

Leidraad screening van hematopoietische stamceldonoren op bloed-overdraagbare verwekkers buiten standaard pakket.

Inleiding

Stamceldonoren dienen volgens de eisen van FACT-JACIE Standards 7th Edition standaard te worden getest op de volgende bloedoverdraagbare ziekteverwekkers: HIV, type 1 and 2, Hepatitis B and C and Treponema pallidum (syphilis). Verder dient een risico assessment plaats te vinden of donoren getest dienen te worden op HTLVI and II, WNV and Trypanosoma cruzi (Chagas Disease).

Donoren kunnen in risicogebieden zijn geweest voorafgaande stamceldonatie voor deze, maar ook andere bloed-overdraagbare infectieziekten. Sommige ziekten kunnen asymptomatisch verlopen.

Van belang is dat:

- ziekten overdraagbaar moeten zijn via een leukocyten-rijk celproduct
- deze aantoonbaar moeten zijn door screening van donoren
- deze na transmissie ziekte in de ontvanger geven

Hieronder worden de volgende ziekten besproken:

1. West Nile virus
2. Dengue
3. Chikungunya
4. Trypanosoma cruzi (Chagas Disease)
5. Leishmania
6. Coxiella burnetii.(Q koorts)
7. ZIKA
8. Hepatitis E
9. Malaria

Analyse van de literatuur en overleg met Prof. H.L. Zaaijer, hoogleraar bloedoverdraagbare ziektes en en Rianne Lieshout-Krikke (secretaris van de Werkgroep Opdoemende Bloedoverdraagbare Infecties (WOBI), hebben tot onderstaande informatie en adviezen geleid (update 2018-6).

Deze lijst is niet compleet. Bij twijfel over andere mogelijke relevante potentiële bloedoverdraagbare verwekkers in risicogebieden neemt contact op met de WOBI, zie onder.

Indien een donor tot een mogelijke risicogroep behoort en er nog onduidelijkheden zijn m.b.t. de te volgen diagnostiek of acties (zie onder), kan zo nodig de reisanamnese worden voorgelegd aan de secretaris van de WOBI: wobi@sanquin.nl of telefonisch via Sanquin tel 020- 5123000, vragen naar secretaris van de WOBI (Rianne Lieshout-Krikke).

1. West Nile virus

Achtergrond:

WNV infectie wordt overgedragen door besmette muggen en verloopt meestal asymptomatisch (80%), geeft koorts (20%) of leidt tot een meningo-encephalitis (0,5%). Incubatietijd: 3-12 dagen. Chronische asymptomatische WNV infectie (dragerschap) komt voor zover bekend niet voor.

Transmissie: Transmissie door bloedtransfusies is beschreven.

Risicogroep:

Om praktische redenen worden als WNV-risicogebied beschouwd:

- Alle landen buiten de EU en bepaalde landen binnen de EU tijdens het “WNV-seizoen”. Dit is inzichtelijk op de ECDC website:
http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/West-Nile-fever-maps/pages/index.aspx

Actie donorarts:

Donoren worden de eerste 28 dagen na een bezoek aan een WNV risicogebied in principe als niet geschikt beschouwd. Als er 28 dagen na terugkeer zijn verstreken, hoeft er dus niet meer getest te worden op WNV. Mocht er geen alternatieve donor beschikbaar zijn en donatie < 28 dagen na terugkomst noodzakelijk zijn, dan dient de donor getest te worden op WNV (PCR-test).

Indien de donor positief is voor het WNV en geen alternatieve donoren beschikbaar zijn dan dient een uitsluitingsperiode van 28 dagen na het verlaten van het gebied of 120 dagen na klinisch herstel te worden gehanteerd. Als dit ernstige gevolgen heeft voor de betreffende patiënt, kan in onderling overleg besloten worden de donor wel te accepteren.

Actie stamcellaboratorium:

Indien een met het WNV besmet persoon toch HSC donor is, wordt gewerkt interne procedures zoals die ook gelden voor bv met hepatitis B of C besmette personen.

2. Dengue

Achtergrond:

Dengue is een door muggen overdraagbaar arbovirus dat knokkelkoorts kan geven. 40-80% van geïnfecteerde mensen is asymptomatisch.

Transmissie: Er zijn meerdere casus van overdracht door bloedtransfusie en er is een casus van overdracht via een stamceldonor (Punzel, *et al* 2014).

