

Infectieziekten in de bloedtransfusieketen: risico's, kosten, baten en modellen

Infectious diseases in the blood transfusion chain: risks, costs, benefits and models

M.P. Janssen

Samenvatting

De Nederlandse bloedvoorziening behoort, onder meer door een reeks van verschillende veiligheidsmaatregelen, tot de veiligere binnen Europa. Voor het bepalen van de kosteneffectiviteit van deze veiligheidsmaatregelen zijn gegevens over de hele bloedtransfusieketen nodig. In de afgelopen jaren is hier uitgebreid onderzoek naar gedaan waardoor er op dit moment goede schattingen voor beschikbaar zijn. De gegevens over de bloedtransfusieketen maken het niet alleen mogelijk om kosten en effecten van bestaande veiligheidsmaatregelen te evalueren, maar ook om betere modellen te maken voor opkomende infecties die de veiligheid van de transfusieketen kunnen bedreigen. Dergelijke modellen dragen bij aan een transparantere en beter onderbouwde besluitvorming rondom de veiligheid van bloedtransfusie.

(Tijdschr Infect 2012;7:13-19)

Summary

Blood transfusion in the Netherlands is, partly due to a range of different safety measures, one of the safer blood services within Europe. To determine the cost effectiveness of these safety measures, data are needed from all parts of the transfusion chain. In recent years, research on this topic has been performed which now enables good estimates to be made. Data on the blood transfusion chain, do not only allow an evaluation of costs and effects of existing safety measures, but also allow development of better models for emerging infections that threaten the safety of the transfusion chain. Such models contribute to more transparent and better informed decisions concerning blood transfusion safety.

Auteur: dhr. dr. ir. M.P. Janssen, onderzoeker MTA, Transfusion Technology assessment (TTA), Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, UMC Utrecht.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. ir. M.P. Janssen, onderzoeker MTA, UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Transfusion Technology Assessment groep, postbus 85500, 3508 GA Utrecht, tel.: 088 755 32 46, e-mailadres: m.p.janssen@umcutrecht.nl.

Belangenconflict: De TTA groep is een samenwerkingsverband tussen Stichting Sanquin Bloedvoorziening en het UMC Utrecht.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: bloedtransfusie veiligheid, bloedtransfusieketen, kosteneffectiviteit, modelleren, opkomende infecties.

Keywords: blood transfusion chain, blood transfusion safety, cost effectiveness, emerging infections, modeling.

Ontvangen 14 juni 2011, geaccepteerd 12 september 2011.

Inleiding

Bij de bloedtransfusiediensten is er sinds jaar en dag bijzondere aandacht voor infectieziekten. Dit is voornamelijk het gevolg van een tweetal infectieziekten die in het verleden bloedtransfusie in diskrediet hebben gebracht: hiv en hepatitis C. Ook andere infectieziekten zijn vaak makkelijk overdraagbaar door bloedtransfusie. Het gevolg hiervan is dat mogelijke overdracht van nieuwe infectieziekten voortdurend in de belangstelling van de bloedtransfusieorganisaties staat. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de infectieziekten waarop bloeddonoren op dit moment in Nederland worden getest, welke aspecten bij het bepalen van de risico's van infectieoverdracht een rol spelen, en wat er op dit moment binnen het Julius Centrum van het Universitair Medisch Centrum Utrecht aan onderzoek wordt gedaan op het gebied van het modelleren van (opkomende) infectieziekten in de bloedtransfusieketen.

