



## **BLOOD DONOR SCREENING IN THE NETHERLANDS: UNIVERSAL ANTI-HBC SCREENING IN COMBINATION WITH HBV NUCLEIC ACID AMPLIFICATION TESTING MAY ALLOW DISCONTINUATION OF HEPATITIS B VIRUS ANTIGEN TESTING**

### **HOLLANDA'DA KAN BAĞIŞÇISI TARAMASI: HBV NÜKLEİK ASİT AMPLİFİKASYON TESTİYLE KOMBİNE RUTİN ANTI-HBC TARAMASI, HEPATİT B VİRÜSÜ ANTİJEN TESTİNİN ÇALIŞILMASINI SONLANDIRABİLİR**

**ALINTI:** <https://doi.org/10.1111/trf.16420>

**YAZARLAR:** Thijs J. van de Laar, Boris M. Hogema, Marijke W. Molenaar-de Backer, Tanneke Marijt-van der Kreek, Hans L. Zaaijer

**ÖZETLEYEN:** Dr. Erdal ÖZBEK

#### **GİRİŞ**

Hepatit B virüsü (HBV), Hollanda'da kan bağışı yapan gönüllülerde en sık saptanan transfüzyonla bulaşabilen viral enfeksiyon etkenidir. Hollanda'da HBV; 6 bağışçıdan alınan "minipool"larda Anti-HBc, HBsAg ve HBV DNA testleri ile taranmaktadır (MP-NAT) .

HBsAg'nin saptanamadığı ve az, sıklıkla aralıklı viremiyle karakterize kronik HBV enfeksiyonu, gizli HBV enfeksiyonu (OBI) olarak tanımlanmaktadır. HBV'nin minimal enfeksiyöz dozunun 3 IU/ml olduğu tahmin edilmektedir. Hollanda'da eritrosit süspansiyonunda 5-10 ml, trombosit süspansiyonunda 50-150 ml plazma bulunmaktadır. Bu durum çok düşük (0,3-0,6 ve 0,02-0,06 IU/mL) HBV viral yüklerinde bile bulaş olabileceği ve bireysel nükleik asit amplifikasyon testinin (ID-NAT) bile OBI bulaşını tam olarak engelleyemeyeceği anlamına gelmektedir.

Anti-HBc, geçmiş ve mevcut HBV enfeksiyonu için güvenilir bir tanı aracıdır, ancak iyileşmiş HBV enfeksiyonu, düşük aralıklı viremili OBI ve yanlış pozitif Anti-HBc reaktivitesini ayırmakta yetersizdir. Bu durumda, HBV seroprevalansının yüksek olduğu ülkelerde Anti-HBc taramasının rutin kullanımı gereksiz bağışçı kaybına yol açabilir. Düşük HBV endemik ülkelerde OBI'ye bağılı transfüzyonla bulaşan HBV enfeksiyonu riski çok az olduğundan anti-HBc taraması çok faydalı olmayacaktır.

Hollanda, yetişkinler arasında tahmini Anti-HBc ve HBsAg prevalansı sırasıyla %3,5 ve %0,3 olan HBV (çok) düşük endemik bir ülkedir. 2011 yılından beri Hollanda’ da Anti-HBs seviyesi 200 IU/L nin üzerinde pozitif olan bireyler Anti-HBc sonuçlarına bakılmaksızın bağışçı olarak kabul edilmektedir. Anti-HBs negatif ve anti-HBc pozitif olan bağışçılar ise 6 ay sonra tekrar test yaptırabilmekte, bu testte de anti-HBc pozitif olmaları durumunda kalıcı olarak bu şahıslardan bağış alınmamaktadır.

Bu çalışmada Anti-HBc taramasının verimi ve HBV-DNA, MP-NAT, HBsAg ve Anti-HBc testlerinin HBV ile enfekte olmuş bağışçılardan bulaş engellemedeki başarısı değerlendirilmiştir. Bu çalışma, mevcut HBV tarama algoritmasının ve/veya bağışçı erteleme planının Hollanda’da kan tedarikinin güvenliğini tehlikeye atmadan basitleştirilip basitleştirilemeyeceğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

