

Testen van bloeeddonaties op hepatitis E-virus

Aan: de minister voor Medische Zorg en Sport
Nr. 2018/18, Den Haag 31 juli 2018

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting	3	04 Kosteneffectiviteit	22
01 Inleiding	5	4.1 De kosteneffectiviteit van HEV-NAT-screening	23
1.1 Aanleiding en adviesvraag	6	4.2 Kosteneffectiviteit van bloedveiligheidsmaatregelen in het algemeen	26
1.2 Afbakening en werkwijze	6	05 Advies	28
1.3 Leeswijzer	7	Literatuur	30
02 HEV en HEV-infectie	8	Commissie	39
2.1 Het hepatitis E-virus	9		
2.2 HEV-infectie onder de Nederlandse bevolking	9		
2.3 De ontwikkeling van HEV in Nederland	10		
2.4 Gevolgen van HEV-infectie	11		
2.5 Overdracht van HEV	14		
03 Preventie van HEV-besmetting	18		
3.1 Preventie van HEV-besmetting bij de bron	19		
3.2 Preventie van HEV-besmetting via bloedproducten: veiligheidsmaatregelen in de bloedvoorziening	19		



samenvatting

Aanleiding en adviesvraag

Sinds juli 2017 test Stichting Sanquin Bloedvoorziening alle bloeddonoraties op infectie met het hepatitis E-virus (HEV), omdat HEV bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem tot ernstige gezondheidsproblemen kan leiden. De toenmalige staatssecretaris van VWS heeft aan de Gezondheidsraad gevraagd te adviseren over de HEV-screening door Sanquin. Hij vraagt of het testen van bloeddonoraties de meest (kosten)effectieve methode is om risicopatiënten tegen HEV-infectie te beschermen, of het veilig en doelmatig zou zijn slechts een deel van de kort houdbare bloedproducten op HEV te testen, en of er andere maatregelen zijn waarmee de veiligheid van risicopatiënten gewaarborgd kan worden. Ter beantwoording van de vragen is de Commissie Bloeddonoraties en hepatitis E-virus ingesteld.

Hepatitis E-virus

Nederland behoort tot de Europese landen met het hoogste aantal HEV-besmettingen. Jaarlijks zijn er naar schatting 133.000 nieuwe besmettingen. Besmette varkens zijn de belangrijkste bron; overdracht vindt meestal plaats via besmette voedselproducten. Ook via bloedproducten (bloedtransfusie) kan HEV overgedragen worden. Een besmet bloedproduct veroorzaakt niet altijd een infectie bij de ontvanger; de kans hierop hangt onder meer af van de hoeveelheid virus in het bloedproduct.

Gevolgen van HEV-besmetting

HEV-besmetting leidt bij gezonde mensen zelden tot ziekte. Mensen met een normaal functionerend immuunsysteem kunnen een acute leverontsteking ontwikkelen, maar die geneest meestal spontaan binnen enkele weken. Bij patiënten met een bestaande leveraandoening kan een acute leverontsteking

echter wel ernstige, en zelfs fatale, gevolgen hebben. Mensen met een verzwakt immuunsysteem, bijvoorbeeld transplantatiepatiënten en mensen met leukemie, kunnen chronisch besmet raken. Dit kan de lever ernstig en onherstelbaar aantasten. Een chronische HEV-infectie kan soms succesvol behandeld worden door medicatie die het immuunsysteem verzwakt (tijdelijk) te staken. Behandeling kan ook door toediening van antivirale medicatie (ribavirine). Deze is in het merendeel van de gevallen succesvol, maar niet altijd.

Maatregelen tegen HEV-besmetting

Een structurele aanpak van HEV vraagt om maatregelen in de voedselketen. Hoewel er voedingsadviezen voor risicopatiënten bestaan, is ook onder risicopatiënten de meerderheid van de besmettingen aan besmet voedsel te wijten. Dankzij effectieve maatregelen in de voedselketen zouden ook donoren minder vaak besmet raken, waardoor bloeddonoraties dus minder vaak besmettelijk zouden zijn. Zolang (bewezen) effectieve maatregelen in de voedselketen



ontbreken, kan het testen van bloeddonthaties een deel van de besmettingen bij patiënten voorkomen. Zonder HEV-screening worden naar schatting jaarlijks 187 mensen via bloedtransfusie met HEV besmet; met HEV-screening daalt dit tot 13 mensen. Alternatieve veiligheidsmaatregelen om ontvangers van bloedproducten te beschermen zijn er op dit moment niet. Het testen van slechts een deel van de bloeddonthaties leidt volgens buitenlandse ervaringen en een analyse van Sanquin tot grote logistieke en operationele problemen. Partieel testen lijkt daarom geen veilig en doelmatig alternatief voor het testen van alle bloeddonthaties.