Bloeddonaties en de bloedtransfusieketen

Onder de bloedtransfusieketen wordt de verbinding tussen de donor en de ontvanger van bloedtransfusieproducten verstaan. De meeste bloeddonoren geven volbloed donaties waarbij per donatie ongeveer 500ml bloed wordt afgetapt. Een volbloed donatie wordt vervolgens opgesplitst in drie componenten: rode bloedcellen (erythrocyten), bloedplaatjes (trombocyten) en bloedplasma. De drie bloedproducten worden al naar gelang de behoefte van de patiënt afzonderlijk toegediend. Een deel van het bloedplasma wordt tot geneesmiddel verwerkt (bijvoorbeeld stollingsfactoren). Omdat de vraag naar plasma groot is, wordt er in sommige gevallen ook uitsluitend plasma gedoneerd. Daarbij wordt machinaal het bloedplasma uit het donorbloed onttrokken en worden rode cellen en bloedplaatjes direct naar de donor teruggeleid. Het voordeel hiervan is dat een donor veel vaker bloed kan geven. Omdat de aanmaak van rode bloedcellen veel trager verloopt, is het aantal toegestane volbloeddonaties per jaar beperkt. Mannen mogen maximaal vijf keer per jaar bloed geven en vrouwen maximaal drie keer per jaar.¹

Bloedoverdraagbare infectieziekten en de bescherming daar tegen

Alle bloedoverdraagbare infectieziekten vormen in

principe een risico voor de ontvanger van bloedproducten. Vandaar dat de bloedbank bijzonder alert is op de mogelijke overdracht van infectieziekten door bloedtransfusie, en de risico's op overdracht van donor naar ontvanger probeert te minimaliseren. Hiervoor is een gelaagd systeem van veiligheidsmaatregelen ingevoerd. Het systeem bestaat uit een aantal stappen: het begint met de werving van donorpopulaties met een laag risico (bijvoorbeeld onbetaalde donors), vervolgens vindt selectie plaats met een vragenlijst en een interview waarmee donoren met een verhoogd risicoprofiel, bijvoorbeeld een bezoek aan een hoogrisicogebied, tijdelijk of permanent worden uitgesloten. Vervolgens worden alle bloeddonaties getest op een aantal bekende (endemische) infecties: hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV), hiv, syfilis en 'human T-cell lymphotropic virus' (HTLV). Tot slot worden de bloedproducten zodanig bewerkt dat, indien er toch pathogenen in het bloed aanwezig mochten zijn, de kans op overdracht van ziekte wordt geminimaliseerd. Een voorbeeld hiervan is leukocytendepletie, een maatregel die in Nederland in 2001 is ingevoerd.² Daarnaast wordt tegenwoordig in een aantal landen ook gebruik gemaakt van pathogeeninactivatie technieken, die op dit moment voor trombocyten en plasma beschikbaar zijn.³ Pathogeeninactivatie is een (foto)chemische behandeling van bloedproducten waarmee zowel virussen als bacteriën onschadelijk worden gemaakt. Voor plasmamedicijnen wordt een breed scala aan bewerkingen ingezet (bijvoorbeeld nanofiltratie, pasteurisatie of een behandeling met oplosmiddelen), waarmee virussen uit het plasma worden verwijderd of geïnactiveerd.

Dat bij de bereiding van plasma voor plasmamedicijnen meerdere virus-reducerende stappen zijn ingebouwd, is enerzijds het gevolg van het feit dat deze stappen in sommige gevallen inherent zijn aan de wijze van extractie van de gewenste bestanddelen, maar ook omdat er aan dit bereidingsproces vele malen hogere eisen worden gesteld. Dit is nodig omdat deze producten soms moeten worden bereid uit 'plasmapools' gevormd uit donaties van mogelijk vele duizenden bloeddonoren. Plasma dat wordt gebruikt als basis voor plasmamedicijnen moet daarom voldoen aan de stringente eisen van de 'European Medicines Agency' (EMA).^{4,5}

Tabel 1. Prevalentie onder nieuwe donoren en incidentie onder reguliere donoren in 2008 naar land en type infectieziekte.⁷

