



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8829

Herziening van de uitsluitingscriteria voor bloeddonoren om de overdracht van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob te voorkomen

Review of exclusion criteria for blood donors to prevent transmission of Creutzfeldt-Jakob disease

7 januari 2015

1. INLEIDING

De sporadische vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (sCJD) en de variante vorm (vCJD), die in 1996 werd beschreven en in verband werd gebracht met de boviene spongiforme encefalopathie (BSE) of "gekekoeienziekte", zijn twee vormen van overdraagbare spongiforme encefalopathie (OSE) die bij de mens kunnen voorkomen (Ironsides et al., 2010). Het lijkt geen twijfel dat vCJD is overgegaan op de mens door een blootstelling aan met BSE-besmet rundvlees. Tot op heden zijn in het Verenigd Koninkrijk 177 patiënten aan vCJD overleden (Andrews, 2012; NCJDRSU, 2014) en de 27 patiënten in Frankrijk zijn ook allemaal overleden (INVS, 2014). De jaarlijkse incidentie van de sporadische vorm bedraagt ongeveer 1 op 10⁶ inwoners.

De uitsluitingscriteria voor bloeddonatie in verband met de variante vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob werden in volle "gekekoeien crisis" opgesteld, volgens een voorzorgsprincipe ingegeven door angst voor een epidemie in de jaren 90 (Ponte, 2006). Deze criteria zijn niet duidelijk omschreven in de Belgische wet of in de Europese richtlijnen en verschillen van land tot land in de Europese Unie (ECDC, 2011). In het Verenigd Koninkrijk ligt de evolutie van het aantal personen met een vCJD niet in lijn met de opgegeven statistieken, het aantal waargenomen gevallen ligt inderdaad ver onder het verwachte aantal. Uit de gegevens blijkt ook dat de infectiviteit van bloed veel lager ligt dan aanvankelijk gedacht (Bennett & Daraktchiev, 2011; Lacroux et al., 2012).

In deze context vragen bloedinstellingen zich af of het uitsluiten van personen die tussen 1980 en 1996 zes maanden cumulatief genomen in het Verenigd Koninkrijk verbleven wel nog gerechtvaardigd is. Zijn er gegevens die wijzen op de noodzaak om dit criterium te behouden of kan bijvoorbeeld overwogen worden om enkel die donoren uit te sluiten die in totaal gedurende 12 maanden tijdens dezelfde periode in het VK verbleven?

Voorts is een conserverende craniotomie bij schedelletsels veel frequenter geworden dan vroeger, waardoor het aantal definitieve uitsluitingen van bloeddonatie toeneemt. Om de overdracht van OSE te voorkomen moeten de neurochirurgische instrumenten — sinds de ministeriële omzendbrief van 28 juni 2006¹ — gebruikt en ontsmet worden volgens de voorschriften van de Hoge Gezondheidsraad (HGR, 2006).

¹ beschikbaar op http://www.fagg-afmps.be/nl/binaries/ozb-2006-06-28_tcm290-42273.pdf

Welke principes zijn van toepassing om te beslissen of het al dan niet nodig is om donoren die een neurochirurgische ingreep hebben ondergaan permanent uit te sluiten en met welke types neurochirurgie moet men rekening houden? De uitsluitingscriteria moeten bij voorkeur eenvoudig worden gehouden.

De neurodegeneratieve ziekte die door het vCJD-agens wordt veroorzaakt blijft gelukkig zeldzaam, hoewel de infectie erg courant kan zijn (Salmon, 2013). Er zijn ook nieuwe gegevens over de overdrachtswegen (Dorsey et al., 2009; Gregori et al., 2011; McCutcheon et al., 2011; Andréoletti et al., 2012; Béringue et al., 2012; Barron, 2014).

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) oordeelt dat het daarom opportuun is om de definitieve uitsluitingsmaatregelen van bloeddonatie met betrekking tot de preventie van de overdracht van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob voor de eerste maal te herzien en om de impact ervan op de bevoorrading van bloedcomponenten te bepalen.

2. ADVIES

Conclusie

De ziekten van Creutzfeldt-Jakob zijn vormen van overdraagbare spongiforme encefalopathie die bij de mens kunnen voorkomen. Bij de beoordeling stelt de HGR vast dat het bijzondere aan de vCJD is dat het de enige vorm is die van een andere soort verworven wordt. De Raad merkt verder op dat een aantal uitsluitingscriteria voor bloeddonatie, opgesteld volgens een voorzorgsprincipe, niet duidelijk omschreven zijn in de Belgische wet of in de Europese richtlijnen. Deze criteria verschillen van land tot land in de Europese Unie. De HGR heeft all deze definitieve uitsluitingsmaatregelen van bloeddonatie herzien en ook de impact ervan op de bevoorrading van bloedcomponenten bepaald.

Door een gebrek aan grote vorderingen op het vlak van opsporings- en ontsmettingsprocessen of van een beter inzicht in het verloop van de ziekte kan de HGR geen versoepeling van de voorzorgen aanbevelen. Naar aanleiding van al deze vaststellingen is de HGR van mening dat de huidige gegevens voldoende zijn om erop te wijzen dat meer inspanningen nodig zijn om de mogelijke blootstellingen van personen aan vCJD en andere overdraagbare spongiforme encefalopathieën tot een minimum te beperken en onder controle te houden. De HGR is daarom van oordeel dat uit voorzorg alle uitsluitingsmaatregelen voor bloeddonoren van kracht moeten blijven om de gezondheid van de mens te beschermen tot er nieuwe gegevens beschikbaar zijn.

Aanbevelingen

1. De HGR preciseert de te behouden uitsluitingscriteria voor bloeddonatie om de overdracht van overdraagbare spongiforme encefalopathieën te voorkomen;
2. De HGR is van mening dat een genetische opsporing dient aangeboden te worden aan potentiële donoren die onterecht uitgesloten werden vanwege een risico op erfelijke CJD.

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Gebruikte afkortingen: BSE = boviene spongiforme encefalopathie; CZS = centraal zenuwstelsel; OSE = overdraagbare spongiforme encefalopathie; PrP = prion proteïne; PrP^{TSE} = abnormaal prion proteïne; sCJD = sporadische vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob; vCJD = variante vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob.

3.1 Methodologie

Na analyse van de vraag hebben het College en de voorzitter van de werkgroep de nodige expertises bepaald. De experts van de werkgroep hebben een algemene en een *ad hoc* belangenverklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Voor deze nieuwe aanbevelingen van de HGR werden de vragen aan de werkgroep "Bloed en bloederivaten" voorgelegd die bestaat uit experts in bloedtransfusie. Voor deze herziening werden de vakbekwaamheden binnen de groep aangevuld met de expertise in neuropathologie, meer bepaald die in de pathofysiologie van prionziekten.

Het advies is een herziening van de meerdere vorige aanbevelingen van de HGR betreffende het overdrachtsrisico van spongiforme encefalopathieën bij de mens via het bloed (HGR, 2000; HGR, 2002; HGR, 2005; HGR, 2005b). De argumenten waarop deze aanbevelingen steunen werden opnieuw bekeken in het licht van recente en relevante gegevens uit de wetenschappelijke literatuur, naast de praktische ervaring in bloedinstellingen en de mening van experts.

Na goedkeuring van het advies door de werkgroep werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

3.2 Uitwerking

3.2.1. De vormen van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob

De meerderheid van de wetenschappers geeft thans toe dat prionziekten door een cellulair eiwit worden veroorzaakt dat een tweede structuur kan aannemen. In dat geval verandert deze laatste de gewone vorm in een pathologische vorm, met name het infectieuze prionewit (Legname et al., 2004).

De sporadische vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (sCJD)

Deze vorm werd voor het eerst beschreven in het begin van de vorige eeuw en de jaarlijkse incidentie is wereldwijd ongeveer 1 per 10⁶ inwoners. Prionen zijn uiterst moeilijk te inactiveren en de overdraagbaarheid van sCJD via chirurgische ingrepen is gebleken in ziektegevallen die sinds 1974 gepubliceerd zijn. De overdracht kan ook gebeuren via inspuiting of implantatie van besmet materiaal uit het centraal zenuwstelsel, zoals bij de epidemie van sCJD bij ontvangers van het menselijk groeihormoon uit de hypofyse van overledenen. De mediane leeftijd bij het overlijden bedraagt 66 jaar (Cousens et al., 1997; Klug et al., 2009). De incubatieperiode van sCJD is niet gekend maar kan naar analogie van andere menselijke OSE gemiddeld 12 tot 17 jaar en tot meer dan 4 decennia oplopen (Collinge et al., 2008; Brown et al., 2012).

De erfelijke vormen van CJD

Deze uiterst zeldzame vormen komen voor in bepaalde families. Erfelijke CJD heeft vaak een langdurige evolutie die te wijten is aan mutaties van het gen dat voor het prionewit PrP codeert (Mead, 2006). De penetrantie is zeer hoog. Het begin van de klinische symptomen treedt vooral na de leeftijd van 45 op (Chapman et al., 1994). In België zijn er enkel vijf kleine families bekend die een erfelijke vorm van CJD hebben (Quoilin, 2008; P. Cras, *pers. comm.*). De besmette familieleden vertonen coderende mutaties van het gen van het prionewit die leiden tot E200K-substituties van het PrP, alsook bijkomende repetities van octapeptiden in de N-terminale regio van het prion (Van Everbroeck et al., 2006; P. Cras, *ongepubliceerde gegevens*).

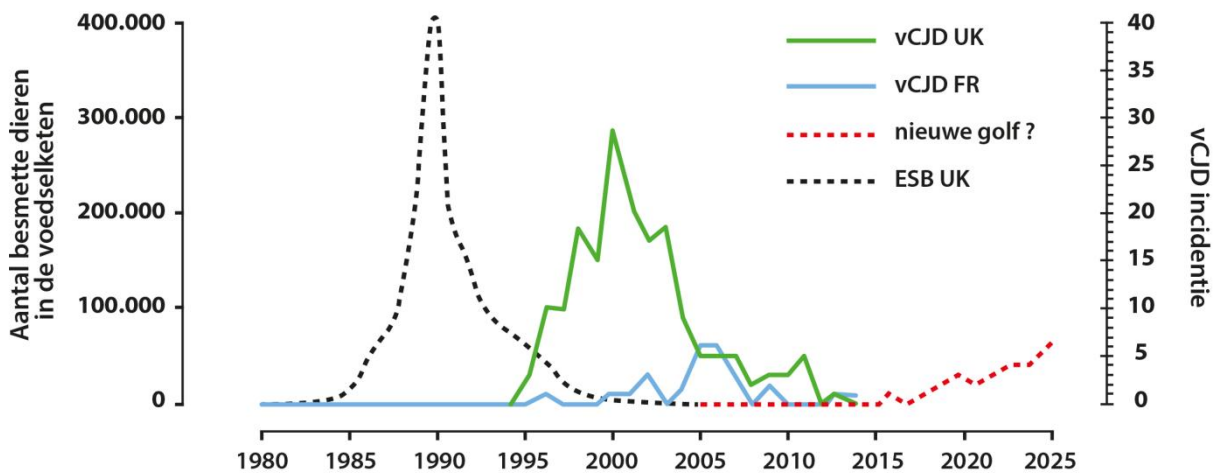
De varianten vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (vCJD)

Het lijkt geen twijfel dat vCJD is overgegaan op de mens door een blootstelling aan met BSE-besmet rundvlees (Ironsides et al., 2010). De patiënten waren doorgaans jong met de eerste symptomen op een mediane leeftijd van 28 jaar in het Verenigd Koninkrijk² (Andrews, 2012) en 36 jaar in Frankrijk (INVS, 2014). Tot op heden is er in België geen enkel geval bevestigd.

