



Hepatitis E virus donorscreening



Sanquinavond - Zwolle
15 januari 2020

B. Hogema Sanquin Research (Bloedoverdraagbare Infecties)
Sanquin Diagnostiek (Virusdiagnostiek)

Blood and Beyond

“Hepatitis E”: twee ziektes

1) reizigers hep E (of: tropische hepatitis E)

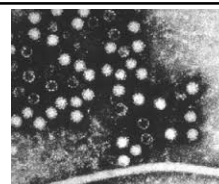
door HEV genotypes 1 en 2

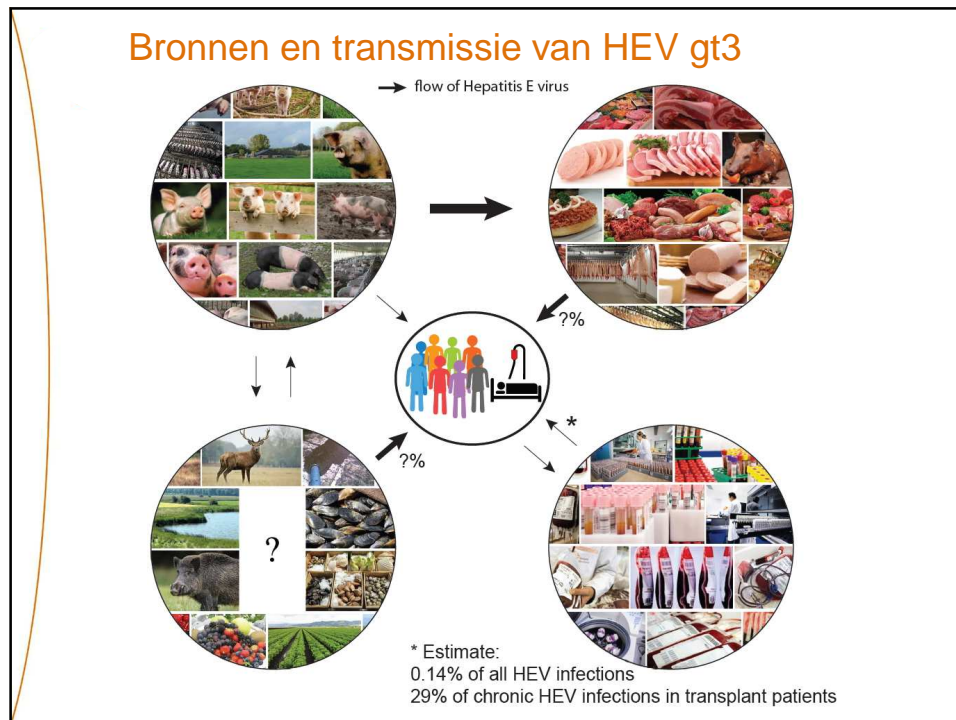
- Acute hepatitis bij terugkerende reizigers.
- Soms lever Tx nodig bij voorheen gezonde twintiger.
- "zwangeren: 20% †"

2) zoönotische hep E (of: varkens hepatitis E)

door HEV genotypes 3 en 4

- Stille, korte infectie bij gezonde mensen (Incidentie in NI hoog, tot ~ 1% / jr)
- Asymptomatisch bij gezonde mensen, baby's, zwangeren
- Matige, acute hepatitis vooral bij middelbare mannen
 - Symptomen lijken op hep A: koorts, geelzucht, misselijkheid, buikpijn
- Sluipend chronisch (cirrhose!) na transplantatie, chemo, etc
- De rest van deze presentatie gaat over genotype 3 HEV infectie