Risicogroep:

donoren die < 28 dagen voor donatie in risicogebied Dengue zijn geweest. NB soms uitbraken in Europa, zie ECDC website (<https://ecdc.europa.eu/en/dengue-fever>).

Actie donorarts:

Donoren worden de eerste 28 dagen na een bezoek aan een Dengue risicogebied in principe als niet geschikt beschouwd. Als er 28 dagen na terugkeer zijn verstreken, hoeft er dus niet meer getest te worden op Dengue. Mocht er geen alternatieve donor beschikbaar zijn en donatie < 28 dagen na terugkomst noodzakelijk zijn, dan dient de donor getest te worden op Dengue (dmv DENV NS1 antigeen) iom viroloog.

Actie stamcellaboratorium:

Indien een met Dengue virus besmet persoon toch HSC donor is, wordt gewerkt volgens interne procedures zoals die ook gelden voor bv met hepatitis B of C besmette personen.

3. Chikungunya

Ook dit is een door muggen overdraagbaar arbovirus, maar er is geen bewezen transmissie door bloedproducten aangetoond.

4. Trypanosoma cruzi (Chagas Disease)

Achtergrond:

M. Chagas wordt veroorzaakt door infectie met Trypanozoma cruzi, overgedragen door besmette wantsen. De acute fase kent een incubatietijd van 5-14 dagen en bestaat meestal uit een griepachtig ziektebeeld met lymfadenopathie. Complicaties zijn myositis, meningo-encephalitis, megacolon en mega-oesofagus. Een doorgemaakte T. cruzi infectie leidt tot dragerschap, dat in tweederde van de gevallen asymptomatisch verloopt. Ongeveer 7% van de bevolking in Zuid-Amerika is besmet (zie <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/>)

Een studie onder 1333 Nederlands bloeddonoren die risicofactoren hadden obv anamnese (langdurig verblijf of geboorte of moeder in endemisch land) voor *T. cruzi* werden serologisch getest waarbij niemand seropositief testte (Slot, *et al* 2016). Daarom wordt alleen als risicogroep beschouwd *mensen die langdurig in endemisch gebied wonen*.

Transmissie: transmissie via bloedtransfusie is beschreven

Risicogroep:

Elke persoon die afkomstig is uit Zuid- of Centraal America, inclusief Mexico.

Actie donorarts:

Indien de donor tot een risicogroep behoort, test op antistoffen via de parasitoloog. Indien de donor positief is voor Chagas, dient bij voorkeur een alternatieve donor te worden gekozen. Als dit ernstige gevolgen heeft voor de betreffende patiënt, kan in onderling overleg besloten worden de donor wel te accepteren.

Actie stamcellaboratorium:

Indien een met het *T.cruzi* besmet persoon toch HPC donor is, wordt gewerkt volgens interne procedures zoals die ook gelden voor bv met hepatitis B of C besmette personen.

5. Leishmania

Achtergrond:

Leishmaniasis is een protozo infectie die in meer dan 98 landen endemisch is. De incubatietijd is meestal weken tot maanden, maar asymptomatische infecties kunnen na jaren reacteren in immuungecompromitteerden. De parasiet overleeft in macrofagen.

Transmissie:

De ziekte is beschreven in stamceltransplantatiepatienten in endemische landen, maar een directe relatie met donoren is niet aangetoond en betrof dus reactivaties (Gajurel, *et al* 2017). Sanquin houdt geen rekening met Leishmania bij bloeddonoren, omdat de bloedproducten leukogedepleteerd zijn. Bij stamcel of beenmergdonoren kan op theoretische gronden overdracht zijn naar de ontvanger, maar er is geen casuïstiek bekend, ook niet in risicolanden. Daarom is het niet nodig donoren hierop te testen.

Actie donorarts:

Als je een donor zou willen testen, dan met PCR iom parasitoloog.

6. Q-koorts:

Achtergrond:

Q-koorts wordt veroorzaakt door *Coxiella burnetii*. Geiten en schapen zijn de belangrijkste besmettingsbron. In 2007 tot en met 2010 zijn in delen van Nederland uitbraken van Q-koorts geweest, daarna niet meer. Omdat sporen vanuit de grond nog langdurig ingeademd kunnen worden, zijn de uitbraakgebieden nog enige jaren als risicogebieden geduid.

