



Le infezioni trasmissibili con la trasfusione: rischio residuo in Italia

Claudio Velati

Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia

LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI:
GESTIONE DEGLI ESITI DEI TEST DI QUALIFICAZIONE BIOLOGICA E DEL DONATORE NON IDONEO

20 DICEMBRE 2018 - Roma

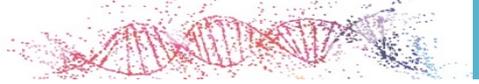


Conflitto di interessi

Il sottoscritto, in qualità di Relatore,

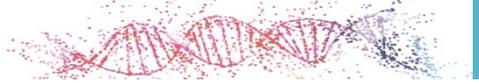
dichiara che

- nell'esercizio della sua funzione e per l'evento in oggetto, **NON È** in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi;
- dichiara inoltre che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali **non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare** le sue funzioni al fine di trarne vantaggio.



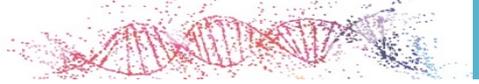
La definizione di «rischio residuo» trasfusionale

La valutazione quantitativa della possibilità che una unità di emocomponente, risultata negativa ai test di screening in uso, sia comunque in grado di trasmettere una infezione al ricevente.



Perché è necessario valutare il rischio trasfusionale

- È parte essenziale di una valutazione di risk assessment,
- È un supporto basilare alla appropriatezza delle decisioni di sanità pubblica che possono indurre alla introduzione o meno di provvedimenti di diversa tipologia (screening, sospensione temporanea, definitiva, ecc),
- È una delle informazioni necessaria a motivare una corretta gestione della terapia trasfusionale,
- È una informazione dovuta al paziente che va incontro a terapia trasfusionale.



Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of over 20 000 units of blood

Fiona A M Regan, Patricia Hewitt, John A J Barbara, Marcela Contreras on behalf of the current TTI Study Group. BMJ 2000;320:403-6

Objectives: to follow up recipients of **20,000 units of blood** to identify any transmissions of infections through blood transfusion.

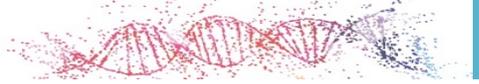
Design: follow up study of recipients of transfusion.

Setting: 22 hospitals in north London.

Start of the study: 1991

Results: 9,220 patients were recruited, and 5,579 recipients of 21,923 units of blood were followed up.

No transfusion transmitted infections were identified.



A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors

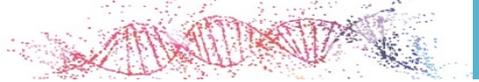
Michael P. Busch, Simone A. Glynn, Susan L. Stramer, D. Michael Strong, Sally Caglioti, David J. Wright, Brandee Pappalardo, and Steven H. Kleinman for the NHLBI-REDS NAT Study Group

TRANSFUSION 2005;45:254-264.

