

---

# Pathogeenreductie in bloedproducten

---

Signalement





Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

---

Onderwerp : aanbieding advies over pathogeeninactivatie in bloedproducten  
Uw kenmerk : -  
Ons kenmerk : U-1277/KG/ts/629/1-E2  
Bijlagen : 1  
Datum : 28 augustus 2003

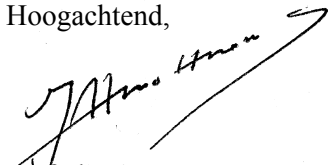
Mijnheer de minister,

De wettelijke taak van de Gezondheidsraad omvat niet alleen het uitbrengen van door bewindspersonen gevraagde adviezen, maar ook het op eigen initiatief signaleren van vraagstukken en trends die voor het overheidsbeleid van belang zijn. De Gezondheidsraad doet dit in afzonderlijke publicaties met een signalerend karakter. Het signalement Pathogeenreductie in bloedproducten bied ik u in dat verband hierbij aan. Bij de totstandkoming van het advies fungeerde de Werkgroep Bloed van de Gezondheidsraad als commissie. Het document is getoetst door de Beraadsgroepen Geneeskunde en Infectie & Immunititeit.

De Gezondheidsraad geeft in dit advies de stand van wetenschap weer van inactiveringstechnieken, potentieel interessante methoden om het risico van overdracht van infecties via bloedtransfusie verder te reduceren. Er is op dit moment echter nog te weinig klinisch onderzoek gepubliceerd en bestaan nog te veel onzekerheden en vragen om invoering van de inactiveringstechnieken aan te raden.

De Gezondheidsraad is van plan in 2004 onder de titel 'De veiligheid van bloed' aandacht te schenken aan de manier waarop de meerwaarde van nieuwe technieken en de kosten van invoering tegen elkaar kunnen worden afgewogen. Met behulp hiervan zal, indien er in de toekomst meer gegevens beschikbaar komen, ook voor de inactiveringstechnieken de balans zijn op te maken.

Hoogachtend,



prof. dr JA Knottnerus

---

# Pathogeenreductie in bloedproducten

---

Signalement

---

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Nr 2003/16, Den Haag, 28 augustus 2003

---

---

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement “voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid” (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De Raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

---

U kunt het advies downloaden van [www.gr.nl](http://www.gr.nl).

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Pathogeenreductie in bloedproducten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/16.

Preferred citation:  
Health Council of the Netherlands. Pathogen reduction in blood products. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2003; publication no. 2003/16.

---

auteursrecht voorbehouden

---

ISBN: 90-554-495-X

---

---

# Inhoud

---

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 7

---

Executive summary 10

---

1 Inleiding 13

---

2 Huidige situatie 16

2.1 Bestaande veiligheidsmaatregelen 16

2.2 Resterende risico's 17

2.3 Nieuwe veiligheidsmaatregelen 18

2.4 Cellulaire bloedproducten en plasmaproducten 19

---

3 Technieken voor pathogeenreductie 20

3.1 Amotosalen en S-303 20

3.2 Riboflavine 21

3.3 Inactine 21

---

4 Onderzoeksresultaten 22

4.1 Laboratoriumonderzoek 22

4.2 Klinisch onderzoek 25

---

---

5	Aandachtspunten bij besluitvorming	28
5.1	Laboratoriumonderzoek	28
5.2	Neoantigeniciteit	30
5.3	Klinisch onderzoek	31
5.4	Risico's na invoering van de inactiveringstechnieken	31
5.5	Kosten	32
5.6	Maximale of optimale veiligheid	33

---

6	Oordeel van de commissie	34
---	--------------------------	----

---

	Literatuur	36
--	------------	----

---

	Bijlage	40
A	De commissie	41

---

# Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

---

## Inactiveren van micro-organismen in bloed

In de bloedtransfusiegeneskunde wordt al langere tijd gewerkt aan de ontwikkeling van technieken voor het desinfecteren van gedoneerd bloed. Deze aanpak biedt, indien honderd procent succesvol, als groot voordeel dat alle pathogene micro-organismen uit donorbloed worden verwijderd, ook die waarvoor het bloed nu niet wordt getest of kan worden getest. Idealiter worden met de invoering van deze zogenoemde inactiverings-technieken de selectie van donors en het testen van het bloed op de aanwezigheid van micro-organismen van ondergeschikt belang.

Verschillende onderzoeksgroepen en farmaceutische bedrijven werken aan inactiveringstechnieken op basis van verbindingen die genetisch materiaal (DNA of RNA) van micro-organismen binnendringen en daar een onlosmakelijke binding mee aan gaan. Het gevolg hiervan is dat de micro-organismen zich niet meer kunnen vermeerderen en te gronde gaan. Omdat de toegepaste verbindingen ook kunnen binden aan genetisch materiaal van mensen is laboratoriumonderzoek naar de veiligheid van de techniek extra belangrijk.

De inactiveringstechnieken voor bloedplaatjes, waarvan de transfusie ongeveer twintig procent van alle transfusies vormt, zijn nu zo ver ontwikkeld dat routinematige toepassing mogelijk wordt geacht. De werkgroep Bloed van de Gezondheidsraad geeft hier als commissie haar oordeel over de wenselijkheid van invoering van inactiverings-technieken in Nederland. Zij baseert zich bij haar oordeel op een inventarisatie van het beschikbare wetenschappelijke onderzoek.

---

## Onderzoekresultaten

De ontwikkelde technieken zijn op verschillende manieren in het laboratorium getest. Inactiveringsexperimenten zijn uitgevoerd met virussen en in mindere mate met bacteriën en parasieten. Inactivering van virussen leidt meestal tot ten minste een tiendvoudige reductie. De inactiveringstechnieken lijken bij zeer grote hoeveelheden micro-organismen echter niet tot totale inactivering te leiden, maar tot slechts een afname in het aantal. Deze beperking van de techniek roept vragen op over de mogelijkheid om bij introductie van inactiveringstechnieken andere veiligheidsmaatregelen te laten vervallen.

Experimenten met bloedproducten als bloedplaatjes, plasma en rode bloedcellen laten zien dat, hoewel de producten nog wel voldoen aan de gestelde kwaliteitseisen, de behandeling veelal een negatief effect heeft op de kwaliteit.

Het tot nu toe uitgevoerde toxicologisch onderzoek heeft zich vooral toegespitst op de vraag of de aan de bloedproducten toegevoerde stoffen die aan DNA of RNA binden, na voltooiing van de procedure nog schadelijke effecten teweeg brengen. De resultaten van het onderzoek wijzen erop dat dit niet het geval is. Het is echter niet duidelijk wat de gevolgen zijn van blootstelling op de lange termijn of, bij het regelmatig ontvangen van een bloedproduct, aan telkens weer een kleine hoeveelheid. Vooral als de nadelige effecten slechts zeer zelden optreden zal door de beperkingen van het tot nu toe uitgevoerde onderzoek een definitieve uitspraak over de veiligheid van de gehanteerde technieken waarschijnlijk dan ook pas mogelijk zijn na toepassing op grote schaal, zoals bij standaard gebruik in bloedbank of ziekenhuis.

Er zijn tot nu toe weinig publicaties over klinisch onderzoek met inactiveringstechnieken. De meeste gegevens zijn afkomstig uit twee fase III onderzoeken met Amotosalen, een verbinding gebaseerd op de zogeheten psoralenen. Uit de Amerikaanse *SPRINT trial* bleek dat patiënten die met Amotosalen behandelde bloedplaatjes ontvingen vijftig procent meer bloedtransfusies nodig hadden dan de patiënten die standaard behandelde bloedplaatjes ontvingen. In het Europese euroSPRITE-onderzoek, uitgevoerd bij een kleiner aantal patiënten, hadden de patiënten die met Amotosalen behandelde bloedplaatjes ontvingen niet statistisch significant meer transfusies nodig dan de patiënten die standaard behandelde bloedplaatjes ontvingen. Uit dit onderzoek blijkt dat de *corrected count increment* (de toename in het aantal bloedplaatjes, gecorrigeerd voor het lichaamsoppervlak van de patiënt) bij patiënten die met Amotosalen behandelde bloedplaatjes kregen toegediend één uur na de transfusie niet statistisch significant te verschillen van de toename bij patiënten die standaard behandelde bloedplaatjes kregen. De *corrected count increment* 24 uur na transfusie was echter bij de patiënten die met Amotosalen behandelde bloedplaatjes ontvingen minder dan bij de patiënten die de standaard behandelde bloedplaatjes kregen toegediend. Ook in het onderzoek met andere

---

verbindingen dan Amotosalen zijn er aanwijzingen dat de behandeling van bloedplaatjes of rode bloedcellen leidt tot verlies of verminderde overleving van het product.

### Oordeel over invoering

De commissie raadt invoering van inactiveringstechnieken voor micro-organismen in bloedproducten op dit moment af.

De commissie komt tot dit besluit op grond van de geringe hoeveelheid gepubliceerd klinisch onderzoek. Er is op dit moment slechts één publicatie over fase-III onderzoek en er is geen gepubliceerd klinisch onderzoek met als eindpunt de overdracht van micro-organismen via bloedtransfusie. Onderzoek met een dergelijk eindpunt zou overigens zeer grote aantallen patiënten vergen, gezien het feit dat de overdracht ook met de huidige veiligheidsmaatregelen al zeer zelden optreedt.