Gelukkig werd de vroegere vrees dat vCJD tot een groot aantal sterfgevallen zou leiden, niet bevestigd en daalt sinds meerdere jaren het aantal nieuwe gevallen. De epidemie bereikte in 2000 een piek met in het Verenigd Koninkrijk 27 gediagnosticeerde gevallen en 28 geregistreerde overlijdens en nam daarna af tot het huidige niveau van ongeveer 1 tot 3 diagnoses/overlijdens per jaar.

De epidemische curve is asymmetrisch met een lange staart (zie Fig. 1). In Frankrijk bereikte de epidemie haar piek in 2005 met 6 ziektegevallen en meer geregistreerde overlijdens dan in het Verenigd Koninkrijk op dat ogenblik. De duur van de ziekte was even lang bij beide bevolkingen. De incubatietijd bij de overleden patiënten bedroeg ongeveer 10 jaar in het Verenigd Koninkrijk en 15 jaar in Frankrijk; de leeftijd waarop de ziekte uitbrak, lag bij de Franse patiënten 8 jaar hoger.

Figuur 1. De evolutie van het aantal overlijdens door vCJD in het Verenigd Koninkrijk en Frankrijk nadat BSE-besmet rundvlees in de voedselketen van de mens was terechtgekomen (aangepast volgens Collins et al. (2004), met recente cijfergegevens (INVS, 2014; NCJDRSU, 2014)).



Er bestaan echter bewijzen dat heel wat meer mensen zouden kunnen besmet zijn, maar geen symptomen vertonen. Als deze personen ook besmettelijk zijn, dan zou het risico van "secundaire" overdracht (van persoon tot persoon) groter kunnen zijn dan men zou verwachten op basis van het kleine aantal gevallen dat men tot nu toe heeft vastgesteld (zie Fig.1). Er is vooral bezorgdheid rond het risico dat vCJD zou kunnen worden overgedragen via bloedtransfusie en eventueel ook door het hergebruik van chirurgische instrumenten (Gillies et al., 2009). Tot op vandaag is er geen enkel geval van vCJD-overdracht van moeder tot kind bekend (Murray et al., 2011).

² Er dient gepreciseerd te worden dat het land bestaat uit Engeland, Schotland, Wales en Noord-Ierland. Guernsey, Jersey en het eiland Man zijn niet aangesloten en er wordt geen rekening gehouden met de veertien overzeese gebiedsdelen.

De ziekte van Kuru

De overdracht van Kuru in Papoea-Nieuw-Guinea kwam tot een einde nadat in de jaren 50 het endokannibalisme als dodenritueel in onbruik was geraakt. Tussen 1957 en 1982 zijn er meer dan 2.500 zieken overleden. Ondanks het einde van de epidemie hebben Collinge et al. (2008) nog enkele patiënten ontdekt met incubatieperiodes van meer dan 50 jaar.

3.2.2. De secundaire overdracht van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob: iatrogene CJD

Iatrogene CJD wordt veroorzaakt door een blootstelling aan besmet hersenmateriaal via neurochirurgische instrumenten en in enkele zeldzame gevallen door een blootstelling aan hergebruikte elektroden of een inspuiting van hypofysehormonen van menselijke oorsprong (Appleby et al., 2013) of door dura mater- of hoornvliestransplantaties.

Vandaag is deze blootstelling dankzij de aangepaste securisatie en/of ontsmettingstechnieken grotendeels louter van historisch belang. De incubatieperiode voor het ontwikkelen van iatrogene CJD (n = 469) varieert tussen 2 en 42 jaar (Brown et al., 2012). De patiënten die na een zeer lange incubatietijd de ziekte ontwikkelden waren patiënten die hypofysehormonen hadden gekregen: ze waren subcutaan blootgesteld geweest aan zeer lage dosissen van het infectieuze agens.

De zeven gevallen van nosocomiale overdracht van sCJD door neurochirurgische instrumenten dateren van vóór 1980 (Bernoulli et al., 1977; Pedersen & Smith, 2002; NICE, 2006; Thomas et al., 2013). Niettemin suggereren Pedro-Cuesta et al. (2011), na analyse op basis van een indeling van de risico's van chirurgische ingrepen, dat slecht gesteriliseerde chirurgische instrumenten een risicofactor voor CJD vormen, met lange incubatieperiodes, en minder frequent met kortere latenties wanneer het centrale of perifere zenuwstelsel of de skeletspieren betrokken zijn.

De zeven bekende overdrachten vonden plaats hoewel de incidentie van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob heel laag was. Toen waren de maatregelen om een kruisbesmetting door niet-gediagnosticeerde patiënten te voorkomen niet zeer streng. Vandaag zijn er geen bewezen gevallen van vCJD-overdracht tussen patiënten die zijn veroorzaakt door de in de heekunde, laryngoscopie of endoscopie gebruikte technieken (NICE, 2006).

Belgische ziekenhuizen worden nu en dan geconfronteerd met gevallen van mogelijke besmetting van chirurgische instrumenten of endoscopen door contact met sCJD. De HGR heeft aanbevelingen verstrekt over hoe het materiaal te ontsmetten en hoe blootstelling te voorkomen. Deze aanbevelingen werden voor het laatst in 2006 herzien (HGR, 2006).

Hoewel de meeste van deze iatrogene risico's vandaag niet meer voorkomen, hebben veel landen hun beperkingen rond bloeddonatie voor personen die aan deze instrumenten, hormonen of transplantaten werden blootgesteld behouden (ECDC, 2011).

3.2.3. De secundaire overdracht via bloedtransfusie

De sporadische vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (sCJD)

Er is geen formeel bewijs voor de overdracht via bloedtransfusie. Bijvoorbeeld Ricketts et al. (1997) vinden dat het weinig overtuigend is een verband te leggen tussen 4 Australiërs met sCJD en een bloedtransfusie en ook tussen een ontvanger die in Canada is gestorven aan sCJD na albumine te hebben ontvangen uit een pool met plasma van een persoon overleden aan sCJD.

Riggs et al. (2001) waarschuwen voor de zwakke punten in de case-controlstudies, waarin vaak beschermende effecten worden vermeld. Wereldwijd werden er meer dan een dozijn case-controlstudies gevoerd en zelfs indien rekening wordt gehouden met de methodologische beperkingen ervan, kon nooit een verband worden gelegd tussen bloedtransfusie en een verhoogd risico op sporadische CJD (Dorsey et al., 2009; Hamagushi et al., 2009).

In tegenstelling tot alle voorgaande studies, wijzen Puopolo et al. (2011) op een belangrijk risico op symptomen van sCJD bij een transfusie van meer dan 10 jaar tevoren, en onlangs hebben Douet et al. (2014) de aanwezigheid van het prion in het bloed van enkele sCJD-patiënten aangetoond. Rubenstein & Chang (2013) hebben voor de eerste keer het sCJD-agens in het lymforeticulair systeem aangetroffen zonder te kunnen besluiten dat de besmettingsgraad gelijkaardig is aan die van vCJD. Hun gegevens zijn echter niet overtuigend.

De lage incidentie van sCJD in de algemene bevolking beperkt het aantal donoren³ die deze vorm van de ziekte kunnen overbrengen.

De erfelijke vormen van CJD

De huidige gegevens zijn onvoldoende om met zekerheid te voorspellen of erfelijke vormen al dan niet door bloedtransfusie kunnen worden overgedragen. Bijvoorbeeld hebben Dorsey et al. (2009) maar één geval van erfelijke CJD bestudeerd.

De variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (vCJD)

Een duidelijk contrast met sCJD is dat het klinisch beeld van vCJD verschillend is door een grotere rol van het lymforeticulair systeem. Secundaire gevallen van vCJD werden actief opgezocht in het Verenigd Koninkrijk bij patiënten die getransfundeerd werden met bloedcomponenten en -producten afkomstig van schijnbaar gezonde donoren bij wie achteraf symptomen opdoken die op de ontwikkeling van de ziekte wezen.

Er zijn vier gevallen waarin er een verband werd gelegd tussen een vCJD-infectie en een bloedtransfusie: drie van de vier ontvangers ontwikkelden symptomen van vCJD. Alle vier hadden in het Verenigd Koninkrijk tussen 1996 en 1999 transfusies gekregen van niet-gedeleukocyteerde rode bloedcellen.

- 1) Het eerste vCJD-geval dat met een bloedtransfusie in verband werd gebracht, werd in december 2003 vastgesteld (Llewelyn et al., 2004). Deze persoon ontwikkelde de symptomen van vCJD zes en een half jaar na een transfusie van rode bloedcellen. Deze waren afkomstig van een donor bij wie drie en een half jaar na donatie vCJD-symptomen ontstonden.
- 2) Een ander geval van een vCJD-infectie werd enkele maanden later bij een ontvanger van rode bloedcellen vastgesteld. De donor vertoonde symptomen van vCJD 18 maanden na de donatie. Deze tweede geïnfecteerde persoon overleed 5 jaar na de transfusie aan een oorzaak die niet in verband stond met vCJD (Peden et al., 2004). Tijdens het *post mortem* onderzoek werden abnormale prion-eiwitten (PrP^{TSE}) in de milt en in een cervicale lymfeklier gevonden, maar niet in de hersenen. Er werden geen pathologische vCJD-kenmerken gevonden.
- 3) In het derde geval ontstonden bij de patiënt vCJD-symptomen 6 jaar na een transfusie van rode bloedcellen (Wroe et al., 2006). Deze overleed 8 jaar en 8 maanden na deze transfusie. Bij de donor ontstond vCJD ongeveer 20 maanden na de donatie.

³ ongeveer 3,4 % van de Belgen tussen 18 en 65 jaar (volgens het FAGG, 2012).

- 4) In het vierde geval ontstonden bij de patiënt vCJD-symptomen 8,5 jaar na een transfusie van rode bloedcellen (Editorial Team, 2007). Bij de donor ontstond vCJD ongeveer 17 maanden na de donatie. In feite ging het om dezelfde donor wiens bloed al bij het derde geval betrokken was.

De incubatieperiode na overdracht van vCJD door transfusie is 6 – 8,5 jaar en 3 van de 4 ontvangers waren meer dan 60 jaar oud.

Het is mogelijk dat veel van de getransfundeerde patiënten aan hun onderliggende aandoeningen gestorven zijn (Kleinman et al., 2004; Borkent-Raven et al., 2011) alvorens een klinische vCJD te ontwikkelen. Anderzijds is op basis van het aantal gevallen in het Verenigd Koninkrijk de mogelijkheid op de overdracht van het vCJD-agens afkomstig van donoren die de ziekte meerdere jaren na de donatie ontwikkelen erg hoog (Gregori et al., 2011): ten minste 14 % voor de ontvangers die 5 jaar na de transfusie nog leven (Zou et al., 2008).

In Frankrijk hadden enkele personen die een vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob ontwikkelden ook een voorgeschiedenis van bloeddonatie. Dit doet vermoeden dat de ontvangers ervan ook besmet zijn en dat sommigen zich nu in de incubatiefase van de ziekte zouden kunnen bevinden (Lefrère & Hewitt, 2009). Bij elk vastgesteld geval is een grondige analyse van de omstandigheden van de donatie cruciaal, want sommige verbanden kunnen op toeval berusten (Chohan et al., 2010).

