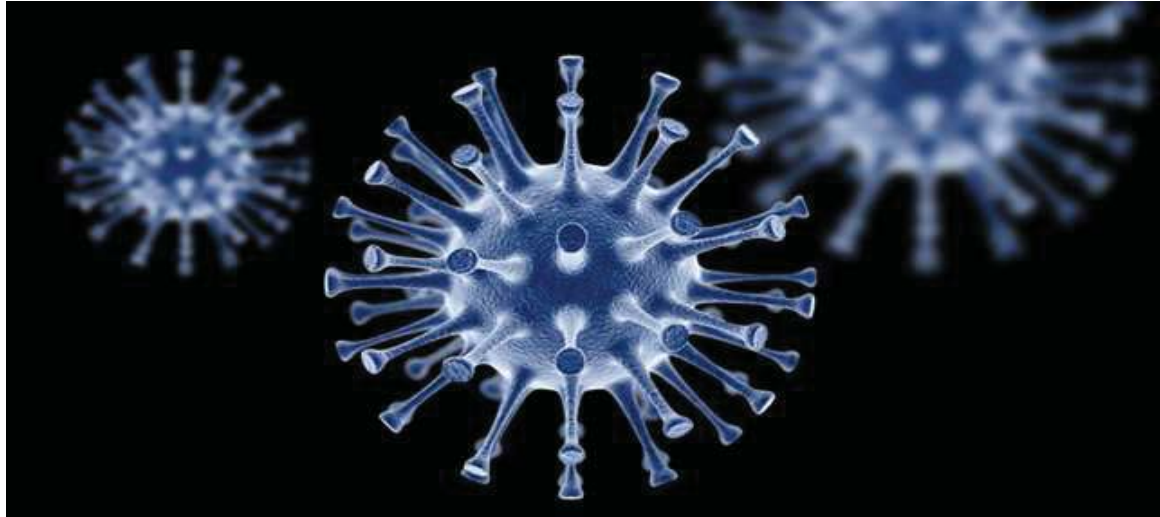


Infeksjonstesting av blodgivere



 Abid Lohn 15.10.18

UiO  Universitetet i Oslo



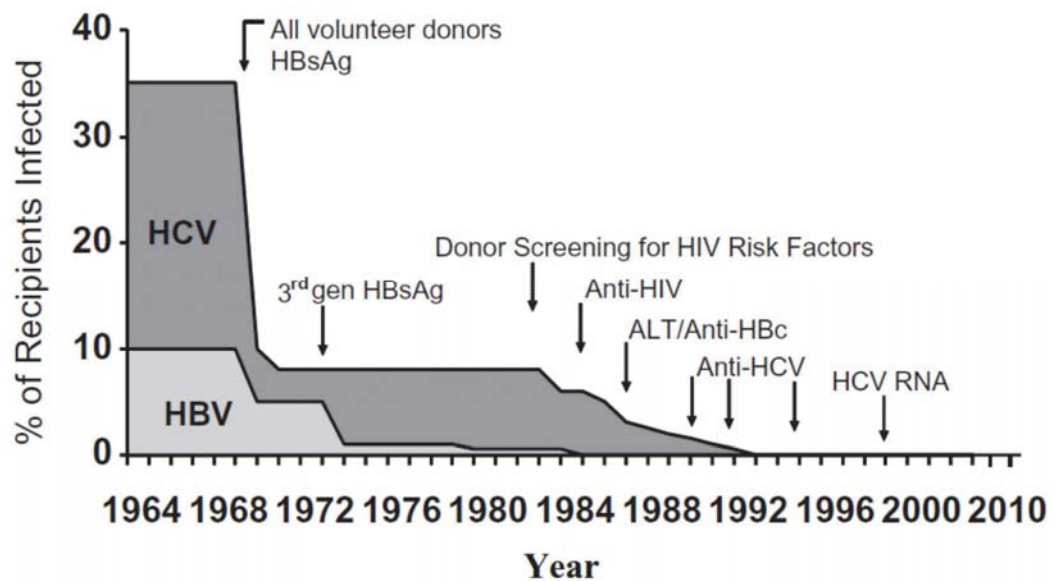
Fast partner, men ikke et fast monogam forhold

Innhold

- Historikk
- Infeksjonstester
- Oppfølging av ikke negative testresultat
- Emerging pathogens