De incubatieperiode varieert van 2 tot 48 dagen. Coxiella-infectie verloopt in minstens 60% van de patiënten asymptomatisch. De overige 40% krijgt verschijnselen die variëren van een milde griepachtige ziekte tot een ziekte met een ernstig beloop (2-5%). Chronische Q-koorts ontwikkelt zich bij 1-3% van de blootgestelde personen en kent endocarditis als belangrijkste manifestatie. In de eerste versie van aanbevelingen omtrent HSC donoren uit 2011 was serologisch testen op Coxiella van toepassing op alle donoren. In 2014 heeft revisie plaatsgevonden waarbij besloten is dat hiervoor geen indicatie meer bestaat, op grond van de huidige incidentie van Q-koorts in Nederland. Ook screening op chronische Q-koorts bij stamceldonoren uit eerdere risicogebieden is komen te vervallen. Hierin wordt het beleid van Sanquin voor bloeddonoren gevolgd. In de regio Brabant zijn geen gevallen van chronische Q-koorts aangetroffen onder

bloeddonoren, bij een prevalentie van doorgemaakte Q-koorts van 10% (Slot, *et al* 2014)). Er is tevens aangetoond dat IgG antistoffen verdwijnen na een paar jaar (Wielders, *et al* 2015). Na screening van een hoog risico populatie 7 jaar na de epidemie, hadden 3 van de 1517 mensen chronische Q koorts, waarvan 2 al bekend, Kans op chronisch dragerschap zonder dat dit nu bekend is, is zeer klein (Morroy, *et al* 2015).

Transmissie: Er is overdracht door bloedtransfusie gerapporteerd

Risicogroep:

- A. Personen die dierenarts zijn of anderszins werkzaam zijn in de veeteelt op bedrijven waar dieren geaborteerd worden, tevens ieder die *direct contact* heeft gehad en/of via inademing met geiten of schapen in lammerperiode (feb t/m mei). *NB test bij personen werkzaam of woonachtig in de veeteelt sector ook op MRSA!*
- B. Bij een nieuwe uitbraak dienen alle potentiële stamceldonoren uit een gebied met een actuele uitbraak gescreend te worden. Deze personen kunnen een recente Coxiella-infectie hebben.

C. Actie donorarts:

- A. Donoren uit risicogroep: test op IgG fase 2 antistoffen (Elisa, door Sanquin). Indien fase 2 antistoffen positief zijn, zijn fase 1 antistoffen belangrijk. Bij een fase 1 antistoftiter van <1:512 geldt dat er sprake is van een doorgemaakte, en geen chronische, infectie. Bij een doorgemaakte infectie is geen verdere actie vereist. Bij een hogere titer is er verdenking op een chronische Q koorts infectie; verwijzing naar een infectioloog is dan aangewezen.
- B. Bij actuele uitbraak: test op Coxiella-DNA (PCR, door Sanquin of Jeroen Bosch Ziekenhuis) en op IgG fase 2 antistoffen (Elisa; Sanquin) via de microbioloog.

Let op: bij een donor die niet beschermd is vanwege een eerder doorgemaakte en geklaard infectie én indien er sprake is van **voortdurende exposure na de keuring** dienen de testen zoals beschreven onder B worden herhaald op de dag van afname. De arts van de ontvanger dient te worden geïnformeerd over deze gang van zaken, omdat de consequentie kan zijn dat er een positieve uitslag is bij een geconditioneerde ontvanger.

Als de donor positief is voor Q-koorts, dient bij voorkeur een alternatieve donor te worden gekozen. Als dit ernstige gevolgen heeft voor de betreffende patiënt, kan in onderling overleg besloten worden de donor wel te accepteren. In die situatie kan overwogen worden de donor te behandelen en in elk geval de patiënt vanaf 2 dagen voor ontvangst van het HPC product te behandelen. Met de microbioloog dient overlegd te worden over monitoring van de patiënt posttransplantatie (bv de eerste 3 maanden a 1 week).

Behandeling van een donor: doxycycline 1 dd 200 mg gedurende 14 dagen.

Behandeling van een patiënt: doxycycline 1 dd 200 mg gedurende 21 dagen.

Tweede keus (goed alternatief) zijn chinolonen: moxifloxacin 1 dd 400 mg, ciprofloxacin 2 dd 750 mg of levofloxacin 1 dd 750 mg gedurende 21 dagen.