Een dergelijke analyse werd door Peden et al. (2010) uitgevoerd bij een hemofiliepatiënt met het vCJD-agens in de milt, maar verder met een asymptomatisch verloop. De risico-inschatting van de blootstelling via voeding, chirurgie, endoscopie, bloedtransfusie en het ontvangen van plasmaproducten uit het Verenigd Koninkrijk wijst erop dat de meest waarschijnlijke weg van de infectie bij deze patiënt vooral de ontvangst van Britse plasmaproducten was. De persoon had meer bepaald meer dan 9.000 eenheden van factor VIII-concentraat ontvangen uit plasmapools waarvan men weet dat ze donaties bevatten van een donor besmet met vCJD. Tot op vandaag is er geen enkel ziektegeval van vCJD in deze cohorte van honderden hemofiliepatiënten (Zaman et al., 2011).

3.2.4. Selectie van bloeddonoren

Richtlijnen voor de selectie van bloeddonoren in verband met het CJD-risico bestaan al meerdere jaren, nog voordat gebleken was dat vCJD via bloed kon worden overgedragen. Er werden voorzorgsmaatregelen ingevoerd zonder een onderscheid te maken tussen sCJD en vCJD. Men was bang voor de overdracht via bloedtransfusie en vooral voor de mogelijke omvang ervan. Aangezien het verloop van de epidemie van vCJD verschilt volgens regio (zie Fig. 1) hebben talrijke landen een specifieke risicobeoordeling uitgevoerd om een redelijke bevoorradingsstrategie voor bloed uit te werken (Seitz et al., 2007).

Sinds 2004 bepaalt het Britse Ministerie van Volksgezondheid dat mensen die sinds 1980 in het Verenigd Koninkrijk een bloedtransfusie hebben gekregen, zelf geen bloed meer mogen geven. Voorts wordt het plasma van donoren uit het Verenigd Koninkrijk niet meer gefractioneerd sinds 1998, de bloedcomponenten worden systematisch gedeleukocyteerd sinds 1999, vers ingevroren plasma wordt sinds 2002 ingevoerd voor alle ontvangers die sinds januari 1996 geboren zijn en het gedeelte door aferese verkregen plaatjes werd aanzienlijk verhoogd (nu 80 %). Zijn momenteel ook uitgesloten, personen die op de hoogte werden gebracht dat ze een verhoogd risico wegens een heelkundige ingreep, transfusie of weefsel- of orgaantransplantatie vertonen of omdat een ontvanger van hun bloed of weefsels een priongerelateerde stoornis heeft ontwikkeld.

Analoge voorzorgsmaatregelen werden in Frankrijk getroffen (bv. 1995: definitieve uitsluiting van donoren met een voorgeschiedenis van een neurochirurgische ingreep; 1997: definitieve uitsluiting van donoren met een voorgeschiedenis van transfusie of transplantatie; 1998: deleukocytering van cellulaire bloedcomponenten; 2000: definitieve uitsluiting van donoren die

tijdens de periode 1980-1996 langer dan 1 jaar in het totaal in het Verenigd Koninkrijk verbleven; deleukocytering van alle plasma's (plasma bestemd voor transfusie of fractionering); enz.). In Noord-Amerika worden donoren die mogelijk aan BSE werden blootgesteld door in het Verenigd Koninkrijk of bepaalde regio's in Europa te hebben gewoond of lang te hebben verbleven, uitgesloten van bloeddonatie.

Op Europees niveau sluit Bijlage III van de Richtlijn 2004/33/EG alle personen definitief van bloeddonatie uit die een potentiële vector zouden kunnen zijn voor de overdracht van overdraagbare spongiforme encefalopathieën (OSE), met inbegrip van vCJD.

De specifieke uitsluitingscriteria zijn de volgende:

- personen met een familieanamnese waardoor ze het risico lopen een OSE te ontwikkelen;
- personen die een dura mater- of hoornvliestransplantatie hebben ondergaan;
- personen die in het verleden zijn behandeld met geneesmiddelen vervaardigd uit humane hypofyse.

Personen met een voorgeschiedenis van een ernstige ziekte van het centrale zenuwstelsel en ontvangers van een xenotransplantaat zijn ook definitief uitgesloten.

Deze criteria omvatten eveneens de personen die zich heel waarschijnlijk niet zullen aanbieden om bloed te geven — namelijk personen met een diagnose van CJD/vCJD of met een voorgeschiedenis van progressieve dementie of neurodegeneratieve aandoeningen (met inbegrip van aandoeningen waarvan de oorzaak onbekend is, bijvoorbeeld Alzheimer, Parkinson, cerebellaire atrofie, enz.) of personen met eventuele transplantaten afkomstig van runderen (bv. boviene dura mater; Brady et al., 2001).

De reglementaire definitie van xenotransplantaten betreft doorgaans cellen, weefsels en organen die levensvatbaar zijn (d.w.z. metabolisch actief of die zich kunnen vermenigvuldigen), terwijl de implantaties en infusies van niet-levensvatbare cellen gereguleerd worden als implantaten. Implantaten afkomstig van runderen — bv. hartzakjes voor hartkleppen, ingewanden in oplosbare hechtingen, beenderen voor dentale implantaten, collageen in traankanaal implantaten — zijn afgeleid van weefsels met een lage⁴ waarneembare PrP^{TSE}-infectiviteit (Laurencin & El-Amin, 2008; ACDP, 2013). Daarbij komt dat het optreden van een voor PrP^{TSE} in de runderpopulatie beperkt wordt geacht. Het overdrachtsrisico van prionen via orthopedische implantaten wordt nog kleiner geacht, omdat deze implantaten niet ingebracht worden nabij het centrale zenuwstelsel, een gebied waar het overdrachtsrisico als het hoogste wordt beschouwd. Tot slot worden de implantaten van diersoorten die als risicovol worden beschouwd⁵ zeer streng gecontroleerd door het koninklijk besluit van 28 april 2004 om OSE-overdracht te voorkomen.

In België wordt de uitsluiting wegens een familiale voorgeschiedenis toegepast wanneer een erfelijke CJD bevestigd werd of waarschijnlijk is. Het injecteren van groeihormonen afkomstig uit de hypofyse van overledenen wordt, in principe, niet meer toegepast sinds 1989 (Spurgeon, 2008). Het gebruik van gonadotrofinen van hypofysaire oorsprong werd toen ook stopgezet (Lunenfeld, 2004). De HGR heeft ook uit voorzorg de definitieve uitsluiting aanbevolen van donoren die een transfusie van bloedcomponenten in het Verenigd Koninkrijk na 1980 hebben gekregen of die een craniotomie hebben ondergaan of een tympano-ossiculare allogreffe hebben ontvangen (HGR, 2005b). Daarnaast heeft de HGR de systematische deleukocytering van bloedcomponenten aanbevolen (HGR, 2005), alsook het stopzetten van de praktijk van het samenbrengen van plasma of "plasmapooling" voor transfusie (HGR, 2002) en worden personen die een scleratransplantatie hebben ondergaan als risicopatiënten beschouwd (Richtlijn 2004/33/EG – Bijlage III; HGR, 2006).

⁴ het door Tange et al. (1990) gerapporteerde geval van mogelijke overdracht via pericardium wordt als een toeval beschouwd.

⁵ runderen, schapen en geiten, evenals herten, elanden, katten en nertsen. [Het besluit vermeldt foutief "bisons" in de Franse versie]

In het advies 4818 van de HGR betreffende de rechtvaardiging van een uitsluiting van personen die 6 maanden of langer in Groot-Brittannië verbleven (HGR, 2000) wordt aangehaald dat Belgische gegevens ontbreken die de endogene risico's aantonen zoals de werkelijke consumptie van Brits vlees door Belgen⁶. Het advies werd als volgt geformuleerd: "*Volgens de Franse en Nederlandse studies, zou de uitsluiting van donors die in GB verbleven, slechts een geringe daling met zich meebrengen van de blootstelling van de donor aan BSE. De cijfers tonen aan dat bloeddonaties die enkel voorbehouden zijn aan personen die nooit 6 maanden of langer in GB zijn geweest sinds 1980, een geringe statistische daling van het risico teweegbrengen t.o.v. het voortbestaan van het endogeen risico, zoals de invoer van Brits vlees. Men kan deze maatregel dus niet als doeltreffend beschouwen bij de vermindering van het risico om de ziekte op te lopen.*"

Naast deze algemene afwijzing gebaseerd op een vergelijking van de risicobeoordelingen in twee buurlanden, werd ook het volgende argument aangehaald tegen deze uitsluiting: de psychologische en sociale gevolgen kunnen aanzienlijk zijn en de uitsluiting kan psychologische schade berokkenen aan de uitgesloten donoren. De werkgroep schatte in dat het aantal donoren waarop deze maatregel betrekking zou hebben ongeveer 1,2 % van de bevolking betreft (d.w.z. meer dan 3.000 bloeddonoren).

Ondanks het ontbreken van gegevens die objectief bewijzen dat deze maatregel zou bijdragen tot het beperken van het secundaire overdrachtsrisico, werd ze in België uit voorzorg ingevoerd naar aanleiding van de ontdekking van de eerste gevallen van overdracht via bloedtransfusie in Engeland (Llewelyn et al., 2004; Peden et al., 2004).

Het lijkt geen twijfel dat de vaste inwoners van het Verenigd Koninkrijk tussen begin 1980 en eind 1996 aan het BSE-agens zijn blootgesteld, maar er bestaat geen zekerheid over de mate waarin ook tijdelijke inwoners werden blootgesteld. De meeste landen hebben toch beperkingen opgelegd voor bloeddonaties door personen die voor langere tijd of tijdelijk in het Verenigd Koninkrijk verbleven (ECDC, 2001), dit in overeenstemming met de Britse beslissing om geen plasma meer te fractioneren van donoren uit het Verenigd Koninkrijk.

Bijgevolg legt het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA, *European Medicines Agency*) op dat donoren die tussen 1980 en eind 1996 gedurende een cumulatieve periode van 1 jaar of meer in het Verenigd Koninkrijk verbleven moeten worden uitgesloten⁷ van bloed-/plasmadonatie bestemd voor fractionering (EMA, 2011).

In België worden bloeddonoren dus uitgesloten van bloed- en/of plasmadonatie als ze:

- een tympano-ossiculaire allogreffe hebben ontvangen;
- in het Verenigd Koninkrijk een transfusie van een bloedcomponent hebben gekregen na begin 1980;
- een craniotomie hebben ondergaan;
- in het Verenigd Koninkrijk verbleven gedurende 6 of meer maanden (cumulatief) tussen begin 1980 en eind 1996.

In het Verenigd Koninkrijk wordt surveillance-onderzoek gevoerd en werden op grote schaal appendectomie- en amygdalectomiestalen getest om het aantal vCJD incuberende personen te ramen (Markham, 2000; Hilton et al., 2004; Gill et al., 2013). Hoewel het gaat om een klein aantal personen is de uitdaging voor de volksgezondheid groot en zijn er maatregelen vereist.

⁶ Shilnikova et al. (2010) brengen een aanzienlijke invoer van runderen en vlees- en beendermeel in België ter sprake uit landen die getroffen kunnen zijn door BSE.