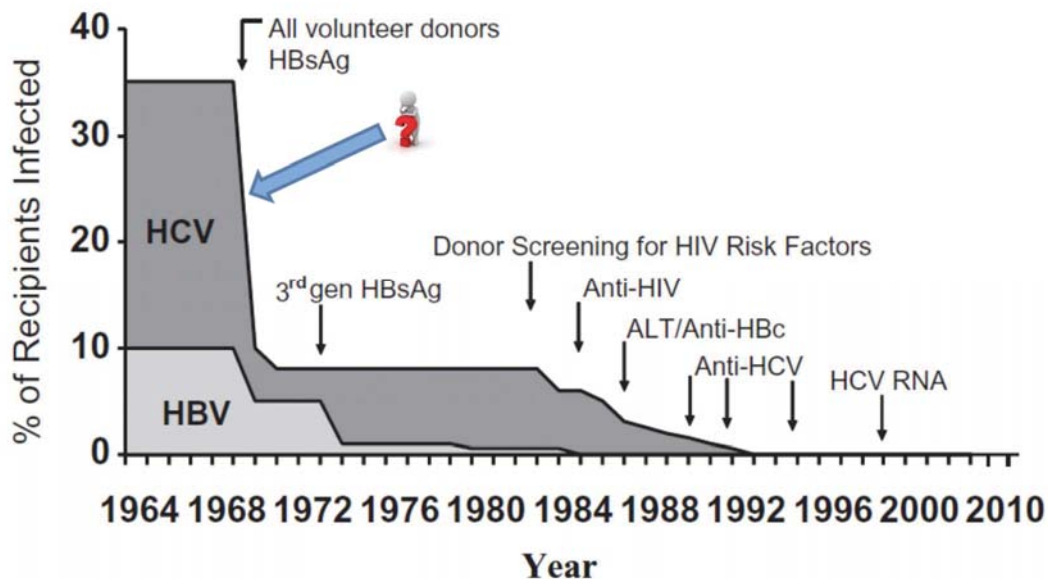
Historikk



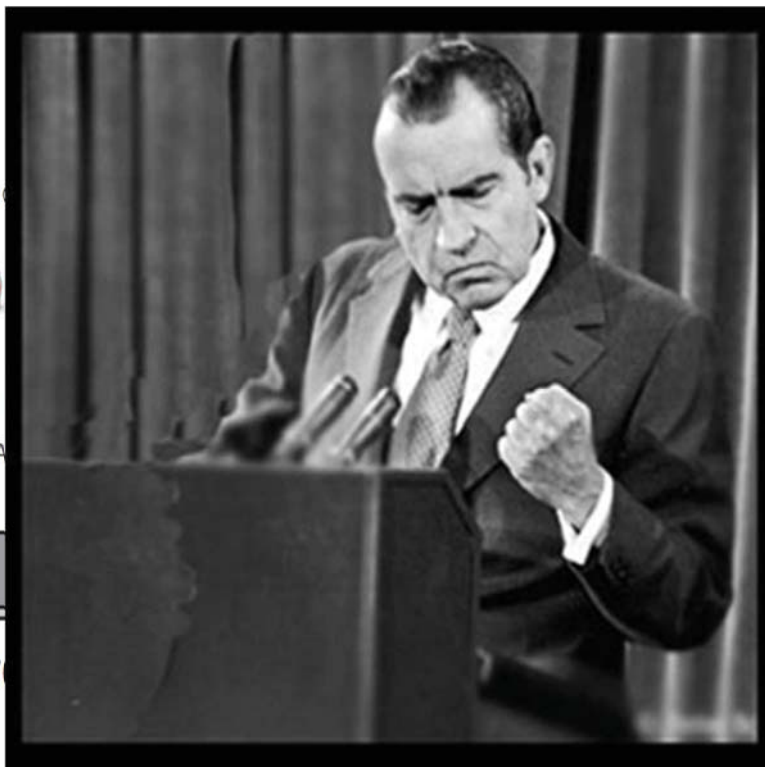
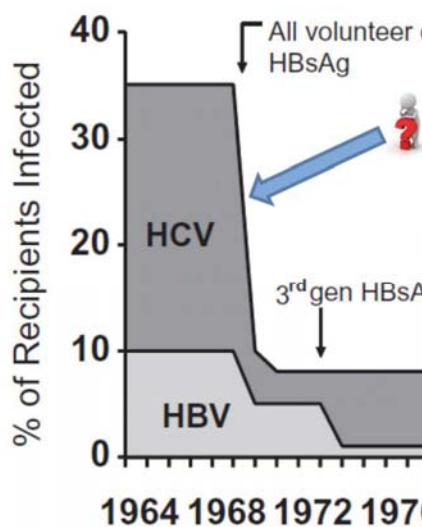
Herbert A. Perkins et al. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion* 2010;50:2080-2099.



Historikk



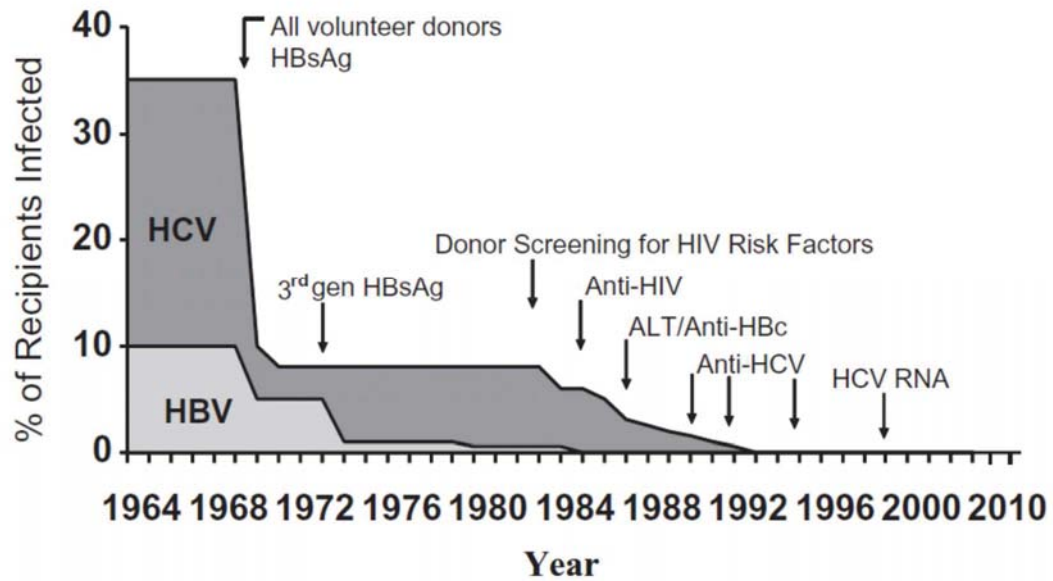
Herbert A. Perkins et al. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion* 2010;50:2080-2099.