In Nederland is, in de loop van de tijd, het toegediend krijgen van bloedproducten wat betreft de overdracht van micro-organismen een steeds veiliger medische handeling geworden. De resterende risico's van bloedtransfusies waarbij inactiveringstechnieken van nut zouden zijn, zijn virusinfecties in de periode tussen het binnendringen van het virus en het moment waarop de aanwezigheid met testen kan worden aangetoond – de zogeheten *window*-fase –, infecties door micro-organismen waarop niet of nog niet wordt getest, bacteriële infecties door besmette bloedplaatjes en infecties door parasieten. Een aantal van deze risico's is al verkleind door het nemen van maatregelen als het door middel van kweken onderzoeken van bloedplaatjes op bacteriële verontreiniging. Op de overige resterende risico's, zoals verwisseling van bloedproducten en *transfusion-related acute lung injury*, heeft inactivering geen invloed. Deze risico's zullen nog meer op de voorgrond treden als de voorlopige gegevens over de verminderde effectiviteit van de behandelde bloedproducten worden bevestigd. Dit zou immers kunnen betekenen dat patiënten dan vaker dan nu een bloedproduct krijgen toegediend.

De commissie verwacht dat onderzoek waarin de complete keten van gebeurtenissen tijdens de bloedtransfusie is vastgelegd, zoals het onlangs gestarte programma van de stichting Transfusiereacties in Patiënten (TRIP), kwantitatieve gegevens over de resterende risico's van bloedtransfusie in Nederland zal opleveren. Mede aan de hand van deze gegevens kan het hier ingenomen standpunt over de plaats van inactiveringstechnieken mogelijk worden gewijzigd.

---

## Executive summary

Health Council of the Netherlands. Pathogen reduction in blood products. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2003; publication no. 2003/16

---

### Inactivation of micro-organisms in blood

Work has been under way for some time in the field of blood-transfusion medicine on the development of techniques for disinfecting donated blood. If it were to be 100% successful, this approach would offer the major advantage of removing all pathogenic micro-organisms from donor blood, even those for which the blood currently is not – or cannot be – tested. Theoretically, the introduction of these so-called pathogen inactivation techniques would mean that the selection of donors and the testing of the blood for the presence of micro-organisms would become matters of secondary importance.

Various research groups and pharmaceutical companies are working on inactivation techniques based on compounds that penetrate genetic material (DNA or RNA) of micro-organisms and then bind inextricably with it. As a result, the micro-organisms are no longer able to proliferate and perish. Because the compounds used can also bind to human genetic material, laboratory research into the safety of the technique is particularly important.

The inactivation techniques for platelets, transfusion of which accounts for around 20% of all transfusion procedures, are now so advanced that routine use is considered to be a possibility. Here the Health Council's Blood Working Group acts as committee and gives its opinion on the desirability of introducing inactivation techniques in the Netherlands. It bases this opinion on an inventory of the available scientific research.

## Research results

The techniques developed have undergone various forms of testing in the laboratory. Inactivation experiments have been performed with viruses and, to a lesser extent, with bacteria and parasites. Inactivation of viruses usually results in a reduction of at least ten thousand-fold. In the case of extremely large quantities of micro-organisms, however, the inactivation techniques appear to result not in total inactivation but merely a numerical reduction. This limitation of the technique places question marks over the possibility of dispensing with other safety measures when introducing inactivation techniques.

Experiments with blood products such as platelets, plasma and red blood cells demonstrate that, although the products may well still conform to the relevant quality requirements, the treatment usually has a negative impact on quality.

The toxicological research conducted to date has largely focused on the question of whether the substances used to treat the blood products, which bind to DNA or RNA, still elicit harmful effects following completion of the procedure. The results of the research indicate that this is not the case. However, it is not clear what consequences exposure in the long term, or – in the case of patients receiving blood products on a regular basis – repeated exposure to small quantities, might have. Owing to the limitations of the research conducted to date, a definitive verdict on the safety of the techniques will probably only be possible following large-scale administration, as in the case of standard use in bloodbanks or hospitals – especially if the adverse effects occur only rarely.

There have been few publications to date on clinical research involving inactivation techniques. Most of the data is derived from two phase-III studies with amotosalen, a compound based on a group of substances known as psoralens. The American SPRINT trial showed that patients who were given platelets treated with amotosalen required 35% more blood transfusions than the patients who received platelets treated in the standard manner. In the European euroSPRITE trial, with a smaller number of patients, the patients who were given platelets treated with amotosalen did not require statistically significant more transfusions than the patients given conventionally treated platelets. This research shows that there is no statistically significant difference between the “corrected count increment” (i.e. the increase in the number of platelets following correction for the patient's body surface area) in patients given amotosalen-treated platelets one hour after transfusion and the increase recorded in patients given the conventionally treated platelets. Twenty-four hours after transfusion, however, the corrected count increment in the patients receiving amotosalen-treated platelets was lower than that recorded in the patients given the conventionally treated platelets. In the research with compounds other than amotosalen, too, there is evidence to suggest that the treatment of platelets or red blood cells results in loss or reduced survival of the product.

---

## Opinion on introduction

The committee advises against the introduction of inactivation techniques for micro-organisms in blood products at this point in time.

The committee arrives at this decision in view of the paucity of published clinical research. There is, at present, only one publication on phase-III research and there is no published clinical research with the transmission of micro-organisms via blood transfusion as its endpoint. Research with such an endpoint would, in fact, require vast numbers of patients in view of the fact that transmission already occurs very rarely even with the existing safety measures.

In the Netherlands the administration of blood products has, over time, become a progressively safer medical procedure as far as the transmission of micro-organisms is concerned. The residual risks of blood transfusions for which inactivation techniques would be beneficial are: virus infections in the period between the penetration of the virus and the moment at which its presence becomes detectable by means of tests (the so-called “window” phase); infections with micro-organisms for which testing is not yet performed; bacterial infections caused by contaminated platelets; and parasitic infections. A number of these risks have already been reduced through the adoption of measures such as the testing of platelets for bacterial contamination by means of culturing. Inactivation has no effect on the other residual risks, such as the mixing-up of blood products and transfusion-related acute lung injury. These risks will assume still greater prominence if the provisional data on the reduced effectiveness of the treated blood products is confirmed. This could, after all, mean that patients will be administered blood products more frequently than at present.

The committee anticipates that research designed to determine the complete chain of events that occurs during blood transfusion – such as, for example, the recently commenced programme of the Association for Transfusion Reactions in Patients (TRIP) – will provide quantitative data concerning the residual risks of blood transfusion in the Netherlands. This data may pave the way for a modification of the position adopted here with regard to the status of inactivation techniques.

# Inleiding

---

Het toedienen van een bloedproduct is een therapeutische handeling waarvan de veiligheid niet compleet is te garanderen (en waarschijnlijk ook nooit compleet te garanderen zal zijn). Bij de afname van bloed en de bereiding van bloedproducten wordt in de westerse wereld een keten van maatregelen genomen om tot een zo veilig mogelijk product te komen. Deze maatregelen lopen uiteen van selectie en keuring van donors tot opslag van het uiteindelijke product onder de juiste omstandigheden. Ook wordt het gedoneerde bloed onderzocht op de aanwezigheid van verschillende micro-organismen. In Nederland gebruikt men op dit moment afzonderlijke testen voor onder meer hepatitis C-virus en HIV. Als de uitslag van een test wijst op de aanwezigheid van het micro-organisme wordt het bloed van verdere bewerking uitgesloten.

Al langere tijd wordt gewerkt aan de ontwikkeling van technieken voor het desinfecteren van gedoneerd bloed. Deze aanpak biedt, indien honderd procent succesvol, als groot voordeel dat alle pathogene micro-organismen uit donorbloed worden verwijderd, ook die waarvoor het bloed nu niet wordt getest of kan worden getest. Idealiter worden met de invoering van deze zogenoemde inactiveringstechnieken de selectie van donors en het testen van het bloed op de aanwezigheid van micro-organismen van ondergeschikt belang.

Verschillende onderzoeksgroepen en farmaceutische bedrijven werken aan inactiveringstechnieken op basis van verbindingen die genetisch materiaal (DNA of RNA) van micro-organismen binnendringen en daar een onlosmakelijke binding mee aan gaan. Het gevolg hiervan is dat de micro-organismen zich niet meer kunnen vermeerderen en te gronde gaan. Bloedplaatjes en (volwassen) rode bloedcellen van mensen bevatten,

---

behalve in mitochondriën, geen DNA of RNA. Witte bloedcellen daarentegen bevatten wel DNA en RNA en worden bij het toepassen van de technieken dan ook geïnactiveerd. Dit zou tot gevolg kunnen hebben dat de soms na bloedtransfusie optredende – en door witte bloedcellen veroorzaakte – *Graft Versus Host Disease* bij gebruik van de inactiveringstechnieken niet meer optreedt.

Omdat de toegepaste verbindingen ook kunnen binden aan het genetisch materiaal van mensen is laboratoriumonderzoek naar de veiligheid van de techniek extra belangrijk. De tot nu toe bekend geworden resultaten van dit laboratoriumonderzoek waren voldoende positief om klinisch onderzoek toe te staan. De eerste resultaten daarvan verschijnen nu in de wetenschappelijke tijdschriften. De technieken voor transfusie van bloedplaatjes, die ongeveer twintig procent van alle transfusies uitmaakt, zijn nu zo ver ontwikkeld dat routinematige toepassing in een bloedbank mogelijk wordt geacht. Waarschijnlijk moet er in Nederland binnen een aantal jaren een beslissing worden genomen over de invoering van inactiveringstechnieken in de bloedvoorziening.

Sinds de bloedvoorziening in Nederland onder de verantwoordelijkheid valt van de stichting Sanquin Bloedvoorziening besteedt de Gezondheidsraad, op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, bijzondere aandacht aan de wetenschappelijke ontwikkelingen op het gebied van de bloedtransfusiegeneskunde. De hiertoe ingestelde werkgroep Bloed van de Gezondheidsraad geeft aan welke ontwikkelingen en mogelijke problemen relevant zijn voor het beleid.