⁷ De landen die een striktere limiet dan die van 1 jaar hanteren voor de uitsluiting van bloed- of plasmadonoren voor fractionering (bv. 6 maanden) blijven geneesmiddelen aanvaarden afgeleid van plasma van andere landen op voorwaarde dat een termijn van ten minste 1 jaar wordt toegepast.

In Frankrijk werd een gelijkaardige oefening gemaakt. Aan de hand van een mathematisch model gebaseerd op de incidentiegegevens tussen 1999 en 2008 voorspelde men dat er jaarlijks één enkele donor vCJD zal incuberen (Pillonel et al., 2012).

Voor de definitieve uitsluiting in geval van een neurochirurgische ingreep benadrukt de Europese Commissie dat dit criterium niet geldt op het niveau van de Europese Unie, aangezien het EMA in de laatste versie van zijn *position paper* over plasma-afgeleide geneesmiddelen niet refereert aan een uitstel voor neurologische redenen (SANCO, 2013). De Commissie heeft ook gegevens uit Ierland naar voren gebracht die aantonen dat een uitsluiting voor alle vormen van neurochirurgie geen significante invloed op de bloedbevoorrading heeft. Er werd besloten dat het invoeren van een uitsluiting tot bloeddonatie van personen die neurochirurgie hebben ondergaan een nationale beslissing is, die de bloedbevoorrading niet significant zal beïnvloeden. De lidstaten en het EMA ondersteunen het standpunt van de Commissie.

3.2.5. De impact van uitsluitingsmaatregelen op de bevoorrading van bloedcomponenten

Wanneer vCJD voor het eerst in 1996 werd beschreven was het al veel te laat om een nieuwe ramp te beteugelen veroorzaakt door de overdracht van de ziekte door bloedtransfusie in het Verenigd Koninkrijk: bijna alle mensen waren al ettelijke jaren door prionen besmet en besmettelijk (Murphy, 2013). Zelfs het Franse initiatief om elke besmetting tegen te houden door de overdrachtsketen van persoon tot persoon te doorbreken — door het uitsluiten van elke latere bloeddonatie van personen die een transfusie hadden gekregen — blijkt ondoeltreffend geweest te zijn om de eerste besmettingsgolf te voorkomen of te beteugelen. Er wordt aan herinnerd dat er op dit ogenblik geen enkele methode bestaat om de impact van de blootstelling aan BSE te meten maar de aanhoudende blootstelling werd in werkelijkheid tot een minimum beperkt door een zorgvuldige controle van de voedselketen.

Omdat er geen opsporingstest bestaat, is het onmogelijk om te bepalen of deze maatregelen ook werkelijk gevallen van overdracht voorkomen hebben na deze besmettingsgolf. Bovendien kunnen de uitgesloten donoren ongerust worden over de potentiële gezondheidsrisico's die zij tijdens hun verblijf in het Verenigd Koninkrijk of na een neurochirurgische ingreep hebben opgelopen (HGR, 2007) en is het indirecte effect van deze weigering op verwante donoren moeilijk in te schatten ("familiale inzameling"). De psychosociale gevolgen staan mogelijk niet in verhouding tot het eventuele nut van deze maatregel voor de veiligheid van bloedcomponenten en -producten. Een recente studie toont echter aan dat het krijgen van de melding een schokkende gebeurtenis is, die evenwel geen blijvende emotionele impact heeft (Elam et al., 2013).

De HGR heeft gegevens ingezameld over het verlies aan donoren door een verblijf in het Verenigd Koninkrijk gedurende meer dan 6 maanden of door andere risicoverbonden blootstellingswegen (zie Tabel 1).

De tabel weerspiegelt de absolute cijfers voor België⁸ wat betreft het totale aantal donoren over een bepaalde periode. De nominale waarde van de impact van deze maatregelen bedraagt iets meer dan 2.800 definitief uitgesloten donoren over een periode van negen jaar. Na extrapolatie komt de impact op de totale bevoorrading van het land op meer dan 3.000 donoren neer die definitief over deze periode werden uitgesloten, zonder rekening te houden met de zelfuitsluiting van potentiële donoren (bv. ten gevolge van de mediativering).

⁸ Gegevens van de *Dienst voor het Bloed, Rode Kruis – Vlaanderen* en *Service du Sang, Croix-Rouge de Belgique* (V. Compennolle, V. Deneys & M. Lambermont, pers. commun.), twee centra die samen instaan voor 93 % van de Belgische bevoorrading.

Tabel 1. Aantal donoren die definitief van bloeddonatie worden uitgesloten volgens bepaalde blootstellingsrisico's aan een ziekte van Creutzfeldt-Jakob.

Criterium voor definitieve uitsluiting van bloeddonatie	Jaar van afname (totaal aantal donoren)								
	2005 (271.859)	2006 (268.328)	2007 (263.094)	2008 (274.463)	2009 (284.174)	2010 (289.404)	2011 (289.683)	2012 (286.541)	2013 (281.738)
Risico op erfelijke CJD	12	8	10	8	29	27	21	8	5
Risico op iatrogene (v)CJD ^Δ	35	67	67	72	98	132	240	214	178
Verblijf in het Verenigd Koninkrijk	159	168	163	190	238	179	178	175	104
Transfusie in het Verenigd Koninkrijk	0	0	1	8	1	0	5	1	3
Donorpercentage [§] met blootstellingsrisico in het Verenigd Koninkrijk	0,06 %	0,06 %	0,06 %	0,07 %	0,08 %	0,06 %	0,06 %	0,06 %	0,04 %

^Δ dura mater- of hoornvliestransplantatie, behandeling met groeihormonen, craniotomie, tympano-ossiculaire allogreffe

[§] Door een gebrek aan informatie werd er geen rekening gehouden met donoren die minder dan 6 maanden (cumulatief) in het Verenigd Koninkrijk verbleven, maar die er een craniotomie hebben ondergaan.

De maatregelen met de grootste impact zijn het verblijf in het Verenigd Koninkrijk (meer dan 1.550 definitieve uitsluitingen) en de iatrogene risico's (meer dan 1.100 uitsluitingen). Tussen 2008 en 2011 steeg het jaarlijks aantal definitief uitgesloten donoren met 60 %.

De HGR doet de volgende vaststellingen voor deze periode:

- 128 personen werden uitgesloten wegens familieanamnese waardoor zij het risico lopen een OSE te ontwikkelen;
- het aantal uitsluitingen wegens een iatrogeen risico steeg onophoudelijk tot bijna 7 keer tussen 2005 en 2011 om vervolgens geleidelijk aan te dalen. Dit criterium is sinds 3 jaar het dominante uitsluitingscriterium geworden voor bloeddonatie voor de preventie van de overdracht van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob in België, waardoor 0,02 % van de potentiële donoren meer geweerd worden dan wegens de blootstelling in het Verenigd Koninkrijk;
- het percentage van Belgische donoren met een blootstellingsrisico in het Verenigd Koninkrijk bedraagt jaarlijks gemiddeld 0,06 %; in 2013 begint dit percentage af te nemen (namelijk 0,04 %). Het gaat voornamelijk om 1.554 kandidaten voor bloeddonatie die er tussen begin 1980 en eind 1996 gedurende 6 maanden of meer (cumulatief) verbleven.

Met het invoeren van het uitsluitingscriterium betreffende de familieanamnese worden er duidelijk veel leden van deze families geweerd, want in België zijn er slechts vijf kleine families met een erfelijke vorm van CJD gekend (Quoilin, 2008; P. Cras, *pers. comm.*). Over het geheel genomen betekent dit dat de definitieve uitsluiting zeker verder gaat dan de ouders in tweede lijn en/of er een — foutieve — uitsluiting is van familieleden van een persoon met sporadische CJD.

Aangezien de meeste iatrogene overdrachtsrisico's tot het verleden behoren (zie 3.2.2), moet de opvallende stijging van uitsluitingen wegens een iatrogeen risico toegeschreven worden aan een stijging van ingrepen ter hoogte van het CZS. Het gebruik van beeldvorming bij bijna alle ingrepen heeft deze veiliger gemaakt en de vroeger weinig frequente ingrepen maken nu deel uit van de dagelijkse realiteit. Het is ook mogelijk dat deze punctuele stijgingen te wijten zijn aan de voortdurende verbetering van de vragenlijsten. De overdracht van overdraagbare spongiforme encefalopathieën in ziekenhuizen wordt daarentegen door strenge voorschriften beperkt (HGR, 2006).

Het aantal uitgesloten donoren wegens een verblijf in het Verenigd Koninkrijk toont aan dat de schatting van het oorspronkelijke onderzoek, namelijk ongeveer 1,2 % van de potentiële donoren (HGR, 2000), na de invoering van het criterium in België niet juist bleek te zijn. Het is echter mogelijk dat er rekening moet worden gehouden met zelfuitsluiting. Tal van regelmatige donoren, die vroeger op de enquête geantwoord hadden (zie HGR 2000), hadden vijf jaar later onder de uitgesloten donoren moeten worden geteld. Een duidelijk hoger aantal uitsluitingen dan 1,2 % werden doorgevoerd of waargenomen in Noord-Amerika: tot 3 % (Murphy et al., 2004; O'Brien et al., 2006). In Canada werd met een juiste precisie ingeschat dat 3 % van de donoren door de *Canadian Blood Services* geweigerd zouden worden bij een criterium van 6 maanden (cumulatief), terwijl *Héma-Quebec* een striktere periode kan hanteren voor de verblijven in het Verenigd Koninkrijk, namelijk een cumulatieve periode van één maand (Wilson et al., 2001).

De uitsluiting volgens dit criterium zou in België een relatief lager aantal mogelijke donoren treffen. Het is echter zinloos om het Belgische aantal te vergelijken met andere landen, want deze aantallen geven de perceptie van elke nationale overheid weer over wat aanvaardbaar is voor de bevoorrading aan bloedcomponenten en -producten. Gezien de periode waarop dit criterium betrekking heeft in de tijd beperkt is (tot eind 1996), zal vanaf 2015 elke nieuwe donor van 18 jaar niet meer in aanmerking worden genomen voor dit blootstellingsrisico in het Verenigd Koninkrijk.

Het valt niet te ontkennen dat deze maatregelen ook een negatieve impact hadden, namelijk het weren van gemotiveerde donoren. Een ander potentieel gevolg is dat de prijs van het bloed zelf waarschijnlijk de hoogte is ingegaan, omdat nieuwe donoren moesten worden gerekruteerd. Het is daarom gerechtvaardigd dat de uitsluitingscriteria continu worden herzien (Dodd, 2010).

3.2.6. Factoren die de herziening van de uitsluitingsmaatregelen voor bloeddonoren zouden kunnen beïnvloeden

Uit de wetenschappelijke literatuur blijkt dat er nog veel te ontdekken valt en dat er nog veel onzekerheden zijn rond OSE. Dit maakt de beheersing van het risico voor de volksgezondheid er niet makkelijker op (Garske & Ghani, 2010; Tyshenko et al., 2012).