Land	Hiv-1/2		HBV*		HCV**	
	prevalentie per 100.000 geteste nieuwe donoren (percentage)	incidentie per 100.000 reguliere donorjaren (percentage)	prevalentie per 100.000 geteste nieuwe donoren (percentage)	incidentie per 100.000 reguliere donorjaren (percentage)	prevalentie per 100.000 geteste nieuwe donoren (percentage)	incidentie per 100.000 reguliere donorjaren (percentage)
België	7,7 (57%)	0,40 (40%)	77 (38%)	1,2 (36%)	42 (32%)	2,0 (50%)
Bulgarije	-	-	6.149 (96%)	57 (88%)	518 (88%)	7,8 (70%)
Cyprus	22 (80%)	0,0 (0%)	441 (84%)	18 (80%)	221 (76%)	11 (79%)
Denemarken	7,7 (61%)	0,44 (44%)	38 (23%)	0,0 (0%)	12 (12%)	0,0 (0%)
Duitsland	6,8 (42%)	2,6 (68%)	137 (57%)	1,4 (44%)	72 (56%)	2,2 (58%)
Estland	33 (84%)	8,1 (92%)	163 (61%)	16 (76%)	705 (96%)	24 (87%)
Finland	4,4 (30%)	0,71 (52%)	13 (3%)	1,4 (40%)	62 (48%)	2,1 (54%)
Georgië	747 (100%)	-	31.919 (100%)	-	57.895 (100%)	-
Griekenland	35 (88%)	5,8 (88%)	1.388 (92%)	86 (92%)	398 (84%)	26 (95%)
Groot-Brittannië	6,0 (34%)	0,96 (60%)	35 (15%)	0,07 (20%)	30 (24%)	0,52 (37%)
Hongarije	11 (69%)	1,3 (64%)	339 (80%)	88 (96%)	315 (80%)	25 (91%)
Ierland	6,9 (46%)	0,0 (0%)	27 (11%)	2,4 (56%)	21 (20%)	0,0 (0%)
IJsland	0,0 (0%)	0,0 (0%)	59 (34%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
Italië	19 (76%)	3,6 (80%)	288 (73%)	7,6 (64%)	138 (72%)	1,9 (45%)
Kroatië	6,9 (50%)	4,7 (84%)	187 (69%)	13 (72%)	55 (40%)	3,5 (62%)
Letland	58 (96%)	23 (96%)	-	-	-	-
Litouwen	41 (92%)	-	306 (76%)	-	567 (92%)	-
Luxemburg	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
Macedonië***	-	75 (100%)	-	1,003 (100%)	-	225 (100%)
Malta	0,0 (0%)	0,0 (0%)	170 (65%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)	0,0 (0%)
Montenegro	17 (73%)	0,0 (0%)	521 (88%)	32 (84%)	-	-
Nederland	7,0 (53%)	0,27 (32%)	56 (30%)	1,1 (32%)	14 (16%)	0,0 (0%)
Noorwegen	0,0 (0%)	0,0 (0%)	36 (19%)	1,1 (28%)	93 (64%)	1,1 (41%)
Oostenrijk	1,9 (23%)	2,8 (76%)	115 (50%)	1,7 (52%)	64 (52%)	8,4 (75%)
Slovenië	0,0 (0%)	0,0 (0%)	94 (42%)	0,0 (0%)	38 (28%)	0,0 (0%)
Slowakije	6,0 (38%)	2,7 (72%)	102 (46%)	12 (68%)	60 (44%)	12 (83%)
Tsjecho-Slowakije	2,0 (26%)	0,32 (36%)	54 (26%)	1,6 (48%)	127 (68%)	4,1 (66%)
Zweden	0,0 (0%)	0,81 (56%)	25 (7%)	0,41 (24%)	43 (36%)	0,0 (0%)
Zwitserland	9,8 (65%)	0,45 (48%)	127 (53%)	3,6 (60%)	78 (60%)	0,0 (0%)

*HBV=hepatitis B-virus, **HCV=hepatitis C-virus, *** Macedonië=prevalentie is opzettelijk weggelaten.