Kosteneffectiviteit

De kosteneffectiviteit van de screening op HEV is met onzekerheden omgeven. De kosteneffectiviteit voldoet hoogstwaarschijnlijk niet aan vaker gehanteerde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit van preventieve interventies (zoals € 20.000 of € 80.000 per gewonnen levensjaar in goede gezondheid). Een afwegingskader voor kosteneffectiviteit in de bloedvoorziening

ontbreekt echter, en vergeleken met andere veiligheidsmaatregelen in de bloedvoorziening valt de HEV-screening niet uit de toon. HEV komt veel vaker voor dan andere ziekten waarop bloeddonthaties worden gescreend. Van de 1,5 miljoen donaties die Sanquin in 2013-2014 testte, bleken er 9 met hiv besmet, 11 met hepatitis C-virus en 25 met hepatitis B-virus, maar zijn er naar schatting 1.920 met HEV besmet geweest.

Advies

De commissie adviseert voorlopig door te gaan met testen van alle bloeddonthaties op HEV. Bloeddontharen zijn regelmatig besmet met het virus, en mensen die bloedproducten krijgen hebben vaak een verzwakt immuunsysteem, waardoor besmetting voor hen ernstige gevolgen kan hebben. Vergeleken met andere veiligheidsmaatregelen in de bloedvoorziening steekt de kosteneffectiviteit van HEV-screening niet ongunstig af. De commissie ziet geen reden om aan screening op HEV andere eisen rond kosteneffectiviteit te stellen dan aan andere bloedveiligheidsmaatregelen.

Wel adviseert de commissie een afwegingskader voor kosteneffectiviteit in de bloedvoorziening te ontwikkelen, waarmee de kosten van veiligheidsmaatregelen op een consequente manier meegewogen kunnen worden. Ook adviseert de commissie te onderzoeken welke maatregelen er in de voedselketen getroffen kunnen worden. Tot slot adviseert de commissie het belang van HEV-screening opnieuw te beoordelen wanneer meer onderzoek gedaan is naar de ontwikkeling van het aantal besmettingen onder bloeddontharen, naar de kans op besmetting bij lage hoeveelheden virusdeeltjes in bloedproducten, en naar de ziektelast en de behandelbaarheid van HEV bij diverse patiëntengroepen.



01 inleiding



1.1 Aanleiding en adviesvraag

Sinds juli 2017 test Stichting Sanquin Bloedvoorziening (Sanquin) alle volbloeddonaties op infectie met het hepatitis E-virus (HEV). Plasmadonaties voor gepoold en virusgeïnactiveerd plasma worden al sinds januari 2013 door Sanquin op HEV getest, waarbij regelmatig actieve infecties onder donoren worden aangetroffen. Een HEV-besmetting verloopt bij gezonde mensen meestal onopgemerkt, maar kan bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem tot ernstige gezondheidsklachten leiden.

Sanquin is alle volbloeddonaties gaan testen omdat HEV-infectie ook via kort houdbare bloedproducten (rode bloedcellen en bloedplaatjes) overdragen kan worden.

Volgens de Wet inzake bloedvoorziening (Wibv) heeft de begroting van Sanquin de goedkeuring van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). Daarom heeft de toenmalige staatssecretaris van VWS in mei 2017 aan de Gezondheidsraad gevraagd te adviseren over de HEV-screening door Sanquin. Hij vraagt of het testen van bloeddonaties de meest (kosten)effectieve methode is om risicopatiënten tegen HEV-infectie te beschermen, of het veilig en doelmatig zou zijn slechts een deel van de kort houdbare bloedproducten op HEV-infectie te testen, en of er andere maatregelen zijn waarmee de veiligheid van risicopatiënten gewaarborgd kan worden. Ter beantwoording van de vragen is de Commissie Bloeddonaties en hepatitis E-virus ingesteld. De samenstelling van de commissie staat achterin dit advies. Het advies is getoetst door de

beraadsgroepen Gezondheidszorg en Volksgezondheid. De voorzitter van de raad heeft het advies aangeboden aan de minister voor Medische Zorg en Sport. De adviesvraag en de aanbiedingsbrief zijn te vinden op www.gezondheidsraad.nl.