Assessing the impact of HBV NAT on window period reduction and residual risk

Steven H. Kleinman, Michael R Busch

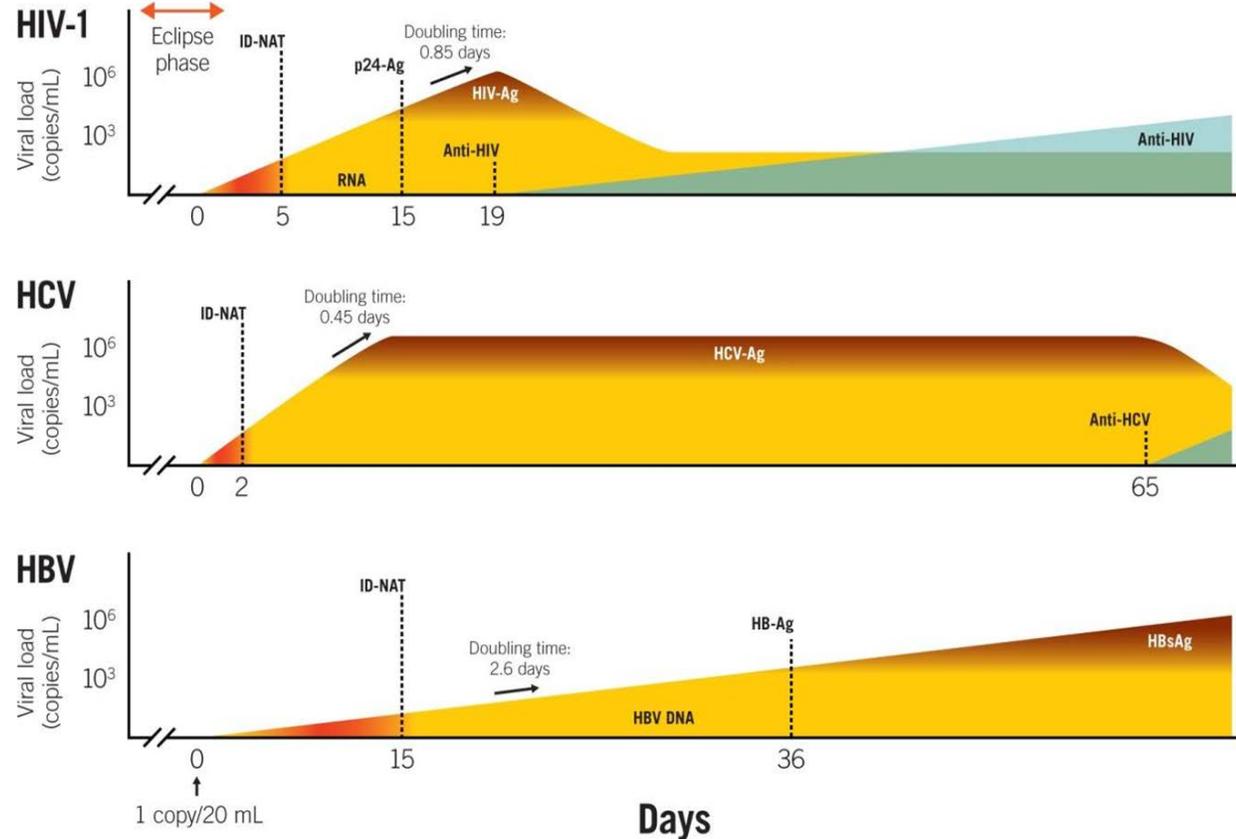
Journal of Clinical Virology 36 Suppl 1 (2006) 23 - 29



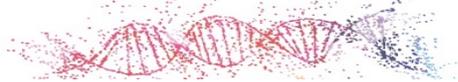
La figura mostra le dinamiche della viremia e della produzione di anticorpi nelle fasi di eclisse, plateau e successive per HIV-1, HCV e HBV.

Studi con pannelli di sieroconversione per HIV, HCV e HBV hanno dimostrato il tempo di raddoppio della carica virale: **0.85 giorni per HIV**, **0.45 giorni per HCV** e **2.6 giorni per HBV**.

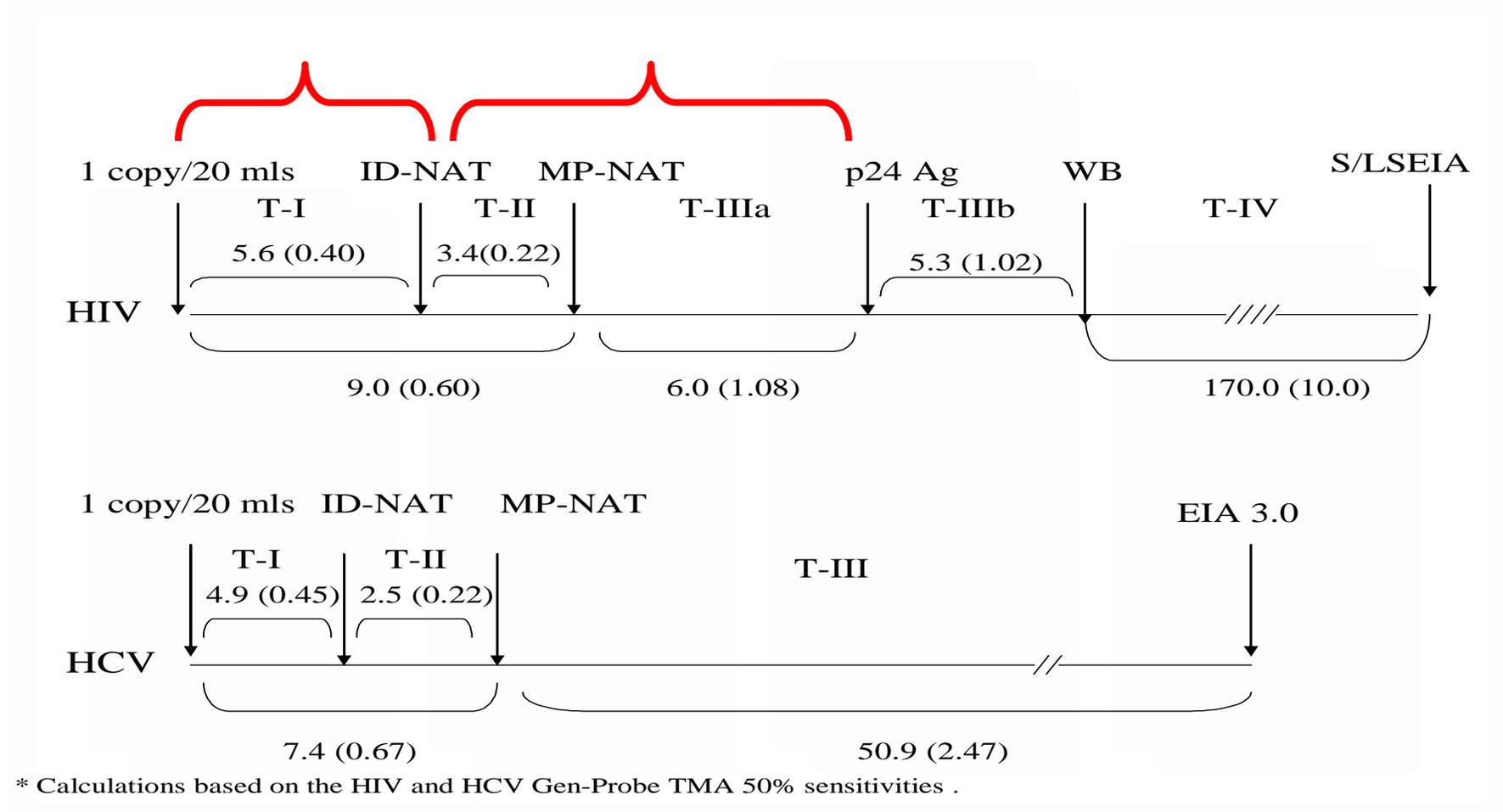
Pertanto la fase finestra, con ID NAT, è più lunga per **HBV (21 giorni)** rispetto a **HCV (3-5 giorni)** e **HIV-1 (5 giorni)**.