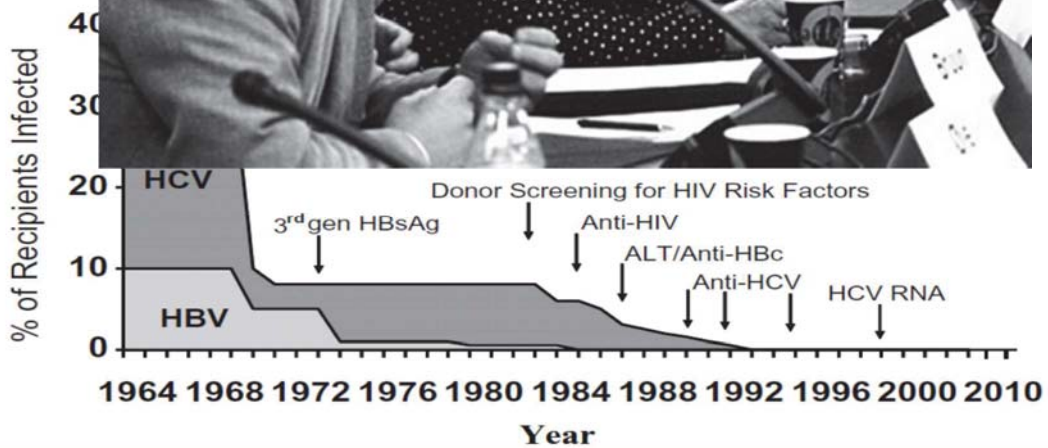
Herbert A. Perkins et al. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion* 2010;50:2080-2099.



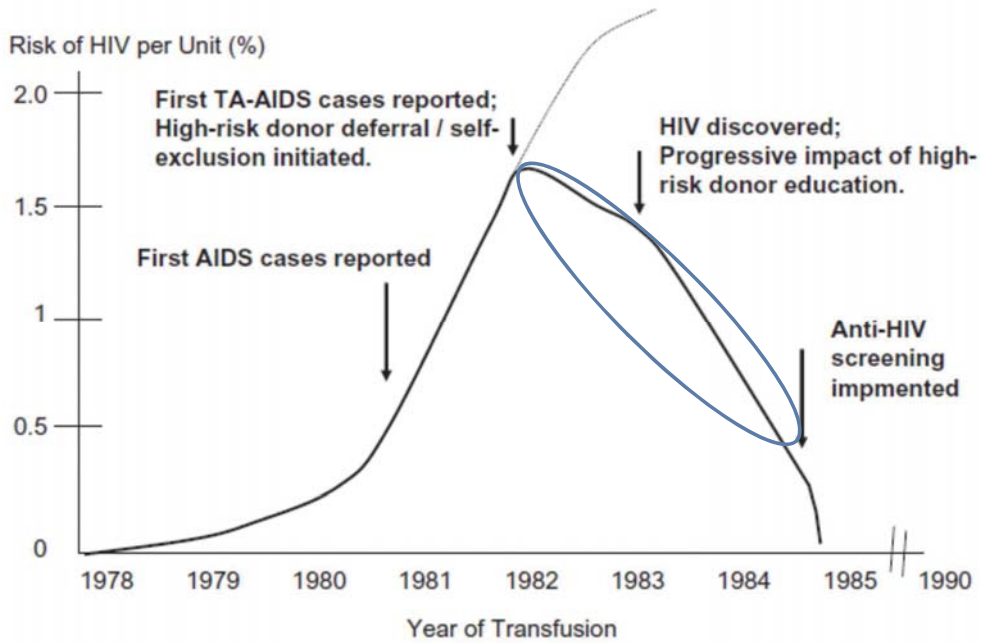
Historikk



Herbert A. Perkins et al. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusin* 2010;50:2080-2099.



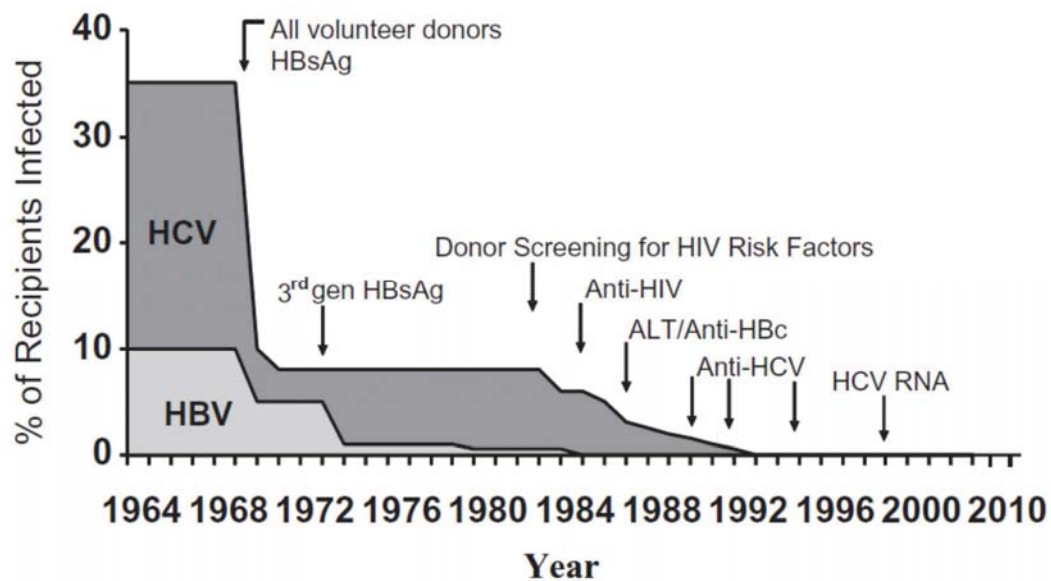
Historikk - HIV



Herbert A. Perkins et al. *Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. Transfusion* 2010;50:2080-2099.