Risico's van bekende infectieziekten

Ondanks het feit dat bloed getest wordt op een aantal infecties, is het niet mogelijk om overdracht van infecties volledig uit te sluiten. Geen enkele test is in staat om 100% van de infecties op te sporen. Er blijft namelijk altijd een kans bestaan dat een recent geïnficeerde donor een donatie doet waarbij de concentratie van virusdeeltjes lager is dan de detectiegrens van de test. Omdat voor de meeste bekende infecties zowel de snelheid van virusreplicatie als de detectiegrens bekend zijn, is het mogelijk om de duur van de periode waarbinnen een donor nog niet gedetecteerd wordt door de screeningstest (de zogenoemde 'window'-periode uit te rekenen. De kans op een niet-gedetecteerde geïnficeerde donatie is (bij benadering) gelijk aan het product van incidentie en van de 'window'-periode.^{4,6}

Binnen Europa worden incidentie en prevalentie van de hierboven (zie *Tabel 1*, pagina 15) genoemde bekende infectieziekten onder donoren ieder jaar systematisch verzameld, gerapporteerd en geanalyseerd.^{7,8} Voor nieuwe donoren, dat wil zeggen donoren die nog nooit bloed hebben gegeven, wordt in principe alleen de prevalentie berekend. Als nieuwe donoren positief worden getest mogen zij geen bloeddonor worden. Ook reguliere donoren met een positieve testuitslag worden uitgesloten van donorschap. Omdat van deze donoren de donatiehistorie bekend is, kan op basis van het aantal positieve testuitslagen de incidentie onder reguliere donoren worden berekend.⁴

In *Tabel 1* is de prevalentie onder nieuwe donoren en de incidentie onder reguliere donoren gegeven voor een aantal Europese landen.⁷ In deze tabel is naast de geschatte prevalentie/incidentie ook de bijbehorende percentielwaarde gegeven. De percentielwaarde geeft per schatting de relatieve positie weer (rangorde, uitgedrukt in procenten) ten opzichte van alle andere landen.

Uit *Tabel 1* blijkt dat de prevalentie en incidentie van Nederlandse donoren, met uitzondering van hiv, tot de lagere in Europa behoren.

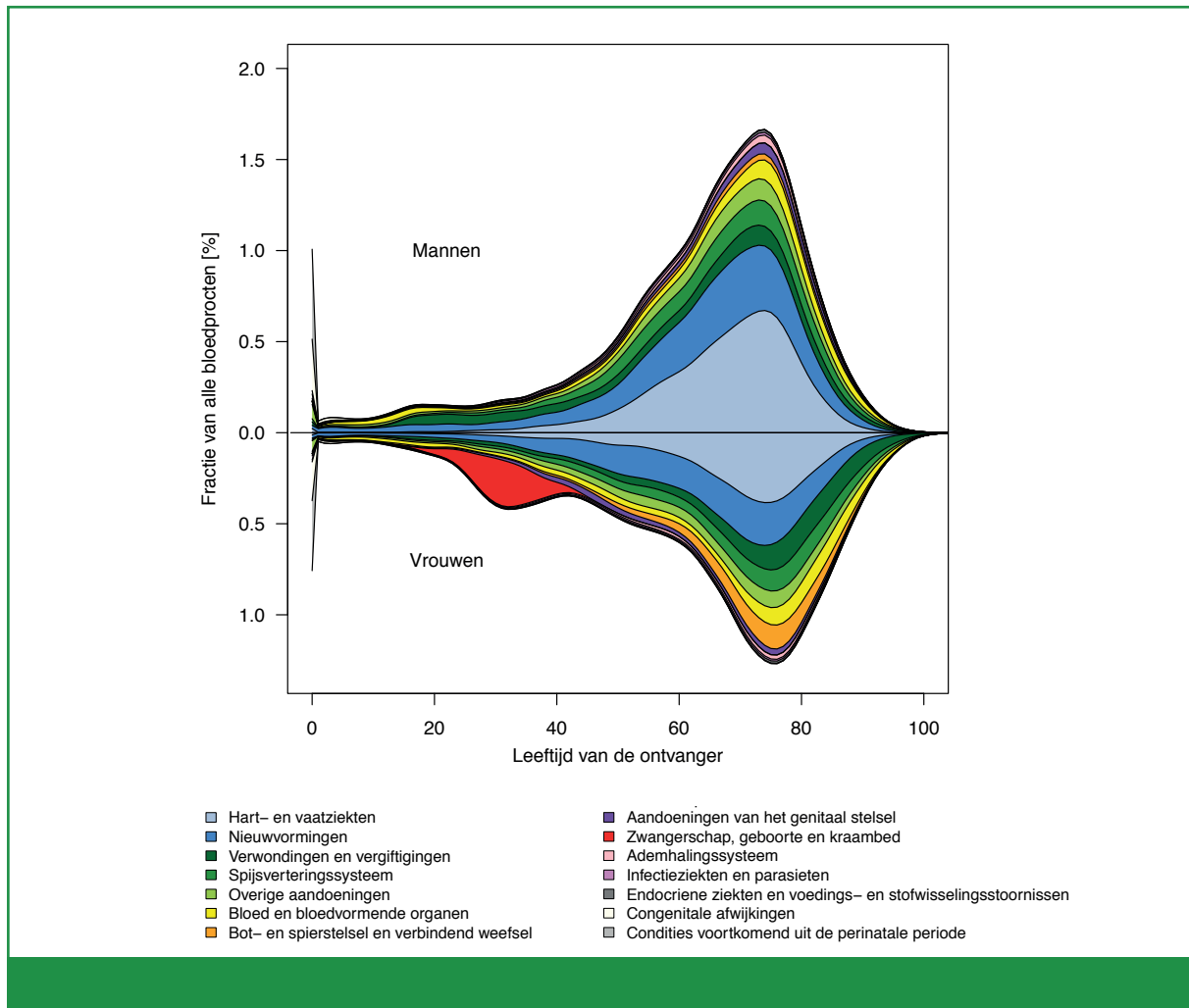
Kans op en gevolgen van infectieoverdracht

