



## Hoge Gezondheidsraad

Zelfbestuursstraat 4  
B-1070 BRUSSEL

### **Advies van de HGR betreffende het werkelijk risico van overdracht van de variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (vCJD) door transfusie van plasmaderivaten van menselijke oorsprong (HGR 8097)**

*Gevalideerd door het Overgangscollege op 09.11.2005*

#### **I. Aanvraag :**

Op 13 december 2004, heeft de HGR een adviesaanvraag van het Kabinet van de Minister ontvangen (cf. referentie a) betreffende het werkelijk risico van overdracht van de variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (vCJD) door transfusie van bloedproducten van menselijke oorsprong, meer bepaald van stabiele plasmaproducten.

Deze aanvraag werd besproken tijdens de vergaderingen van de werkgroep « Inactivatie van prionen » die gehouden werden op 23 december 2004, 3 februari 2005, 2 juni 2005, 1 september 2005 en 13 oktober 2005. Ondertussen werden twee adviezen (HGR 8048/2 en 8048/3) uitgebracht betreffende aanvragen over eventuele te nemen maatregelen om het risico van vCJD-overdracht door bloed en bloedproducten te beperken.

Het voorlopige advies van de leden van de werkgroep « Inactivatie van prionen » werd tijdens de vergadering van 13 oktober 2005 goedgekeurd en vervolgens door het College van de HGR op 9 november 2005 gevalideerd. Tijdens de vergadering van 8 december 2005 werd een motivering betreffende de aanbeveling inzake traceerbaarheid toegevoegd.

#### **II. Advies :**

##### *Synthesenota*

##### Opdracht

1. Bepaling van het werkelijk risico van overdracht van het vCJD-agens door het gebruik van plasmaderivaten.
2. Aanbevelingen betreffende de te nemen maatregelen ten opzichte van te behandelen patiënten.
3. Aanbevelingen betreffende de te nemen maatregelen ten opzichte van kandidaat bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonoren, die dergelijke producten zouden toegediend gekregen hebben.
4. Evaluatie van de invloed van deze patiënten op de gezondheidswerkers, zoals geneesheren, chirurgen, tandartsen en verpleegkundigen.

##### Opdracht 1

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) stelt vast dat het werkelijk risico van overdracht van het vCJD-agens door het gebruik van plasmaderivaten moeilijk in te schatten is want onze kennis van het agens, zijn fysiopathologie of zijn overdrachtswijze is niet voldoende.



De evaluatie van de doeltreffendheid van de gebruikte scheidingstechnieken bij de plasmafractionering toont aan dat het merendeel van de plasmaderivaten stappen ondergaan met betrekking tot de beperking van de infectiositeit. De bekomen reductie in een experimentele simulatie van de fractionering van albumine is zeer hoog.

De HGR is van oordeel dat, rekening houdend met de verschillende onzekerheden, het reële overdrachtsrisico zeer laag is, maar niet uitgesloten en ook niet gekwantificeerd kan worden.

De HGR betreurt het gebrek aan surveillance en traceerbaarheid voor wat betreft de plasmaderivaten in ons land. De HGR beveelt aan dat een volledige traceerbaarheid van de donor naar de receptor en omgekeerd verplicht wordt gemaakt voor alle plasmaderivaten uitgezonderd die welke als excipiëntia worden gebruikt.

### Opdracht 2

De HGR onderstreept het belang om indicaties nauwkeurig te kiezen ten einde het gebruik van bloedproducten te beperken.

### Opdracht 3

De toepassing van de vroeger door de HGR aanbevolen voorzorgsmaatregelen volstaat om een maximale securisatie te waarborgen zonder de bevoorrading van bloed en de zelfvoorziening in gevaar te brengen. Deze beschikkingen gelden ook voor cel-, weefsel- of orgaandonoren.

### Opdracht 4

De voorzorgsmaatregelen die de gezondheidswerkers moeten naleven worden beschreven in de brochure “Aanbevelingen ter voorkoming van de overdracht van de overdraagbare spongiforme encefalopathieën (ziekte van Creutzfeldt-Jakob) in verzorgingsinstellingen”.

*Het werkelijk risico van overdracht van de variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (vCJD) door transfusie van plasmaderivaten van menselijke oorsprong*

## **1. Inleiding.**

Het verschijnen van de variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob zou te wijten zijn aan een overdracht aan de mens via besmet voedsel van het agens, dat verantwoordelijk is voor de boviene spongiforme encefalopathie (BSE). Het Verenigd Koninkrijk heeft de belangrijkste blootstelling aan dit voedsel gekend en er worden in dit land aanzienlijk meer vCJD-gevallen (> 150 patiënten) geteld dan in elk ander land. Buiten het Verenigd Koninkrijk hebben een paar landen een sporadisch geval van deze ziekte gemeld. Frankrijk daarentegen heeft ongeveer één tiende van het aantal gevallen van het Verenigd Koninkrijk geïnventariseerd. Naast de getroffen maatregelen om een einde te maken aan de contaminatie via de voeding hebben tal van landen voorzorgsmaatregelen ingevoerd om een eventuele bijkomende overdracht tijdens medische of tandheelkundige verzorging of via bloedtransfusie en transplantatie van weefsels of organen te bestrijden.



