

Pathogeenreductie door middel van Intercept in bloedproducten

In 2003 concludeerde de Gezondheidsraad betreffende het toepassen van pathogeenreductie bij bloedproducten dat invoering van deze technieken nog niet wenselijk was. De commissie kwam tot dit oordeel op basis van de tot dan toe nog schaarse resultaten van klinische studies, het aanwezig zijn van efficiënte maatregelen ter preventie van de overdracht van micro-organismen en de potentiële gezondheidsrisico's van het pathogeenreductieproces.¹

Tot dezelfde conclusie kwam de Council of Europe in 2001.² In Europa lijkt de 'drive' om pathogeenreductie in te voeren in een stroomversnelling te zijn geraakt, waarbij overheden een doorslaggevende rol spelen. Eén van de pathogeenreductiemethoden in opkomst is de Intercept technologie (Cerus Corporation, Concord, CA, USA). Deze methode, die gebruik maakt van psoralen en UV-A bestraling, inactieveert een scala aan micro-organismen en witte bloedcellen in bloedproducten.³⁻⁶ Is er reden om invoering van Intercept ook in Nederland te overwegen anno 2010? Met andere woorden, zijn de pro's en con's veranderd ten opzichte van het in 2003 geformuleerde advies? Angst of Ratio?

Sinds het advies van de Gezondheidsraad is aan het al uitgebreide pakket ter preventie van de overdracht van micro-organismen nog het testen op Hepatitis B DNA toegevoegd. In de TRIP rapporten 2003 tot en met 2008 worden slechts drie gevallen van hepatitis B overdracht vermeld op ruim 4.000.000 transfusies. Er zijn vier meldingen van een potentiële hepatitis C overdracht en er zijn geen meldingen van HIV overdracht. Eén maal is sprake van een potentiële transfusiegerelateerde aplastische anemie op basis van Parvo B19 besmetting. Er zijn tien meldingen van CMV overdracht, echter bij geen van deze meldingen werd de relatie met transfusie waarschijnlijk geacht.⁷ Een recent gepubliceerd Nederlands onderzoek toont verder aan dat het risico op een transfusiëreactie als gevolg van een bacterieel besmet bloedplaatjes product ongeveer 1 op 50.000 is. Slechts 1 patiënt op in totaal 113.167 ontvangers van geteste plaatjesproducten ontwikkelde een sepsis.⁸ Er zijn geen meldingen van andere potentiële infectieuze dreigingen zoals West Nile Virus. Waarschijnlijk is goede surveillance en donorselectie afdoende voor deze bedreigingen. Ter preventie van Transfusiegeassocieerde Graft-versus-host-ziekte (TA-GVHD) wordt in Nederland γ -bestraling van bloedproducten zeer effectief toegepast bij geselecteerde patiëntengroepen. Deze cijfers onderstrepen de uitgangssituatie waarop het rapport van de Gezondheidsraad is gebaseerd. Het is zeer onwaarschijnlijk dat de introductie van Intercept zal leiden tot een statistisch aantoonbare verbetering van de veiligheid ten aanzien van de overdracht van micro-organismen of de preventie van TA-GVHD. De vraag of het opportuun is Intercept te introduceren in Nederland hangt echter niet noodzakelijkerwijs af van voornoemde constatering. Bij het verschijnen van het advies van de Gezondheidsraad waren er slechts twee fase III studies verricht met Intercept behandelde bloedplaatjesproducten: de EuroSprite en de SPRINT studie.^{9,10} De

EuroSprite studie vergeleek met Intercept behandelde pooled, buffy-coat bloedplaatjes met bloedplaatjes bewaard in plasma dan wel PAS-II. Intercept behandelde bloedplaatjes hadden een vergelijkbare opbrengst en er werd geen verschil in bloedingen na toedienfe waargenomen.⁹ De SPRINT studie echter, die met Intercept behandelde single donor aferese bloedplaatjes onderzocht, toonde een significant slechtere opbrengst aan van deze plaatjes ten opzichte van onbehandelde bloedplaatjes. Bovendien blijkt uit een later gepubliceerde veiligheidsanalyse van deze studie dat het percentage patiënten met WHO graad 2 of meer bloedingen significant hoger is in de Intercept groep (OR 1.45 CI 95 1.06 – 2.00, p = 0.02).¹¹ De verminderde efficiëntie en het verhoogde risico op bloedingen worden bevestigd door de resultaten van de verleden jaar afgesloten HOVON 82 studie.¹² Intercept behandeling van plasma lijkt overigens geen effect te hebben op de procoagulante capaciteit van plasma of de concentratie van de verschillende stollingsfactoren in vergelijking met onbehandeld plasma.¹³ Er zijn twee gerandomiseerde studies verricht met Intercept behandeld plasma, één bij patiënten met een verworven stollingsstoornis als gevolg van een leverziekte en één kleine studie bij patiënten met TTP. Deze studies suggereren een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid.^{14,15} De behandeling met Intercept van erythrocytenconcentraten is nog in het stadium van fase I onderzoek. Ten aanzien van de kosteneffectiviteit per QUALY zijn er slechts een drietal publicaties, die zich concentreren op Intercept behandeling van plaatjesproducten. De kosten per QUALY variëren van ongeveer 200.000 tot 4.000.000 euro afhankelijk van de gehanteerde assumpties. Belangrijke bepalende factoren blijken te zijn het risico om te overlijden aan een door transfusie veroorzaakte sepsis en het effect van Intercept op het verbruik van bloedplaatjes.¹⁶⁻¹⁸