## GEREÇ-YÖNTEM

Bu çalışma, Temmuz 2011’den, Temmuz 2018’e kadar yapılan 5.603.407 kan ve plazma bağışı başvurularını kapsamaktadır. Temmuz 2011’de anti-HBc taramaya başlamış (PRISM HBcore, Abbott Laboratories), Temmuz 2018’de ise farklı bir anti-HBc tarama testine (Alinity s anti-HBc, Abbott Laboratories) geçilmiştir. 2011’e kadar HBV taramasında HIV-RNA, HBV-DNA, HCV-RNA için MP-NAT (COBAS S201 MPX v1.0, Roche Diagnostics 95% limit of detection [LOD]: 23 IU/mL her bireyin bağışı için) ile HBsAg (PRISM HBsAg, Abbott Laboratories) kullanılmıştır. MP-NAT taramasında kullanılan test çalışma süresinde iki kere değişmiştir; Mart 2012 (COBAS S201 MPX v2.0, Roche Diagnostics, 95% LOD: 14 IU/mL) ve Ocak 2016 (COBAS 6800, MPX Roche Diagnostics, 95% LOD: 7.8 IU/mL). Ayrıca tüm tekrarlayan reaktif Anti-HBc sonuçları için ilgili örneklerde, anti-HBs testi (Architect anti-HBs, Abbott Laboratories) çalışılmıştır. MP-NAT pozitif olması durumunda havuzdaki her örnek tek tek aynı test ile çalışılmıştır. Pozitif vakalar farklı bir HBV DNA testi (Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HBVassay v2.0; 95% LOD 9 IU/mL) ile doğrulanmıştır.

Anti-HBc taramasının verimi, bulaş ihtimali olan HBsAg ve MP-NAT negatif bağışçılar ve iki bağış arasında HBV’ye maruz kalıp iyileşmiş bağışçıların toplamı olarak tanımlanmıştır. Çalışmada yakın zamanda HBV maruziyeti olan HBsAg/MP-NAT-negatif bağışçıları belirlemek

için, dört HBV belirteci (ID-NAT, Anti-HBc IgM, anti-HBs titre and Anti-HBc S/CO düzeyi) bağlı bir ilişkilendirme skoru kullanılmıştır. Skorlamada; ID-NAT pozitif 5 puan, saptanabilir Anti-HBc IgM 1 puan, Anti-HBc serokonversiyonu 1 puan, yüksek Anti-HBc reaktivitesi 1 puan, ve anti-HBs serokonversiyonu veya anti-HBs titresinde artış  $\geq 200$  IU/L (1 puan) olarak belirlenmiştir. Bu puanlamaya göre, HBV enfeksiyon riski açısından Anti-HBc serokonversiyonu olan bağışçılar sınıflandırılmıştır. İlişkilendirme skoru,  $\geq 5$  olanlar yakın zamanda “doğrulanmış maruziyet”, 3 veya 4 olanlar yakın zamanda “muhtemel maruziyet”, 2 olanlar yakın zamanda “olası maruziyet”, 0 veya 1 yakın zamanda “maruziyet yok” olarak kabul edilmiştir.

## SONUÇ-TARTIŞMA

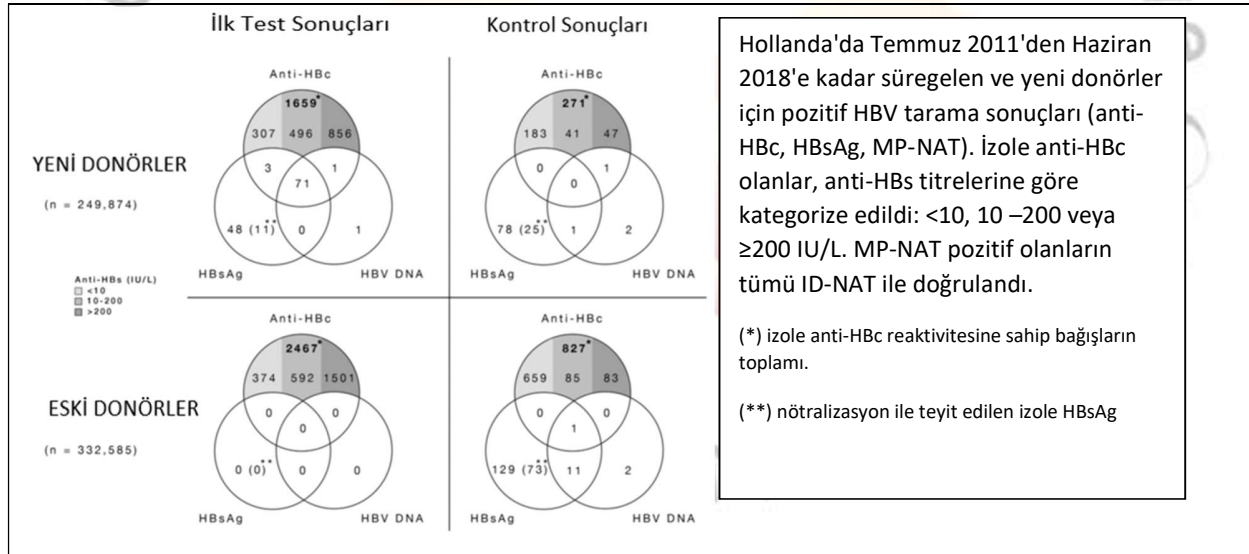
Yedi yıllık süre boyunca 582,459 kan ve plazma bağışçısına ait 5.603.407 bağış başvurusu incelenmiştir. Bağışçıların 332.585'i anti-HBc taranmamış mevcut bağışçılardan 249.874'i Temmuz 2011'den sonra ilk kez bağış yapan bağışçılardan oluşmaktadır. Toplamda 4.126 (%0.71) bağışçı ilk taramada Anti-HBc-reaktif bulunmuş ve takip sırasında 1.098 (%0.19) bağışçıda serokonversiyon saptanmıştır. Anti-HBs titreleri ve iki aşamalı bağış programı sayesinde Anti-HBc taraması, 582.459 bağışçının sadece 2.627'sinin (%0.45) kaybıyla sonuçlanmıştır. Anti-HBc taraması ile kullanılan ilişkilendirme skorlaması, 2 doğrulanmış yeni HBV enfeksiyonu, 18 muhtemel HBV enfeksiyonu ve 34 olası HBV enfeksiyonunun (Tablo 1) ve OBI için yüksek riskli 1.067 potansiyel bulaşıcı bağışçının saptanmasını sağlamıştır.

