
Leukodepletie van bloedproducten

aanbiedingsbrief



Leukodepletie van bloedproducten

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2000/04, Den Haag, 8 februari 2000

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Commissie Variant Creutzfeldt-Jakob ziekte en leukodepletie. Leukodepletie van bloedproducten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/04.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands: Committee on New-Variant Creutzfeldt-Jakob Disease and Leukodepletion. Leukodepletion of blood products. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2000; publication no. 2000/04.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-307-4

Inhoud

Samenvatting *9*

Executive summary *11*

1 Inleiding *13*

1.1 Achtergrond *13*

1.2 Adviesaanvraag *14*

1.3 Reikwijdte *14*

1.4 Opzet van dit advies *14*

2 Voordelen van leukodepletie *15*

2.1 Tegengaan van immunisatie *15*

2.2 Tegengaan van virusoverdracht *16*

2.3 Voorkómen van reactivatie van virussen bij de ontvanger *16*

2.4 Beïnvloeding van het afweersysteem van de ontvanger *16*

2.4.1 Postoperatieve infecties *17*

2.4.2 Uitzaaing of recidivering van tumoren *17*

2.5 Postoperatieve sterfte *18*

3	Nadelen	19
3.1	Mogelijke klinische problemen	19
3.2	Logistieke problemen	19
3.3	Kosten	20

4	Beschouwing	21
---	-------------	----

A	De adviesaanvraag	27
---	-------------------	----

B	De commissie	29
---	--------------	----

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Dit advies is opgesteld door de Commissie ‘Variant Creutzfeldt-Jakob ziekte en leukodepletie’ van de Gezondheidsraad. Het is uitgebracht naar aanleiding van een adviesaanvraag van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport over de kans op overdracht van de variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob via bloed of bloedproducten en de hiertegen te nemen voorzorgsmaatregelen. Als mogelijke voorzorgsmaatregel noemde de minister algehele leukodepletie, het verwijderen van witte bloedcellen uit gedoneerd bloed. Deze techniek is in sommige Europese landen, bijvoorbeeld het Verenigd Koninkrijk, met dat doel ingevoerd. De commissie laat haar antwoord op de vraag van de minister voorafgaan door het voorliggende advies over algemene aspecten van leukodepletie.

Witte bloedcellen hebben voor de ontvanger in het algemeen geen therapeutisch nut, maar kunnen wel (ongewenste) immunisatie tegen HLA-antigenen teweegbrengen, de overdracht van celgebonden virussen bevorderen en de functie van het afweersysteem remmen. De commissie bepleit dan ook de introductie van algehele leukodepletie van bloedproducten.

De commissie realiseert zich dat de baten van algehele leukodepletie tot op heden slechts zijn onderzocht bij geselecteerde patiëntengroepen. Wegens deze beperking en de niet onaanzienlijke kosten pleit zij dan ook voor een evaluatie van de gezondheidswinst en de kosten-batenverhouding van deze maatregel, bijvoorbeeld via interventie-onderzoek.

Executive Summary

Health Council of the Netherlands: Committee on New-Variant Creutzfeldt-Jakob Disease and Leukodepletion. Leukodepletion of blood products. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2000; publication no. 2000/04.

This report has been compiled by the Committee on New-Variant Creutzfeldt-Jakob's Disease and Leukodepletion of the Health Council of the Netherlands, in response to a request from the Minister of Health, Welfare and Sport regarding the risk of new-variant Creutzfeldt-Jakob's disease being passed on in blood or blood products and the precautions necessary to prevent such an eventuality. In particular, the minister wished to know whether leukodepletion — the removal of white blood cells from donated blood — was considered an appropriate precaution. This procedure has been introduced in certain European countries, such as the United Kingdom, to prevent transmission of the disease. The Committee precedes its answer to the request of the Minister by this report on the general aspects of leukodepletion.

The white blood cells in blood fractions used for transfusion are generally of no therapeutic benefit to the recipient, but could result in (undesirable) immunization against HLA antigens, the transfer of cell-related viruses and the suppression of immune responses. The Committee therefore favours the introduction of leukodepletion for blood products.