Historikk



Herbert A. Perkins et al. *Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. Transfusin* 2010;50:2080-2099.



| | Infeksjonsserologiske tester | Tilleggs analyser |
|---|--|---|
| Nyregistrering/ førstegangs registrering | Humant immunsviktvirus 1 og 2 antigen/antistoff (HIV-1/2 Ag/As) Hepatitt B virus s-antigen (HBsAg) Hepatitt C virus antistoff (anti-HCV) Hepatitt B virus core-antistoff (anti-HBc) Treponema Pallidum antistoff (Syfilis antistoff) | HTLV I og II hvis giveren er født eller oppvokst (>6 måneders opphold i løpet av de første 5 leveår) i land hvor disse virus forekommer endemisk. Chagas sykdom (Trypanosoma Cruzi), dersom giver eller mor til giver er født i et land med forekomst av Chagas sykdom. Malaria Dersom giver har hatt opphold i et land med forekomst av malaria |
| Blodgivning | Humant immunsviktvirus 1 og 2 antigen/antistoff (HIV-1/2 Ag/As) Hepatitt B virus s-antigen (HBsAg) Hepatitt C virus antistoff (Anti-HCV) | >6 mnd. siden forrige blodgivning skal det i tillegg tas: Hepatitt B virus core-antistoff (anti-HBc) Treponema Pallidum antistoff (Syfilis antistoff). Malaria, dersom giver har hatt opphold i et land med forekomst av malaria. |

Alle testene må være konkludert negative før blodet frigis.

Ref. veileder for transfusjonstjenesten i Norge

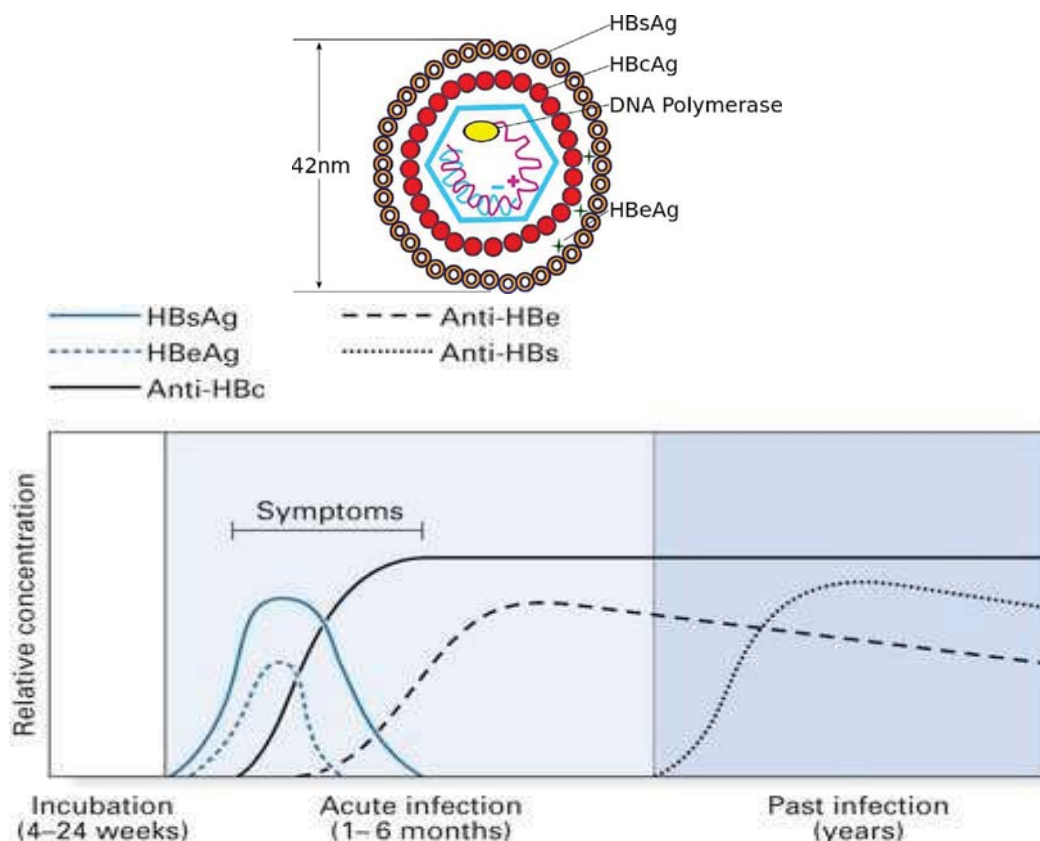


Definisjoner

- **Primærundersøkelse:** Første gang undersøkelse av prøven.
- **Retest:** Ny undersøkelse av prøven i duplikat med samme metode. Skal alltid utføres når primærundersøkelsen gir et ikke-negativt testresultat.
- **Supplerende undersøkelser:** Tilleggsundersøkelser med henblikk på å bekrefte/avkrefte spesifisitet av ikke-negativt resultat av primærttest eller belyse smitte/immunstatus. Tilleggsundersøkelser kan innbefatte testing av samme parameter med annen metode (alternativ test eller konfirmasjonstest), eller testing av andre parametre for samme smittestoff.
- **Kontrollprøve (oppfølgingsprøve) :** Oppfølgingsprøve i forbindelse med et ikke-negativt testresultat. Prøven er tatt som en ekstraprøve, ikke i tilknytning til blodgivning.