İlk kez Anti-HBc taranan bağışçıların %0,71'i (mevcut bağışçıların %0,74'ü ve yeni bağışçıların %0,66'sı) Anti-HBc pozitif ve bunların %84'ünde de anti-HBs pozitifliği saptanmıştır. Bağışçı kaybı Anti-HBc taramasının ilk yılında en yüksek (n = 1115) iken 3. yıldan 7. yıla doğru yılda ortalama 275 bağışçıya (aralık: 259-316 bağışçı) düşmüştür (şekil 2). MP-NAT ile alakalı hiç bağışçı kaybı olmazken HBsAg taraması ile alakalı bağışçı kaybı 128 olmuştur.

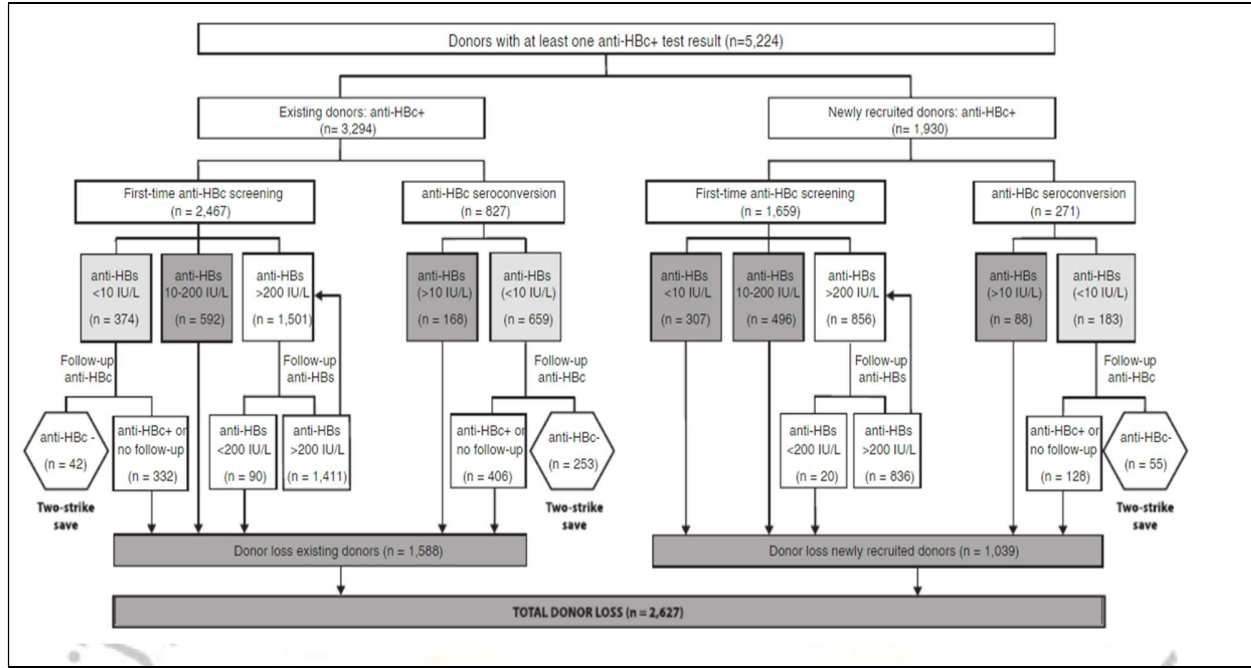
Sonuç olarak, çalışma süresi boyunca kan bankasını ziyaret eden tüm bağışçıların %0,45'i Anti-HBc nedeniyle kalıcı olarak reddedilmiştir. Diğer sebeplere bağlı red oranları göz önüne alınca bu oran bağış temini açısından daha sürdürülebilirdir. İlk Anti-HBc taraması geçici retlerin üçte ikisine sebep olmuştur. Bağışçı reddi algoritmasına Anti-HBs'nin dahil edilmesi, ilk bağışçı kaybını %0,71'den %0,30'a düşürmüştür.