In dit signalerend advies geeft de werkgroep Bloed (verder te noemen: de commissie) een overzicht van de stand van wetenschap inzake inactivatie van pathogenen in bloedproducten. Omdat blijkt dat bij grote hoeveelheden (pathogene) micro-organismen toepassing van inactiveringstechnieken niet leidt tot een totale inactivering maar tot slechts een afname in het aantal micro-organismen, spreekt de commissie in dit advies over pathoogenereductie. De commissie geeft aan wat naar haar mening de punten zijn waar bij het nemen van de beslissing over invoering aandacht aan moet worden besteed, zoals de effectiviteit van het inactiveringsproces, de bijwerkingen van de techniek en de functionaliteit van de behandelde bloedproducten. De commissie sluit het advies af met haar oordeel over de invoering. De samenstelling van de commissie is weergegeven in bijlage A.

In hoofdstuk 2 geeft de commissie een overzicht van de huidige veiligheidsmaatregelen en de aan bloedtransfusie verbonden restricties. Ook gaat zij in op de verschillen tussen de (kort houdbare) cellulaire bloedproducten als bloedplaatjes, rode bloedcellen en plasma, en de (lang houdbare) plasmaproducten als stollingsfactoren. In de hoofdstukken 3 en 4 noemt de commissie de ontwikkelde inactiveringstechnieken en bespreekt zij de onderzoeksresultaten die met deze technieken zijn behaald. In hoofdstuk 5 somt de

commissie de punten op die naar haar mening van belang zijn bij het nemen van een beslissing over het invoeren van de techniek. In het afsluitende hoofdstuk 6 verwoordt de commissie haar standpunt over invoering van de techniek.

## Huidige situatie

---

De commissie geeft in dit hoofdstuk een overzicht van de veiligheidsmaatregelen en de resterende risico's van het ontvangen van bloedproducten. De commissie gaat hier ook in op de verschillen tussen cellulaire bloedproducten en plasmaproducten, omdat deze verschillen van invloed kunnen zijn op het al dan niet in gebruik nemen van inactiveringstechnieken.

---

### 2.1 Bestaande veiligheidsmaatregelen

Het eerste deel van de keten veiligheidsmaatregelen is voor alle bloedproducten gelijk. Vóór afname van het bloed vindt selectie en keuring van de donor plaats. Vervolgens wordt het afgenomen bloed onderzocht op de aanwezigheid van hepatitis B-virus, hepatitis C-virus, HIV, *human T cell leukemia/lymphoma*-virus (HTLV) en *Treponema pallidum*, de bacterie die syphilis veroorzaakt. Van oudsher maakt men hierbij gebruik van testen naar de aanwezigheid van de micro-organismen zelf (de zogeheten antigeentesten) of van testen naar de ten gevolge van de infectie gemaakte antistoffen. Van recenter datum zijn – gevoeliger – testen die zijn gebaseerd op het aantonen van DNA of RNA van het micro-organisme. Deze testen geven, in vergelijking met de antigeen- en antistofstesten, kortere tijd na het binnendringen van het micro-organisme een positieve uitslag. Het voordeel van dit vroege aantonen is dat de periode tussen het binnendringen van het micro-organisme en het moment waarop de aanwezigheid met testen kan worden aangetoond – de zogeheten *window*-fase – wordt verkort. Als laatste voor elk pro-

---

duct genomen veiligheidsmaatregel worden sinds een aantal jaar de witte bloedcellen verwijderd (leukodepletie).

Het tweede deel van de keten veiligheidsmaatregelen bestaat vooral uit maatregelen die voor elk product specifiek zijn. Zo worden in Nederland sinds eind 2001 bloedplaatjes na productie door middel van kweken onderzocht op besmetting door bacteriën. Tijdens de bereiding van plasmaproducten vindt op verschillende manieren een verdere reductie van de eventueel aanwezige virussen plaats. De hierbij gehanteerde technieken zijn niet op cellulaire bloedproducten toepasbaar. Tenslotte worden de bloedproducten tot het moment van toedienen onder – voor elk type product verschillende – ideale omstandigheden bewaard.

---

## 2.2 Resterende risico's

### Gegevens uit het buitenland

De gehanteerde veiligheidsmaatregelen hebben voor een sterke afname in de kans op overdracht van de onderzochte micro-organismen via bloedproducten gezorgd. Uit onderzoek blijkt dat vooral het risico van overdracht van virussen sterk is verkleind: de kans op besmetting door hepatitis B-virus via bloedtransfusie wordt op ongeveer één op de 200 000 geschat, de kans op HIV en hepatitis C-virus op één op de miljoen, en de kans op HTLV nog lager<sup>1-3</sup>. Uit onderzoek waarin de complete keten van gebeurtenissen tijdens de bloedtransfusie is vastgelegd – de zogeheten hemovigilantieprogramma's – blijkt dat verwisseling van bloedproducten, bacteriële infectie door besmette bloedplaatjes, en transfusiereacties waaronder *transfusion-related acute lung injury* (TRALI) en *Graft Versus Host Disease* (GVHD) (veel) grotere risico's vormen voor de ontvanger van bloedproducten dan overdracht van de virussen waar nu voor wordt getest<sup>4-9</sup>. Zo zou het toedienen van besmette bloedplaatjes in de Verenigde Staten tot misschien wel duizend gevallen van sepsis per jaar kunnen leiden<sup>9</sup>.

Transfusiereacties zijn ongewenste reacties van de ontvanger op het bloedproduct. Meestal ontstaan deze reacties doordat de ontvanger van het bloedproduct tegen bestanddelen van de toegediende cellen antistoffen vormt (of in het verleden heeft gevormd)<sup>10</sup>. De reactie van de antistoffen met de cellen kan ernstige klinische gevolgen hebben. Ook bij TRALI neemt men aan dat de reactie op gang wordt gebracht door antistoffen, al is het precieze onderliggende mechanisme niet bekend<sup>11</sup>. Anders dan bij de transfusiereactie zijn de antistoffen die bij TRALI een rol spelen echter meestal afkomstig van de donor van het bloedproduct<sup>12</sup>. GVHD kan optreden als witte bloedcellen van verschillende individuen met elkaar in contact komen, bijvoorbeeld door orgaan- of beenmergtransplantatie, maar ook door bloedtransfusie. De witte bloedcellen van de donor herkennen de cellen van de ontvanger als 'vreemd' en zullen in het algemeen een

immuunreactie tegen deze cellen op gang brengen. Deze immuunreactie kan leiden tot GVHD, met soms ernstige klinische gevolgen<sup>13</sup>.

Overdracht via bloedtransfusie is ook beschreven voor andere virussen dan waar nu standaard voor wordt getest, zoals cytomegalovirus, Parvovirus B19 en West-Nijl-virus<sup>10,14,15</sup>. Infecties door cytomegalovirus en Parvovirus B19 vormen een risico voor slechts een deel van de ontvangers van bloedproducten. West-Nijl-virus is op dit moment vooral in de Verenigde Staten een snel groeiend probleem. De Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) heeft de bloedbanken voorgesteld donors te vragen naar ziekteverschijnselen die passen bij een infectie door West-Nijl-virus<sup>16</sup>. Het is op dit moment niet duidelijk of de veroorzaker van Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) ook via bloedtransfusie overdraagbaar is.

### Gegevens uit Nederland

De kans op overdracht van micro-organismen als HIV en hepatitis C-virus via bloedtransfusie in Nederland is vergelijkbaar met die in andere westerse landen<sup>17</sup>.

Het onderzoeken van bloedplaatjes op bacteriële besmetting zal naar verwachting wel voor een daling in het optreden van sepsis bij de ontvanger zorgen, maar dit niet totaal doen verdwijnen.

De laatste jaren is GVHD na bloedtransfusie in ons land niet meer opgetreden. Dit is niet alleen het gevolg van het standaard uit het gedoneerde bloed verwijderen van de witte bloedcellen (de zogeheten algehele leukodepletie), maar ook van het feit dat bloedproducten voor patiënten met een grotere kans op GVHD, bijvoorbeeld patiënten met een verzwakt afweersysteem, worden bestraald. Daarmee worden de nog aanwezige witte bloedcellen geïnactiveerd waardoor GVHD niet meer kan optreden.

De Gezondheidsraad heeft onlangs geadviseerd om bloedproducten voor ontvangers waarvoor infectie door Parvovirus B19 een risico vormt ook op dit virus te testen<sup>18</sup>. De stichting Sanquin Bloedvoorziening (Sanquin), in Nederland verantwoordelijk voor de productie van bloedproducten, voert deze maatregel nu in.

Tot op heden zijn in ons land twee patiënten met een infectie door West-Nijl-virus beschreven<sup>19,20</sup>. Beide patiënten hadden kort tevoren een gebied bezocht waar het virus veel voorkomt. Sanquin vraagt donors naar ziekteverschijnselen die kunnen duiden op aviaire influenza of SARS.

---

## 2.3 Nieuwe veiligheidsmaatregelen

De commissie concentreert zich in dit advies op de inactivering van micro-organismen in bloedproducten. Er zijn echter ook nog andere ontwikkelingen op het gebied van veiligheidsmaatregelen gaande. De meeste hiervan betreffen een uitbreiding of optimalisa-

---

tie van bestaande principes, zoals het toevoegen van een laboratoriumtest voor West-Nijl-virus of het behandelen van de huid van de donor met meerdere desinfectantia. Andere ontwikkelingen richten zich op het terugdringen van besmetting van gedoneerd bloed met huidbacteriën van de donor door de eerste tien tot dertig milliliter afgestaan bloed niet voor transfusie te gebruiken. De eerste resultaten van onderzoek met deze procedure wijzen inderdaad op een lager percentage besmette donaties<sup>21,22</sup>.