The committee recognizes that the research conducted to date has focused on the benefits of leukodepletion for selected patient groups only. In view of this fact and the not inconsiderable cost of leukodepletion, the Committee advises performing an evaluation of the health benefits and cost-effectiveness of using the technique, based on, for example, an intervention study.

Inleiding

1.1 Achtergrond

Rode bloedcellen, bloedplaatjes en plasma zijn de bestanddelen van bloed die voor de verschillende categorieën ontvangers van bloed en bloedproducten van belang zijn. De opeenvolgende bewerkingen van het gedoneerde bloed zijn erop gericht deze bestanddelen, of de daaruit bereide producten, zo zuiver mogelijk in handen te krijgen. Het vierde bestanddeel, de witte bloedcellen, is wel van belang voor de donor van het bloed (onder andere bij de eliminatie van micro-organismen), maar kan in het lichaam van de ontvanger deze functies niet uitoefenen. Integendeel, de witte bloedcellen kunnen voor de ontvanger juist negatieve gevolgen hebben. In Nederland wordt daarom al langere tijd — na centrifugatie van het gedoneerde bloed — dat deel waarin zich de meeste witte bloedcellen bevinden (de zogeheten *buffy-coat*) verwijderd. Met deze techniek wordt ongeveer zeventig procent van de witte bloedcellen weggehaald. Bepaalde categorieën patiënten, zoals die met hematologische maligniteiten of patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan, ontvangen zelfs bloedproducten waaruit de witte bloedcellen gericht zijn verwijderd. Met deze zogeheten leukodepletie van het bloed, meestal bereikt door filtratie, is het mogelijk om vrijwel alle witte bloedcellen te verwijderen.

In sommige Europese landen worden de witte bloedcellen al standaard door middel van leukodepletie uit het overgrote deel van de cellulaire bloedproducten verwijderd (algehele leukodepletie) of vinden discussies plaats over het invoeren ervan. Ook in Nederland ontstond de behoefte aan een onafhankelijk oordeel over leukodepletie, in eerste instantie als voorzorgsmaatregel tegen de — mogelijke — overdracht van de variant van

de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (vCJ), één van de bij de mens voorkomende prionziekten. In het Verenigd Koninkrijk, Ierland en Portugal is leukodepletie met dat doel ingevoerd.

1.2 Adviesaanvraag

Op 2 september 1998 ontving de Gezondheidsraad het verzoek van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport haar te adviseren over de mogelijke aanwezigheid van een risico van overdracht van vCJ via cellulaire bloedproducten of via uit plasma bereide producten (bijlage A). De minister vroeg tevens het oordeel van de Raad over leukodepletie als maatregel om de kans op overdracht van vCJ te verkleinen. Op 5 januari 1999 installeerde de Voorzitter van de Gezondheidsraad de commissie 'Variant Creutzfeldt-Jakob ziekte en leukodepletie' die het voorliggende advies heeft opgesteld (bijlage B).

1.3 Reikwijdte

De minister heeft de Gezondheidsraad gevraagd om, als er een reële kans is op overdracht van vCJ via bloed en bloedproducten, aandacht te besteden aan leukodepletie als techniek om deze overdracht tegen te gaan. Aan het invoeren van algehele leukodepletie zijn echter andere voordelen verbonden. Zo is deze techniek in Frankrijk geïntroduceerd met als doel het voorkómen van immunisatie tegen HLA-antigenen en wegens mogelijk andere voordelen met betrekking tot het voorkómen van virusoverdracht en immunomodulatie. De commissie beschouwt daarom in dit advies de voor- en nadelen van introductie van algehele leukodepletie, los van de vraag van de minister naar de kans op overdracht van vCJ en de daartegen te nemen voorzorgsmaatregelen. Die vragen zal de commissie beantwoorden in een nog uit te brengen advies.

1.4 Opzet van dit advies

In de volgende twee hoofdstukken geeft de commissie een overzicht van de voor- en nadelen van algehele leukodepletie. In hoofdstuk vier weegt zij deze voor- en nadelen tegen elkaar af en verbindt daaraan een conclusie over het al dan niet standaard toepassen van deze techniek.