Het gaat onder meer om de blijvende onzekerheden over de overdracht van persoon tot persoon, de kinetiek van het verschijnen van infectieuze prionen in het bloed, het bestaan van atypische varianten of de aanwezigheid van andere OSE's buiten BSE. Niemand kan bijvoorbeeld een rationale verklaring geven voor de vaststelling dat de gemiddelde leeftijd van patiënten waarop de klinische symptomen van vCJD verschijnen niet aanzienlijk gestegen is sinds het opduiken van de eerste gevallen. De resultaten van de recente onderzoeken (Gill et al., 2013; Diack et al., 2014) tonen steeds meer aan dat het klinisch verloop van vCJD bij de mens aanleunt bij die van het schaap. Prionen blijken in de praktijk even overdraagbaar als de meest besmettelijke virussen. Dit rechtvaardigt toepassing van het voorzorgsbeginsel, een principe dat via bloedtransfusiepraktijken het domein van de volksgezondheid is binnengedrongen. Nieuwe studies zijn al aangevangen om de risico's beter te kwantificeren en de kennis te vergroten over preventiemaatregelen en -technologieën (ACDP, 2013; O'Dowd, 2014).

Nieuwe gevallen van de variante vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob zijn recentelijk zeldzaam geworden, zelfs in het Verenigd Koninkrijk. Toch zijn er overtuigende bewijzen dat vCJD via bloeddonaties kan worden overgedragen op basis van de eerste gevallen die na de afname van de epidemie beschreven werden (zie Fig.1). Tot op heden toont dit prion geen spoor van aanpassing aan de gastheer of een stijging van de virulentie na bloedoverdracht (Bishop et al., 2008). Voorts zorgt het ontbreken van een transfusievoorgeschiedenis in de meeste gevallen van vCJD samen met een relatief korte incubatietijd voor het uitsluiten van een groot aantal gevallen van niet-herkende symptomatische transfusionele overdrachten (Davidson et al., 2014).

Het is echter aangetoond dat de replicatie van prionen intrinsiek afhangt van een polymorfisme in het prioneiwit (PrP) dat bij iedereen aanwezig is. Het PrP wordt gecodeerd door een gen dat een verschillende samenstelling kan hebben die de aard van het aminozuur nummer 129 kan beïnvloeden, dat een methionine (M) of een valine (V) kan zijn. Er bestaan dan ook drie verschillende genprofielen voor PrP — namelijk M129M, M129V of V129V. Welnu bij alle gekende gevallen van de ziekte van symptomatische vCJD bevinden er zich methioninen op het residu 129 van het eiwit, terwijl slechts 40 % van de algemene bevolking in de getroffen landen dit genetisch profiel heeft.

Op basis van een aantal waarnemingen kan er besloten worden dat het goed mogelijk is dat bij dragers van een valine de ziekte vCJD nooit zal ontstaan, maar dat deze via bloeddonatie toch kan worden overgedragen:

- De prionen zijn goed overdraagbaar zelfs als de infectie bij een lage dosis gebeurde (Gregori et al., 2011; McClutcheon et al., 2011; Andréoletti et al., 2012; Bishop et al., 2013);
- Béringue et al. (2012) toonden aan dat lymfweefsel gevoeliger is voor de overdracht van soort naar soort dan zenuwweefsel (hersenen); de blootstelling aan BSE kan bij tal van personen tot de lymforeticulaire kolonisatie geleid hebben, maar bij slechts zeer weinig individuen ontwikkelde zich een neuro-invasieve ziekte;
- Alle genprofielen zijn gevoelig, maar de aanwezigheid van een valine zou de incubatieduur verlengen, zoals voor de ziekte van Kuru werd vastgesteld. Deze waarneming wordt bevestigd door het optreden van een eerste geval van een mogelijke vCJD-besmetting bij een asymptomatische M129V patiënt na een bloedtransfusie (zie 3.2.3);
- Anderzijds heeft het lymfweefsel een grote capaciteit om prionen te verspreiden. Er werd meer bepaald vastgesteld dat de ontvanger van M129V bloed asymptomatisch blijft, maar met een beperkte opslag van PrP^{TSE} in de milt, en dat hij het prion gemakkelijk naar muizen kan overdragen, wat aantoont dat een perifere besmetting bij een lage dosis in afwezigheid van de klinische ziekte mogelijk is (Bishop et al., 2013).

We mogen niet vergeten dat de primaire en secundaire humane besmetting met prionen afkomstig van BSE, fenotypes kan naar voren brengen die gelijkaardig aan sCJD zijn of nieuwe naast vCJD naargelang de afkomst van het prion en het genotype van de bestemming (Wadsworth et al., 2004).

Voorts valt op dat er in tegenstelling tot de ziektegevallen van vCJD geen enkele leeftijdsgroep en geen enkel gevoelig genprofiel werd vastgesteld bij het minutieus onderzoek van tienduizenden appendectomiëstalen (zie 3.2.4).

Aan de hand van deze eigenschappen en de werkingswijze van prionen kan dus redelijkerwijze verwacht worden dat andere ziektegevallen van vCJD kunnen optreden na langere incubatieperiodes dan die tot nu werden waargenomen en het blijft aanneembaar dat een groot aantal secundaire besmettingen zich zullen voordoen en dat — zoals voor primo-infecties — talrijke besmette personen zich in een asymptomatische chronische toestand bevinden (cf. ACDP, 2012). Er moet rekening worden gehouden met de lange incubatieperiode van de meeste lage-infectiviteit-blootstellingen, die waarschijnlijk tussen de 5 en 40 jaar kan worden geschat.

Omgekeerd zou het aantal besmettingen die tot een ziekte van vCJD leiden aanzienlijk lager kunnen liggen door overlijdens die aan andere oorzaken te wijten zijn (ACDP, 2012).

3.2.7. Herziening van de uitsluitingscriteria voor bloeddonoren

De strategie om de iatrogene overdracht van OSE te verminderen werd ontwikkeld in een context van grote wetenschappelijke onzekerheid (Hall et al., 2014). Er zijn nog altijd weinig gegevens beschikbaar om hypothesen naar voren te schuiven over de parameters die nodig zijn om het risico te kwantificeren met de gebruikelijke methoden voor risicoanalyse (bijvoorbeeld proeven worden verricht met prionen uit geïnfecteerde hersenen die niet noodzakelijk overeenstemmen met de vorm die in het bloed van de besmette personen circuleert). Niettegenstaande verschijnen er steeds relevantere modellen voor risicoanalyse (Huang et al., 2014). De lange incubatietijden — jaren of zelfs decennia — van deze lage dosis infecties vormen een bijzondere uitdaging voor de volksgezondheidsautoriteiten. Hun aanbevelingen, standaard gebaseerd op het voorzorgsbeginsel, kunnen het aantal nieuwe gevallen verminderen door de maatregelen uit te breiden naar de reeds mogelijk besmette personen die zich in de preklinische fase van de ziekte bevinden. De modellering uitgevoerd door NICE (2006) suggereert dat ingrepen van medium en laag risico waarschijnlijk niet tot een zelfstandhoudende epidemie kunnen leiden en dat veranderingen in de praktijk van deze ingrepen niet rendabel zouden zijn. Bijgevolg is de HGR ook van mening dat preventieve maatregelen redelijk zijn wanneer ze gericht zijn op procedures met een hoog risico (cf. ACDP, 2013).

Het land waar de geschatte blootstelling aan BSE/vCJD het hoogst was, is het Verenigd Koninkrijk. Zelfs als de blootstelling aan de gekkekoeienziekte (BSE) werkelijk lager lag bij personen die tijdelijk in het Verenigd Koninkrijk verbleven, is er toch nog altijd een klein risico dat ook bij deze potentiële donoren vCJD zal ontstaan. Het is niet geruststellend dat een recente studie aangeeft dat de leukocytaire reductie slechts ongeveer 42 % van de infectiviteit van de cellulaire bloedcomponenten verwijdert (Gregori et al., 2011) en dat het onderzoek van Béringue et al. (2012) de doeltreffendheid van de lymforeticulaire kolonisatie aantoonde van het PrP^{TSE} bij de overgang van de runderen naar de mens.

Het risico op vCJD in Frankrijk wordt op een tiende van dat in het Verenigd Koninkrijk geraamd. Het aantal geïnventariseerde vCJD-gevallen in Frankrijk (INVS, 2014) overschrijdt echter de verwachtingen en bereikt nu een zesde van dat in het Verenigd Koninkrijk. Hoewel er veel economische betrekkingen zijn tussen de Europese landen is het risico op vCJD in de andere lidstaten waarschijnlijk veel kleiner en hebben sommige landen nooit een geval van vCJD gerapporteerd, ondanks de vigilantie van de neurologische gemeenschap en actieve systematische toezichtsprogramma's (Duitsland, België). In België bijvoorbeeld wordt de epidemiologie van CJD sinds 1998 opgevolgd. Zo heeft men vastgesteld dat de incidentie van sCJD tussen de 1,2 en 2/10⁶ inwoners/jaar bedraagt. Ondanks een autopsiecijfer rond de 70 %, werd er echter geen enkel geval van vCJD gerapporteerd (Quoilin, 2008). De gegevens over blootstelling na bloedtransfusies en chirurgische ingrepen zijn echter onvolledig. Er zijn in België individuele gevallen gerapporteerd van bloeddonoren bij wie zich later sCJD ontwikkelde. Voor zover we weten worden de patiënten die zijn blootgesteld aan bloed afkomstig van donoren besmet met sCJD niet actief opgevolgd. Blootstelling aan potentieel gecontamineerd(e) bloed of chirurgische instrumenten wordt op verschillende manieren aangepakt (HGR, 2007): melding aan de provinciale gezondheidsinspecteurs, kennisgeving door de patiënten, huisartsen of artsen, die de bloedtransfusies voorschrijven.

In tegenstelling tot de uitsluitingscriteria op basis van een voorgeschiedenis van CJD of een verblijf in het Verenigd Koninkrijk, is het uitsluiten van bloeddonatie van voorheen getransfundeerde personen één van de voorzorgen bedoeld om de besmettingsketen te doorbreken. In de context van de vCJD-epidemie concluderen Dietz et al. (2007) op basis van een mathematisch model dat het effect van deze strategie miniem is, omdat de meerderheid van de donoren besmet werden door voedingsbronnen en nooit een transfusie hadden gekregen.

Toch is de definitieve uitsluiting van potentiële bloeddonoren die in het Verenigd Koninkrijk getransfundeerd werden wenselijk (HGR, 2005b) om een beleid te voeren dat in de lijn ligt van de Britse beslissingen en omdat het blootstellingsrisico er relatief hoog is. Deze aanbeveling slaat ook op een deel van de potentiële donoren die na 1980 in het Verenigd Koninkrijk werden geopereerd.

Een andere maatregel om de verspreiding van secundaire overdracht tegen te gaan is de uitsluiting ten gevolge van een neurochirurgische ingreep. In de aanbevelingen van de HGR (2006) om de overdracht van OSE in verzorgingsinstellingen te voorkomen wordt gewezen op het hoge risico bij bepaalde medische handelingen. Tot deze handelingen behoren neurologische operaties, ruggenmergchirurgie en ingrepen aan de achterste oogkamer die zorgvuldige voorzorgen vergen wanneer ze worden uitgevoerd bij risicopatiënten. Ondanks het toepassen van bijzondere preventiemaatregelen in Belgische ziekenhuizen (HGR, 2006) werd uit voorzorg elke craniotomie als permanent uitsluitingscriterium voor bloeddonatie ingevoerd (HGR, 2005b), omdat er werd vastgesteld dat personen een ongedocumenteerde neurochirurgische ingreep kunnen hebben ondergaan (waarbij mogelijk dura mater werd aangewend). Dit uitsluitingscriterium voor bloeddonatie is gericht op zowel de aanwezigheid van andere vormen van OSE als op de atypische vormen die op dit moment mogelijk aan een diagnose ontsnappen (Barron, 2014). Bijvoorbeeld verschenen gedurende decennia nieuwe gevallen van iatrogene CJD ten gevolge van een behandeling met besmette hormonen of na een transplantatie van dura mater. Voorts hebben de recente onderzoeken van Zou et al. (2010) een nieuwe humane prionziekte aan het licht gebracht. Overeenkomstig een advies van de HGR (2009) werd in 2011 de toegestane leeftijd om bloed te geven verhoogd. De leeftijd bedraagt nu de volle 70 jaar voor regelmatige bloeddonoren, d.w.z. meerdere jaren boven de mediane leeftijd van CJD-patiënten (zie 3.2.1). Voedselproducten van dieren met gekkekoeienziekte (BSE) zijn echter uit de voedselketen gehaald waardoor het risico op het ontwikkelen van vCJD voor personen geboren vanaf 1997 naar aanleiding van een voedselcontaminatie als onbestaande wordt beschouwd.