- **Negativt prøveresultat:** Testresultat som er negativt ifølge fastsatte kriterier.
- **Positivt prøveresultat:** Testresultat som er bekreftet positivt ved supplerende/konfirmerende tester..
- **Inkonklusivt prøveresultat:** Testresultat som ikke tilfredsstiller kriteriene for negativt testresultat, og heller ikke kriteriene for positivt testresultat.
- **Ikke-negativt prøveresultat:** Testresultat som ikke tilfredsstiller kriterier for negativt resultat.
- **Uspesifikt prøveresultat:** Testresultat som ikke tilfredsstiller kriteriene for negativt testresultat, men der man på bakgrunn av supplerende tester og oppfølgingsprøver har avkreftet spesifikk reaktivitet i primærttest. Tidligere eller aktuell infeksjon anses utelukket, men testresultatet er ikke negativt.



Hepatitt B

HBsAg

- **Primær undersøkelse:** Ved reaktivt (ikke negativt) resultat for HBsAg undersøkes prøven for anti-HBc.
- **Supplerende tester:** Aktuelle supplerende tester kan være HBsAg nøytralisasjon, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM eller HBV DNA PCR, avhengig av problemstillingen.

Anti-HBc

- **Primær undersøkelse:** Ved reaktivt (ikke negativt) resultat for anti-HBc, undersøkes prøven med alternativ anti-HBc og anti-HBs test.
- **Supplerende tester:** Supplerende tester kan være HBeAg og anti-HBe, ev. HBV DNA PCR avhengig av øvrige resultater.

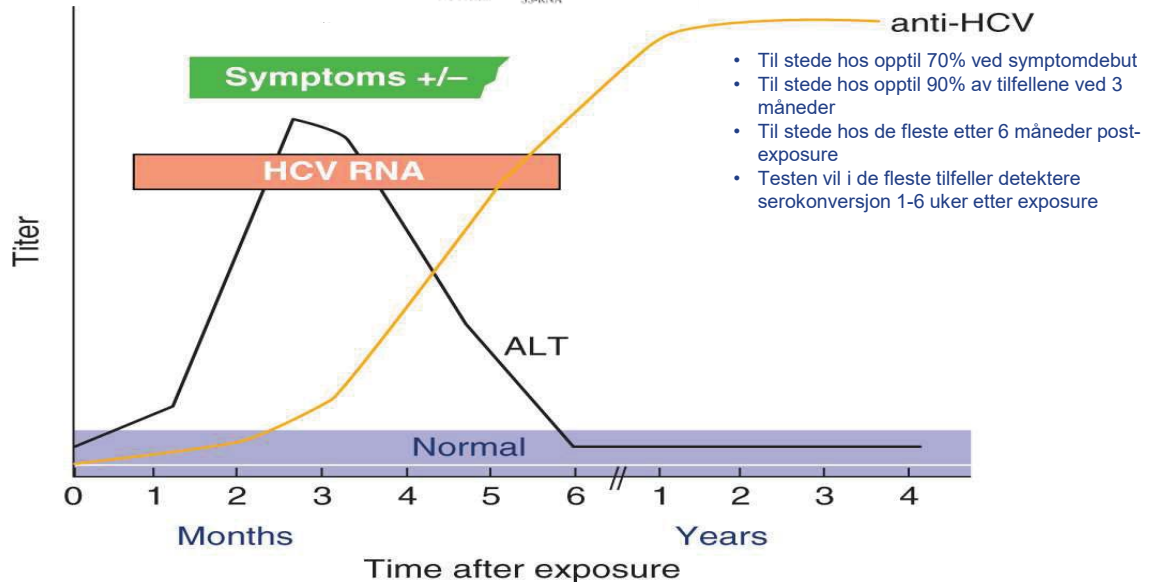
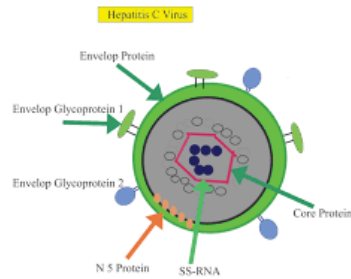


Typical Interpretation of Serologic Test Results for Hepatitis B Infection

| HBsAg | Total Anti-HBc | IgM Anti-HBc | Anti-HBs | Interpretation |
|-------|----------------|--------------|----------|--|
| - | - | - | - | Never infected |
| +/- | - | - | - | Early acute infection; transient (up to 18 days) after vaccination |
| + | + | + | - | Acute infection |
| - | + | + | +/- | Acute resolving infection |
| - | + | - | + | Recovered from past infection and immune |
| + | + | - | - | Chronic infection |
| - | - | - | + | Immune if concentration is ≥ 10 mIU/mL after vaccine series completion; passive transfer after hepatitis B immune globulin administration |

Ref: Chou R, Dana T, Bougatsos C, et al. Screening for Hepatitis B Virus Infection in Nonpregnant Adolescents and Adults: Systematic Review to Update the 2004 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Evidence Syntheses, No. 110.