Voor wat de bloedtransfusie betreft, wordt het plasma van donoren afkomstig uit het Verenigd Koninkrijk sinds 1998 niet meer gefractioneerd aangezien de loten plasmaderivaten meestal zeer groot zijn en het terugroepen ervan belangrijke logistieke problemen stelt. Anderzijds vertonen de modelstudies van de overdracht van het vCJD-agens verschillen (referenties g en h) afhankelijk van de weerhouden hypothesen over de infectiositeit alsook het al dan niet in acht nemen van verschillende reductiefactoren ervan. Volgens de Britse experts waren de hemofilielijders die bloedstollingsfactoren toegediend kregen “at risk” (referentie g) terwijl voor de Franse experts de hemofilielijders de “drempel van infectiositeit” niet bereikt hebben (referentie h). Te noteren valt dat de berekening van de Britse overheden geen reductiefactor van de infectiositeit door partitie of retentie bij de fractionering van plasmaderivaten in acht neemt. Het plasma van Franse donoren wordt nog steeds gebruikt voor bereiding van plasmaderivaten.

De HGR heeft in de afgelopen jaren meerdere adviezen uitgebracht in verband met maatregelen om de overdracht van pathogene agentia, zoals prionen, te beperken. Wat het vCJD-agens betreft, vormen deze adviezen voorzorgsmaatregelen want er heeft zich, tot op heden, geen enkel geval van vCJD in de Belgische bevolking voorgedaan.

Aangezien er geen inactivatiemethode van het vCJD-agens bestaat, die toepasbaar is op bloedproducten, werden maatregelen om het risico te beperken opgesteld op het niveau van de kwalificatie van de donoren en de beveiliging van bloedbestanddelen.

De waarde van de uitsluitingscriteria van bloeddonoren, alsook de gekende karakteristieken inzake infectiositeit van prionen voor de verschillende bloedproducten werden grondig herzien in het advies n<sup>o</sup> 8048/5 van de HGR met het oog op de beveiliging van bloedproducten van menselijke oorsprong en meer speciaal van plasmaderivaten. De door de HGR aanbevolen voorzorgsmaatregelen hebben tot doel de volgende risicofactoren uit te sluiten : het voorkomen van CJD in de familie, een behandeling met hormonen gemaakt uit menselijke hypofyzen, een antecedent van hoornvlies- of dura mater-transplantatie, de praktijk van "pooling" van het plasma. Een specifieke voorzorgsmaatregel voor het vCJD-agens werd toegevoegd: de uitsluiting van bloeddonatie van alle personen, die in Groot-Brittannië verbleven gedurende 6 maanden of langer tussen 1980 en 1996 (cumulatief).

Naar aanleiding van het ontdekken van een eerste waarschijnlijk geval van overdracht van vCJD door transfusie van niet-gedeleucocyteerd bloed in Groot-Brittannië in 2003, heeft de HGR ook de volledige deleucocytering van alle bloedbestanddelen aanbevolen (HGR 8048/4). Anderzijds is de HGR van oordeel dat donoren, die bloedbestanddelen in het Verenigd Koninkrijk na 1980 toegediend kregen, op permanente wijze moeten uitgesloten worden (HGR 8048/5).

### **2. Bepaling van het werkelijk risico van overdracht van het vCJD-agens door het gebruik van plasmaderivaten.**

Bij de analyse van het risico van overdracht van het vCJD-agens via transfusie van plasmaderivaten moet rekening gehouden worden met talrijke factoren, in het bijzonder met :

1. de prevalentie in functie van de geografische herkomst van de donoren,
2. de doeltreffendheid van de vragenlijst voor de donorselectie (de uitsluitingscriteria die uit voorzorgsmaatregel werden ingevoerd en de aanpassing van deze criteria in de loop van de tijd),



## Hoge Gezondheidsraad

3. de relatieve infectiositeit van de verschillende bloedderivaten,
4. de vermindering van de infectiositeit door de verschillende stappen van de fractionering (precipitatie, partitie en zuiveringsstappen), en
5. het gebruik van plasmaderivaten.

Voor het vCJD-agens kan het werkelijke risico echter moeilijk ingeschat worden want we beschikken niet over voldoende gegevens over de volgende elementen :

1. de minimale besmettelijke dosis,
2. de duur van de incubatieperiode (asymptomatische fase),
3. de hoeveelheid vCJD-agens aanwezig in bloed of plasma,
4. de schommelingen van de aanwezige infectiositeit afhankelijk van de evolutie van de ziekte,
5. de werkelijk aanwezige infectiositeit volgens het type bloedproduct,
6. de variabiliteit van de reductie van de infectiositeit voor elke bereidingsstap van plasmaderivaten, en
7. de aard en de hoeveelheid van de per patiënt toegediende producten.