---

## 2.4 Cellulaire bloedproducten en plasmaproducten

Cellulaire bloedproducten vertonen een aantal verschillen met plasmaproducten. In een eerder advies beschreef de Gezondheidsraad al het verschil in aantallen donors en ontvangers<sup>18</sup>: cellulaire bloedproducten zijn afkomstig van één of een beperkt aantal donors en worden gegeven aan hoogstens een beperkt aantal ontvangers. Plasmaproducten daarentegen worden gemaakt uit zogeheten *plasmapools* (verzamelde plasmadonaties van vaak zeer grote aantallen donors) en komen terecht bij grote aantallen patiënten.

In Nederland ligt de verantwoordelijkheid voor de productie van zowel cellulaire bloedproducten als plasmaproducten bij Sanquin. Daarmee vindt in ons land de productie van beide groepen plaats zonder winstoogmerk en maakt men gebruik van bloed dat door onbetaalde donors is afgestaan. In het buitenland vindt de productie van bloedproducten vaak plaats onder verschillende voorwaarden: de cellulaire bloedproducten worden, als in Nederland, geproduceerd zonder winstoogmerk (en dragen daarmee meer het karakter van een zorgvoorziening), terwijl de productie van plasmaproducten veelal in handen is van commercieel werkende farmaceutische bedrijven, die nogal eens gebruik maken van betaalde plasmadonors.

In ons land heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aangegeven bij de productie van cellulaire bloedproducten niet voor maximale maar voor optimale veiligheid te willen zorgen<sup>23</sup>. Bij de (internationaal) verhandelde plasmaproducten streeft men eerder naar een eindproduct met een maximale veiligheid. Mogelijkerwijs speelt hier mee dat bij het gebruik van materiaal afkomstig van betaalde donors de risico's op overdracht van micro-organismen groter zijn<sup>24</sup>.

---

## Technieken voor pathogeenreductie

---

Methoden om micro-organismen in bloedproducten te inactiveren worden ontwikkeld door verschillende onderzoeksgroepen en bedrijven, soms in samenwerking. De technieken zijn veelal gericht op slechts één type bloedproduct (bloedplaatjes, plasma en rode bloedcellen) of zijn voor elk van deze producten aangepast wegens de verschillende eigenschappen en bewaarcondities ervan. In dit hoofdstuk beschrijft de commissie drie methoden die door drie bedrijven zijn ontwikkeld.

---

### 3.1 Amotosalen en S-303

Het bedrijf Cerus werkt, samen met Baxter, aan inactiveringstechnieken die zijn gebaseerd op de zogeheten psoralenen. Dit zijn chemische verbindingen die het DNA of RNA binnendringen en daar na verdere behandeling een covalente binding mee aangaan. Het gevolg van deze binding is dat replicatie en transcriptie van DNA en RNA worden verhinderd. Bepaalde psoralenen komen – in zeer kleine hoeveelheden – in de natuur voor. In de jaren tachtig van de vorige eeuw werden psoralenen gebruikt bij de behandeling van psoriasis en het cutaan T-cel lymfoom, een maligniteit die vooral in de huid tot expressie komt<sup>25,26</sup>.

Voor bloedplaatjes en plasma heeft Cerus/Baxter Amotosalen ontwikkeld (tot voor kort gebruikt onder de codenaam S-59). Het in DNA of RNA binnengedrongen Amotosalen gaat daar door bestraling met ultraviolet licht een covalente binding met de nucleotiden aan<sup>27</sup>. Het resterende, niet-gebonden Amotosalen wordt door de bestraling geïnactiveerd. De opstelling die voor gebruik in bloedbanken is ontwikkeld bevat een

---

aan een drager gekoppelde verbinding die het grootste deel van het overgebleven Amotosalen en de daaruit voortgekomen fotoproducten absorbeert<sup>28</sup>.

De eigenschappen van rode bloedcellen maken deze ongeschikt voor methoden waarbij ultraviolet licht wordt gebruikt. Cerus/Baxter heeft voor rode bloedcellen dan ook een zogeheten FRALE (*frangible anchor-linked effector*) molecuul ontwikkeld, dat wordt gebruikt onder de codenaam S-303<sup>29,30</sup>. Het molecuul bestaat uit drie delen: de actieve component die bindt aan nucleïnezuur in DNA of RNA, een ‘ankerdeel’ dat zorgt voor het transport van het complex naar DNA of RNA, en een verbindend deel. Het complex wordt geactiveerd door de verandering in de zuurgraad die optreedt na toevoeging aan de rode bloedcellen. Hierbij gaat het verbindend deel te gronde en wordt het ankerdeel geïnactiveerd. Ook hier vindt absorptie van de overgebleven chemicaliën plaats.

---

### **3.2 Riboflavine**

Gambro BCT heeft bij de ontwikkeling van inactiveringstechnieken gekozen voor een benadering die gelijkenis vertoont met die van Cerus/Baxter. Als stof die bindt aan DNA of RNA heeft men gekozen voor riboflavine, het natuurlijke vitamine B2. Riboflavine zorgt na bestraling met zichtbaar licht voor breuken in de nucleïnezuurketen van DNA of RNA, wat tot inactivering leidt<sup>31</sup>. De behandeling met riboflavine is toepasbaar op bloedplaatjes, plasma en rode bloedcellen.

---

### **3.3 Inactine**

Vitex heeft voor rode bloedcellen in samenwerking met Pall Biomedical het zogenoemde Inactine ontwikkeld, een verbinding die is opgebouwd uit twee componenten<sup>32,33</sup>. De ene component bindt aan nucleïnezuur, de andere gaat een covalente binding aan met guanine, een van de basen waaruit DNA en RNA zijn opgebouwd. Ook deze binding heeft inactivering tot gevolg. Het overgebleven Inactine wordt door wassen van de rode bloedcellen verwijderd.

---

## Onderzoeksresultaten

---

### 4.1 Laboratoriumonderzoek

---

#### 4.1.1 *Inactivering van micro-organismen*

De meeste gegevens over de werkzaamheid van de verschillende verbindingen in het laboratorium zijn afkomstig van onderzoek met virussen. De hoeveelheid onderzoek naar de inactivering van bacteriën vertoont per methode grotere variatie. Experimenten met parasieten zijn alleen beschreven voor *Trypanosoma cruzi*, de verwekker van de ziekte van Chagas<sup>34</sup>. De gegevens zijn soms gepubliceerd in *peer-reviewed* tijdschriften, maar zijn vaker tijdens bijeenkomsten gepresenteerd door de fabrikant of bij de fabrikant opvraagbaar. Overzichten van de resultaten van inactiveringsexperimenten zijn gebaseerd op zowel de gepubliceerde als de bij de fabrikant verkregen gegevens<sup>34</sup>.

De resultaten van de experimenten worden meestal uitgedrukt als reductie van het aantal toegevoegde micro-organismen en weergegeven op een logaritmische schaal. Een reductie van  $3^{10}\log$  wil dan zeggen dat na de bewerking het aantal micro-organismen duizend maal lager is dan in de uitgangssituatie. Bij de bereiding van plasmaproducten is er consensus dat een – met opeenvolgende maatregelen bereikte – reductie in het aantal micro-organismen van  $6^{10}\log$  tot  $8^{10}\log$  voldoende is voor een veilig product. Bij cellulaire bloedproducten is in feite alleen een totaal verwijderen van de micro-organismen acceptabel.

Uit een overzicht van de behaalde resultaten blijkt dat de reductie meestal ten minste  $4^{10}\log$  was, oftewel tienduizendvoudig<sup>34</sup>. De inactiveringstechnieken lijken bij een

---

grote hoeveelheid micro-organismen niet tot totale inactivering te leiden, maar tot slechts een afname in het aantal micro-organismen. In de Verenigde Staten spreken de regelgevers dan ook liever van *pathogen reduction* dan van *pathogen inactivation*<sup>34</sup>.

---

#### 4.1.2 *In vitro* functie van behandelde producten

##### Bloedplaatjes

Er is geen algemeen geaccepteerde standaardtest voor laboratoriumonderzoek naar het functioneren van bloedplaatjes<sup>34</sup>. Onderzoekers maken gebruik van meer algemene testen als onderzoek naar de zuurgraad of het aantal afwijkende bloedplaatjes.

Behandeling van bloedplaatjes met Amotosalen resulteerde, in vergelijking met standaard behandelde bloedplaatjes, in een lagere zuurgraad, een stijging in het zuurstofgehalte, een lager aantal bloedplaatjes en een groter percentage bloedplaatjes met een afwijkende vorm<sup>35</sup>. Deze veranderingen traden vooral op aan het einde van de bewaartermijn van vijf dagen en ook dan voldeden de bloedplaatjes nog aan de gehanteerde kwaliteitseisen. Behandeling van bloedplaatjes met riboflavine leverde eveneens een lagere zuurgraad en een stijging in het zuurstofgehalte op<sup>31</sup>. Over het aantal bloedplaatjes en het percentage bloedplaatjes met een afwijkende vorm werden geen mededelingen gedaan.

##### Plasma

De kwaliteit van plasma is eveneens onderzocht voor behandeling met Amotosalen<sup>36</sup> en riboflavine<sup>31</sup>. Behandeling resulteerde in een variërende afname in de activiteit van de onderzochte plasma-eiwitten van tussen de nul en dertig procent. Volgens Goodrich ligt een dergelijke daling ruim binnen de geaccepteerde norm<sup>31</sup>.

##### Rode bloedcellen

De kwaliteit van rode bloedcellen is onderzocht na behandeling met Inactine<sup>33</sup>. De met Inactine behandelde rode bloedcellen vertoonden, in vergelijking met de standaard behandelde rode bloedcellen, een lager energieniveau. Volgens de auteurs voldeden de rode bloedcellen aan de gehanteerde kwaliteitseisen. Behandeling met Inactine had geen effect op de hemolyse en op de expressie van de oppervlakte-antigenen van de rode bloedcellen.

