenic Creutzfeldt-Jacob disease and blood screening tests* » Current Opinion in Hematology, Vol. 11:351-356, 2004.
- l) Uiteenzetting « *Modelling of effects of the exclusion of transfusion recipients* » TSE - Safety of Blood Components Meeting, PEI, 21/03/03. [e-mail van Prof. Klaus Dietz aan het wetenschappelijk secretariaat van de HGR]