De kans op overdracht van een infectieziekte zegt nog niets over de gevolgen van deze overdracht. Om het

risico van infectieoverdracht te kunnen beoordelen, is naast de kans op infectieoverdracht ook de schade die hierdoor ontstaat van belang. Schade in de zin van additioneel gezondheidsverlies (of het overlijden) van de ontvangers van bloedtransfusie(s), maar ook de financiële gevolgen, bijvoorbeeld de kosten van additionele behandeling en/of arbeidsverzuim. Omdat de overdracht van infectieziekten zelden voorkomt en de gevolgen zich veelal pas op langere termijn manifesteren, is het niet mogelijk om de gevolgen van een dergelijke overdracht empirisch vast te stellen. Vandaar dat ziektemodellen worden gebruikt die zijn gebaseerd op gegevens over het algemene ziekteverloop, dus niet specifiek voor transfusieontvangers.

Een belangrijk verschil tussen de algemene bevolking en de specifieke populatie van transfusieontvangers is de overleving. Uit 'lookback'-studies, waarbij eerdere transfusieontvangers van een nieuw geïnficeerde donor worden geïnformeerd over het risico op een mogelijk ongedetecteerde eerdere besmetting, is gebleken dat relatief veel transfusieontvangers blijken te zijn overleden op het moment dat een donor opnieuw bloed geeft. Om meer inzicht te krijgen in (onder andere) de overleving van transfusieontvangers, is er tussen 2006-2010 door de Transfusion Technology Assessment-groep van het Julius Centrum (een samenwerkingsverband tussen de Stichting Sanquin Bloedvoorziening en het Universitair Medisch Centrum Utrecht), naar het profiel van de bloedtransfusie ontvanger (de 'PROTON'-studie).⁹ Binnen dit onderzoek is gekeken naar verschillende kenmerken van de transfusieontvanger, zoals het soort toegediende transfusies, leeftijd, geslacht, opnameduur, ontslagdiagnose en overleving.¹⁰ Hieruit blijkt dat vooral kort na het ontvangen van een transfusie de kans op overlijden groot is. Dit is niet het gevolg van de transfusies zelf, maar van het feit dat patiënten met een hoge sterftkans ook meer kans hebben op het krijgen van een groot aantal bloedtransfusies.