Voor eventuele bevestigde of mogelijke vCJD-patiënten heeft de aanwezigheid van prionen in het lymforeticulair systeem bij preklinische en klinische stadia geleid tot bijkomende voorzorgen bv. bij endoscopische onderzoeken (HGR, 2006). Het bewijs dat het lymfweefsel een grote capaciteit heeft om vCJD-prionen te verspreiden, zelfs bij een asymptomatische infectie (Bishop et al., 2013) zet aan om ook voorzorgen te treffen i.v.m. elk vermijdbaar asymptomatisch geval⁹. Gezien er in België geen vCJD-patiënten zijn, werd er geen bijkomend uitsluitingscriterium voor bloeddonatie nodig geacht. Sommige potentiële donoren worden toch bijkomend uitgesloten, omdat ze getransfundeerd werden tijdens een chirurgische ingreep in het Verenigd Koninkrijk na 1980. Ter herinnering, bloedbestanddelen, die aan de ziekenhuizen geleverd worden, zijn uitsluitend afkomstig van donaties in België (HGR, 2005b).

De mogelijke overdracht van CJD via 2 hoornvliestransplantaties heeft de Britse raadgevende comités ertoe aangezet om de definitieve uitsluiting aan te bevelen van potentiële bloeddonoren die medische ingrepen hebben ondergaan aan elk weefsel van het voorste gedeelte van het oog (NBS, 2013). Buiten de hoornvliestransplantaties wordt er geen uitsluiting van bloeddonatie vermeld in de overeenkomstige Europese richtlijnen, noch in de richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO, 2012). Het PrP^{TSE} is niet opspoorbaar in deze weefsels (ACDP, 2013); er kan echter een besmetting plaatsvinden vanuit de naburige weefsels bij het wegnemen van de greffen (cf. dura mater en tympano-ossiculaire allogreffen). In het verleden

⁹ Bijvoorbeeld door het verschijnsel van "medisch toerisme" lieten tussen 2008 en 2011 5.283 Britse patiënten zich in Belgische ziekenhuizen behandelen (OVP, 2013). Op basis van de prevalentie van asymptomatische gevallen in het Verenigd Koninkrijk wordt verwacht dat alle 5 jaar ongeveer 3 personen zich in België laten verzorgen tijdens de incubatieperiode van het PrP^{TSE}. De prevalentie van PrP^{TSE} wordt nu voorlopig geschat op 1/2.000 appendectomieën (Gill et al., 2013); een nieuwe peiling is lopende om vast te stellen of de prevalentie zich beperkt tot de bevolking die aan BSE-besmet rundvlees werd blootgesteld.

beschouwde de HGR ook personen die een scleratransplantatie hadden ondergaan als risicopersonen (HGR, 2006) en deze uitsluiting is een onderdeel van de Europese richtlijnen voor donaties van weefsels en cellen.

In sommige landen werd een groot aantal overdrachten van CJD via groeihormonen van hypofysaire oorsprong beschreven. Bovendien stierven in Australië vier vrouwen aan CJD na besmetting door injecties met hypofysaire gonadotrofinen (Brown et al., 2012) en gevallen werden ook in Sweden waargenomen (Edwards, 2001). Eén mogelijk geval werd van een man beschreven (Appleby & Brown, 2009). De gemiddelde incubatietijd wordt op 17 jaar geschat. Tot op heden werd er echter geen geval van een dergelijke overdracht in België geregistreerd (Quoilin, 2008; P. Cras, *pers. comm.*), maar voor een aan groeihormonen blootgestelde patiëntengroep werd een incubatietijd van 42 jaar vastgesteld. Voor gonadotrofinen bedraagt deze 50 jaar.

Hoewel het wettelijk verplicht is om personen permanent uit te sluiten met een familieanamnese die hierdoor het risico lopen een OSE te ontwikkelen, is de praktische manier om te weten wie risico loopt niet eenduidig vastgesteld. De HGR en de Wereldgezondheidsorganisatie beschouwen de ouders in eerste graad als risicopersonen (HGR, 2006; WHO, 2012) en zijn van oordeel dat ze definitief moeten worden uitgesloten van bloeddonatie (WHO, 2012). De familiale overdracht van erfelijke vormen verloopt op een autosomaal dominante manier, d.w.z. van elke persoon met de ziekte heeft één van de ouders de ziekte en is er een risico van 1/2 om de ziekte bij elke conceptie over te dragen, de ziektevrrije personen geven de ziekte niet door. De naaste familieleden die een risico lopen zijn daarom genetisch met elkaar verbonden en een geval van CJD bij aangetrouwde of geadopteerde familieleden wordt niet in aanmerking genomen. Hiernaast kan een donor uit een familie die een erfelijke vorm van CJD vertoont voor donatie aanvaard worden indien hij na erfelijkheidsadvisering werd ingelicht dat hij geen coderende mutatie van het PrP bezit (zie het standpunt van JPAC (2010) en richtsnoer IV.C. van de FDA/CBER, 2010). Voorts kan verwarring met sCJD vermeden worden, omdat een dergelijke potentiële donor in zijn familie twee of meerdere leden heeft die een niet-iatrogene priongerelateerde ziekte hebben ontwikkeld. Door het laatijdig optreden van de klinische symptomen heeft een jonge donor met een mutatie van het PrP en met relatief jonge ouders, zeer waarschijnlijk kennis van een erfelijke CJD bij één van zijn grootouders (tweedegraadsfamilieleden). Terwijl in het land slechts vijf kleine getroffen families bekend zijn, werden in negen jaar 128 donoren uitgesloten onder de minder dan 4 % van de bevolking op een leeftijd om bloed te geven (zie 3.2.7.). Bijgevolg is de HGR van oordeel dat een genetische screening het voordeel heeft de psychologische schade te voorkomen (Ryan et al., 2011; Tamura, 2014) bij de donoren en hun gezin die ten onrechte werden uitgesloten.

Men zou kunnen opwerpen dat de voorzorgsmaatregel niet in verhouding staat tot het opgelopen risico (bv. CSH, 2000; Wallis, 2012; Murphy, 2013; George, 2014). Aan de andere kant is de veiligheid van het bloed en bloedproducten van het uiterste belang en moet elke redelijke veiligheidsmaatregel genomen worden om ervoor te zorgen dat getransfundeerde patiënten geen onnodig risico lopen. Aangezien het risico om vCJD te ontwikkelen als onbestaande wordt beschouwd voor personen die vanaf 1997 zijn geboren, is het verstandig om er alles aan te doen om de secundaire overdracht te verhinderen, want er bestaat geen behandeling die het uitbreken van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob verhindert en alle vormen zijn zonder uitzondering dodelijk.

3.3. Conclusies

Het bijzondere aan de variante vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (vCJD) is dat het de enige menselijke prionziekte is die van een andere soort verworven wordt. Gezien de incubatieperiode van deze ziekte meerdere jaren in beslag neemt, werden de meeste maatregelen om de besmetting van een aan vCJD blootgestelde bevolking te voorkomen te laat ingevoerd. Echter, in het spoor van het einde van de overdracht van dier op mens, zijn de definitieve uitsluitingscriteria voor bloeddonatie van nut om het prion te beteugelen, zodat de

leeftijdsmuur voor mensen geboren vanaf 1997 niet doorbroken wordt. Geïnfecteerde chirurgische instrumenten, een bloedcomponent of een plasmapool kunnen meerdere patiënten besmetten, waardoor deze personen voor de rest van hun leven het risico lopen een CJD te ontwikkelen.

Door een gebrek aan grote vorderingen op het vlak van opsporings- en ontsmettingsprocessen of van een beter inzicht in het verloop van de ziekte kan de HGR geen versoepeling van de voorzorgen aanbevelen. Naar aanleiding van al deze vaststellingen is de HGR van mening dat de huidige gegevens voldoende zijn om erop te wijzen dat meer inspanningen nodig zijn om de mogelijke blootstellingen van personen aan vCJD en andere overdraagbare spongiforme encefalopathieën tot een minimum te beperken en onder controle te houden.

De HGR is daarom van oordeel dat uit voorzorg alle uitsluitingsmaatregelen voor bloeddonoren van kracht moeten blijven om de gezondheid van de mens te beschermen tot er nieuwe gegevens beschikbaar zijn. Momenteel zijn er onderzoeken aan de gang in het Verenigd Koninkrijk betreffende de prevalentie van vCJD-infecties en de iatrogene overdracht van CJD door middel van toezicht op personen "met een verhoogd risico". Andere studies richten zich op het ontwikkelen en het invoeren van een efficiënte decontaminatie van prionen evenals een doeltreffende test om asymptomatische prionen-infecties op te sporen.

Dit advies moet ten minste binnen 5 jaar worden herzien afhankelijk van de ontwikkeling van onze kennis.

Aanbevelingen

1. De HGR precificeert de te behouden uitsluitingscriteria voor bloeddonatie om de overdracht van overdraagbare spongiforme encefalopathieën te voorkomen:

Uitsluitingscriterium	Toelichting	Commentaar
Personen met een familieanamnese waardoor zij het risico lopen een overdraagbare spongiforme encefalopathie (OSE) te krijgen	<p>Uitsluiten indien twee of meerdere familieleden een niet-iatrogene priongerelateerde ziekte ontwikkelden.</p> <p>Een donor uitsluiten wiens ouders jonger zijn dan 45 jaar wanneer bij één van zijn grootouders een niet-iatrogene priongerelateerde ziekte optrad.</p> <p>Onder "familie" moet men familieleden begrijpen die genetisch met elkaar verbonden zijn en niet door huwelijk of adoptie.</p>	<p>De erfelijke vormen van CJD worden op een autosomaal dominante manier overgedragen.</p> <p>Het "risico" verbonden aan een persoon met de ziekte betreft dus één van zijn ouders evenals de helft van zijn kinderen.</p> <p>De ziektevrrije familieleden geven erfelijke CJD niet door.</p> <p>In België zijn er slechts 5 kleine families gekend.</p>
Dura mater-, hoornvlies-, sclera- of tympano-ossiculaire greffe		Allogreffen
Behandeling in het verleden met geneesmiddelen vervaardigd uit humane hypofyse	Met "geneesmiddelen" worden groeihormonen en gonadotrofinen van hypofysaire oorsprong bedoeld.	Deze behandelingen konden in het buitenland tot 1994 verkregen worden.