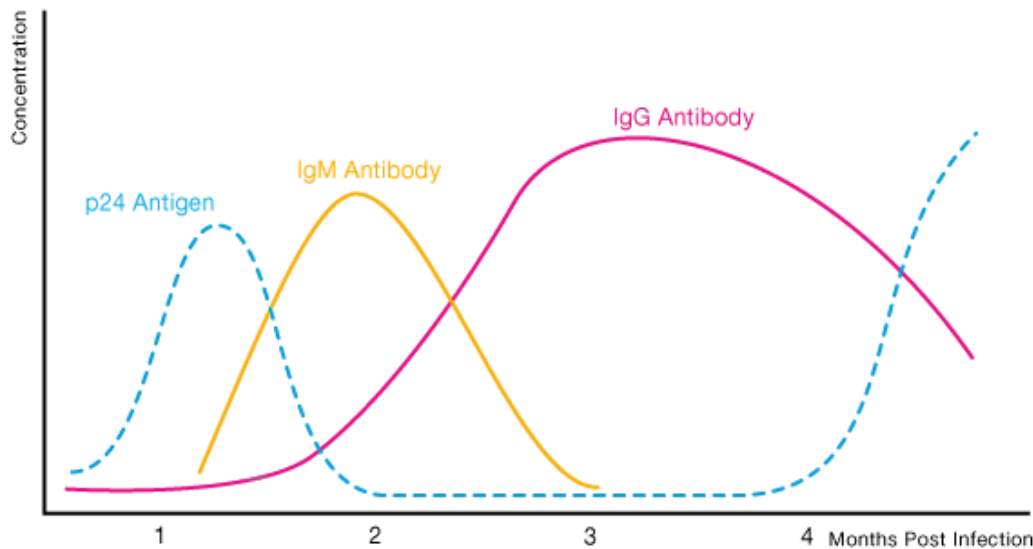
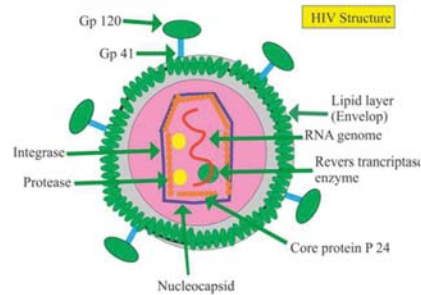




Hepatitt C

- **Primær undersøkelse:** Ved reaktivt (ikke negativt) resultat for anti-HCV undersøkes prøven med HCV PCR.
- **Supplerende tester:** Ved negativt/inkonklusivt resultat av HCV PCR undersøkelse utføres alternativ anti-HCV test eller HCV immunblot (RIBA). Kan si noe om ELISA-testen er reell positiv eller ikke
- Kontrollprøve tas etter 4-6 uker for ny undersøkelse av anti-HCV





HIV

- **Primær undersøkelse:** Utføres med en kombinert HIV antigen/antistofftest.
- **Supplerende tester:** Første supplerende test er HIV antistoffkonfirmasjonstest (for eksempel HIV Western Blot eller konfirmerende antistofftest basert på rekombinante antigener). Dersom denne blir negativ eller inkonklusiv, kan det være aktuelt med HIV antigenstest og/eller be om en ny prøve til HIV provirus PCR.
- Det skal alltid tas en ny prøve innen 3-4 uker til ny HIV antigen/antistofftest (samt hensiktsmessig utvidet testing).



Malaria

- IgG, IgA og IgM antistoffer mot *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* og *Plasmodium malariae*.
- Ved reaktivt analyseresultat vil lege vurdere oppfølgingsprøve, eventuelt videresending til Folkhälsomyndigheten, Sverige.

| Risikosituasjon | Karantene | Kommentar |
|---|--|--|
| Person som er født eller har hatt et opphold (uansett varighet) i malariaendemisk område. OBS! Opphold før fylte 5 år (se under) | 12 måneder karantene etter hjemkomst (forutsatt symptomfrihet under og 6 mnd. etter opphold). | 4 mnd. karantene etter hjemkomst og negativ test på malaria. Forutsatt symptomfrihet under og 4 mnd. etter opphold. |
| Opphold i malariaendemisk område før fylte 5 år: Ved senere opphold i malariaområde må giver testes ved hver blodgivning inntil det er gått 3 år siden siste opphold. | 3 år karantene etter hjemkomst hvis ikke malariatest utføres ved hver blodgivning, forutsatt symptomfri. | 4 mnd. karantene etter hjemkomst og negativ test på malaria. Deretter malariatest ved hver blodgivning i 3 år. Forutsatt symptomfri. |
| Ved febersykdom uten kjent årsak under eller innen 6 mnd. etter opphold i malariaendemisk område. | 4 mnd. karantene etter endt behandling/symptomfrihet og negativ malariatest. | Giver kan godkjennes dersom det tas malariatest som er negativ. |



Syfilis

- **Primær undersøkelse:** Det skal utføres med en Treponema-spesifikk test (T. pallidum totalantistoff).
- **Supplerende tester:** Aktuelle tester er TPHA/TPPA og T. pallidum IgM (alle spesifikke for Treponema) og Reagintest (Non-treponemal test, og mål for sykdomsaktivitet).

HTLV I og II

- HTLV-1/2 antistoff :Ikke negative prøveresultater vil analysert med HTLV-1/2 antistoff supplerende test (EIA).

T Cruzi

- Antistoff i serum med indirekt immunfluorescens-test (IF) og ELISA.
(Folkhälsomyndigheten, Sverige)



Vurdering av resultater

- ❖ **Uspesifikt prøveresultat:** Negativt resultat i alternative og supplerende tester. Reaktiviteten i primærundersøkelsen vurderes som uspesifikk, basert på en samlet vurdering av primærttester og supplerende undersøkelser i både første prøve og evt oppfølgingsprøver. Tidligere eller aktuell infeksjon anses utelukket.
 - Blodgiver kan gi blod etter tre måneder forutsatt at primærundersøkelsen som utføres da gir negativt resultat.
 - Dersom primærundersøkelsen igjen gir uspesifikt prøveresultat, utelukkes vedkommende som giver i minimum 1 år.
- ❖ **Positivt eller inkonklusivt prøveresultat:** Ved positivt eller inkonklusivt prøveresultat basert på en samlet vurdering av primærttester og supplerende undersøkelser i både første prøve ev. oppfølgingsprøver, utelukkes givener permanent.
 - Avhengig av endelig konklusjon utbes ny prøve og videre henvisning for oppfølging.