---

### 4.1.3 Toxiciteit

Er is bij de ontwikkeling van de methoden veel aandacht gegeven aan de verwijdering van de chemicaliën die overblijven nadat de binding met het DNA of RNA heeft plaatsgevonden. Bij invoering van de inactiveringstechnieken zou immers een actieve component aan een bloedproduct worden toegevoegd, die is geselecteerd op de eigenschap genetisch materiaal binnen te dringen. Deze component bindt daarbij niet alleen aan DNA of RNA van micro-organismen, maar kan dit ook doen bij DNA of RNA van de ontvanger van het bloedproduct. Niettegenstaande de in de procedure opgenomen verwijderingsstappen of inactivering van deze component is veel laboratoriumonderzoek verricht naar de mogelijke toxiciteit ervan.

Bij onderzoek naar acute en chronische toxiciteit bij honden vertoonde Amotosalen toxische effecten bij doses van respectievelijk 40 milligram en 30 milligram per kilogram lichaamsgewicht. Doses van respectievelijk 30 milligram en 25 milligram per kilogram lichaamsgewicht gaven geen toxische effecten. Volgens de auteur is 40 milligram Amotosalen per kilogram lichaamsgewicht 40 000 keer de te verwachten hoeveelheid vrij Amotosalen die bij de ontvanger van een bloedproduct in het lichaam terecht kan komen<sup>28</sup>. Bij apen resulteerde transfusie met behandelde bloedplaatjes in ontijdige samentrekking van de hartkamer (ventriculaire extrasystolen) bij drie van de twaalf onderzochte dieren. Op grond van later uitgevoerd, meer gericht onderzoek concludeert de auteur dat de behandelde bloedplaatjes niet verantwoordelijk zijn voor de extrasystolen<sup>28</sup>. Deze zouden bij apen regelmatig spontaan optreden<sup>37</sup>.

Bij onderzoek naar fototoxiciteit waarbij ratten na toediening van Amotosalen bestraald werden met UV-licht resulteerde bestraling na een eenmalige dosis van tien milligram Amotosalen per kilogram lichaamsgewicht in huidafwijkingen. Bij vrouwelijke ratten, maar niet bij mannelijke, werden deze afwijkingen ook gezien bij één milligram Amotosalen per kilogram lichaamsgewicht (1000 keer de te verwachten hoeveelheid vrij Amotosalen). Vergelijkbare huidveranderingen bij onbehandelde, maar wel bestraalde ratten wijzen volgens de auteur op grote gevoeligheid van de gebruikte rattensoort voor UV-straling<sup>28</sup>.

Bij dit onderzoek naar genotoxiciteit, reproductietoxiciteit, carcinogeniciteit en irritatie van de bloedvaten werden geen afwijkingen gevonden<sup>28,38</sup>. Bij het onderzoek naar carcinogeniciteit van Amotosalen zijn ook experimenten gedaan met proefdieren die zeer gevoelig zijn voor het ontwikkelen van kwaadaardige tumoren (heterozygote p53 transgene muizen)<sup>38</sup>.

---

#### 4.1.4 *Graft-versus-host disease*

De voor inactivering van micro-organismen ontwikkelde verbindingen binden ook aan DNA of RNA van (onder meer) witte bloedcellen van mensen. Behandeling van bloedproducten zou dan vermindering van het optreden van GVHD tot gevolg kunnen hebben. Bij proefdieren leidt behandeling van witte bloedcellen met Amotosalen inderdaad tot het tegengaan van GVHD<sup>39</sup>. Uit laboratoriumonderzoek met witte bloedcellen van mensen blijkt dat behandeling met Inactine de aan de GVHD ten grondslag liggende immuunreactie tegengaat<sup>40</sup>.

---

## 4.2 **Klinisch onderzoek**

Het aantal publicaties over klinisch onderzoek met de inactiveringstechnieken is betrekkelijk gering. Alleen over Amotosalen zijn gegevens gepubliceerd van gerandomiseerd onderzoek naar behandeling van hemato-oncologische patiënten (fase III onderzoek). De publicaties over de bij rode bloedcellen gebruikte technieken gaan over onderzoek naar werkzaamheid (fase II onderzoek) bij gezonde vrijwilligers. Een aanzienlijk deel van de publicaties betreft *abstracts* van tijdens wetenschappelijke bijeenkomsten gepresenteerde voordrachten of posters. De commissie bespreekt de gegevens over klinisch onderzoek per systeem en vat het stadium van dit onderzoek samen in de tabel.

---

### 4.2.1 *Amotosalen*

#### Bloedplaatjes

Het effect van behandeling van bloedplaatjes met Amotosalen is in twee vergelijkbare fase-III studies onderzocht. Het Europese euroSPRITE-onderzoek is een gecontroleerd, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij patiënten met trombocytopenie na behandeling met cytostatica. Het eindpunt in het onderzoek was de toename in het aantal bloedplaatjes, al of niet gecorrigeerd voor het lichaamsoppervlak van de patiënt (de zogenoemde (*corrected*) *count increment*). De in dit onderzoek gebruikte bloedplaatjes zijn verkregen uit de *buffy-coat*, de fractie van het (gecentrifugeerde) bloed waarin zich de meeste bloedplaatjes bevinden. De resultaten van dit onderzoek zijn eerder als *abstract*<sup>41</sup> verschenen en zeer onlangs gepubliceerd<sup>42</sup>.

Uit dit onderzoek blijkt voor de eerste acht transfusies de *corrected count increment* bij patiënten die met Amotosalen behandelde bloedplaatjes kregen toegediend één uur na de transfusie niet statistisch significant te verschillen van de toename bij patiënten die standaard behandelde bloedplaatjes kregen. De *corrected count increment* 24 uur na

transfusie was, weer voor de eerste acht transfusies, bij de patiënten die met Amotosalen behandelde bloedplaatjes ontvingen minder dan bij de patiënten die de standaard behandelde bloedplaatjes kregen toegediend. Na analyse van *alle* transfusies bleek de *count increment* bij de met Amotosalen behandelde bloedplaatjes en de standaard behandelde bloedplaatjes niet statistisch significant te verschillen, zowel na één uur als na 24 uur. Er werd geen verschil gevonden tussen de twee types bloedplaatjes voor wat betreft het hemostatisch effect van de transfusies, de bijwerkingen van de transfusies, of het optreden van bloedingen.

De Amerikaanse tegenhanger van het euroSPRITE-onderzoek, de *SPRINT trial*, is tot nu toe alleen als *abstract* gepubliceerd<sup>43</sup>. Bij de *SPRINT trial* was het eindpunt het optreden van bloedingen, en zijn de bloedplaatjes verkregen via aferese, een techniek waarbij van de donor wel de bloedplaatjes maar niet de andere bestanddelen van het bloed worden afgenomen. In vergelijking met het euroSPRITE-onderzoek was de onderzoeksgroep groter en de klinische conditie van de patiënten slechter, gezien het feit dat meer dan 75 procent van hen een allogene stamceltransplantatie had ondergaan.

In de *SPRINT trial* bleken de met Amotosalen behandelde bloedplaatjes even effectief als de standaard behandelde bloedplaatjes in het tegengaan van bloedingen. Wel resulteerde het toedienen van met Amotosalen behandelde bloedplaatjes in een minder grote *count increment* en *corrected count increment* dan het toedienen van de standaard behandelde bloedplaatjes. De geringere *count increment* zorgde ervoor dat de groep patiënten die met Amotosalen behandelde bloedplaatjes kreeg vijfendertig procent meer bloedtransfusies ontving<sup>43</sup>.

## Plasma

Recent is de eerste publicatie verschenen over het gebruik van Amotosalen bij plasma. Het betreft een fase-II onderzoek waarbij de hoeveelheid stollingsfactor VII in het bloed van gezonde vrijwilligers kunstmatig was verlaagd<sup>44</sup>. De toename in factor VII door toediening van het met Amotosalen behandelde plasma was niet anders dan de toename na toediening van het standaard behandelde plasma<sup>44</sup>. De eerste resultaten van fase-III onderzoek bij een beperkt aantal patiënten met erfelijke afwijkingen in de bloedstolling zijn als *abstract* verschenen<sup>45</sup>. De auteurs concluderen dat het toedienen van met Amotosalen behandeld plasma een effectieve behandelmethode lijkt te zijn.

---

### 4.2.2 S-303

Van S-303 zijn tot nu toe de resultaten van fase-II onderzoek gepubliceerd<sup>46</sup>. Uit dit onderzoek bij gezonde vrijwilligers bleek geen verschil in opbrengst en overleving tus-

sen rode bloedcellen die behandeld waren met S-303 en rode bloedcellen die behandeld waren volgens de standaard methode.

---

#### 4.2.3 *Inactine*

Er zijn twee *abstracts* gepubliceerd over de resultaten van fase II onderzoek met Inactine<sup>47,48</sup>. In beide onderzoeken werd het effect van behandeling met Inactine en opslag gedurende een bepaalde tijd geanalyseerd. Na 28 dagen opslag vertoonden de met Inactine behandelde rode bloedcellen geen verschillen ten opzichte van de standaard behandelde rode bloedcellen wat betreft hemolyse en overleving<sup>47</sup>. Verlenging van de periode van opslag van 28 naar 42 dagen liet geen verschil zien in hemolyse. Wel was de overleving van met Inactine behandelde cellen na 42 dagen bewaren minder dan die van de standaard behandelde cellen<sup>48</sup>.

*Tabel* Stadium van onderzoek met inactiveringstechnieken.