HEV en bloedtransfusie in Nederland

- Incidentie en prevalentie HEV infectie in Nederland is zeer hoog:
 - Seroprevalentie in bloeddonders: 26.7% (Slot et al, 2013)
 - Incidentie: 1.1% / jaar (Slot et al, 2013)
 - ~1 op 760 donaties HEV RNA positief (Hogema et al, 2015)
- HEV transmission via bloedproducten is in veel landen aangetoond
 - 42% van de positieve donaties veroorzaakte infectie bij ontvanger (Hewitt et al 2014)
- Screening van SD-behandeld gepoold plasma ("omniplasma") sinds 2013 (~30000 donations/yr)
- Kosteneffectiviteitsanalyse donorscreening (De vos et al, 2016)
- HEV screening kort houdbare bloedproducten sinds juli 2017

HEV genotype 3/4 infectie en screening wereldwijd

- Incidentie onder bloeddonors zeer variabel
Van 1:74000 in Australië tot 1:760 in Nederland
- Seroprevalentie (doorgemaakte infecties) zeer variabel
Van <1% (Australië) tot 80% (Frankrijk, rondom Marseille)
- In landen met hoge seroprevalentie: soms sterke regionale verschillen
- Buiten Europa: routinematige screening bloedproducten alleen in Japan
- Screening van bloeddonors in Europa:
 - Ierland (Sinds 2016; 1:4745 donors positief)
 - VK (Sinds 2016; 1:2481 positief)
 - Nederland (Sinds 2017; 1:760 positief)
 - Catalonië (Sinds 2017; 1:3846 positief)
 - Frankrijk (Q-plasma sinds 2012, volbloed op bestelling sinds 2018)
 - Duitsland (Vanaf 2019, zeer variabele, hoge incidentie)
 - Oostenrijk, Luxemburg: SD en Quarantaine plasma, volbloed op bestelling
- Geen screening in Zweden en Denemarken (1:7986 en 1:2331)

Dilemma's rond HEV screening

- Aantal infecties via voedsel >>> infecties via bloedproducten
- Screening voorkomt relatief weinig infecties
- Ontvangers bloedproducten kunnen zich beperkt beschermen (anders dan bij bv HIV)
- De gevolgen van chronische HEV infectie zijn potentieel zeer ernstig
- Behandeling niet altijd effectief (ribavirine resistentie)
- Kosteneffectiviteit van de screening is moeilijk te berekenen maar is minder ongunstig dan bij de meeste andere screeningstesten
(En de screening vormt maar een deel van de kosten van bloedproducten)
- Naast beslissing wel/niet screenen moet gekozen worden voor screening in een bepaalde poolgrootte



HEV-screening: analyse kosteneffectiviteit

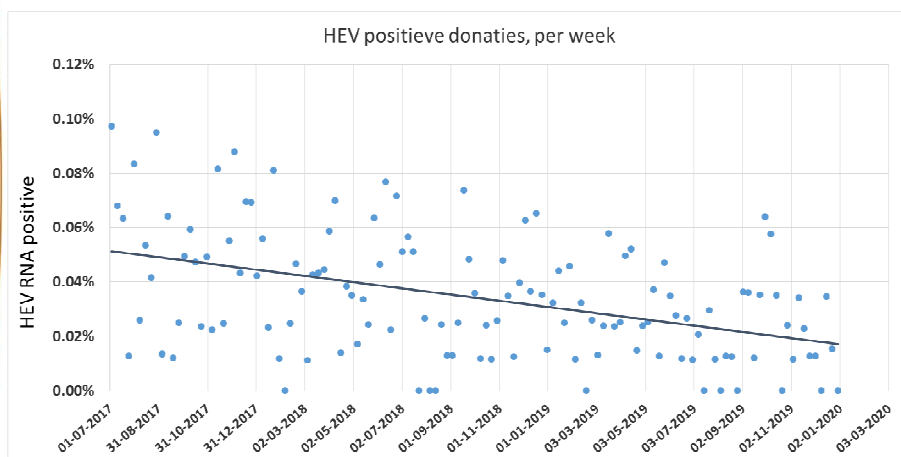
Teststrategie	HEV transmissies /jaar	Chronische HEV infectie	Niet te genezen HEV infectie	Kosten per voorkomen infectie	Kosten per voorkomen niet te genezen infectie
Geen test	187	4.94	0.5	-	-
Pools van 24	13.4	0.42	0.04	8100	3.0 miljoen
Pools van 6	5.8	0.19	0.02	13432	5.0 miljoen
Individueel	1.3	0.04	0.00	72100	26.8 miljoen