Positive smittetester hos nyregistrerte givere

| | 2017 | 2016 | 2015 | 2014 | 2013 | 2012 | 2011 | 2010 | 2009 | 2008 | 2007 | 2006 |
|---------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Antall nye givere | 19 032 | 19 031 | 20 814 | 15 713 | 15 593 | 16 589 | 17 940 | 23 652 | 14 136 | 13 916 | 12 191 | 14 939 |
| Sikre pos anti-HIV | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Sikre pos HBsAg | 2 | 4 | 1 | 0 | 7 | 5 | 5 | 10 | 2 | 5 | 4 | 4 |
| Sikre pos anti-HBc | 33 | 60 | 40 | 30 | 32 | 44 | 40 | 41 | 36 | 36 | 37 | 31 |
| Sikre pos anti-HCV | 2 | 6 | 3 | 4 | 7 | 9 | 6 | 11 | 5 | 13 | 3 | 5 |
| Sikre pos anti-HTLV | | | | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sikre pos lues | 1 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 6 | 2 | 1 | 2 | 4 | 4 |
| Sikre pos HCV-PCR | | | | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 |

Thanh H, Østgård TMJ. Blodtransfusjonstjenesten i Norge. Statistikk for 2017. ISSN 1502-7775.



Positive smittetester hos etablerte givere

| | 2017 | 2016 | 2015 | 2014 | 2013 | 2012 | 2011 | 2010 | 2009 | 2008 | 2007 | 2016 |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Sum tappinger totalt | 193720 | 200888 | 202635 | 204065 | 208383 | 213031 | 217425 | 219661 | 219815 | 217425 | 215278 | 213629 |
| Sikre pos anti-HIV | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Sikre pos HBsAg | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Sikre pos anti-HBc | 0 | 2 | 1 | 0 | 4 | 3 | 6 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| Sikre pos anti-HCV | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| Sikre pos anti-HTLV | | | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sikre pos lues | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| Sikre pos HCV-PCR | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |

Thanh H, Østgård TMJ. Blodtransfusjonstjenesten i Norge. Statistikk for 2017. ISSN 1502-7775.



Falskt positive smittetester

| | 2017 | 2016 | 2015 | 2014 | 2013 | 2012 | 2011 | 2010 |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Falsk pos anti-HIV | 56 | 62 | 66 | 46 | 49 | 72 | 57 | 78 |
| Falsk pos HBsAg | 65 | 53 | 57 | 65 | 83 | 138 | 70 | 67 |
| Falsk pos Anti HBc* | 69 | 57 | 61 | 133 | 81 | 124 | 89 | 103 |
| Falsk pos Anti-HCV | 140 | 146 | 124 | 190 | 138 | 298 | 230 | 310 |
| Falsk pos Lues* | 65 | 30 | 38 | 41 | 37 | 41 | 31 | 18 |
| Sum | 395 | 348 | 346 | 475 | 388 | 673 | 477 | 576 |

Thanh H, Østgård TMJ. Blodtransfusjonstjenesten i Norge. Statistikk for 2017. ISSN 1502-7775.



Prevalens og Insidens kalkulert per 100 000 givere (2011)

| | HIV 1 / 2 Prevalens første gang givere | HIV 1 / 2 Insidens etablerte givere | HBV Prevalens første gang givere | HBV Insidens etablerte givere | HCV Prevalens første gang givere | HCV Insidens etablerte givere |
|-----------|---|--|---|--|---|--|
| Norge | 0,00 | 0,00 | 27,87 | 0,00 | 33,34 | 0,00 |
| Danmark | 0,00 | 0,45 | 15,60 | 1,34 | 15,60 | 0,00 |
| Sverige | | 0,00 | | 0,25 | | 0,74 |
| UK | 5,09 | 0,95 | 37,95 | 0,47 | 37,49 | 0,39 |
| Nederland | 2,84 | 0,00 | 34,12 | 1,64 | 19,91 | 0,00 |
| Tyskland | 7,37 | 2,46 | 116,30 | 0,83 | 61,93 | 1,47 |
| Frankrike | 4,38 | 1,45 | 70,30 | 0,51 | 33,92 | 1,16 |
| Spania | 26,19 | 8,76 | 167,89 | 2,79 | 98,76 | 2,19 |
| Hellas | 54,30 | 6,36 | 1373,68 | 64,57 | 1201,75 | 55,66 |

Jansen MP et al, EDQM (*European Directorate for the Quality of medicines and HealthCare*), 2012



Oppfølging av blodgivere ved positive testresultater

- Det skal foreligge skriftlig prosedyre for oppfølging av utslag i smittetester.
- Giveren orienteres om resultatet og videre oppfølging. Lege bør innkalle giveren til samtale snarest mulig for å informere giveren om funn. Informasjon om sanne positive tester bør gis ansikt til ansikt og kun i unntaks tilfeller pr telefon.
- Blodgiveren henvises evt til infeksjonsmedisinsk avdeling som overtar ansvar for behandling og videre oppfølging av giveren. Det skal presiseres i henvisningen om melding til Folkehelse MSIS /kommunelege er sendt eller ikke.
- Dersom blodbanken står som rekviert av analyser som konkluderer med tilstedeværelse av meldepliktig sykdom, skal blodbanken melde tilfellet. (<https://www.fhi.no/sv/melding-og-varsling/>)
- Ved inkonklusive prøveresultater kan blodgiver informeres per brev eller ved legesamtale. Dersom man velger å sende brev, må blodgiveren få beskjed om muligheten for å kontakte blodbanken ved behov.
- Ved positivt eller inkonklusivt prøveresultat basert på en samlet vurdering av primærttester og supplerende undersøkelser i både første prøve ev. oppfølgingsprøver, utelukkes giveren permanent.