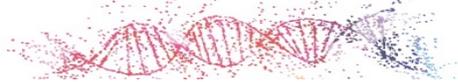


Kleinman SH, Lelie N, Busch MP.
Transfusion. 2009;49(11):2454-89.



The incidence/window period ratio model times in days for HIV and HCV.





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Guideline on epidemiological data on blood transmissible infections

25 February 2016

EMA/CHMP/BWP/548524/2008 rev 1

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

WHO Expert Committee on Biological Standardization



World Health
Organization

© World Health Organization 2017

Residual risk ($n/10^6 \pm 95\%$ C.I.) for HCV, HIV and HBV in Italy calculated per year until 2009

	2004	2005	2006	2007	2008	2009
HCV	0,3 (0,1-0,6)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,3)	0,2 (0,1-0,3)	00,1 (0,1-0,2)	0,1 (0,1-0,2)
HIV	1,9 (0,6-3,9)	1,8 (0,8-2,8)	1,4 (0,7-2,1)	1,3 (0,7-1,9)	0,8 (0,6-1,6)	0,7 (0,5-1,6)
HBV	-	-	1,6 (0,3- 1,8)	1,9 (0,9- 2,7)	1,6 (0,6- 2,1)	1.6 (0,6- 2,1)





Prevalence, incidence and residual risk of transfusion-transmitted hepatitis C virus and human immunodeficiency virus after the implementation of nucleic acid testing in Italy: a 7-year (2009-2015) survey

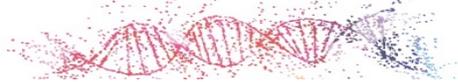
Claudio Velati^{1,3}, Luisa Romanò², Vanessa Piccinini³, Giuseppe Marano³, Liviana Catalano³, Simonetta Pupella³, Giuseppina Facco³, Ilaria Pati³, Maria Elena Tosti⁴, Stefania Vaglio³, Giuliano Grazzini³, Alessandro Zanetti², Giancarlo M. Liumbruno³