De Vos et al, Transfusie 2017

17

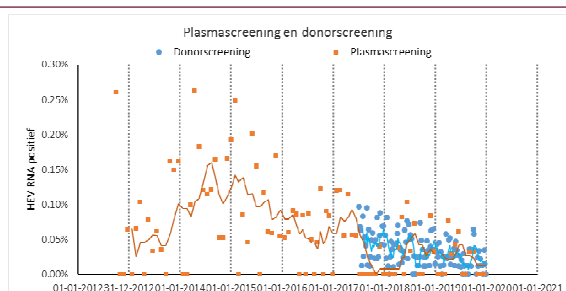
Resultaten HEV donorscreening

- Tussen 3 juli 2017 en 31 december 2019:
 - 363 / 1,051,474 donaties positief (0.035%; 1 op 2900)
 - (Zeer) geleidelijke daling in incidentie



Resultaten HEV plasma inkeur (voor 'omniplasma' en specifiek plasma)

Jaar	gescreend	positief	% positief	prevalentie
2013	35214	18	0.051	1 : 1956
2014	24260	27	0.111	1 : 899
2015	22317	25	0.112	1 : 893
2016	30673	17	0.055	1 : 1804
2017	24371	10	0.041	1 : 2437
2018	37212	12	0.032	1 : 3101
2019	38963	9	0.023	1 : 4329
totaal	136835	97	0.0709	1 : 1411

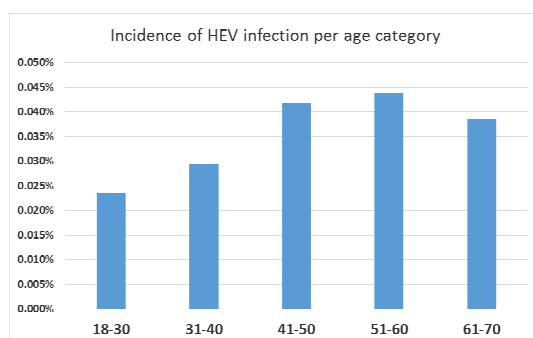


Confirmatie en follow up positieve donors

- Confirmatie bestaat uit HEV PCR en serologie
- 363/363 donaties waren HEV-RNA positief in confirmatietest (specificiteit screening: 100%)
- 69% van de positieve donaties geen HEV antistoffen
- 24.5% anti HEV IgM positief
- 27.5% anti HEV IgG positief
- Van 112 donors is een archiefmonster op HEV RNA getest i.v.m. donatie in drie voorafgaande maanden. 9 waren HEV positief. Geen transmissies gevonden.
- Bij alle 213 donors waar follow-up heeft plaatsgevonden was sprake van seroconversie
- Geen aanwijzing voor herinfecties

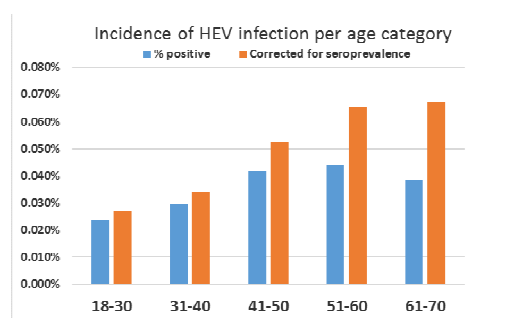
Leeftijdsverdeling HEV RNA positieve donors