Om het huidig advies uit te brengen heeft de HGR de gegevens uit de wetenschappelijke literatuur en sommige interne verslagen van de plasma-industrie nagekeken (referenties b tot h). De bedoeling was de doeltreffendheid van de scheidingstechnologieën voor de reductie of de verwijdering van de infectiositeit verbonden aan de aanwezigheid van prionen te evalueren. Na evaluatie van deze gegevens stelt de HGR vast dat de studies inzake verwijdering ('spiking studies') verschillende vormen van het agens van de overdraagbare spongiforme encefalopathie ('brain homogenate', microsomen, PrP<sup>Sc</sup>, ...) en verschillende opsporingstechnieken (Western blot, bioassay, ...) gebruiken. Deze experimenten tonen aan dat de meeste plasmaderivaten tijdens de fractionering belangrijke stappen met betrekking tot de beperking van de infectiositeit ondergaan. De bekomen reductie in een experimentele simulatie van de fractionering van albumine is zeer hoog (meer dan 4 Log<sub>10</sub> voor sommige stappen).

Rekening houdend met de verschillende bovenvermelde onzekerheden is het reële overdrachtsrisico waarschijnlijk zeer laag, maar het kan niet uitgesloten worden en het kan onmogelijk gekwantificeerd 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, uitgezonderd die welke als excipiëntia worden gebruikt. Op dit ogenblik bestaat er inderdaad een traceerbaarheid van de donor tot het eindproduct en omgekeerd; de traceerbaarheid van de receptor naar het toegediende product is daarentegen niet verzekerd en zelfs onbestaande. Albumine vertoont immers als excipiëns het laagste risico en heeft daarenboven het voordeel dat zij in kleine hoeveelheden kan worden toegediend.

Daarom had de HGR in zijn advies 8048/3 aanbevolen dat een risicoanalyse specifiek zou uitgevoerd worden voor elke individuele bereidingswijze van plasmaderivaten. In dat opzicht heeft EMEA aanbevelingen ten behoeve van de fabrikanten gepubliceerd (referentie d) waarin er niettemin aan herinnerd wordt dat momenteel geen enkel definitief richtsnoer kan worden gegeven.



### **3. Te nemen maatregelen ten opzichte van te behandelen patiënten.**

De HGR onderstreept het belang om indicaties nauwkeurig te kiezen ten einde het gebruik van bloedproducten te beperken.

### **4. Te nemen maatregelen ten opzichte van kandidaat bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonoren, die dergelijke producten zouden toegediend gekregen hebben.**

De te nemen maatregelen ten opzichte van kandidaten voor bloeddonoratie worden vermeld in de punten 2 en 3 evenals in de adviezen van de HGR n<sup>o</sup> 8048, 8048/5 en 8048/3.

Deze beschikkingen zijn ook van toepassing op donoren van cellen, weefsels of organen.

### **5. Evaluatie van de invloed van deze patiënten op de gezondheidswerkers, zoals geneesheren, chirurgen, tandartsen en verpleegkundigen.**

De voorzorgsmaatregelen, die van toepassing zijn voor de gezondheidswerkers, zijn beschreven in de brochure "Aanbevelingen ter voorkoming van de overdracht van de overdraagbare spongiforme encefalopathieën (ziekte van Creutzfeldt-Jakob) in verzorgingsinstellingen" (HGR 7276).

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

- 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 waargenomen door HÜBNER R.



## Hoge Gezondheidsraad

### IV. Referenties :

- a) Brief van Dhr R. Demotte, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid (onder ref.-), dd. 13/12/04 gericht naar Dhr G. De Backer, Voorzitter van de HGR.
- b) 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.
- c) CHMP Position Statement «*Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products*», June 2004, EMEA/CPMP/BWP/2879/02/rev1.
- d) CHMP «*Guideline on the investigation of manufacturing processes for Plasma Derived Medicinal Products with regard to vCJD risk*», October 2004, EMEA/CPMP/BWP/5136/03.

### Wetenschappelijke referenties:

- e) Artikel «*Removal of TSE agents from blood products*» Vox Sanguinis, Vol. 87 (Supplement 2):7-10, 2004.
- f) Uiteenzetting «*Removal of Prions by Plasma Fractionation Processes*» Transmissible Spongiform Encephalopathies Advisory Committee, FDA, 10/02/03.  
[ [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3923S1\\_13\\_files/frame.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3923S1_13_files/frame.htm) ]
- g) Verslag «*Risk Assessment of Exposure to vCJD infectivity in Blood and Blood Products*», February 2003, Det Norske Veritas Consulting.  
[ [http://www.dnv.com/binaries/vCJD\\_Update\\_Report\\_tcm4-74414.pdf](http://www.dnv.com/binaries/vCJD_Update_Report_tcm4-74414.pdf) ]
- h) Verslag «*Evaluation du risque de transmission de l'agent de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses composants*», Actualisation Novembre 2004, AFSSAPS.

\*\*\*\*\*