Blood Transfus 2018; 16: 422-32

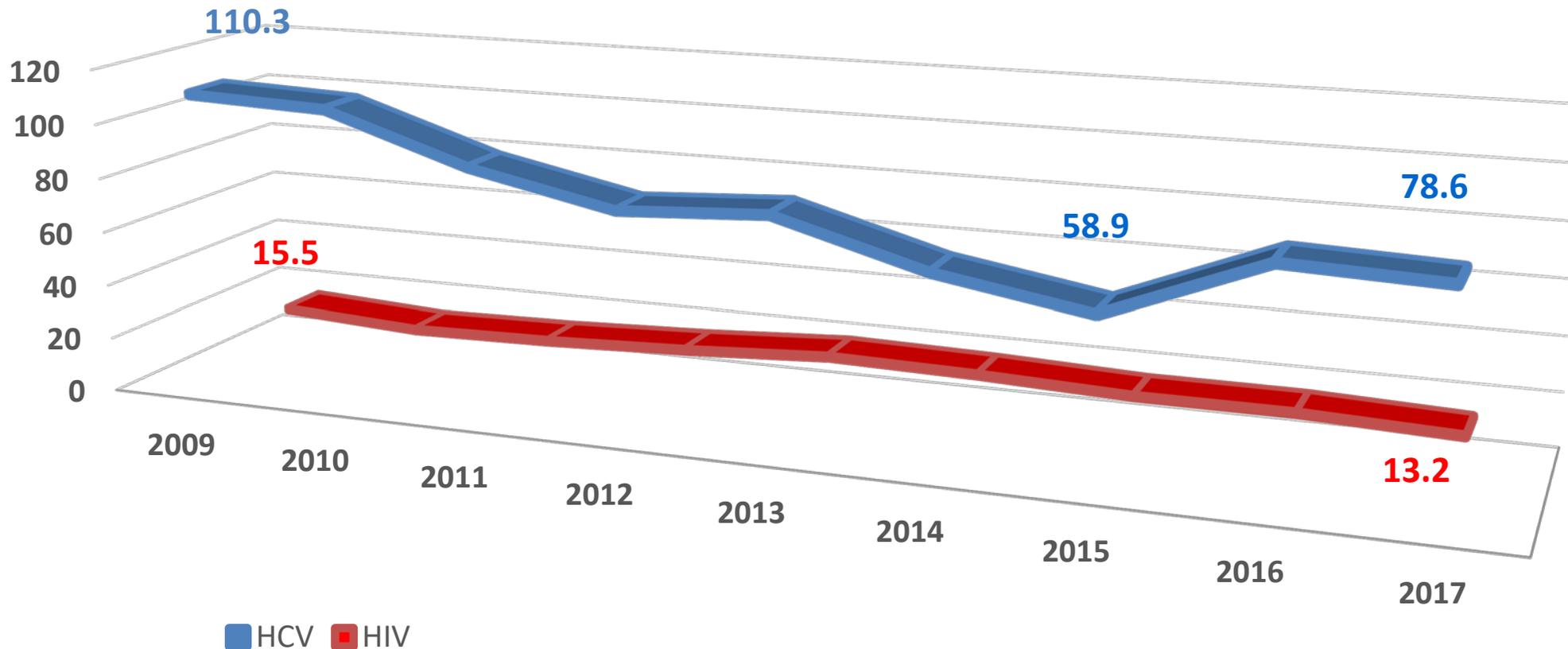
Nel periodo **2009-2015** sono stati esaminati in Italia per i marcatori virali **12,258,587 donatori di sangue**, di questi il **15.8%** erano nuovi donatori e **l'84.2%** donatori periodici. Le unità esaminate sono state complessivamente **21,808,352**, di cui **l'8.9% ottenute da nuovi donatori e il 91.1% da donatori periodici**.

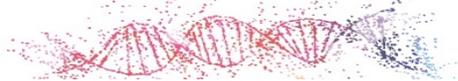
Un totale di **2,641 donatori sono risultati positivi** per marcatori inerenti alle infezioni da **HIV o HCV**. Di questi, **1,949** appartenevano alla categoria dei **1,934,612 nuovi donatori (100.7×10^5)** e i restanti **692** a quella dei **10,323,975 donatori periodici (6.7×10^5)**.

Nei 7 anni di osservazione **32 unità sono risultate solo-NAT positive** per **HIV o HCV** in assenza del corrispondente anticorpo: **19 unità (8 da FT e 11 da RP donors) per HCV-RNA** e **13 unità (3 da FT e 10 da RP donors) per HIV-RNA**.