Voordelen van leukodepletie

2.1 Tegengaan van immunisatie

Op bepaalde bestanddelen van bloed, zoals witte bloedcellen en bloedplaatjes, komen antigenen van het *Human Leukocyte Antigen* (HLA) systeem tot expressie. Er zijn zeer veel verschillende HLA-antigenen, zodat de kans dat twee niet-verwante mensen hetzelfde patroon van HLA-antigenen tot expressie brengen klein is.

Herhaalde toediening van onbehandelde bloedproducten aan patiënten leidt tot zogeheten HLA-immunisatie: immunisatie van de ontvanger tegen de (voor hem vreemde) HLA-antigenen van de donor. Ook zwangerschap kan de oorzaak zijn van HLA-immunisatie. Het gevolg van de immunisatie is dat witte bloedcellen en bloedplaatjes bij een volgende bloedtransfusie als ‘vreemd’ worden herkend en afgebroken. Deze afbraak gaat gepaard met een koortsreactie, de zogeheten *non-hemolytic febrile transfusion reaction* (NHFTR). Patiënten die aldus geïmmuniseerd zijn geraakt voor bepaalde HLA-antigenen kunnen alleen nog bloedplaatjes, beenmerg of organen ontvangen van donors met HLA-antigenen die zij niet of nauwelijks als ‘vreemd’ herkennen. Vooral bij patiënten die regelmatig bloedtransfusies nodig zullen hebben of die in aanmerking komen voor orgaantransplantatie dient HLA-immunisatie derhalve te worden voorkómen, bijvoorbeeld door de witte bloedcellen uit het toe te dienen bloed te verwijderen.

Gebleken is dat die verwijdering immunisatie tegen HLA-antigenen bij ongeveer zeventig procent van de patiënten voorkómt (And94, TRA97, Vam98). Om deze reden ontvangen in Nederland — en in de meeste andere westerse landen — bepaalde groepen patiënten, bijvoorbeeld patiënten met aangeboren bloedziekten, met hematologische maligne

niteiten, of kandidaten voor een orgaantransplantatie, al uitsluitend bloedproducten waarop leukodepletie is toegepast.

2.2 Tegengaan van virusoverdracht

Verschillende virussen blijven na afloop van de acute infectie in latente vorm levenslang in witte bloedcellen aanwezig. Het meest bekend zijn de humane herpesvirussen, zoals het cytomegalovirus (CMV), het Epstein-Barr virus (EBV), en het humaan herpesvirus type 8 (HHV-8). Een ander virus dat met witte bloedcellen in verband worden gebracht, is het humaan T-cel-lymfoom/leukemievirus type I/II (HTLV I/II) (Don94).

De overdracht van CMV kan bij sommigen, bijvoorbeeld te vroeg geboren baby's en transplantatiepatiënten, leiden tot ernstige complicaties en moet daarom bij deze patiënten worden voorkómen, hetzij door selectie van donors die geen CMV-infectie hebben doorgemaakt, hetzij door reductie van de hoeveelheid celgeassocieerde viruspartikels die bij de bloedtransfusie worden overgedragen, bijvoorbeeld door het verwijderen van witte bloedcellen uit gedoneerd bloed. Uit verschillende onderzoeken is inderdaad gebleken dat leukodepletie de kans op overdracht van CMV sterk vermindert (Bow95, Gil89, Gra89, Ver87).

Onbekend is of leukodepletie even effectief is in het verminderen van de kans op overdracht van andere hier genoemde virussen. Op theoretische gronden is wel een positief effect te verwachten. Het is echter de vraag of leukodepletie voor elk van deze virussen van even groot belang is: na de puberteit is bijvoorbeeld meer dan vijftientig procent van de bevolking besmet met EBV (Mol97).

2.3 Voorkómen van reactivatie van virussen bij de ontvanger

Gedurende de eerste dagen na een bloedtransfusie reageren de witte bloedcellen van donor en ontvanger op elkaar. Dit kan leiden tot een reactivatie van virussen die latent in de witte bloedcellen van de ontvanger aanwezig zijn. Dit verschijnsel is beschreven voor CMV en — in een in vitro model — voor het *human immunodeficiency virus* (HIV) (Ale88, Bus92). Verwijdering van de witte bloedcellen uit de donatie zou een dergelijke reactivatie kunnen voorkómen. Leukodepletie wordt om deze reden toegepast bij bloedtransfusie voor zwangeren en patiënten die een transplantatie ondergaan.