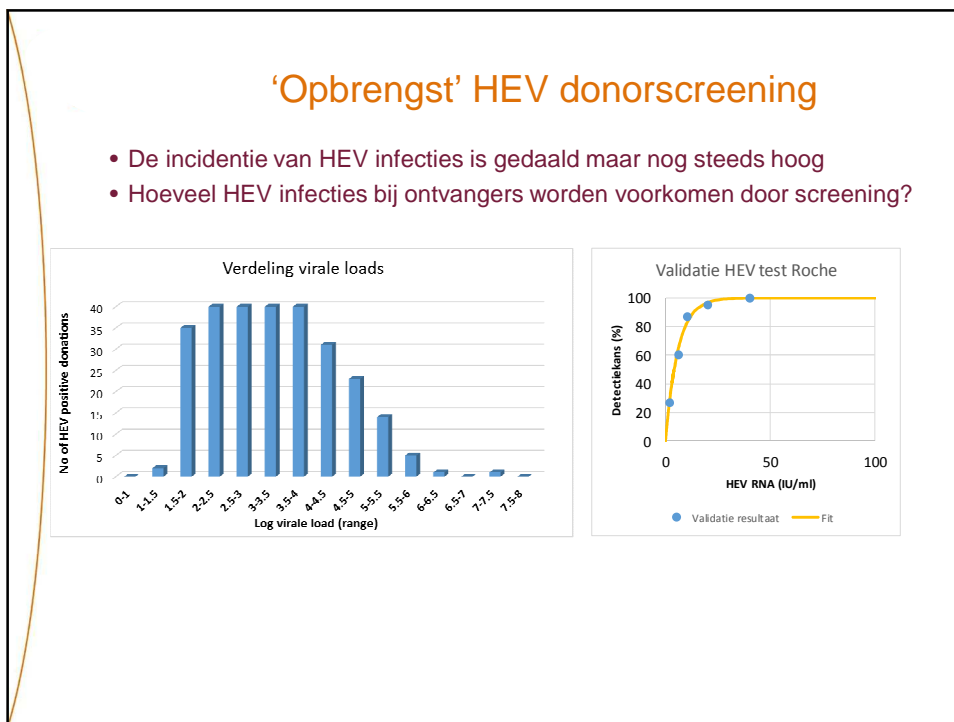
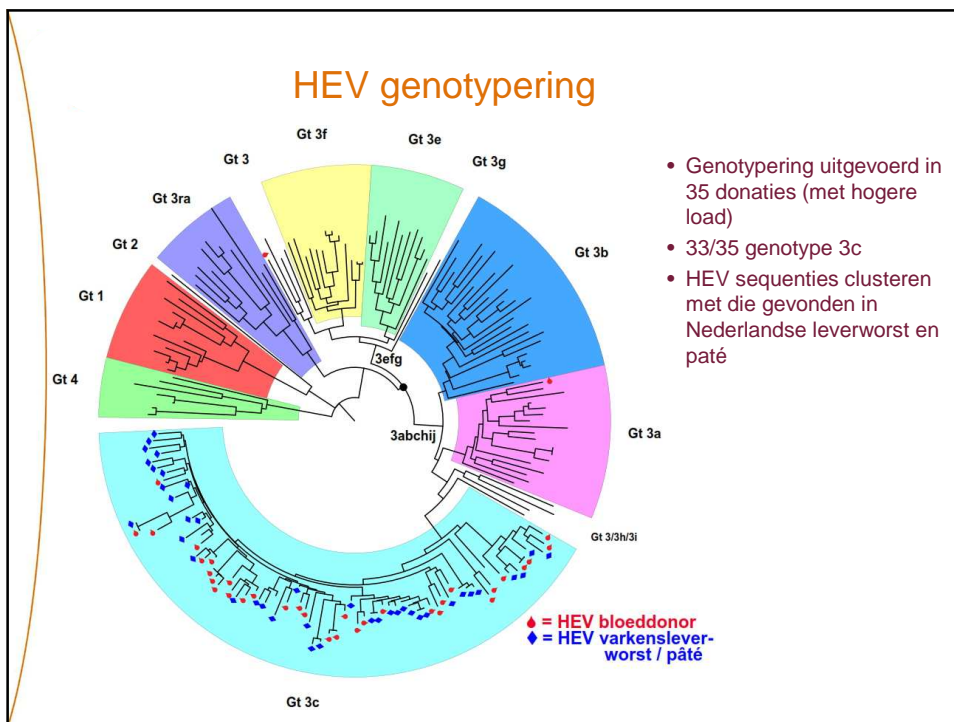
Leeftijd-categorie	Donaties gescreend	HEV RNA positief	% HEV positief
18-30	263207	62	0.024% (1:4250)
31-40	139151	41	0.029% (1:3390)
41-50	177228	74	0.042% (1:2390)
51-60	241564	106	0.044% (1:2280)
61-70	184446	71	0.038% (1:2600)
Totaal	1005596	354	0.035% (1:2840)