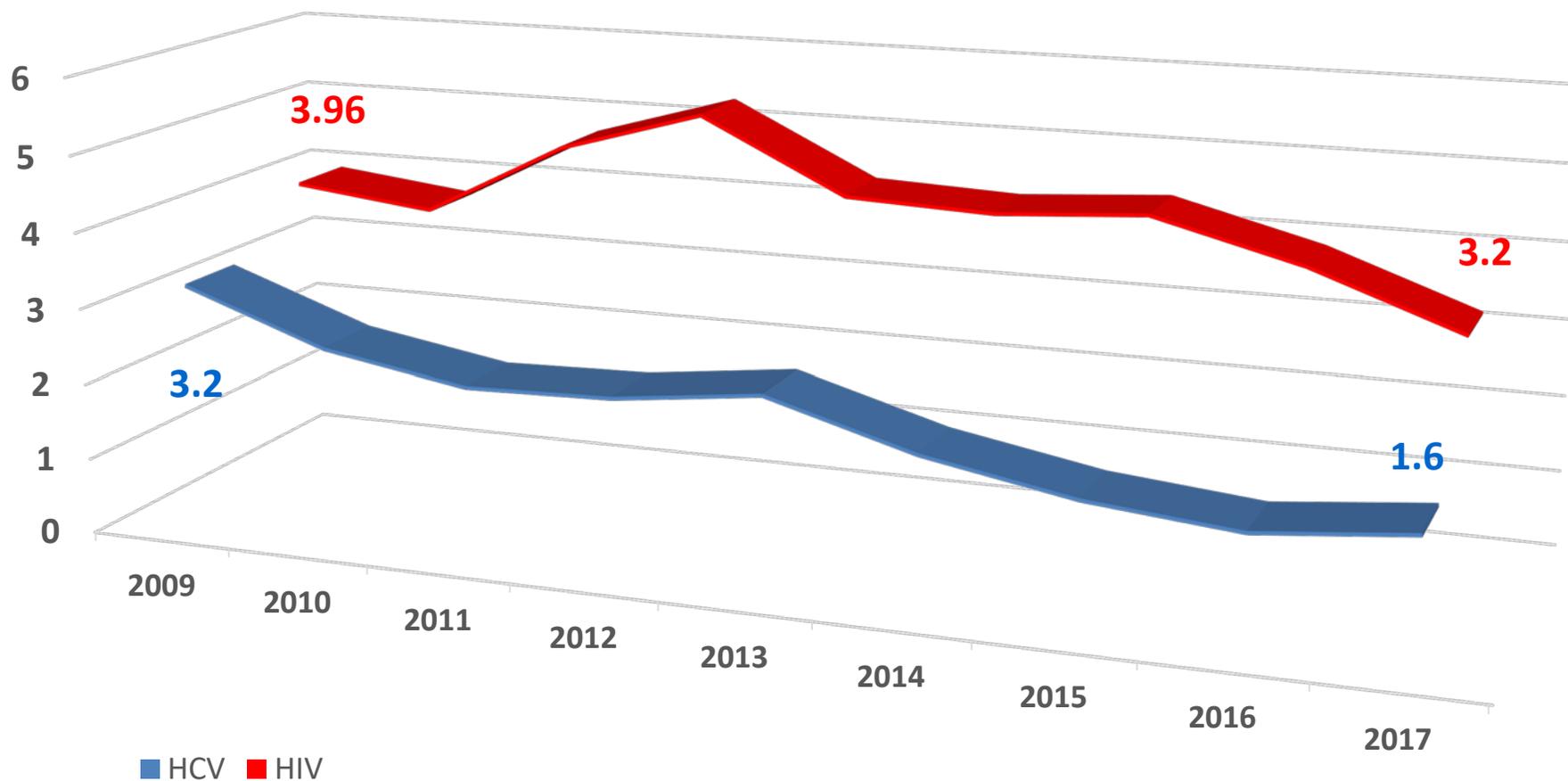


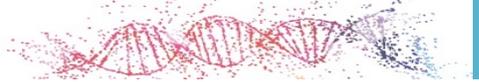
Prevalence of HIV and HCV infection among FT donors in Italy 2009-2017 (n/10⁵)





Incidence of HCV and HIV infection among RP donors in Italy, 2009 – 2015 (n/10⁵)