1.2 Afbakening en werkwijze

Het advies gaat alleen over maatregelen tegen de overdracht van HEV-infectie via kort houdbare bloedproducten, omdat de adviesvraag zich hiertoe beperkt. De commissie ziet ook geen reden de veiligheid van lang houdbare bloedproducten (plasmaproducten) en transplantatiematerialen in dit advies te betrekken. Plasmadonaties voor de productie van gepoold en virusgeïnactiveerd plasma moeten op basis van Europese regelgeving op HEV worden getest, en er zijn geen aanwijzingen dat andere plasma-producten HEV overdragen.^{1,2} Bovendien zijn virusinactiverende productiestappen in de bereiding van deze plasmaproducten volgens een risicoanalyse van de *European Medicines Agency* (EMA) voldoende effectief tegen HEV.² Hoewel transplantatiematerialen een HEV-infectie kunnen overdragen, is een dergelijke infectie bij een overleden donor zelden reden om van transplantatie af te zien, gezien de schaarste van de meeste soorten transplantatiematerialen. Levende donoren kunnen op HEV getest worden als de transplantatie uitstel kan lijden; dit vraagt een klinische beslissing van de behandelend arts.



De commissie heeft de stand van de wetenschap opgemaakt aan de hand van relevante artikelen in wetenschappelijke tijdschriften. Rond centrale thema's waarover wetenschappelijke onduidelijkheid bestond, is systematisch literatuur gezocht. Hieronder vielen het voorkomen van HEV-infectie onder Nederlandse bloeddonoren en patiënten, de behandelbaarheid van HEV-besmetting, de kans op besmetting gezien de hoeveelheid virus in bloedproducten, en de kosteneffectiviteit van HEV-screening. Enkele centrale zoektermen waren 'hepatitis e', 'hepatitis e virus', 'Netherlands', 'Dutch', 'treatment', 'treatment outcomes', 'ribavirin', 'interferons', 'transfusion', 'transmissibility', 'viral load', en 'cost-effectiveness'. Op onderwerpen waarover wetenschappelijke consensus bleek te bestaan, of die een onderschikte rol in het gehele advies hadden, heeft de commissie zich beperkt tot overzichtsliteratuur en sleutelpublicaties. Dit betrof onder meer de mogelijkheid van HEV-overdracht via bloed- en varkensproducten en de door HEV-infectie veroorzaakte ziekteverschijnselen. Waar wetenschappelijke kennis ontbrak, heeft de commissie soms niet-gepubliceerde gegevens gebruikt. Hieronder vielen interne documenten van Sanquin, voorlopige uitkomsten van lopend wetenschappelijk onderzoek en niet-gepubliceerde gegevens van enkele Nederlandse ziekenhuizen en Public Health England (op basis van persoonlijke mededelingen van prof.dr. A. Brand, LUMC, prof.dr. J.P.H. Drenth, RadboudUMC, dr. E.A.M. Verschuuren, UMCG, prof.dr. H.L. Zaaijer, AMC, en prof. R.S. Tedder, hoofd Blood Borne Virus Unit, Public Health England National Infection Service).

1.3 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 gaat de commissie in op het hepatitis E-virus, het voorkomen van HEV-infectie in de Nederlandse bevolking, de kans op besmetting via verschillende blootstellingsroutes en de gevolgen van een HEV-infectie bij verschillende soorten patiënten. Hoofdstuk 3 gaat over maatregelen ter preventie van HEV-besmetting via voeding en via transfusie van bloedproducten. Vervolgens beschouwt de commissie in hoofdstuk 4 de kosteneffectiviteit van HEV-screening en van bloedveiligheidsmaatregelen in het algemeen en geeft ze in hoofdstuk 5 haar advies.



02 HEV en HEV-infectie



Nederland behoort tot de Europese landen met het hoogste aantal (doorgemaakte en nieuwe) HEV-besmettingen. Bij het ontbreken van effectieve veiligheidsmaatregelen zou HEV-besmetting door bloedproducten regelmatig voorkomen. Bij de meeste gezonde patiënten verloopt een HEV-besmetting zonder ernstige klachten, maar patiënten met bestaande leveraandoeningen en patiënten met een verzwakt afweersysteem (die juist vaak veel bloedproducten ontvangen) kunnen wel ernstige ziektebeelden ontwikkelen. Een groot deel van de (transplantatie)patiënten met verzwakte afweer ontwikkelt een chronische infectie, waarbij behandeling niet altijd succesvol is.