Actie stamcellaboratorium:

Indien een met het Q-koorts besmet persoon toch HPC donor is, wordt gewerkt volgens interne procedures zoals die ook gelden voor met hepatitis B of C besmette personen.

7. ZIKA virus

Achtergrond

Het ZIKA virus is een flavivirus dat via muggen op mensen kan worden overgedragen. Ook overdracht via seksuele contacten is beschreven. Sinds 2015 is dit virus naar Amerika verspreid. De ziekteverschijnselen bestaan uit een paar dagen koorts, gewrichts- en spierpijnen en steriele conjunctivitis. Er is een verdenking op een relatie met Guillain Barré en associatie met microcefalie gevallen. Bij SCT

patiënten kan de viremie langer aanwezig blijven en is mogelijk geassocieerd met trombopenie en vertraagde engraftment. (Machado, *et al* 2017)

Transmissie: Het is tot op heden onduidelijk of ZIKA via bloedtransfusies kan worden overgedragen. Er zijn wel reports van cases in Brazilië, die nog worden uitgezocht ivm ook gelijktijdige expositie. Het virus is wel aangetoond in bloeddonors.

Risicogroep

Donoren die ZIKA virus hebben doorgemaakt en asymptomatische donoren die in een risico gebied zijn geweest worden de eerste 28 dagen na een bezoek aan een ZIKA risicogebied in principe als niet geschikt beschouwd, zie ECDC *Zika preparedness plan* (<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/zika-virus-and-safety-substances-human-origin-guide-preparedness-activities>)(2017)

Dit geldt ook indien de donor seksuele contacten heeft gehad met iemand die een ZIKA infectie heeft gehad.

Risicogebieden

De actuele landen waar ZIKA voorkomt staan op de ECDC website (2017):

http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/epidemiological-situation.aspx

Actie donorarts:

Als er 28 dagen na terugkeer (of risico contact) zijn verstreken, hoeft er niet meer getest te worden op ZIKA. Mocht er geen alternatieve donor beschikbaar zijn en donatie < 28 dagen na terugkomst noodzakelijk zijn, dan dient de donor getest te worden op ZIKA (PCR-test).

Indien de donor positief is voor ZIKA en geen alternatieve donoren beschikbaar zijn dan dient een uitsluitingsperiode van 28 dagen na het verlaten van het gebied te worden gehanteerd. Als dit ernstige gevolgen heeft voor de betreffende patiënt, kan in onderling overleg besloten worden de donor wel te accepteren.

Actie stamcellaboratorium:

Indien een met het ZIKA virus besmet/verdacht persoon toch HPC donor is, wordt gewerkt volgens de interne procedures zoals die ook gelden voor met hepatitis B of C besmette personen.

8. Hepatitis E

Achtergrond

Hepatitis E infectie geeft meestal geen symptomen of een mild beloop, maar kan in immuungecompromiteerde patiënten een snel progressieve leverfibrose en cirrose veroorzaken. De seroprevalentie in Nederland is 27% (Hogema, *et al* 2016), IgG antistoffen beschermen. HEV RNA blijkt aantoonbaar in 0,076 % van bloeddonors. Verhoogde transaminasen zijn vaak niet aanwezig. De gemiddelde viremie periode is 68 dagen. HEV kan echter ook worden opgelopen uit voedsel. Bloeddonoren worden sinds najaar 2017 gescreend op HEV. Van de chronische HEV patiënten blijkt 1 op 3,5 patiënt ziek ten gevolge van bloedproducten. Besloten is door de HOVON SCT werkgroep in 2016 dat stamceldonoren niet standaard getest hoeven te worden op HEV, mede gezien het mede oplopen van deze infectie door voedsel en omdat er bij transplantatieartsen een alertheid is op hepatitis E infecties en het een te behandeling aandoening betreft.

Actie donorarts:

- niet testen bij donoren voor ontvanger in Nederland conform het besluit van de SCT werkgroep van HOVON.
- bij donoren voor producten in het buitenland moet op het keuringsbesluit worden gevraagd aan de behandeld arts of er een HEV PCR moet worden verricht op de dag van afname (in verband met voortdurende exposure). Deze vraag gaat vergezeld van achtergrondinformatie over de incidentie van HEV in Nederland en de behandelingsopties.