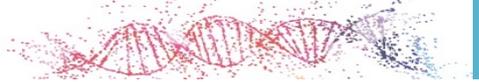
		2009-2015
Method 1 (Busch et al, 2005)	RP positives donations/donations tested	10/19,873,740
	RP RR x 10 ⁶ (95% CI)	0.440 (0.241-0.925) or 1 in 2,271,285
	FT positives donations/donations tested	3/1,934,612
	FT RR x 10 ⁶ (95% CI)	1.357 (0.320-4.532) or 1 in 736,995
	Total RR x 10⁶ (95% CI)	0.521 (0.248-1.245) or 1 in <u>1,917,250</u>
Method 2 (EMA, 2016)	RP positives donors/donors tested	10/10,323,975
	RP RR x 10 ⁶ (95% CI)	0.040 (0.019-0.073) or 1 in 25,121,673
	FT positives donors/donors tested	3/1,934,612
	FT RR x 10 ⁶ (95% CI)	0.064 (0.013-0.186) or 1 in 15,691,853
	Total RR x 10⁶ (95% CI)	0.043 (0.018-0.091) or 1 in <u>22,945,773</u>
Method 3 (WHO, 2017)	RP positives donors/donors tested	10/10,323,975
	RP RR x 10 ⁶ (95% CI)	0.021 (0.010-0.039) or 1 in 47,103,136
	FT positives donors/donors tested	3/1,934,612
	FT RR x 10 ⁶ (95% CI)	0.034 (0.007-0.099) or 1 in 29,422,224
	Total RR x 10⁶ (95% CI)	0.023 (0.010-0.049) or 1 in <u>43,023,324</u>

Residual risk of transfusing an infected blood unit collected during the Window Period of the HIV infection in Italy, 2009-2015.



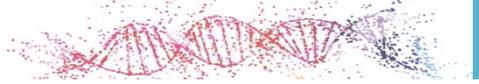
Residual risk of transfusing an infected blood unit collected during the Window Period of the HCV infection in Italy, 2009-2015.

		2009-2015
Method 1 (Busch et al, 2005)	RP positives donations/donations tested	11/19,873,740
	RP RR x 10 ⁶ (95% CI)	0.049 (0.024-0.088) or 1 in 20,430,235
	FT positives donations/donations tested	8/1,934,612
	FT RR x 10 ⁶ (95% CI)	0.366 (0.158-0.721) or 1 in 2,734,578
	Total RR x 10⁶ (95% CI)	0.077 (0.036-0.144) or 1 in <u>12,979,949</u>
Method 2 (EMA. 2016)	RP positives donors/donors tested	11/10,323,975
	RP RR x 10 ⁶ (95% CI)	0.023 (0.012-0.042) or 1 in 42,821,033
	FT positives donors/donors tested	8/1,934,612
	FT RR x 10 ⁶ (95% CI)	0.091 (0.039-0.179) or 1 in 11,033,334
	Total RR x 10⁶ (95% CI)	0.034 (0.01-0.040) or 1 in <u>29,437,723</u>
Method 3 (WHO, 2017)	RP positives donors/donors tested	11/10,323,975
	RP RR x 10 ⁶ (95% CI)	0.015 (0.007-0.026) or 1 in 68,513,652
	FT positives donors/donors tested	8/1,934,612
	FT RR x 10 ⁶ (95% CI)	0.057 (0.024-0.112) or 1 in 17,653,335
	Total RR x 10⁶ (95% CI)	0.021 (0.01-0.04) or 1 in <u>47,100,357</u>



Risk factors of FT and RP donors positive for HCV and HIV markers in Italy, 2009-2015

	FT donors		RP donors	
	HCV+ (n=1,658) N (%)	HIV+ (n=291) N (%)	HCV (n=238) N (%)	HIV+ (n=454) N (%)
Gender:				
Male	1,106 (66.7)	232 (79.7)	150 (63)	406 (89.4)
Female	552 (33.3)	59 (20.3)	88 (37)	48 (10.6)
Risk factor:				
Sexual	171 (9.2)	163 (49.2)	41 (14.3)	311 (60.6)
of whom:				
Heterosexual	132 (77.2)	104 (63.8)	38 (92.7)	193 (62.1)
MSM	39 (22.8)	59 (36.2)	3 (7.3)	118 (37.9)
Parenteral	425 (22.7)	36 (10.9)	89 (31.1)	50 (9.7)
Household contact	19 (1.0)	1 (0.3)	4 (1.4)	4 (0.8)
Not identified	1,254 (67.1)	131 (39.6)	152 (53.2)	148 (28.9)

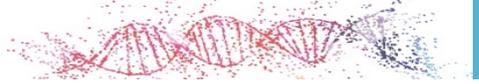


La frequenza di marcatori virali per HCV e HIV in Italia negli anni 2009-2015 è risultata **15 volte maggiore nei donatori nuovi rispetto ai periodici.**

Inoltre, la frequenza di unità di sangue risultate **solo-NAT positive** è risultata, nei nuovi donatori rispetto ai periodici, **7.4 volte più elevata per HCV e 3 volte più elevata per HIV.**