	"In het verleden" betekent in België "vóór 1989".	De Europese richtlijn 2004/EG/33 vermeldt niet "geneesmiddelen vervaardigd uit" in de Franstalige versie van Bijlage III.
Ingreep ter hoogte van het centraal zenuwstelsel (CZS)	<p>Het "CZS" bestaat uit de hersenen, de tussenhersenen, de hersenstam, het cerebellum en het ruggenmerg.</p> <p>Het betreft ingrepen doorheen de dura mater: craniotomie, neuro-endoscopie en ruggenmergchirurgie.</p> <p>Er is geen contra-indicatie voor laser-ingrepen.</p>	<p>Maken deel uit van de tussenhersenen: de thalamus, de hypothalamus en de epifyse. De retina en de posthypofyse zijn van de tussenhersenen afkomstig.</p> <p>Voor alle OSE zijn de intradurale invasieve ingrepen de iatrogene overdrachtsweg met het hoogste risico.</p>
Verblijf in het Verenigd Koninkrijk vanaf 6 maanden (cumulatief) tussen begin 1980 en eind 1996	Het betreft Engeland, Schotland, Wales en Noord-Ierland.	<p>Guernsey, Jersey en het eiland Man behoren niet tot het Verenigd Koninkrijk.</p> <p>Er wordt geen rekening gehouden met de veertien overzeese gebiedsdelen.</p>
Transfusie van bloedcomponenten in het Verenigd Koninkrijk na begin 1980	<p>Het betreft Engeland, Schotland, Wales en Noord-Ierland.</p> <p>De transfusie kan plaatsgevonden hebben tijdens een zware chirurgische ingreep.</p> <p>Er is geen contra-indicatie voor autologe transfusies.</p>	<p>Guernsey, Jersey en het eiland Man behoren niet tot het Verenigd Koninkrijk.</p> <p>Er wordt geen rekening gehouden met de veertien overzeese gebiedsdelen.</p>

2. De HGR is van mening dat een genetische opsporing dient aangeboden te worden aan potentiële donoren die onterecht uitgesloten werden vanwege een risico op erfelijke CJD.

Sleutelwoorden en MeSH termen¹⁰

MeSH terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
CJD (Creutzfeldt-Jakob Disease)	Creutzfeldt Jakob disease, sporadic (sCJD)	Sporadische vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD)	Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique	Klassische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK)
V CJD (Variant Creutzfeldt Jakob Disease)	Variant Creutzfeldt Jakob disease (vCJD)	Variante vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (vCJD)	Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob	Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK)
Transmissible spongiform encephalopathies	Transmissible spongiform encephalopathies (TSE)	Overdraagbare spongiforme encefalopathieën (OSE)	Encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST)	Transmissible spongiforme Enzephalopathie (TSE)
Prions	Prion	Prion	Prion	Prion
Risk analysis	Risk analysis	Risicoanalyse	Analyse de risques	Risikoanalyse
Blood donation	Blood donation	Bloedgeven	Don de sang	Blutspende
Encephalopathy, Bovine Spongiform	Mad cow disease	Gekkekoeienziekte	Maladie de la vache folle	Rinderwahn

* MeSH (Medical Subject Headings): controlled vocabulary thesaurus for indexing articles for PubMed.

4. REFERENTIES

- ACDP. Advisory Committee on Dangerous Pathogens, TSE Risk Assessment Subgroup. Position Statement on occurrence of vCJD and prevalence of infection in the UK population. ACDP: London; 2012. [accessed 2014 February 7] Available from: <http://media.dh.gov.uk/network/261/files/2012/08/ACDP-statement-vCJD-occurrence-and-prevalence-Jul-2012.pdf>.
- ACDP. Advisory Committee on Dangerous Pathogens, TSE Risk Management Subgroup. Minimise transmission risk of CJD and vCJD in healthcare settings. Annex A1 – Distribution of TSE infectivity in human tissues and body fluids. ACDP: London; 2013. [accessed 2014 August 14] Available from: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/209759/Annex_A1_-_Distribution_of_TSE_infectivity.pdf.
- Andréoletti O, Litaise C, Simmons H, et al. Highly Efficient Prion Transmission by Blood Transfusion. PLoS Pathog 2012;8:e1002782.
- Andrews NJ. Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease diagnoses and deaths in the UK, January 1994 – December 2011. Report of the National surveillance of CJD in the United Kingdom, Edinburgh (UK); 2012. [accessed 2013 January 28] Available from: <http://www.cjd.ed.ac.uk/documents/cjdq72.pdf>.
- Appleby BS, Brown P. Possible iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease in an adult male 50 years after treatment with human chorionic gonadotrophin [abstract]. Poster “Prion2009” Conference. Porto Carras, Chalkidiki (Greece), 23 – 25 September, 2009. [accessed 2014 October 27] Available from: http://www.neuroprion.org/resources/pdf_docs/conferences/prion2009/prion2009_bookofabstracts.pdf.
- Appleby BS, Lu M, Bizzi A, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease from commercial cadaveric human growth hormone. Emerg Infect Dis 2013;19:682-3.
- Barron RM. Prion disease zoonosis: Assessing risk associated with new and emerging prion agents. CAB Reviews 2014;9:1-10.
- Bennett P, Daraktchiev M. Blood Borne Transmission of vCJD. Re-examination of Scenarios. London: UK Department of Health; 2011. [accessed 2014 April 8] Available from: www.dh.gov.uk/ab/ACDP/TSEguidance/DH_125868.
- Béringue V, Herzog L, Jaumain E, et al. Facilitated cross-species transmission of prions in extraneural tissue. Science 2012;335:472-5.

¹⁰ De Raad wenst te verduidelijken dat de MeSH-termen en sleutelwoorden gebruikt worden als verwijzing en snelle definitie van de scope van het advies. Voor nadere inlichtingen inzake de methodologie kunt u het hoofdstuk “Methodologie” raadplegen.

- Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, et al. Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1977;1:478-9.
- Bishop MT, Ritchie DL, Will RG, et al. No major change in variant Creutzfeldt-Jakob disease agent strain after secondary transmission via blood transfusion. *PLoS ONE* 2008;3:e2878.
- Bishop MT, Diack AB, Ritchie DL, et al. Prion infectivity in the spleen of a PRNP heterozygous individual with subclinical variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2013;136:1139-45.
- Borkent-Raven BA, Janssen MP, van der Poel CL, et al. Survival after transfusion in the Netherlands. *Vox Sang* 2011;100:196-203.
- Brady SM, McMann MA, Mazzoli RA, et al. The diagnosis and management of orbital blowout fractures: update 2001. *Am J Emerg Med* 2001;19:147-54.
- Brown P, Brandel J-P, Sato T, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease, Final Assessment. *Emerg Infect Dis* 2012;18: 901-7.
- Chapman J, Ben-Israel J, Goldhammer Y, et al. The risk of developing Creutzfeldt-Jakob disease in subjects with the PRNP gene codon 200 point mutation. *Neurology* 1994;44:1683-6.
- Chohan G, Llewelyn C, Mackenzie J, et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in a transfusion recipient: coincidence or cause? *Transfusion* 2010;50:1003-6.
- Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, et al. (2008). A clinical study of kuru patients with long incubation periods at the end of the epidemic in Papua New Guinea. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008;363:3725-39.
- Collins SJ, Lawson VA, Masters CL. Transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet* 2004;363:51-61.
- Cousens SN, Zeidler M, Esmonde TF, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: analysis of epidemiological surveillance data for 1970-96. *BMJ* 1997;315:389-95.
- Davidson LRR, Llewelyn CA, Mackenzie JM, et al. Variant CJD and blood transfusion: are there additional cases? *Vox Sang* 2014;107:220-5.
- de Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernández I, Rábano A, et al. Nosocomial transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: results from a risk-based assessment of surgical interventions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:204-12.
- Diack AB, Head MW, McCutcheon S, et al. Variant CJD: 18 years of research and surveillance. *Prion* 2014;8(3):29237.
- Dietz K, Raddatz G, Wallis J, et al. Blood transfusion and spread of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerg Infect Dis* 2007;13:89-96.
- Dodd RY. Prions and precautions: be careful for what you ask. *Transfusion* 2010;50:956-8.
- Dorsey K, Zou S, Schonberger LB, et al. Lack of evidence of transfusion transmission of Creutzfeldt-Jakob disease in a US surveillance study. *Transfusion* 2009;49:977-84.
- Douet JY, Zafar S, Perret-Liaudet A, et al. Detection of infectivity in blood of persons with variant and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerg Infect Dis* 2014;20:114-7.
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Review of guidelines for prevention of Creutzfeldt-Jakob disease transmission in medical settings in EU Member States and Norway. Stockholm: ECDC; 2011.
- Editorial Team. Fourth case of transfusion-associated variant-CJD. *Euro Surveill* 2007;12:3117.
- Edwards RG. The bumpy road to *in vitro* fertilization. *Nature Med* 2001;7:1091-4.
- Elam G, Oakley K, Connor N, et al. Impact of being placed at risk of Creutzfeldt-Jakob disease: A qualitative study of blood donors to variant CJD cases and patients potentially surgically exposed to CJD. *Neuroepidemiology* 2011;36:274-81.
- EMA. European Medicines Agency. CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products. London: EMA; 2011. [accessed 2014 May 15]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Position_statement/2011/06/WC500108071.pdf.
- FAGG. Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten. Overzicht van de activiteiten van de bloedinstellingen in België. Brussel: FAGG; 2012. [accessed 2014 September 26] Available from: http://www.fagg-afmps.be/nl/binaries/Bloed%202004%20-%202011_tcm290-73802.pdf.
- FDA/CBER. US Food and Drug Administration/Center for Biologics Evaluation and Research. Draft Guidance for Industry: Amendment to "Guidance for Industry: Revised

Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease by Blood and Blood Products”; 2010 [accessed 2014 May 15]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/UCM307137.pdf>.