Concluderend heeft Intercept in de Nederlandse situatie vooralsnog vooral theoretische voordelen. Behandeling met Intercept is nog niet mogelijk voor alle bloedproducten. De belangrijkste zorg is echter de slechtere efficiëntie van met Intercept behandelde bloedplaatjesproducten, met een verhoogd risico op bloedingen en een groter verbruik. De kosteneffectiviteit lijkt in de huidige Nederlandse situatie op zijn minst discutabel onder de huidige, zeer effectief gebleken strategieën om transfusie-gerelateerde infecties en Graft-versus-host-ziekte te voorkomen.

Jean-Louis H. Kerkhoffs

Noten

1. Gezondheidsraad. Pathogeenreductie in bloedproducten. Den Haag: Gezondheidsraad (2003. ISBN 90-554-495-X
2. Council of Europe expert committee in blood transfusion study group on pathogen inactivation of labile blood components. Pathogen inactivation of labile blood products. Transfusion Medicine 2001; 11:149-75.

3. Lin L, Dikeman R, Molini B, et al. Photochemical treatment of platelet concentrates with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates a broad spectrum of pathogenic bacteria. *Transfusion* 2004; 44:1496-504.
4. Lin L, Hanson CV, Alter HJ, et al. Inactivation of viruses in platelet concentrates by photochemical treatment with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light. *Transfusion* 2005; 45:580-90.
5. Lin L. Inactivation of cytomegalovirus in platelet concentrates using Helinx technology. *Semin Hematol* 2001; 38:27-33.
6. Grass JA, Wafa T, Reames A, et al. Prevention of Transfusion-Associated Graft-versus-Host Disease by photochemical treatment. *Blood* 1999; 93:3140-
7. <http://www.tripnet.nl/pages/nl/publicaties.php>
8. Koopman MMW, van 't Ende E, Lieshout-Krikke R, et al. Bacterial screening of platelet concentrates: results of 2 years active surveillance of transfused positive cultured units released as negative to date. *Vox Sang* 2009; 97:355-7.
9. Van Rhenen D, Gulliksson H, Cazenave J, et al. Transfusion of pooled buffy coat platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment: the euro SPRITE trial. *Blood* 2003; 101:2426-33.
10. McCullough J, Vesole DH, Benjamin RJ, et al. Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation: the SPRINT Trial. *Blood* 2004; 104:1534-41.
11. Snyder E, McCullough J, Slichter SJ, et al for the SPRINT Study Group. Clinical safety of platelets photochemical treated with amotosalen HCl and ultraviolet A light for pathogen inactivation: the SPRINT trial. *Transfusion* 2005; 45:1864-75.
12. Kerkhoffs JLH, Novotny VMJ, Te Boekhorst PAW et al, on behalf of the Dutch – Belgian HOVON cooperative group. Clinical effectiveness and safety of pooled, random donor platelet concentrates, leucoreduced and stored up to seven days in either plasma or additive solution with and without pathogen reduction in hemato-oncological patients. *Transfusion* 2009; 49(3S):2A.
13. Schlenke P, Hervig T, Isola H, et al. Photochemical treatment of plasma with amotosalen and UVA light: process validation in three European blood centers. *Transfusion* 2008; 48(4):697-705.
14. Mintz PD, Bass NM, Petz LD, et al. Photochemically treated fresh frozen plasma for transfusion of patients with acquired coagulopathy of liver disease. *Blood* 2006; 107(9):3753-60.
15. Mintz PD, Neff A, MacKenzie M, et al. A randomized, controlled Phase III trial of therapeutic plasma exchange with fresh-frozen plasma (FFP) prepared with amotosalen and ultraviolet A light compared to untreated FFP in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2006; 46(10):1693-704.
16. Moeremans K, Warie H, Annemans L. Assessment of the economic value of the INTERCEPT blood system in Belgium. *Transfus Med* 2006; 16(1):17-30.
17. Bell CE, Botteman MF, Gao X, et al. Cost-effectiveness of transfusion of platelet components prepared with pathogen inactivation treatment in the United States. *Clin Ther* 2003; 25(9):2464-86.

18. Postma MJ, van Hulst M, De Wolf JT, et al. Cost-effectiveness of pathogen inactivation for platelet transfusions in the Netherlands. *Transfus Med* 2005; 15(5):379-87.

CV

Jean-Louis Kerkhoffs (Roermond, 1967) is in deeltijd werkzaam als Internist-Hematoloog op de afdeling hematologie van het HagaZiekenhuis. Daarnaast werkt hij als transfusiespecialist voor de KCD van Sanquin Bloedbank Regio Zuidwest en doet hij promotie-onderzoek, met als thema de klinische effectiviteit van bloedplaatjes transfusies. Naast transfusiegeneeskunde ligt zijn interesse bij de behandeling van patiënten met sikkelcelziekte.

j.kerkhoffs@sanquin.nl

j.kerkhoffs@hagaziekenhuis.nl

<http://nl.linkedin.com/in/jlkerkhoffs>