De overleving van de gemiddelde ontvanger van bloedtransfusies blijkt beduidend lager te zijn dan die van de gemiddelde bevolking. Dit komt onder meer doordat de gemiddelde leeftijd van de transfusieontvanger relatief hoog is (62 jaar).⁹ In *Figuur 1* op pagina 17, is de verdeling van getransfundeerde bloedproducten weergegeven naar leeftijd, geslacht en ontslagdiagnose van de patiënt.



Figuur 1. Verdeling van getransfundeerde bloedproducten naar leeftijd, geslacht en ontslagdiagnose van de ontvangende patiënt.

Kosteneffectiviteit van bloedscreening en veiligheid van bloedtransfusie

Met behulp van de verzamelde gegevens over transfusie-ontvangers kunnen de effecten van ziekteoverdracht op de populatie van bloedontvangers worden gekwantificeerd. De gegevens over de verdeling van transfusies naar leeftijd en ontslagdiagnose maken het mogelijk om de overleving voor verschillende subgroepen te berekenen en hierop bestaande ziektemodellen toe te passen. Leeftijd is bijvoorbeeld relevant voor het berekenen van de kans op het ontwikkelen van een chronische infectie. Deze is vaak leeftijdsafhankelijk en kan op lange termijn hoge kosten met zich meebrengen, bijvoorbeeld als een patiënt levercirrose ontwikkelt.

Uit diverse studies is gebleken dat de kosteneffectiviteitsratio van bloedveiligheidsmaatregelen hoog is,

wat impliceert dat men bereid is om hoge kosten te maken voor de veiligheid van bloedproducten. Zo is de schatting dat door de invoering van de triplex nucleic acid test (NAT)- een gecombineerde screeningstest voor hiv, HBV en HCV - 3 tot 4 transmissies per jaar voorkomen worden (van voornamelijk hepatitis B-virus), tegen ongeveer €9 miljoen aan kosten voor het testen van alle bloeddonaties.⁹ De kosteneffectiviteitsratio van deze test ligt daarmee rond de €5 miljoen per 'quality adjusted life year' (QALY). In deze schatting zijn ook de kosten van ziekte bij infectieoverdracht en het aantal voorkomen QALY's meegenomen. De kosteneffectiviteitsratio's voor screening op hepatitis A-virus (HAV) en 'human T-cell lymphotropic virus' type-I/II (HTLV-I/II) zijn nog hoger (respectievelijk €19 en €45 miljoen per QALY). De NAT-testen zijn in het verleden ingevoerd nadat

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Ondanks het hoge veiligheidsniveau van bloedproducten is alertheid op nieuwe infecties een hoge prioriteit van de bloedbank.
2. Goede gegevens over de bloedtransfusieketen zijn van belang voor het ontwikkelen van goede modellen om de risico's en de kosteneffectiviteit van veiligheidsmaatregelen ter voorkoming van de overdracht van infectieziekten te evalueren.
3. Kosteneffectiviteitsratio's van bloedveiligheidsmaatregelen voor bestaande infectieziekten zijn hoog.
4. Op dit moment wordt gewerkt aan zowel generieke als specifieke modellen voor het berekenen van de risico's van opkomende infecties voor de bloedtransfusieketen. Deze zullen in de toekomst worden ingezet ter ondersteuning van de besluitvorming rondom mogelijke veiligheidsmaatregelen.

bleek dat 'plasmapools' van betaalde donoren, voor de bereiding van geneesmiddelen uit plasma, besmet waren met hepatitis C-RNA-virus, ondanks de op dat moment beschikbare serologische testen.¹¹ De baten van deze testen voor de keten van geneesmiddelenbereiding uit plasma zouden eigenlijk afzonderlijk berekend moeten worden, ondanks het feit dat dit niet gebruikelijk is.