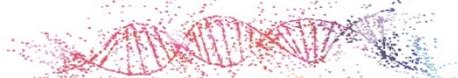
Il rischio residuo in Italia con il progressivo affinamento dei criteri di selezione dei donatori e con la introduzione obbligatoria delle tecnologie NAT è passato dal 2008 al 2015, per **HCV**, da **1 unità su 10 milioni a 1 su 13 milioni (Busch), 1 su 29 milioni (EMA) e 1 su 47 milioni di donazioni (WHO).**

Per **HIV**, nello stesso periodo, da **1 unità su 1.2 milioni di donazioni a 1 su 1.9 milioni (Busch), 1 su 23 milioni (EMA) e 1 su 43 milioni (WHO).**



Il metodo di calcolo del RR per HBV è più complicato

- **Il tempo di raddoppio della carica virale per HBV è di 2.6 giorni rispetto a 0.85 e 0.45 giorni, rispettivamente, per HIV e per HCV. Ciò comporta un periodo più prolungato, all'inizio e alla fine della fase acuta dell'infezione, nel quale la carica virale è presente e capace di trasmettere l'infezione, ma può non essere rilevata dai test di screening.**
- **In Italia non viene utilizzato nello screening il test per anti-HBc per la sua elevata presenza nella popolazione dei donatori che potrebbe costituire un problema per l'autosufficienza del Paese, considerando anche per la non ottimale specificità del test e la mancanza di un test di conferma.**
- **L'avvio dal 1991 della campagna di vaccinazione obbligatoria comporta un aumento crescente di soggetti con presenza di anti-HBs nei donatori e nei riceventi.**
- **L'introduzione delle tecniche di biologia molecolare nello screening dei donatori ha permesso di evidenziare un elevato numero di soggetti portatori di infezione occulta da HBV (OBI).**
- **La capacità infettante di HBV nel caso dei soggetti con OBI è molto più ridotta rispetto ai soggetti in fase acuta.**



Impact of nucleic acid testing for hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus on the safety of blood supply in Italy: a 6-year survey

TRANSFUSION 2008;48:2205-2213.

Claudio Velati, Luisa Romanò, Laura Fomiatti, Lorella Baruffi, Alessandro Remo Zanetti, and the SIMTI Research Group

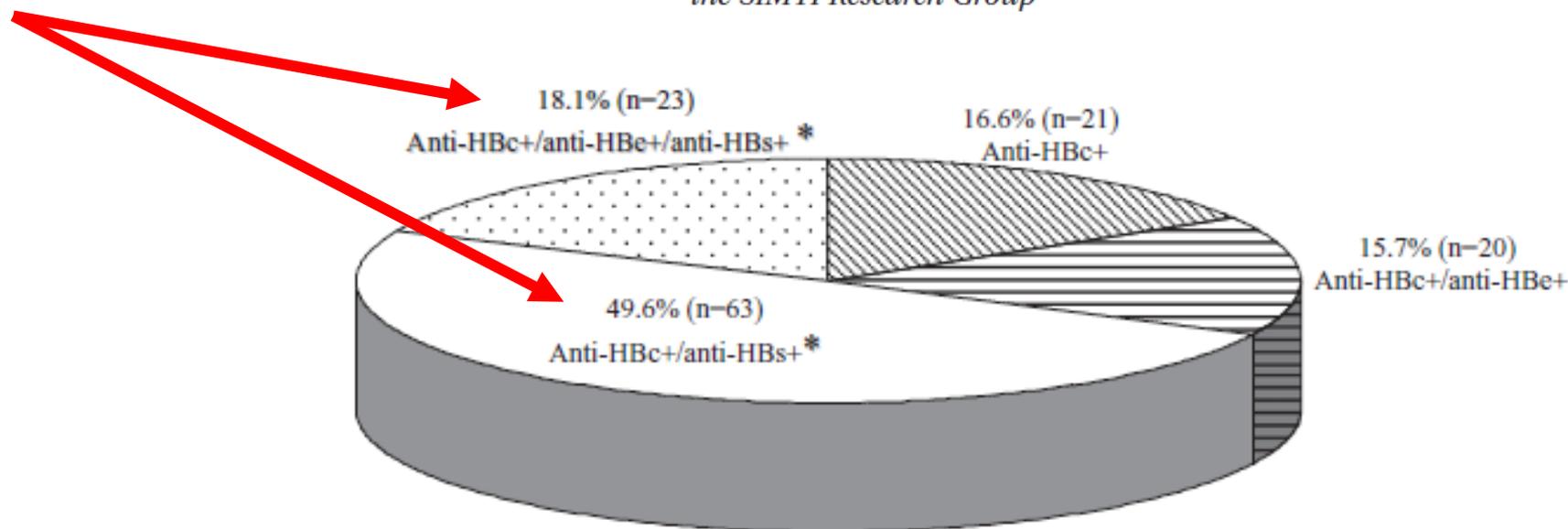
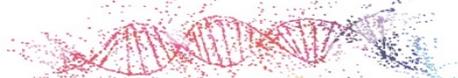


Fig. 1. Serologic pattern in 127 blood donors HBV DNA positive (+)/HBsAg-negative with occult HBV infection. *A total of 67.7 percent were anti-HBs-positive, of whom 25.5 percent, less than 10 mIU per mL, 66.5 percent, 10 to 100 mIU per mL; and 14 percent, more than 100 mIU per mL.