9. Malaria

Achtergrond

Malaria parasieten worden overgedragen door de Anopheles mug. Er zijn casus van malaria overdraagbaarheid door bloedproducten, maar ook door stamceldonoren.

Risicogroepen (Guide to the preparation, use and quality assurance of blood component, Council Europe 2017)

- A. Donoren die malaria hebben gehad.
- B. Donoren die < 12 maanden geleden in een malaria gebied zijn geweest
- C. Donoren die ooit >6 maanden aaneengesloten in een malariarisicogebied zijn geweest.

Om een verdere risicoanalyse te kunnen doen moet worden nagevraagd of de donor adequate malariaprofylaxe heeft gebruikt en of de donor een febrile ziekte heeft doorgemaakt tijdens of na terugkeer uit het malaria gebied.

Actie donorarts

Indien er geen alternatieve donor is dan wordt geadviseerd om de donor te testen op malaria antistoffen. In de Guide for blood components van de Council of Europe wordt ervan uitgegaan dat een gevalideerde malaria antistof test pas 4 maanden na exposure volledig betrouwbaar is. De acceptatie van de donor moet worden voorgelegd aan de behandelend arts van de potentiële ontvanger die het risico van het afzien van transplantatie met deze donor afweegt tegen het risico (gebaseerd op reis-anamnese, eventuele symptomen, het gebruik van malaria profylaxe en de eventuele resultaten van de malaria antistof test) op overdracht van malaria.

Eerste revisie 2014

Tweede revisie oktober 2016, Donorwerkgroep, Werkgroep stamceltransplantatie, HOVON

Derde revisie juni 2018, HOVON stamceltransplantatiewerkgroep, domein kwaliteit & donorzaken

Referenties

- Gajurel, K., Dhakal, R. & Deresinski, S. (2017) Leishmaniasis in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Transplant*, **31**.
- Hogema, B.M., Molier, M., Sjerps, M., de Waal, M., van Swieten, P., van de Laar, T., Molenaar-de Backer, M. & Zaaijer, H.L. (2016) Incidence and duration of hepatitis E virus infection in Dutch blood donors. *Transfusion*, **56**, 722-728.
- Machado, C.M., Pereira, B.B.S., Felix, A.C., Oliveira, M.C., Darrigo, L.G., Jr., de Souza, M.P., Paton, E.J.A., Neves, F., Colturato, V.R. & Simoes, B.P. (2017) Zika and chikungunya virus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients and oncohematological patients. *Blood Adv*, **1**, 624-627.
- Morroy, G., van der Hoek, W., Albers, J., Coutinho, R.A., Bleeker-Rovers, C.P. & Schneeberger, P.M. (2015) Population Screening for Chronic Q-Fever Seven Years after a Major Outbreak. *PLoS One*, **10**, e0131777.
- Punzel, M., Korukluoglu, G., Caglayik, D.Y., Menemenlioglu, D., Bozdog, S.C., Tekgunduz, E., Altuntas, F., Campos Rde, M., Burde, B., Gunther, S., Tappe, D., Cadar, D. & Schmidt-Chanasit, J. (2014) Dengue virus transmission by blood stem cell donor after travel to Sri Lanka; Germany, 2013. *Emerg Infect Dis*, **20**, 1366-1369.
- Slot, E., Hogema, B.M., Molier, M., Bart, A. & Zaaijer, H.L. (2016) Risk Factors and Screening for Trypanosoma cruzi Infection of Dutch Blood Donors. *PLoS One*, **11**, e0151038.
- Slot, E., Hogema, B.M., Molier, M. & Zaaijer, H.L. (2014) Screening of blood donors for chronic Coxiella burnetii infection after large Q fever outbreaks. *Transfusion*, **54**, 2867-2870.
- Wielders, C.C., Teunis, P.F., Hermans, M.H., van der Hoek, W. & Schneeberger, P.M. (2015) Kinetics of antibody response to Coxiella burnetii infection (Q fever): Estimation of the seroresponse onset from antibody levels. *Epidemics*, **13**, 37-43.

links

http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/West-Nile-fever-maps/pages/index.aspx

<https://ecdc.europa.eu/en/dengue-fever>

http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/epidemiological-situation.aspx

<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/zika-virus-and-safety-substances-human-origin-guide-preparedness-activities>