Techniek	Bloedproduct		
	bloedplaatjes	plasma	rode bloedcellen
Amotosalen	III <sup>42,43</sup>	II <sup>44</sup> , III <sup>45</sup>	nvt
S-303	nvt	nvt	II <sup>46</sup>
Inactine	nvt	nvt	II <sup>47,48</sup>

nvt: niet van toepassing

---

## Aandachtspunten bij besluitvorming

---

De commissie geeft hier een overzicht van de onderwerpen waaraan naar haar idee aandacht gegeven moet worden bij het nemen van een beslissing over het al dan niet invoeren van inactiveringstechnieken in Nederland. De commissie bespreekt deze onderwerpen en geeft aan wat de consequenties zijn voor de besluitvorming.

---

### 5.1 Laboratoriumonderzoek

#### 5.1.1 *Inactivering van micro-organismen*

Het onderzoek naar de inactivering van micro-organismen laat voor de meeste micro-organismen een reductie van ten minste  $4^{10}$  log zien. Bij deze resultaten is een aantal kanttekeningen te maken. Zo kunnen sommige virussen, bacteriën en parasieten de bloedcellen van de gastheer infecteren en zich daarin handhaven. De inactivering van intracellulaire micro-organismen kan lastiger zijn dan onder laboratoriumomstandigheden waarbij de micro-organismen zich niet in cellen bevinden.

Bij vooral virussen en parasieten zijn de mogelijkheden voor laboratoriumexperimenten beperkt, doordat de organismen moeilijk en soms helemaal niet in het laboratorium zijn te vermeerderen. De gevolgen hiervan worden voor elk van deze groepen micro-organismen apart besproken.

## Virussen

Inactiveringsexperimenten bij virussen kunnen soms niet worden uitgevoerd met pathogene virussen omdat die virussen niet in het laboratorium zijn te vermeerderen. Men neemt dan zijn toevlucht tot virussen die daar model voor staan. Deze zijn weliswaar geselecteerd op overeenkomsten met de pathogene virussen, maar zijn daaraan niet identiek. Ook worden de resultaten van de inactiveringsexperimenten in het laboratorium beperkt door de maximale hoeveelheid van het gekweekte virus (bij een virus waarvan er maximaal  $10^5$  viruspartikels per milliliter zijn te kweken zal in een laboratorium nooit een grotere inactivering dan  $5 \log^{10}$  aangetoond kunnen worden). Het is dan ook niet duidelijk of de bij sommige virusinfecties zeer grote hoeveelheden viruspartikels met de huidige technieken compleet zijn te inactiveren. Infecties door Parvovirus B19, bijvoorbeeld, kunnen leiden tot  $10^{14}$  viruspartikels per milliliter bloed<sup>49</sup>.

Deze beperking roept vragen op over de mogelijkheid om bij introductie van inactiveringstechnieken andere veiligheidsmaatregelen te laten vervallen. Ook is daardoor niet duidelijk of met de inactiveringstechnieken een infectie door een nu nog onbekend virus, waarvoor geen andere veiligheidsmaatregelen bestaan (*'the next virus'*), is te voorkomen.

## Bacteriën

De meeste bacteriesoorten zijn in het laboratorium te kweken, waardoor onderzoek naar de effectiviteit van inactiveringstechnieken voor bacteriën relatief eenvoudig is. Wel zijn er aanwijzingen dat de levenscyclus van bacteriën invloed heeft op de inactivatie. Zo lijken de zogeheten sporevormende bacteriën lastig te inactiveren<sup>50</sup>. Mogelijkerwijs zijn intracellulair levende bacteriën moeilijker te inactiveren dan bacteriën die zich vrij in de bloedbaan bevinden.

## Parasieten

Laboratoriumonderzoek met parasieten is vaak moeilijk, niet alleen vanwege de eerder besproken problemen bij het kweken, maar ook omdat parasieten een relatief ingewikkelde levenscyclus kennen. Tijdens deze cyclus kent het organisme meerdere verschijningsvormen, waarbij intracellulaire en extracellulaire levensstadia zijn te onderscheiden. De inactiveringstechnieken moeten effectief zijn tijdens elk van deze stadia. In Nederland komt overdracht van infectie door parasieten via bloedtransfusie overigens relatief weinig voor.

---

### 5.1.2 *In vitro* functie van behandelde producten

In het laboratorium voldoen de behandelde bloedproducten aan de gestelde kwaliteitseisen. De gepubliceerde resultaten van experimenten met zowel bloedplaatjes, plasma, als rode bloedcellen laten wel zien dat behandeling een negatief effect heeft op de kwaliteit van de bloedproducten.

---

### 5.1.3 *Toxicologisch onderzoek*

Het tot nu toe bij inactiveringstechnieken uitgevoerde toxicologisch onderzoek wijst niet op schadelijke effecten. Dit onderzoek heeft zich vooral toegespitst op de vraag of de aan de bloedproducten toegediende stoffen die aan DNA of RNA binden, na voltooiing van de procedure nog schadelijke effecten teweeg brengen. De resultaten van het onderzoek wijzen erop dat bij de te verwachten hoeveelheden dit niet het geval is. Het is echter niet duidelijk wat de gevolgen zijn van blootstelling op de lange termijn of, bij het regelmatig ontvangen van een bloedproduct, aan telkens weer een kleine hoeveelheid.

Door de beperkingen van het tot nu toe uitgevoerde onderzoek zal een definitieve uitspraak over de veiligheid van de gehanteerde technieken waarschijnlijk dan ook pas mogelijk zijn na toepassing op grote schaal, zoals bij standaardgebruik in bloedbank of ziekenhuis, vooral als de nadelige effecten slechts zeer zelden optreden<sup>34</sup>.

---

## 5.2 **Neoantigeniciteit**

In augustus 2002 organiseerde de FDA een tweedaagse workshop over de inactiveringstechnieken. Tijdens deze bijeenkomst kwam onder meer de neoantigeniciteit ter sprake<sup>51</sup>. Neoantigenen ontstaan als geneesmiddelen, of metabolieten daarvan, een zodanige binding aangaan met lichaamseigen stoffen (vrij voorkomende eiwitten zoals enzymen, maar ook celgebonden structuren) dat deze door het immuunapparaat als ‘vreemd’ worden herkend. Deze herkenning kan het begin zijn van een immunoreactie tegen de lichaamseigen stof die tot ernstige ziektebeelden aanleiding kan geven. Het ontstaan van ziekte door de vorming van neoantigenen is beschreven na verschillende interacties, zoals die tussen enzymen en geneesmiddelen<sup>52</sup>, en die tussen rode bloedcellen en antidepressiva<sup>53</sup> of ontstekingsremmers<sup>54</sup>.

Het vraagstuk van de neoantigenen is bij inactiveringstechnieken relevant, omdat van sommige van de hierbij gebruikte verbindingen bekend is dat zij behalve aan DNA of RNA ook aan andere lichaamseigen stoffen binden<sup>28</sup>. In onderzoek naar de toxiciteit van Amotosalen en in het klinische onderzoek met Amotosalen zijn voor de vorming van neoantigenen geen aanwijzingen gevonden<sup>28,41,42</sup>. Juist door de (mogelijk) relatief

zeldzame vorming van neoantigenen zou dit verschijnsel gedurende de huidige onderzoeksfase echter heel goed onopgemerkt kunnen zijn gebleven.

---

### 5.3 Klinisch onderzoek

De tot nu toe verschenen resultaten van klinisch onderzoek hebben aanleiding gegeven tot kritische opmerkingen. Met name AuBuchon plaatst kanttekeningen bij de tot nu toe gepubliceerde resultaten<sup>55</sup>. Naar zijn idee zijn er bij elk van deze studies aanwijzingen dat de behandeling van bloedplaatjes of rode bloedcellen met de nieuw ontwikkelde methoden leidt tot verlies of verminderde overleving. Een aantal van deze gevolgen was door de auteurs van de betreffende stukken al naar voren gebracht.

In het onderzoek met Amotosalen<sup>41,43</sup> hebben de behandelde bloedplaatjes een kortere overleving dan de controle bloedplaatjes. In het Amerikaanse onderzoek kregen de patiënten die de behandelde bloedplaatjes ontvingen daardoor vaker een transfusie dan de patiënten uit de controlegroep.

In het onderzoek met S-303<sup>46</sup> is het verlies aan met S-303 behandelde rode bloedcellen groter dan het verlies aan controle rode bloedcellen.

In het onderzoek met Inactine<sup>48</sup> tenslotte is na 42 dagen bewaren de overleving van de met Inactine behandelde rode bloedcellen minder dan die van de controle rode bloedcellen.

De kritiek op het onderzoek heeft geen betrekking op de veiligheid van de toegediende behandelde bloedplaatjes of rode bloedcellen. Wel zouden bij het vaker toedienen van een bloedtransfusie de andere risico's voor de ontvanger, bijvoorbeeld het verwisselen van bloedproducten, een grotere rol kunnen gaan spelen. Het grotere verlies en de teruggelopen overleving van de behandelde bloedplaatjes of rode bloedcellen hebben, als deze inderdaad leiden tot het vaker toedienen van een bloedproduct aan een patiënt, ook gevolgen voor de kosten van het gebruik van de technieken.

Er is de commissie geen klinisch onderzoek bij inactiveringstechnieken bekend met als eindpunt de overdracht van micro-organismen via bloedtransfusie. De commissie realiseert zich overigens dat onderzoek met een dergelijk eindpunt zeer grote aantallen patiënten zou vergen, gezien het feit dat de overdracht ook met de huidige veiligheidsmaatregelen al zeer zelden optreedt.