2.4 Beïnvloeding van het afweersysteem van de ontvanger

Bloedtransfusies voorafgaand aan een niertransplantatie verminderen de kans op afstoting (Ope73, Ope78). Hieruit is de conclusie getrokken dat bloedtransfusies het functioneren van het afweersysteem van de ontvanger kunnen remmen. Dit zogeheten immuno-

modulerend effect wordt toegeschreven aan de witte bloedcellen in het donorbloed. Deze beïnvloeding van het afweersysteem zou ook negatieve consequenties kunnen hebben, zoals een grotere kans op post-operatieve infecties bij patiënten die een bloedtransfusie hebben ontvangen, of een versnelde uitzaaiing of recidivering van tumoren. Inderdaad blijkt uit een retrospectief onderzoek bij patiënten die een heupoperatie ondergingen een dosisafhankelijk effect van het aantal eenheden bloed op de incidentie van postoperatieve infecties (Car99). Het effect van leukodepletie op de aan bloedtransfusies toegeschreven complicaties is onderzocht door patiënten die gedepleteerd bloed ontvingen te vergelijken met patiënten die ‘onbehandeld’ bloed ontvingen.

2.4.1 *Postoperatieve infecties*

In vier van de vijf gepubliceerde onderzoeken naar effecten van leukodepletie bij bloedtransfusie op het optreden van postoperatieve infecties is bij de patiënten die gedepleteerd bloed ontvingen een lagere incidentie van deze infecties gevonden (Hou94, Jen92, Jen96, Tar98, Wat98). In deze vier onderzoeken, elk verricht in één onderzoekscentrum, liepen de gemelde reducties uiteen van zes tot 28 procent (Wat98, Tar98). In het in meerdere centra uitgevoerde onderzoek van Houbiers en medewerkers is echter geen effect van leukodepletie op de incidentie van postoperatieve infecties waargenomen (Hou94).

In één van de Nederlandse onderzoeken — bij patiënten die een hartoperatie hadden ondergaan — is gekeken naar het verband tussen het aantal bloedtransfusies en het effect van leukodepletie op het optreden van postoperatieve infecties. De aan leukodepletie toegerekende daling in dat optreden bleek het meest manifest bij de patiënten die meer dan drie eenheden bloed ontvingen (Wat98).

2.4.2 *Uitzaaiing of recidivering van tumoren*

Retrospectief onderzoek naar de relatie tussen bloedtransfusie en uitzaaiing van tumoren wordt bemoeilijkt door het feit dat de patiënten die bloedtransfusies nodig hebben vaak in een tamelijk vergevorderd stadium van de ziekte verkeren en grotere tumoren hebben dan patiënten voor wie geen bloedtransfusies nodig zijn. In een prospectief onderzoek bij patiënten, geopereerd wegens een colon- of rectumcarcinoom, bleken degenen die gedepleteerde bloedtransfusies ontvingen geen grotere kans op een recidief of uitzaaiing van de tumor te hebben dan patiënten die bloed ontvingen waaruit alleen de *buffy-coat* was verwijderd (Hou94).

2.5 Postoperatieve sterfte

In het zojuist genoemde Nederlandse onderzoek bij hartpatiënten (2.4.1) ging bij de patiënten die ten minste vier eenheden bloed ontvingen leukodepletie eveneens gepaard met een daling van de post-operatieve sterfte (Wat98).

Nadelen

3.1 Mogelijke klinische problemen

Bij onderzoek naar het effect van bloedtransfusies op postoperatieve infecties dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van verontreiniging van de donatie met infectieuze agentia. Schattingen van het percentage bacterieel verontreinigde donaties lopen uiteen van 0,1 tot 0,5 procent (Gol91, Ile95, Soe97). Vermoedelijk spelen de witte bloedcellen in de donatie een rol bij de eliminatie van deze micro-organismen (Pie92). Leukodepletie direct na bloedafname zou deze eliminatie in de weg staan. Meestal vindt leukodepletie dan ook pas enige uren na de afname van het bloed plaats.