Journal of Hepatology 51 (2009) 798–809

Journal of
Hepatology

www.elsevier.com/locate/jhep

Review

Transfusion-transmitted hepatitis B virus infection[☆]

Daniel Candotti^{1,*}, Jean-Pierre Allain²

positive livers [102–105]. Consequently, the transfusion of anti-HBs positive blood with high levels of anti-HBs (>200 IU/L) is allowed in Japan and no post-transfusion cases have been documented from such units [31,32,89]. Dreier and colleagues reported intermittent

VoxSanguinis

The International Journal of Transfusion Medicine



Vox Sanguinis (2017) 112, 3

© 2016 International Society of Blood Transfusion
DOI: 10.1111/vox.1244

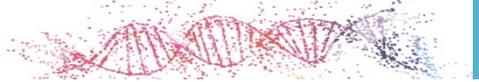
ORIGINAL PAPER

Refining the risk estimate for transfusion–transmission of occult hepatitis B virus

C. R. Seed,¹ P. Kiely,² V. C. Hoad¹ & A. J. Keller¹

Therefore, the original selection of an anti-HBs level of 30 IU/l as the threshold level defining infectivity in the absence of detectable HBV DNA incorporated a safety margin, considered appropriate at that time because of the paucity of available recipient outcome (lookback) data. A number of subsequent lookback studies [19, 21,

threshold of 10 IU/l is sufficient to ‘capture’ virtually all the donations implicated in OBI-related transmissions. Critically, no confirmed transmissions were identified with anti-HBs above this level among the 578 recipients investigated in our lookback study [28]. The vast majority



Refining the risk estimate for transfusion–transmission of occult hepatitis B virus

C. R. Seed,¹ P. Kiely,² V. C. Hoad¹ & A. J. Keller¹

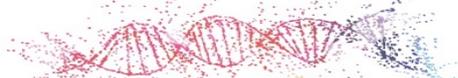
¹Australian Red Cross Blood Service, Perth, WA, Australia

²Australian Red Cross Blood Service, Melbourne, Vic, Australia

Vox Sanguinis (2017) 112, 3–8

Table 1 Comparison of original and refined OBI RR models

Parameter	Original model [20]	Refined model
Total donations tested (01/01/14–31/12/14)	1 261 821	1 261 821
Donations included in risk model	1 261 821	721 110 ^a
Risk donations	79 ^b	9 ^c
p(NAT non-detection) ^d	6.956×10^{-5} (95% CI: $5.586-8.669 \times 10^{-5}$)	1.387×10^{-5} (95% CI: $7.296 \times 10^{-6}-2.636 \times 10^{-5}$)
p(transmission)	3.84% (plausible range: 1.67–6.01%)	1.81% (plausible range: 0.21–3.31%)
OBI residual risk [p(OBI)] ^e	2.671×10^{-6} (95% CI: $9.322 \times 10^{-7}-5.210 \times 10^{-6}$)	2.510×10^{-7} (95% CI: $8.725 \times 10^{-7}-1.532 \times 10^{-8}$)
	or	or
	1 in 374 354 (95% CI: 1 in 191 940–1 072 681)	1 in 3 984 033 (95% CI: 1 in 1 146 188–65 268 257)



Multiple HBV transfusion transmissions from undetected occult infections: revising the minimal infectious dose

Daniel Candotti,^{1,2} Sonny Michael Assennato,² Syria Laperche,¹ Jean-Pierre Allain,² Snezna Levicnik-Stežinar³

Gut 2018;**0**:1–9.

In the present study, anti-HBs-negative donors with HBV DNA plasma load <3 IU/mL (<16 copies/mL) transmitted to susceptible recipients non-immune to HBV and transfused with RBC and FFP products containing <320 virions and <3200 virions, respectively. A limitation of the study was that sample volume limitation in donation repository and the insufficient sensitivity of the viral load quantification methods did not permit precise results. However, a