---

### 5.4 Risico's na invoering van de inactiveringstechnieken

Ook na de eventuele invoering van inactiveringstechnieken blijven er risico's aan het ontvangen van een bloedproduct verbonden. Inactivering van micro-organismen zal niets afdoen aan de kans op verwisseling van bloedproducten en op een transfusiereactie

---

of TRALI. Inactivering kan wel de kans op een bacteriële infectie door besmette bloedplaatjes verkleinen. In Nederland tracht men het optreden van deze infecties al terug te dringen door de bloedplaatjes na productie te onderzoeken op de aanwezigheid van bacteriën door middel van kweken. De – al zeer kleine – kans op GVHD is, met de invoering van algehele leukodepletie, in ons land verder verkleind. Wel zou bij toepassing van de inactiveringstechnieken de nu bij sommige patiëntengroepen gebruikte bestraling van bloedproducten kunnen vervallen<sup>39,40</sup>.

Bij handhaving van de bestaande screeningstesten voor virussen zou invoering van de inactiveringstechnieken in Nederland voor hooguit een marginale verkleining van het al zeer kleine risico op virusoverdracht zorgen. Het is de vraag of deze mogelijke gezondheidswinst niet teniet zal worden gedaan door de risico's die introductie met zich mee zou kunnen brengen. De commissie verwacht dat deze vraag alleen is te beantwoorden door middel van een nauwkeurig postmarketing onderzoek, bijvoorbeeld via de reeds genoemde hemovigilantieprogramma's. Ook in Nederland is onlangs door de stichting Transfusiereacties in Patiënten (TRIP) een dergelijk programma gestart<sup>56</sup>.

---

## 5.5 Kosten

De verschillen tussen bloedplaatjes en rode bloedcellen maken het onmogelijk één opstelling te ontwikkelen waarmee de techniek op beide producten kan worden toegepast of waarmee het bloed direct na de donatie kan worden behandeld. Het gevolg hiervan is dat – bij invoering van de inactiveringstechnieken – bloedplaatjes (en plasma) moeten worden behandeld met een andere opstelling dan rode bloedcellen. Dit heeft gevolgen voor zowel de directe kosten van apparatuur en materialen als voor de indirecte (logistieke) kosten.

De fabrikanten hebben tot nu toe geen officiële mededelingen gedaan over de kosten, maar de verwachting is dat deze aanzienlijk zullen zijn. Behalve het bedrag dat de fabrikant voor de apparatuur en het materiaal rekent zullen de bloedtransfusieorganisaties hoogstwaarschijnlijk ook de toegenomen personeelskosten en kosten van de invoering van de techniek in rekening brengen. De kosten van het behandelen van een patiënt zullen nog verder oplopen als de voorlopige gegevens over de verminderde effectiviteit van de behandelde bloedproducten worden bevestigd. Dit zou immers kunnen betekenen dat patiënten dan vaker dan nu een bloedproduct krijgen toegediend.

Een aantal jaren geleden is wel geopperd dat bij de introductie van inactiveringstechnieken voor rode bloedcellen een deel van de nu gehanteerde veiligheidstesten kunnen komen te vervallen. Zolang niet overtuigend is aangetoond dat de ontwikkelde technieken een complete inactivering kunnen bewerkstelligen lijkt dit echter minder

waarschijnlijk. In de praktijk van de westerse bloedtransfusiegeneskunde blijkt bovendien dat eenmaal ingevoerde veiligheidstesten zeer zelden worden afgeschaft.\*

De onzekerheden over de kosten en (eventuele) baten van pathogeenreductie in bloedproducten maken een kosten-effectiviteitsanalyse op dit moment prematuur.

---

## 5.6 Maximale of optimale veiligheid

De introductie van inactiveringstechnieken – bij gebleken meerwaarde voor de veiligheid – zou kunnen passen in het in de internationale bloedtransfusiegeneskunde tot nu toe gebruikelijke streven naar maximale veiligheid, waarbij elke test die de veiligheid verhoogt ongeacht de kosten wordt ingevoerd. Het is echter de vraag of bij de sterk stijgende kosten deze maximale veiligheid wel het doel moet blijven. In Nederland heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aangegeven niet voor maximale maar voor optimale veiligheid te willen zorgen<sup>23</sup>. Bij optimale veiligheid wordt een balans gezocht tussen gezondheidswinst van een (in te voeren) maatregel en de kosten ervan.

Doordat in Nederland de bloedvoorziening in de handen van één organisatie ligt is er in ons land uniformiteit in het beleid met betrekking tot veiligheidsmaatregelen bij bloedproducten. Internationaal bestaat deze uniformiteit niet. In principe kan een veiligheidsmaatregel in het ene land worden ingevoerd terwijl een ander land daarvan afziet. In andere Europese landen kan de besluitvorming verder worden gecompliceerd doordat de bloedvoorziening in handen van meerdere organisaties ligt.

Teneinde tot een zo groot mogelijke uniformiteit in het beleid te komen lijkt Europese harmonisatie bij de besluitvorming over de (eventuele) invoering van de inactiveringstechnieken gewenst, vooral omdat internationale uitwisseling van of handel in bloed en bloedproducten resulteert in steeds hogere veiligheidseisen. Dit speelt nu vooral bij de – verhandelbare – plasmaproducten. Het is echter niet uit te sluiten dat in de toekomst ook de cellulaire bloedproducten meer vanuit een economisch perspectief worden gezien.

---

\* In Zweden is in 1995 besloten alleen nieuwe bloeddonors te testen voor het HTLV<sup>57</sup>. Men kwam tot deze beslissing na een kosteneffectiviteitsanalyse van de gedurende één jaar uitgevoerde screening van alle donors.

---

## Oordeel van de commissie

---

Inactiveringstechnieken voor micro-organismen in bloedproducten zijn gebaseerd op een elegant concept: door pathogene virussen, bacteriën en parasieten onschadelijk te maken of in aantal te verminderen (pathogeenreductie) wordt de kans op overdracht van ziekte via bloedtransfusie nog verder verkleind. Inactiveringstechnieken zijn echter ook de eerste technieken waarbij een verbinding aan een bloedproduct wordt toegevoegd die met DNA of RNA reageert. Ter afsluiting van het in dit advies gegeven overzicht van de onderzoeksresultaten geeft de commissie hier haar mening over invoering van de technieken.

De commissie raadt invoering van inactiveringstechnieken voor micro-organismen in bloedproducten op dit moment af.

De commissie komt vooral tot dit besluit op grond van de geringe hoeveelheid gepubliceerd klinisch onderzoek. Er is tot op heden slechts één publicatie over fase-III onderzoek. Er is geen klinisch onderzoek bekend waarin een vermindering van de kans op overdracht van ziekten en infecties via bloedtransfusie als gevolg van de inactivering is aangetoond en het is de vraag of dit onderzoek er ooit zal komen.

In Nederland (en in de rest van de westerse wereld) is het toegediend krijgen van bloedproducten wat betreft de overdracht van micro-organismen door verschillende maatregelen in de loop van de tijd een steeds veiliger medische handeling geworden. Het voordeel van invoering van inactiveringstechnieken is daardoor gering, ook omdat inactivering op een deel van de resterende risico's geen invloed heeft. Het voordeel van invoering zou volgens de commissie nog kleiner kunnen worden door de (eventuele) bij-

---

werkingen van de bij de inactiveringstechnieken gebruikte verbindingen, al is van die bijwerkingen op de korte termijn tot nu toe weinig gebleken. Over de bijwerkingen op de lange termijn zijn echter weinig of geen gegevens voorhanden.

---

# Literatuur

---

- 1 Kleinman SH, Glynn SA, Busch MP, Wright DJ, McMullen Q, Schreiber GB. Declining incidence rates and risks of transfusion-transmitted viral infections in US blood donors. *Vox Sang* 2002; 83 (suppl 2): 106.
  - 2 Dodd RY, Notari EP, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion* 2002; 42: 975-9.
  - 3 Pillonel J, Laperche S, Saura C, Desenclos JC, Courouce AM. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. *Transfusion* 2002; 42: 980-8.
  - 4 Andreu G, Morel P, Forestier F, Debeir J, Rebibo D, Janvier G et al. Hemovigilance network in France: organization and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. *Transfusion* 2002; 42: 1356-64.
  - 5 Love EM, Soldan K, Jones H. Serious Hazards of Transfusion Annual Report 2000 - 2001. Manchester, Verenigd Koninkrijk: SHOT Office, 2002.
  - 6 Todd A. Haemovigilance - closing the loop. *Vox Sang* 2002; 83 (suppl 1): 13-6.
  - 7 Williamson LM. Transfusion hazard reporting: powerful data, but do we know how best to use it? *Transfusion* 2002; 42: 1249-52.
  - 8 Williamson LM. Using haemovigilance data to set blood safety priorities. *Vox Sang* 2002; 83 (suppl 1): 65-9.
  - 9 Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet* 2003; 361: 161-9.
  - 10 Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood transfusion in clinical medicine. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1997.
-