Devine en medewerkers beschreven dat leukodepletie van concentraten van bloedplaatjes activatie daarvan tot gevolg heeft (Dev99). De klinische betekenis hiervan is niet bekend.

3.2 Logistieke problemen

De introductie van algehele leukodepletie heeft in sommige grotere landen, zoals Frankrijk en de Verenigde Staten, problemen opgeleverd omdat de producent van de benodigde filters niet in staat was aan de sterk toegenomen vraag te voldoen en omdat de bloedbanken er in de aanlooperperiode niet in slaagden de hoeveelheid witte bloedcellen voldoende te reduceren. Het is van belang met dergelijke problemen rekening te houden als in Nederland tot algehele leukodepletie wordt overgegaan. In ieder geval moet worden

voorkómen dat patiënten met een — volgens de nu geldende normen — bewezen indicatie voor leukodepletie minder veilige producten ontvangen.

3.3 Kosten

De invoering van algehele leukodepletie zal gepaard gaan met een stijging van de kosten van de bloedvoorziening van naar schatting 40 miljoen gulden per jaar. Deze toename wordt enerzijds veroorzaakt door kosten die specifiek zijn voor deze techniek, zoals die van de benodigde filters, en anderzijds door kosten die de extra uit te voeren bewerkingen met zich meebrengen, zoals personeelskosten, kapitaalslasten en kosten van kwaliteitscontrole, onderhoud van apparatuur en huisvesting.

De commissie verwacht dat leukodepletie ook kostenbesparingen met zich zal meebrengen. Zij kan op dit moment geen schatting maken van deze besparingen, onder andere omdat de effecten van leukodepletie nog slechts onder geselecteerde patiëntengroepen zijn onderzocht.

Beschouwing

De commissie concludeert dat algehele leukodepletie van bloedproducten een farmaceutisch zuiverder product oplevert, aangezien witte bloedcellen in standaard-bloedproducten geen therapeutisch doel dienen en wel bijwerkingen kunnen veroorzaken. In Nederland worden aan bepaalde patiënten, bijvoorbeeld patiënten met hematologische maligniteiten en mensen die een orgaantransplantatie moeten ondergaan, al gedepleteerde bloedproducten gegeven. Op grond van recent gepubliceerd onderzoek verwacht de commissie dat leukodepletie ook voor andere groepen patiënten gezondheidswinst oplevert.

De commissie kan behalve de kosten geen argument tegen algehele leukodepletie vinden. Zij pleit daarom vóór de introductie van algehele leukodepletie van bloedproducten en raadt aan deze introductie vergezeld te laten gaan van onderzoek naar de gezondheidswinst en de kosten-batenverhouding van deze maatregel.

Den Haag, 8 februari 2000,
voor de commissie

dr K Groeneveld,
secretaris

dr ADME Osterhaus,
voorzitter

Literatuur

-
- Ale88 Alexander JA, Cuellar RE, Fadden RJ, e.a. Cytomegalovirus infection of the upper gastrointestinal tract before and after liver transplantation. *Transplantation* 1988; 46: 378-82.
- And94 Andreu G, Dewailly J. Prevention of HLA alloimmunization by using leukocyte-depleted components. In: Lana TA, Myllyla G, red. *Leukocyte-depleted blood products*. *Curr Stud Hematol Blood Transf* 1994; 60: 29-40.
- Bow95 Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, e.a. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995; 86: 3598-603.
- Bus92 Busch MP, Lee T-H, Heitman J. Allogeneic leucocytes but not therapeutic blood elements induce reactivations and dissemination of latent human immunodeficiency virus type I infection: implications for transfusion support of infected patients. *Blood* 1992; 80: 2128-35.
- Car99 Carson JL, Altman DG, Duff A, e.a. Risk of bacterial infection associated with allogeneic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair. *Transfusion* 1999; 39: 694-700.
- Dev99 Devine DV, Bradley AJ, Maurer E, e.a. Effects of prestorage white cell reduction on platelet aggregate formation and the activation state of platelets and plasma enzyme systems. *Transfusion* 1999; 39: 724-34.
- Don94 Donegan E, Lee H, Operkalski EA, e.a. Transfusion transmission of retroviruses: human T-lymphotropic virus types I and II compared with human immunodeficiency virus type I. *Transfusion* 1994; 34: 478-83.
- Gil89 Gilbert GL. Prevention of transfusion acquired cytomegalovirus infection in infants. *Lancet* 1989; i: 1228-31.
- Gol91 Goldman M, Blajchman MA. Blood product-associated bacterial sepsis. *Transfus Med Rev* 1991; 5: 73-83.
-