Leeftijdsverdeling HEV RNA positieve donors

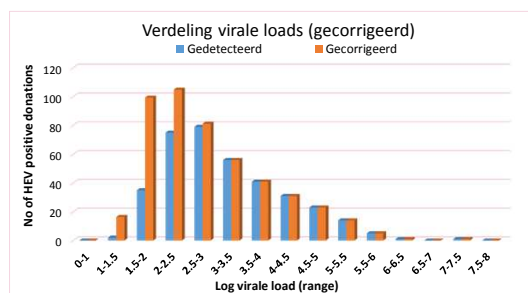
Leeftijd-categorie	Donaties gescreend	HEV RNA positief	% HEV positief
18-30	263207	62	0.024% (1:4250)
31-40	139151	41	0.029% (1:3390)
41-50	177228	74	0.042% (1:2390)
51-60	241564	106	0.044% (1:2280)
61-70	184446	71	0.038% (1:2600)
Totaal	1005596	354	0.035% (1:2840)





'Opbrengst' HEV donorscreening (2)

- Aan de hand van de virale loads en gevoeligheid test is reconstructie te maken van donaties die niet gedetecteerd worden in pools van 24



- Naar schatting wordt ~25% van de (zwak) positieve donaties niet gedetecteerd

HEV transmissiekans

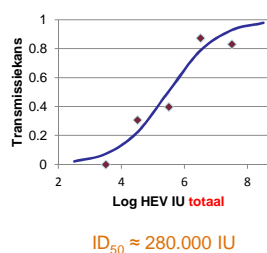
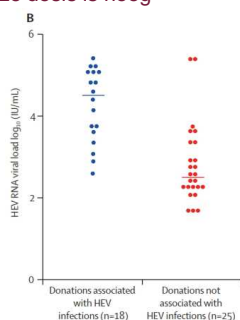
- Bijna alle kennis over transmissiekans komt uit 1 studie:

Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England

Patricia E Hewitt, Sameen Ijaz, Su R Brailsford, Rachel Brett, Steven Dicks, Becky Haywood, Iain T R Kennedy, Alan Kitchen, Poorvi Patel, John Pohl, Katherine Russell, Kate J Tettmar, Joanne Tossell, Ines Ushiro-Lumb, Richard S Tedder

Lancet, 2014

- 42% van HEV positieve producten gaf transmissie
- Infectieuze dosis is hoog





Rest-risico van HEV transmissie

- Voor welke producten de HEV positieve donaties gebruikt zouden zijn is onbekend
- Wel weten we welk percentage van de donaties verwerkt wordt tot welk product
- Schatting aantal (voorkomen) transmissies per jaar:

Screening	HEV transmissies	Chronische infecties	Niet te genezen chronische infecties
Geen screening	50	1.65	0.17
Screening in pools 24	2.7	0.09	0.009
Voorkomen infecties	47.3	1.56	0.16

- 'Opbrengst' van de HEV screening is hiermee lager dan verwacht
- Dit komt voornamelijk door de dalende incidentie



Conclusies

- De incidentie van HEV infectie onder donors is geleidelijk sterk gedaald
- Incidentie nu vergelijkbaar met 'gemiddelde' in andere Europese landen (waar ook screening plaatsvindt)
- De oorzaak van de fluctuerende infectiedruk is onbekend
- Beslissing om screening te starten of te stoppen is complex
- HEV screening draagt bij aan de bloedveiligheid (maar blootstelling vanuit de voedselketen blijft een risico)