- Garske T, Ghani AC. Uncertainty in the tail of the variant Creutzfeldt-Jakob disease epidemic in the UK. *PLoS One* 2010;5:e15626.
- George K. Urgent revision required of NICE guidance relating to prevention of spread of vCJD through neurosurgical instruments. *Br J Neurosurg* 2014;28:295.
- Gill ON, Spencer Y, Richard-Loendt A, et al. Prevalent abnormal prion protein in human appendixes after bovine spongiform encephalopathy epizootic: large scale survey. *BMJ* 2013;347:f5675.
- Gillies M, Chohan G, Llewelyn CA, et al. A retrospective case note review of deceased recipients of vCJD-implicated blood transfusions. *Vox Sang* 2009;97:211-8.
- Gregori L, Yang H, Anderson S. Estimation of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity titers in human blood. *Transfusion* 2011;51:2596-602.
- Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, et al. The risk of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease through medical and surgical procedures. *Neuropathology* 2009;29:625-31.
- HGR. Hoge Gezondheidsraad. Het risico van overdracht van bovine spongiforme encefalopathie bij de mens door bloedtransfusie. Advies nr. 4818. Brussel: HGR; 2000.
- HGR. Hoge Gezondheidsraad. Het risico van overdracht van bovine spongiforme encefalopathie bij de mens door bloedtransfusie. Advies nr. 7662. Brussel: HGR; 2002.
- HGR. Hoge Gezondheidsraad. Het risico van vCJD-overdracht bij bloedtransfusie. Advies nr. 8084-4. Brussel: HGR; 2005.
- HGR. Hoge Gezondheidsraad. Het risico van vCJD-overdracht door transfusie van plasmaderivaten. Advies nr. 8084-5. Brussel: HGR; 2005b.
- HGR. Hoge Gezondheidsraad. Aanbevelingen ter voorkoming van de overdracht van overdraagbare spongiforme encefalopathieën (ziekte van Creutzfeldt-Jakob) in verzorgingsinstellingen. Advies nr. 7276-2. Brussel: HGR; 2006.
- HGR. Hoge Gezondheidsraad. Te verstrekken informatie in geval van risico van overdracht van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob. Advies nr. 8151. Brussel: HGR; 2007.
- HGR. Hoge Gezondheidsraad. Verlenging van de toegestane leeftijd voor bloeddonaties door regelmatige bloedgevers. Advies nr. 8615. Brussel: HGR; 2009.
- Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, et al. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 2004;203:733-9.
- Huang Y, Gregori L, Anderson SA, et al. Development of dose-response models of Creutzfeldt-Jakob disease infection in nonhuman primates for assessing the risk of transfusion-transmitted variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Virol* 2014;88:13732-6.
- INVS. Institut de veille sanitaire. Maladie de Creutzfeldt-Jakob. Nombre de cas décédés certains ou probables en France. Données mises à jour au 30 mai 2014. Saint-Maurice (France): INVS; 2014. [accessed 2014 June 12]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Maladie-de-Creutzfeldt-Jakob/Donnees-epidemiologiques/Maladie-de-Creutzfeldt-Jakob.-Nombre-de-cas-decedes-certains-ou-probables-en-France.-Donnees-mises-a-jour-au-30-mai-2014>.
- Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):175-80.
- JPAC. Joint UKBTS/NIBSC Professional Advisory Committee. Position Statement on Creutzfeldt-Jakob Disease. London: JPAC; 2010. [accessed 2014 June 12]. Available from: <http://www.transfusionguidelines.org.uk/document-library/latest-page-updates>.
- Kleinman S, Marshall D, AuBuchon J, et al. Survival after transfusion as assessed in a large multistate US cohort. *Transfusion* 2004;44:386-90.
- Klug GM, Boyd A, Lewis V, et al. Surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease in Australia: 2009 update. *Commun Dis Intell Q Rep* 2009;33:188-91.
- Lacroux C, Bougard D, Litaise C, et al. Impact of Leucocyte Depletion and Prion Reduction Filters on TSE Blood Borne Transmission. *PLoS ONE* 2012;7:e42019.
- Laurencin CT, El-Amin SF. Xenotransplantation in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg* 2008;16:4-8.

- Legname G, Baskakov IV, Nguyen HO, et al. Synthetic mammalian prions. *Science* 2004;305:673-6.
- Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363:417-21.
- Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Human Reprod Update* 2004;10:453-67.
- Markham D. Prion protein in tonsil and appendix tissue. *Lancet* 2000;356:505-6.
- McCutcheon S, Alejo Blanco AR, Houston EF, et al. All Clinically-Relevant Blood Components Transmit Prion Disease following a Single Blood Transfusion: A Sheep Model of vCJD. *PLoS ONE* 2011;6:e23169.
- Mead S. Prion disease genetics. *Eur J Hum Genet* 2006;14:273-81.
- Murphy ELE, Connor JJD, McEvoy PP, et al. Estimating blood donor loss due to the variant CJD travel deferral. *Transfusion* 2004;44:645-50.
- Murphy WG. Lessons from the response to the threat of transfusion-transmitted vCJD in Ireland. *Transfus Clin Biol* 2013;20:416-21.
- Murray K, Peters J, Stellitano L, et al. Is there evidence of vertical transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:729-31.
- NBS. National Blood Service. Prion-associated diseases including sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and variant CJD (vCJD). In: *Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom, 8th Edition*. London: The Stationary Office; 2013. [accessed 2014 August 6]. Available from: <http://www.transfusionsguidelines.org.uk/red-book/chapter-3-care-and-selection-of-whole-blood-and-component-donors-including-donors-of-pre-deposit-autologous-blood/3-13-prion-associated-diseases-including-sporadic-creutzfeldt-jakob-disease-cjd-and-variant-cjd-vcjd>.
- NCJDRSU. The National CJD Research & Surveillance Unit. UK CJD monthly statistics. Edinburgh (UK): NCJDRSU; 2014. [accessed 2014 August 6]. Available from: <http://www.cjd.ed.ac.uk/documents/figs.pdf>.
- NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. Patient safety and reduction of risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) via interventional procedures. IPG 196. London: NICE; 2006.
- O'Dowd A. MPs call for risk assessment review of safety of UK blood supply. *BMJ* 2014;349:g4772.
- OVP. Observatorium voor Patiëntenmobiliteit. Jaarverslag 2013. Brussel: OVP; 2013. [accessed 2014 September 26]. Available from: <http://www.riziv.fgov.be/information/nl/studies/study73/pdf/rapport%202013%20NL.pdf>.
- Peden AH, Head MW, Diane LR, et al. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004;364:527-9.
- Peden A, McCardle L, Head MW, et al. Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16:296-304.
- Perderson NS, Smith E. Prion diseases: Epidemiology in man. *APMIS* 2002;110:14-22.
- Pillonel J, Brandel J-P, Léon L, et al. Preclinical sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in French blood donors: an epidemiologic model-based study. *Transfusion* 2012;52:1290-5.
- Ponte ML. Insights into the Management of Emerging Infections: Regulating Variant Creutzfeldt-Jakob Disease Transfusion Risk in the UK and the US. *PLoS Med* 2006;3:e342.
- Puopolo M, Ladogana A, Vetrugno V, et al. Transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion: risk factor or possible biases. *Transfusion* 2011;51:1556-66.
- Quoilin S. Surveillance van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob in België – 2007. IPH/EPI Reports N° 208-023. Brussel: Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid; 2008. [accessed 2014 September 26] Available from: <https://www.wiv-isp.be/epidemiologie/epinl/cjdnl/rap07nl.pdf>.
- Ricketts MN, Cashman NR, Stratton EE, et al. Is Creutzfeldt-Jakob disease transmitted in blood? *Emerg Infect Dis* 1997;3:155-63.
- Riggs JE, Moudgil SS, Hobbs GR. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusions: a meta-analysis of case-control studies. *Mil Med* 2001;166:1057-8.
- Rubenstein R, Chang B. Re-assessment of PrP(Sc) distribution in sporadic and variant CJD. *PLoS One* 2013;8:e66352.

- Ryan R, Hill S, Lowe D, et al. Notification and support for people exposed to the risk of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) (or other prion diseases) through medical treatment (iatrogenically). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;16:CD007578.
- SANCO. Europese Commissie – DG Health and Consumers. Meeting of the Competent Authorities on Blood and Blood Components 17 and 18 April 2013. Summary Report Ref. Ares(2013)2586372 - 08/07/2013. Bruxelles: SANCO; 2013. [accessed 2014 April 8] Available from:http://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/docs/blood_mi_20130417_en.pdf.
- Seitz R, von Auer F, Blümel J, et al. Impact of vCJD on blood supply. *Biologicals* 2007;35:79-97.
- Spurgeon B. French doctors are tried for treating children with infected growth hormone. *BMJ* 2008;336:348-9.
- Shilnikova NS, Krewski D & Tyshenko MG. Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease risk management in Belgium. *IntJ Risk Ass Manag* 2010;14:179-91.
- Tamura C. Psychosocial issues of at-risk individuals of genetic prion disease. *Prion* 2014;8(Suppl 1):127-8.
- Tange RA, Troost D, Limburg M. Progressive fatal dementia (Creutzfeldt-Jakob disease) in a patient who received homograft tissue for tympanic membrane closure. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 1990;247:199-201.
- Thomas JG, Chenoweth CE, Sullivan SE. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease via surgical instruments. *J Clin Neurosci* 2013;20:1207-12.
- Tyshenko MG, ElSaadany S, Oraby T, et al. Expert judgement and re-elicitation for prion disease risk uncertainties. *Int J Risk Assessment and Management* 2012;16:48-77.
- Van Everbroeck B, Michotte A, Sciot R, et al. Increased incidence of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the age groups between 70 and 90 years in Belgium. *Eur J Epidemiol* 2006;21:443-47.
- Wadsworth JD, Asante EA, Desbruslais M, et al. Human prion protein with valine 129 prevents expression of variant CJD phenotype. *Science* 2004;306:1793-6.
- Wallis JP. vCJD and blood transfusion. *Br J Haematol* 2009;145:665-78.
- WHO. World Health Organization. Prion Diseases. In: Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation. Geneva: WHO; 2012.
- Wilson K, Hébert PC, Laupacis A, et al. A policy analysis of major decisions relating to Creutzfeldt-Jakob disease and the blood supply. *CMAJ* 2001;165:59-65.
- Wroe SJ, Pal S, Siddique D, et al. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet* 2006;368:2061-7.
- Zaman SM, Hill FG, Palmer B, et al. The risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease among UK patients with bleeding disorders, known to have received potentially contaminated plasma products. *Haemophilia*. 2011;17:931-7.
- Zou S, Fang CT, Schonberger LB. Transfusion Transmission of Human Prion Diseases. *Transfus Med Reviews* 2008;22:58-69.
- Zou W-Q, Puoti G, Xiao X, et al. Variably Protease-Sensitive Prionopathy: A New Sporadic Disease of the Prion Protein. *Ann Neurol* 2010;68:162-72.

5. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de deskundigen van de HGR benoemd per KB, de leden van het Bureau en het College, en de algemene belangenverklaringen van de experten zijn beschikbaar op onze website www.hgr-css.be (link: samenstelling en werking - link: Belangenconflicten).

BENOIT Yves	pediatrische hemato-oncologie	UGent
BORRY Pascal	humane genetica; bioethiek	UZLeuven
BRUSSELMANS Koen	bloed en bloedderivaten; moleculaire biologie en celbiologie	WIV
CRAS Patrick	neuropathologie; prionologie	UA; UZA
DENEYS Véronique	immuno-hematologie; transfusie	UCL Mont-Godinne
DE PAEP Rudi	intensieve zorgen	UZA
GERARD Christiane	immuno-hematologie; transfusie	CHU Sart-Tilman; ULg
HEINEN Ernst	humane weefselleer; prionologie	ULg
LAMBERMONT Micheline	transfusie	Service du Sang, Croix Rouge de Belgique; ULB
LARBUISSON Robert	anesthesiologie; reanimatie	CHU Sart-Tilman; ULg
LATINNE Dominique	hematologische biologie	UCL
LOIX Sébastien	anesthesiologie; intensieve zorgen	Hôpital Jolimont La Louvrière
MUYLLE Ludo	bloed, weefsels en cellen	UA; UZA; FAGG
PEERLINCK Kathelijne	stollings- en bloedvatenziekten	KUL
SELLESLAG Dominik	interne geneeskunde; hematologie	AZBrugge
STOCKMAN Willem	intensieve zorgen	AZ Delta, Roeselare
SZABO Bertrand	transfusie	Clinique Reine Astrid Malmédy
THOMAS Isabelle	virologie	WIV
VAN DER LINDEN Philippe	anesthesiologie	CHU Brugmann
ZACHEE Pierre	hematologie	ZNA

De werkgroep werd voorgezeten door Mevrouw Véronique DENEYS en het wetenschappelijk secretariaat werd waargenomen door Roland HÜBNER.