- Gra89 de Graan-Hentzen YCE, Gratama JW, Mudde GC, e.a. Prevention of primary cytomegalovirus infection in patients with haematologic malignancies by white cell depletion of blood products. *Transfusion* 1989; 29: 757-60.
- Hou94 Houbiers JGA, Brand A, van de Watering LMG, et al. Randomised controlled trial comparing transfusion of leukocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 573-8.
- Ile95 Ilert WE, Sanger W, Weise W. Bacterial contamination of single-donor blood components. *Transfusion Med* 1995; 5: 57-61.
- Jen92 Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, e.a. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 513-6.
- Jen96 Jensen LS, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B, e.a. Randomised comparison of leukocyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complications after colorectal surgery. *Lancet* 1996; 348: 841-5.
- Mol97 Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M, red. *Blood transfusion in clinical medicine*. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997: 509-57.
- Ope73 Opelz G, Sengar DPS, Mickey MR, e.a. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transpl Proc* 1973; 5: 253-9.
- Ope78 Opelz G, Terasaki PI. Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusions. *N Eng J Med* 1978; 299: 799-803.
- Pie92 Pieterz RNI, Reesink HW, Pauw W, e.a. Prevention of *Yersinia enterocolitica* growth in red-blood-cell concentrates. *Lancet* 1992; 340: 755-6.
- Soe97 Soeterboek AM, Welle FHW, Marcelis JH, e.a. Sterility testing of blood products in 1994/1995 by three cooperating blood banks in the Netherlands. *Vox Sang* 1997; 72: 61-2.
- Tar98 Tartter PI, Mohandas K, Azar P, e.a. Randomized trial comparing packed red cell blood transfusion with and without leukocyte depletion for gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1998; 176: 462-6.
- TRA97 The trial to reduce alloimmunization to platelets study group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusion. *N Eng J Med* 1997; 337: 1861-9.
- Vam98 Vamvakas E. Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of white cell reduction in preventing HLA-alloimmunization and refractoriness to random-donor platelet infusions. *Transfusion Medicine Reviews* 1998; 12: 258-70.
- Ver87 Verdonck LF, de Graan-Hentzen-YCE, Dekker AW, e.a. Cytomegalovirus seronegative platelets and leukocyte-poor red cells from random donors can prevent primary cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1987; 2: 73-8.
- Wat98 van de Watering LMG, Hermans J, Houbiers JGA, e.a. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 1998; 97: 562-8.
-

A De adviesaanvraag

B De commissie

Bijlagen

De adviesaanvraag

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport schreef op 27 augustus 1998 aan de Voorzitter van de Gezondheidsraad (brief kenmerk GMV/MHB 984171):

In 1996 heeft de commissie Prionziekten van de Gezondheidsraad het advies Prionziekten uitgebracht. De commissie geeft in dit advies aan dat een verhoogd risico op de ziekte van Creutzfeldt-Jacob (CJD) bij de mens ten gevolge van bloedtransfusie of gebruik van bloedproducten niet is aangetoond. Tot op heden is dit nog steeds niet aangetoond. In maart 1996 heeft de Britse regering voor het eerst melding gedaan van een variant op deze ziekte (nvCJD). De meeste slachtoffers et nvCJD zijn tot nu toe in het Verenigd Koninkrijk gevallen. In het geval van nvCJD zou er sprake zijn van een infectieus agens dat een sterke gelijkenis vertoont met het pathologische prion gevonden in runderen besmet met BSE (boviene spongiforme encephalopathie).