Kosteneffectiviteitsratio's van miljoenen euro's per QALY zijn eerder regel dan uitzondering binnen de bloedtransfusie.¹²⁻¹⁵ Dit staat echter in schril contrast met de voorgestelde bovengrens van €80.000 per QALY voor uitgaven ten behoeve van de behandeling van ziekte.¹⁶ Nu is de vraag in hoeverre kosten voor behandeling van ziekte vergelijkbaar zijn met kosten voor risicopreventie. Het argument voor vergelijkbaarheid is dat je anders inefficiënt gebruik maakt van de beschikbare middelen. Geld dat wordt uitgegeven aan het verhogen van de veiligheid van bloedproducten wordt immers niet uitgegeven aan de behandeling van patiënten.¹⁷ Deze keuze leidt tot een verlies van mogelijke gezondheidswinst. Het tegenargument is dat behandeling van ziekte iets heel anders is dan risico op ongewenste neveneffecten en daarom dus ook anders moet worden geïnterpreteerd en gewaardeerd. De discussie over wat een acceptabel risico is en wat dit mag kosten, speelt voor alle risico's. Uit de vele discussies die over dit onderwerp gevoerd zijn, kan de conclusie getrokken worden dat een eenvoudig antwoord op deze vraag niet te geven is.¹⁷⁻¹⁹

Betere data, betere modellen, betere beslissingen

Met behulp van de beschikbare bloedtransfusiegegevens is het niet alleen mogelijk om betere modellen voor de kosteneffectiviteit van screeningstesten te maken, maar ook om de risico's van opkomende infecties voor de bloedtransfusieketen beter te kunnen berekenen. Dit komt omdat het met behulp van deze gegevens mogelijk is om na te gaan hoe groot de expositie van specifieke subgroepen is, zoals zwangere vrouwen, of mannen boven de 70 die voor een hartoperatie in het ziekenhuis liggen. Dit maakt het mogelijk om de risico's van bijvoorbeeld Q-koorts, dat met name een risico vormt voor zwangere vrouwen, beter te kunnen inschatten. Daarom loopt er op dit moment bij het Julius Centrum een promotieonderzoek waarbij een model wordt ontwikkeld voor het bepalen van de risico's van opkomende infecties. Dit model wordt gebaseerd op onder meer de gegevens uit de PROTON-studie. Het is de bedoeling dat het model in de toekomst ingezet kan worden om Sanquin en de gezondheidsautoriteiten bij opkomende infecties snel inzicht te verschaffen in de bijbehorende risico's. Het model wordt ontwikkeld in nauwe samenwerking met het Utrecht Center for Infection Dynamics (UCID), waarmee een optimale combinatie van expertise op het gebied van het modelleren van infectieziekten wordt gecombineerd.

De bijdrage van het UCID is vooral van belang bij het modelleren van de verspreiding van de ziekte aan het begin en einde van de transfusieketen.

Met behulp van de nieuwe modelstudies kunnen niet alleen de risico's worden gekwantificeerd, maar kan ook de (kosten)effectiviteit van verschillende interventies worden geëvalueerd. De uitkomsten van dergelijke analyses kunnen worden gebruikt als onderbouwing voor de uiteindelijk te nemen maatregelen. Ook in Europees verband is er behoefte aan een model om de risico's van opkomende infectieziekten voor de bloedtransfusieketen te kunnen evalueren. In dat kader wordt er door de Transfusion Technology Assessment groep (TTA-groep; een samenwerkingsverband tussen Stichting Sanquin Bloedvoorziening en het UMC Utrecht) voor het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) een web-calculator ontwikkeld. Het is de bedoeling dat deze in 2012 beschikbaar komt voor in ieder geval beleidsmedewerkers van de ministeries van volksgezondheid van alle Europese lidstaten. Met behulp van deze calculator kan het risico van infectieoverdracht op transfusie-ontvangers voor verschillende opkomende infecties worden berekend.