Bu çalışma, HBV düşük endemik ülkelerde HBsAg taramasının gereksiz hale gelmiş olabileceğini ancak MP-NAT veya Anti-HBc taramasının ortadan kaldırılmasının HBV-DNA pozitif kan ürünlerinin saptanamaması ile sonuçlanacağını düşündürmektedir. HBV'nin düşük enfeksiyöz dozu göz önüne alındığında, HBV MP-NAT ve Anti-HBc taraması yerine sadece HBV ID-NAT'la tarama yapılması, transfüzyonla bulaşan HBV enfeksiyonunu azaltsa da tamamen önleyemeyecektir. MP-NAT ve HBsAg testinden farklı olarak, Anti-HBc taraması, sağlıklı bağışçılarda uygulamaya başlamasının ilk iki yılında ciddi kayıplara yol açsa da, Anti-HBc ile ilgili geçici retlerin dönmeye başlaması ile bu kayıp zamanla sürdürülebilir seviyelere düşmektedir. Bunun yanı sıra Anti-HBc ile ilişkili bağışçı kaybı, anti-HBs titreri dahil edilerek ve yeniden test algoritmaları ile sınırlandırılabilir.

**Şekil 1:** Pozitif HBV tarama sonuçları



Şekil 2: Anti-HBc taramasına bağlı bağışçı kayıpları



Kalıcı bağışçı kaybı (koyu gri), yeniden test imkanı olan geçici erteleme (açık gri), yeniden testten sonra tekrar uygunluk (beyaz altıgenler), yüksek anti-HBs titreleri sonucu uygun (beyaz kareler)

**Tablo 1:** Anti-HBc taramasının verimi. (MP-NAT kullanılarak HBsAg ve HBV DNA yokluğunda belgelenmiş bir Anti-HBc serokonversiyonu olan 1.098 bağışçıda yakın zamanda HBV maruziyeti olasılığı)

Group	HBV markers					Donors (n = 1098)	Imputability	
	ID-NAT	Anti-HBc seroconversion	Anti-HBc signal strength	Core IgM	Anti-HBs		Score	Recent exposure
1	Positive	Yes	High	Positive	anti-HBs seroconversion	2	9	Confirmed
2	Negative	Yes	High	Positive	anti-HBs seroconversion	2	4	Probable
3	Negative	Yes	High	Negative <sup>a</sup>	anti-HBs seroconversion	9	3	Probable
4	Negative	Yes	Medium/low	Positive	anti-HBs seroconversion	5	3	Probable
5	Negative	Yes	Medium/low	Positive	Strong rise in anti-HBs	2	3	Probable
6	Negative	Yes	Medium/low	Positive	Stable anti-HBs	8	2	Possible
7	Negative	Yes	High	Negative	Stable anti-HBs	5	2	Possible
8	Negative	Yes	High	Negative	Undetectable anti-HBs	5	2	Possible
9	Negative	Yes	Medium/low	Negative	anti-HBs seroconversion	11	2	Possible <sup>b</sup>
10	Negative	Yes	Medium/low	Negative	Strong rise in anti-HBs	5	2	Possible
11	Negative	Yes	Medium/low	Negative	Stable anti-HBs	202	1	No
12	Not tested <sup>c</sup>	Yes	Medium/low	Not tested <sup>c</sup>	Undetectable anti-HBs	842	1	No

**a** Geniş bir bağış aralığı nedeniyle IgM reaktivitesi kaybı.

**b** Yakın zamanda HBV aşısı yapılmadıysa.

**c** Anti-HBs negatif anti-HBc serokonversiyonu olan donörler, Anti HBC IgM veya ID-NAT testi yapılmamış.