- 11 Popovsky MA, Davenport RD. Transfusion-related acute lung injury: femme fatale? *Transfusion* 2001; 41: 312-5.
- 12 Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 25: 573-7.
- 13 Luban NLC. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease by inactivation of T cells in platelet components. *Semin Hematol* 2001; 38 (suppl 11): 34-45.
- 14 Azzi A, Morfini M, Mannucci PM. The transfusion-associated transmission of Parvovirus B19. *Trans Med Rev* 1999; 13: 194-204.
- 15 Centers for Disease Control and Prevention. Fact Sheet: West Nile Virus Infection in Organ Transplantation and Blood Transfusion Recipients. WNV Investigation Update. <http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/fs020919.htm>. Bezocht 20 augustus 2003.
- 16 Food and Drug Administration. Revised Recommendations for the Assessment of Donor Suitability and Blood and Blood Product Safety in Cases of Known or Suspected West Nile Virus Infection. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/wnvguid.htm>. Bezocht 20 augustus 2003.
- 17 van der Poel CL. (Stichting Sanquin Bloedvoorziening). Persoonlijke mededeling, 2003.
- 18 Gezondheidsraad. Bloedproducten en Parvovirus B19. Den Haag: Gezondheidsraad; 2002; 2002/07.
- 19 Meeuse JJ, ter Borg F, Lohmann HJ, Groen J. Een patiënte met West-Nijl-koorts in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 2084-6.
- 20 Prick JJW, Kuipers S, Kuipers HDR, Vliegen JHR, van Doornum GJJ. Opnieuw West-Nijl-virus in Nederland: een man met encefalitis na een reis in Canada. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 978-80.
- 21 Bruneau C, Perez P, Chassaigne M, Allouch P, Audurier A, Gulian C et al. Efficacy of a new collection procedure for preventing bacterial contamination of whole-blood donations. *Transfusion* 2001; 41: 74-81.
- 22 de Korte D, Marcelis JH, Verhoeven AJ, Soeterboek AM. Diversion of first blood volume results in a reduction of bacterial contamination for whole-blood collections. *Vox Sang* 2002; 83: 13-6.
- 23 Borst-Eilers E. Vaststelling van de begroting van de uitgaven en de ontvangsten van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (XVI) voor het jaar 2000. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1999-2000, 26 800 XVI, nr. 100. Den Haag: Sdu Uitgevers, 2002.
- 24 van der Poel CL, Seifried E, Schaasberg WP. Paying for blood donations: still a risk? *Vox Sang* 2002; 83: 285-93.
- 25 McEvoy MT, Stern RS. Psoralens and related compounds in the treatment of psoriasis. *Pharmacol Ther* 1987; 34: 75-97.
- 26 Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987; 316: 297-303.
- 27 Wollowitz S. Fundamentals of the psoralen-based Helinx technology for inactivation of infectious pathogens and leukocytes in platelets and plasma. *Semin Hematol* 2001; 38 (suppl 11): 4-11.
- 28 Ciaravino V. Preclinical safety of a nucleic acid-targeted Helinx compound: a clinical perspective. *Semin Hematol* 2001; 38 (suppl 11): 12-9.
-

- 29 Corash L. Inactivation of viruses, bacteria, protozoa and leukocytes in platelet and red cell concentrates. *Vox Sang* 2000; 78 (Suppl 2): 205-10.
- 30 Corash L. Inactivation of infectious pathogens in labile blood components: meeting the challenge. *Transfus Clin Biol* 2001; 8: 138-45.
- 31 Goodrich RP. The use of riboflavin for the inactivation of pathogens in blood products. *Vox Sang* 2000; 78 (suppl 2): 211-5.
- 32 Chapman J. Progress in improving the pathogen safety of red cell concentrates. *Vox Sang* 2000; 78 (suppl 2): 203-4.
- 33 Purmal A, Valeri CR, Dzik W, Pivacek L, Ragno G, Lazo A et al. Process for the preparation of pathogen-inactivated RBC concentrates by using PEN110 chemistry: preclinical studies. *Transfusion* 2002; 42: 139-45.
- 34 Dodd RY. Pathogen inactivation: mechanisms of action and in vitro efficacy of various agents. *Vox Sang* 2002; 83 (suppl 1): 267-70.
- 35 van Rhenen DJ, Vermeij J, Mayaudon V, Hind C, Lin L, Corash L. Functional characteristics of S-59 photochemically treated platelet concentrates derived from buffy coats. *Vox Sang* 2000; 79: 206-14.
- 36 Alfonso R, Lin CY, Dupuis K. Inactivation of viruses with preservation of coagulation function in fresh frozen plasma. *Blood* 1996; 88 (suppl 1): 2092.
- 37 Macallum GE, Houston BJ. Characterization of cardiac alterations in nonsedated cynomolgus monkeys. *Am J Vet Res* 1993; 54: 327-32.
- 38 Ciaravino V, Sullivan T, McCullough T. Intercept-treated platelets and plasma are not carcinogenic in a sensitive transgenic p53 mouse model. *Vox Sang* 2002; 83 (suppl 2): 110.
- 39 Grass JA, Wafa T, Reames A, Wages D, Corash L, Ferrara JL et al. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease by photochemical treatment. *Blood* 1999; 93: 3140-7.
- 40 Fast LD, DiLeone G, Edson CM, Purmal A. PEN110 treatment functionally inactivates the PBMNCs present in RBC units: comparison to the effects of exposure to gamma irradiation. *Transfusion* 2002; 42: 1318-25.
- 41 van Rhenen DJ, Gullikson H, Pamphilon D, Ljungman P, Davis K, Flament J et al. S-59 (Helinx™) photochemically treated platelets (plt) are safe and effective for support of thrombocytopenia: results of the EUROSPRITE phase 3 trial. *Blood* 2000; 96: 819a.
- 42 van Rhenen DJ, Gullikson H, Cazenave JP, Pamphilon D, Ljungman P, Klüter H et al. Transfusion of pooled buffy coat platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment: the euroSPRITE trial. *Blood* 2003; 101: 2426-33.
- 43 McCullough J, Vesole D, Benjamin RJ, Slichter S, Pineda A, Snyder EL et al. Pathogen inactivated platelets (plt) using Helinx™ technology (INTERCEPT plt) are hemostatically effective in thrombocytopenic patients (tcp pts): the SPRINT Trial. *Blood* 2001; 98: 450a.
- 44 Hambleton J, Wages D, Radu-Radulescu L, Adams M, MacKenzie M, Shafer S et al. Pharmacokinetic study of FFP photochemically treated with amotosalen (S- 59) and UV light compared to FFP in healthy volunteers anticoagulated with warfarin. *Transfusion* 2002; 42: 1302-7.
-

- 45 de Alarcon P, Benjamin R, Shopnick R, Dugdale M, Smith P, Abshire T et al. Hemostatic response in congenital coagulation factor-deficient patients transfused with Fresh Frozen Plasma (FFP) prepared by Helinx pathogen inactivation technology - the STEP CC trial. *Transfusion* 2001; 41 (suppl): 89S.
- 46 Wages D, Hambleton J, Viele M, Rios J, Greenwalt T, Rugg N et al. RBCs treated with Helinx™ pathogen inactivation show comparable recovery and survival to standard RBCs in a randomized crossover trial. *Blood* 2001; 98: 449a.
- 47 AuBuchon J, Pickard CA, Herschel LH, Roger JC, Purmal A, Chapman J et al. In vivo recovery of red blood cells virally inactivated by Inactine™ and stored for 28 days. *Blood* 2000; 96: 818a-9a.
- 48 Snyder E, Mintz P, Burks S, Haverstick D, Baril L, Dzik W et al. Pathogen inactivated red blood cells using INACTINE™ technology demonstrate 24 hour post transfusion recovery equal to untreated red cells after 42 days of storage. *Blood* 2001; 98: 709a-10a.
- 49 van Elsacker-Niele AMW, Kroes ACM. Human Parvovirus B19: relevance in internal medicine. *Neth J Med* 1999; 54: 221-30.
- 50 Knutson F, Alfonso R, Dupuis K, Mayaudon V, Lin L, Corash L et al. Photochemical inactivation of bacteria and HIV in buffy-coat-derived platelet concentrates under conditions that preserve in vitro platelet function. *Vox Sang* 2000; 78: 209-16.
- 51 Dzik S. Neoantigenicity: mechanisms; risks; regulatory responsibility. Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Safety and efficacy of methods for reducing pathogens in cellular blood products used in transfusion. 2002. <http://www.fda.gov/cber/minutes/pathtrans080802.htm>. Bezocht 20 augustus 2003.
- 52 Griem P, Wulferink M, Sachs B, Gonzalez JB, Gleichmann E. Allergic and autoimmune reactions to xenobiotics: how do they arise? *Immunol Today* 1998; 19: 133-41.
- 53 Salama A, Mueller-Eckhardt C. The role of metabolite-specific antibodies in nomifensine-dependent immune hemolytic anemia. *N Engl J Med* 1985; 313: 469-74.
- 54 Cunha PD, Lord RS, Johnson ST, Wilker PR, Aster RH, Bougie DW. Immune hemolytic anemia caused by sensitivity to a metabolite of etodolac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Transfusion* 2000; 40: 663-8.
- 55 AuBuchon J. Pathogen inactivation in cellular blood components: clinical trials and implications of introduction to transfusion medicine. *Vox Sang* 2002; 83 (suppl 1): 271-5.
- 56 Schipperus MR, van der Poel CL. Veilige bloedtransfusie: Nederlands hemovigilantiesysteem van start. *Medisch Contact* 2003; 58: 392-3.
- 57 Tynell E, Andersson S, Lithander E, Arneborn M, Blomberg J, Hansson HB et al. Screening for human T cell leukaemia/lymphoma virus among blood donors in Sweden: cost effectiveness analysis. *BMJ* 1998; 316: 1417-22.
-

---

A De commissie

---

## **Bijlage**

---

## De commissie

- 
- prof. dr J van der Noordaa, *voorzitter*  
emeritus hoogleraar virologie, Weesp
  - prof. dr WG van Aken  
emeritus hoogleraar inwendige geneeskunde, Amstelveen
  - prof. dr GJ Bonsel  
hoogleraar sociale geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
  - prof. dr A Brand  
hoogleraar transfusiegeneeskunde; Leids Universitair Medisch Centrum
  - dr M van Marwijk Kooy  
internist-hematoloog; Isala Klinieken, Zwolle
  - prof. dr DJ van Rhenen  
hoogleraar transfusiegeneeskunde; Erasmus MC, Rotterdam
  - dr A Rietveld, *adviseur*  
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag
  - dr CA Uyl – de Groot  
directeur *institute for Medical Technology Assesment*, Rotterdam
  - dr R Westerhof, *adviseur*  
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
  - prof. dr TJM de Witte  
hoogleraar hematologie; Universtair Medisch Centrum, Nijmegen
  - dr K Groeneveld, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag
-