Conclusies

De veiligheid van de bloedvoorziening in Nederland is bijzonder hoog. Desondanks blijven de risico's op zowel bekende als opkomende infecties voortdurend actueel. Goede gegevens over de bloedtransfusiepraktijk vormen een essentiële bouwsteen voor de modellen waarmee de risico's van infectieoverdracht door bloedtransfusie kunnen worden berekend. Het pro-actief ontwikkelen van dergelijke modellen draagt bij aan een effectieve en efficiënte reactie op nieuwe en bestaande bedreigingen van de veiligheid van de bloedvoorziening.

Referenties

1. Welkom bij Sanquin: Informatie voor donors. Stichting Sanquin Bloedvoorziening; 2010. Report No.: PR00.012.F.SQ/2010.
2. Van Aken WG, Brand A, Van der Poel CL. Leukodepletie van bloedproducten: een maatregel ten behoeve van kwaliteit en veiligheid. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1033-6.
3. Epstein JS. Alternative strategies in assuring blood safety: An Overview. *Biologicals* 2010;38(1):31-5.
4. Guideline on epidemiological data on blood transmissible infections. London: European Medicines Agency; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2011 Mar 1. Report No.: EMA/CHMP/BWP/548524/2008.
5. Guideline on assessing the risk for virus transmission - New chapter 6 of the note for guidance on plasma-derived medicinal products (CPMP/BWP/269/95). European Medicines Agency; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2004 Oct 21. Report No.: CPMP/BWP/5180/03.
6. Glynn SA, Kleinman SH, Wright DJ, et al. International application of the incidence rate/window period model. *Transfusion* 2002;42:966-72.
7. Van der Poel CL, Janssen MP, Behr-Gross ME. The collection, testing and use of blood and blood components in Europe: 2008 report. Strasbourg, France: Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare of the Council of Europe (EDQM); 2011 May.
8. Van der Poel CL, Janssen MP, Behr-Gross ME. Trends and observations on the collection, testing and use of blood and blood components in Europe: 2001-2005 Report. Strasbourg, France: Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare of the Council of Europe (EDQM); 2011 Feb.
9. Borkent-Raven BA. The PROTON study: profiles of transfusion recipients in the Netherlands (PhD Thesis). 2010.
10. Borkent-Raven BA, Janssen MP, Van der Poel CL, et al. The PROTON study: profiles of blood product transfusion recipients in the Netherlands. *Vox Sang* 2010;99:54-64.
11. Simmonds P, Zhang LQ, Watson HG, et al. Hepatitis C quantification and sequencing in blood products, haemophiliacs, and drug users. *Lancet* 1990;336:1469-72.
12. Van Hulst M, De Wolf JT, Staginnus U, et al. Pharmaco-economics of blood transfusion safety: review of the available evidence. *Vox Sang* 2002;83:146-55.
13. Davidson T, Ekerme B, Gaines H, Lesko B, Akerlind B. The cost-effectiveness of introducing nucleic acid testing to test for hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus among blood donors in Sweden. *Transfusion* 2011;51:421-9.
14. Moeremans K, Warie H, Annemans L. Assessment of the economic value of the INTERCEPT blood system in Belgium. *Transfus Med* 2006;16:17-30.
15. Marshall DA, Kleinman SH, Wong JB, et al. Cost-effectiveness of nucleic acid test screening of volunteer blood donations for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus in the United States. *Vox Sang* 2004;86:28-40.
16. Zinnige en duurzame Zorg. Zoetermeer: Raad voor de Volksgezondheid en Zorg (RVZ); 2006.
17. Helsloot I, Pieterman R, Hanekamp JC. Risico's en redelijkheid: Verkenning naar een rijksbreed beoordelingskader voor de toelaatbaarheid van risico's. Den Haag: Boom Juridische Uitgevers; 2010.
18. Fischhoff B, Lichtenstein S, Derby SL, et al. *Acceptable Risk: A Critical Guide*. Cambridge, USA: Cambridge University Press; 1981.
19. Jongejan RB. How safe is safe enough? The government's response to industrial and flood risks. PhD dissertation, Delft; 2008.