De algemeen wetenschappelijke opinie tot op heden is dat overdracht van nvCJD via cellulaire bloedproducten of via uit plasma bereide producten onwaarschijnlijk is. Niettemin wordt de mogelijkheid op overdracht via de genoemde producten niet uitgesloten. In diverse Europese lidstaten zijn voorzorgsmaatregelen getroffen om een eventueel aanwezig risico op overdracht zo laag mogelijk te houden. Voorzorgsmaatregelen kunnen zijn, het gebruik van plasma of uit plasma bereide producten uit risico-landen vermijden, het terughalen van alle producten nadat bij een donor nvCJD is vastgesteld en waar mogelijk (risico)producten substitueren door alternatieven. Voorgenoemde maatregelen zijn conform de aanbevelingen die de CPMP onlangs in haar statement heeft uitgebracht*. Behalve deze maatregelen worden in een

* "CPMP Position Statement on new variant CJD and Plasma-derived Medicinal Products" uitgebracht door de Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) op 25 februari 1998.

aantal lidstaten van de EU de witte bloedcellen uit alle cellulaire bloedproducten verwijderd via filtratie (leukodepletie).

Voor leukodepletie werden in eerste instantie andere argumenten aangedragen dan de preventie van nvCJD, namelijk het belang voor de preventie van HLA allo-immunisatie, van reductie van overdracht van celgebonden virussen en de mogelijk nadelige effecten van immuun-modulatie. Recent zijn er aanwijzingen dat een mogelijke overdracht van nvCJD via cellulaire bloedproducten voorkomen kan worden door reductie van de B-lymfocyten via leukodepletie. De uit plasma bereide producten zijn in de regel niet met witte bloedcellen verontreinigd.

Gezien de huidige ontwikkelingen met betrekking tot de mogelijke aanwezigheid van een risico op overdracht van nvCJD via cellulaire bloedproducten of via uit plasma bereide producten bij de mens, verzoek ik u mij in deze nader te adviseren.

Ik acht hierbij de volgende aspecten onder meer van belang.

- * Hoe reëel is de kans op overdracht van nvCJD via cellulaire bloedproducten of via uit plasma bereide producten? Is voor de Nederlandse situatie een betrouwbare risico-analyse te maken? Indien er inderdaad overdracht mogelijk is via cellulaire bloedproducten of via uit plasma bereide producten, welk mechanisme zou hieraan ten grondslag (kunnen) liggen?
- * Welke (voorzorgs)maatregelen kunnen getroffen worden indien er sprake is van een reële kans op overdracht van nvCJD via bloedtransfusie? Wat zijn hierbij de voor- en nadelen?
- * In een aantal Europese lidstaten past men leukodepletie toe bij gebruik van cellulaire bloedproducten om een mogelijk risico op overdracht van nvCJD te verkleinen. Hoe zinvol is deze methode, dit in relatie met een risico-analyse. Is er wetenschappelijk gefundeerde basis om over te gaan op deze methode, of wekt dit slechts een schijnbare veiligheid ten aanzien van een mogelijke risico op overdracht van nvCJD via bloedtransfusie.

Ik verzoek u mij op een termijn van circa zes maanden hierover te adviseren.

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,

w.g. dr E Borst-Eilers

De commissie

-
- dr ADME Osterhaus, *voorzitter*
hoogleraar virologie; Erasmus Universiteit Rotterdam
 - dr A Brand
hoogleraar transfusiegeneskunde; Leids Universitair Medisch Centrum
 - dr TL Ching, *adviseur*
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
 - dr CM van Duijn
epidemioloog; Erasmus Universiteit Rotterdam
 - dr WA van Gool
neuroloog; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - drs A van Loosbroek, *adviseur*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag
 - dr AS Peña
hoogleraar gastro-enterologie; Vrije Universiteit, Amsterdam
 - dr CL van der Poel
transfusie-arts/epidemioloog; Stichting Sanquin Bloedvoorziening, Amsterdam
 - dr EJ Ruitenber
hoogleraar immunologie; Universiteit Utrecht, directeur van het CLB, Stichting Sanquin Bloedvoorziening, Amsterdam
 - dr BEC Schreuder
dierenarts; Instituut voor Dierhouderij en Diergezondheid, Lelystad
-

- dr LF Verdonck
klinisch hematoloog, Academisch Ziekenhuis Utrecht
- dr K Groeneveld, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

Administratieve ondersteuning: TME Smith-Mets

Lay-out: MFC van Kan