Oppfølging - Blodmottakere

- Dersom en giver har serokonvertert, må pasientansvarlig lege for pasienter som har fått blodkomponenter fra giveren de siste 12 måneder før serokonversjonen informeres, slik at adekvat oppfølging av pasientene blir mulig.
- Dersom serokonversjonstidspunktet er ukjent, som for eksempel ved funn av positiv anti-HBc når dette testes for på nytt etter lengre tids fravær som blodgiver, skal pasientansvarlig lege til alle pasienter som har mottatt blodkomponenter fra aktuell giver i det tidsrom giveren kan ha vært smitteførende, informeres, slik at adekvat oppfølging av pasientene blir mulig.
- Melding til hemovigilans



Oppfølging - Firma

- Inkonklusive /positive testresultater i primærscreening og ved retesting: meldes til det firma som kjøper norsk plasma i henhold til de spesifikasjoner som er angitt i den aktuelle kontrakt. Det blir opp til firmaet å avgjøre mulige konsekvenser av meldingene.
- Utslag i tester utført av det firma som kjøper norsk plasma skal følges opp på samme måte som for utslag i tester utført i forbindelse med cellulære komponenter.



Emerging pathogens

Patogener som er nye/svært uvanlige i Norge, eller der det kan være risiko for betydelig økning, enten det er relatert til utbrudd eller ikke

| Patogen/sykdom | Forekomst | Evt. forventet endret epidemiologi i Norge | Screening test tilgjengelig? | Alvorlighet/konsekvens av smitte |
|---|---|---|------------------------------|--|
| Babesia | 30 tilfeller i Europa siste 40 år. Ett i Norge (2007) | Økende ?? | Nei. | Sykdomsbilde ligner malaria |
| Babesiose | | Overføres med flått. | | splenektomerte – høy dødelighet |
| Trypanosoma cruzi Chagas sykdom | Endemisk i Latin-Amerika, økende i USA, Spania | Neppe | Ja | Alvorlig sykdom/lang inkubasjonstid. Immunsvekkede økt risiko |
| Coxiella burnetii | Vanlig i Europa, utbrudd. | Usikkert. Sykdommen er ikke rapportert hos dyr i Norge | Ja | Dødelighet <10%, kan behandles |
| Q-feber | Ca 1/år i Norge | | | |
| Prioner | «Neglisjerbar risiko» i Norge, ingen påvist, men 2-5 tilf/år av CJD, alle personer >50år | Nei | Nei | Dødelig, ukjent inkubasjonstid |
| vCJD og sporadisk CJD | | Karantenebestemmelser (UK) | | |
| Chikungunya-virus | Afrika, Sør- og Sørøst-Asia, Middelhavsland | Usikkert. Vil være knyttet til forekomst i områder med mange norske reisende | Ja | Feber, hodepine, ledd- og muskelsmerter, noen får mer alvorlig organaffeksjon og/et kronisk sykdom. Ingen spesifikk behandling |
| Chikungunyafeber | | | | |
| Dengue-virus | Endemisk i tropene, økende utbredelse, utbrudd. | Usikkert. Vil være knyttet til forekomst i områder med mange norske reisende | Ja | Influensalignende, sykdom. 5-10% får dengue hemorrhagisk feber (DHF), som har opptil 30% dødelighet |
| Denguefeber / DHF | 20-30/år i Norge? | | | |
| Vestnilfebevirus (West Nile Virus, WNV) | Spredte seg raskt i USA fra 1999, fins i Sør- og Øst-Europa. Ingen kjente tilfeller i Norge | Usikkert, vil trolig være knyttet til forekomst i områder med mange norske reisende. Det norske klimaet er ugunstig for Culex-myggen som er vektor. | Ja | 80% asymptomatisk, <1% alvorlig neurologisk sykdom |
| Vestnilfeber | | Karantenebestemmelser (USA, Canada) | | |
| Zika virus | Latin-Amerika, Sør-øst Asia | Usikkert | ja | Fosterskader hos spedbarn født til noen infiserte gravide, inkludert mikrocefali, og hjerneskade. |
| Keystone virus | Florida, karibian | Nei? | ? | Encefalitt |
| NNV | ? | ? | ? | ? |

Rapport om utredning av PRT (2013), A Husebekk, E Berg, A Waage, T Apelseth, P Akselsen, L Brinch, F Ezligini, A Llohn, Ø Flesland



Reaktiv mot Proaktiv strategi?

Reaktiv strategi

Det nåværende transfusjonssikkerhetsparadigmet. Fremveksten, identifikasjon av patogen før man responderer. Tidsintervallet mellom anerkjennelse av risikoen for en smittsom sykdom og implementering av screeningtester ved blodgiving, kan variere. Det tok 30 år for hepatitt B, 15 år for hepatitt C og 4 år for hiv.

Proaktiv strategi

Patogenreduksjonsteknologi



NNV