2.1 Het hepatitis E-virus

Het hepatitis E-virus is een klein RNA-virus uit de familie van *Hepeviridae*. HEV wordt in verschillende genetische groepen (zogenoemde genotypen) ingedeeld, waarbij genotype 1 en 2 uitsluitend in mensen voorkomen en genotype 3 en 4 in mensen en verschillende diersoorten zijn aangetroffen (waaronder slachtvarkens, wilde zwijnen, herten en schaaldieren). Infectie met genotype 1 en 2 komt in ontwikkelingslanden veel voor; in landen met goede hygiënische voorzieningen komen deze typen incidenteel voor onder reizigers die uit ontwikkelingslanden terugkeren.³⁻⁶ In Nederland, de rest van West-Europa en in Noord-Amerika worden bijna uitsluitend infecties met genotype 3 waargenomen.

Het advies beperkt zich tot HEV genotype 3 – waar ‘HEV’ staat, wordt dit

type bedoeld. De andere genotypen worden niet als bedreiging voor de Nederlandse bloedvoorziening gezien. De tijdelijke uitsluiting die geldt voor donoren die buiten Europa hebben gereisd, is tegen deze genotypen een afdoende maatregel.

2.2 HEV-infectie onder de Nederlandse bevolking

Onderzoek onder bloeddonoren en onder de algemene Nederlandse bevolking laat zien dat HEV-besmetting vaak voorkomt. Besmetting leidt bij gezonde mensen meestal niet tot ziekteverschijnselen, maar is in bloedmonsters wel aantoonbaar. Afhankelijk van het stadium waarin de infectie zich bevindt kunnen verschillende *markers* (biologische aanwijzingen voor infectie) aangetroffen worden.

De meeste epidemiologische onderzoeken naar HEV-besmetting in Nederland bepaalden het voorkomen van IgG-antistoffen. Deze antistoffen worden enkele weken na besmetting gevormd, maar blijven nog jarenlang in het bloed aanwezig.^{7,8} Het aantoonbaar zijn van IgG-antistoffen betekent daarom dat de proefpersoon ooit met HEV besmet is geraakt. In recente Nederlandse studies onder mensen uit verschillende Nederlandse regio's en onder plasmadonoren uit het hele land bleek ruim een kwart (26,7%-30,9%) positief.⁹⁻¹² Daarmee behoort Nederland tot de Europese landen met de hoogste percentages doorgemaakte HEV-besmettingen: volgens een recente meta-analyse loopt het percentage mensen met IgG-antistoffen in Europese landen uiteen van 7,5% tot 31,9%.¹³



In één Nederlandse studie werd vastgesteld hoeveel proefpersonen tussen 2009 en 2011 IgG-antistoffen gingen vormen en dus een besmetting hadden doorgemaakt. De kans een besmetting door te maken bleek 1,1% per jaar.¹¹ Een hierbij aansluitende aanwijzing voor het aantal recente besmettingen is de constatering dat bij 0,6%-0,9% van de Nederlanders IgM-antistoffen aantoonbaar zijn: deze antistoffen worden enkele weken na besmetting gevormd en blijven enkele maanden in het bloed aanwezig.^{7,8,10,11}

Wanneer bij iemand IgG-antistoffen of IgM-antistoffen aantoonbaar zijn, is deze persoon enige tijd geleden besmet geraakt, maar dat betekent niet dat de persoon nog altijd geïnfecteerd is. Om het aantal actieve infecties te bepalen kunnen bloedmonsters met een zogeheten PCR- of NAT-test onderzocht worden op de aanwezigheid van genetisch materiaal (RNA) van het virus. In een Nederlands onderzoek werd bij 0,032% van de onderzochte plasmadonaties uit 2011 en 2012 HEV RNA aangetoond, wat neerkwam op één besmette donatie per dag.¹¹ In een vervolgstudie met plasmadonaties uit 2013 en 2014 was de prevalentie van HEV RNA viermaal zo hoog (0,13%).¹⁴ Actieve HEV-infectie lijkt in Nederland vaker voor te komen dan in andere Europese landen, met uitzondering van Duitsland.^{15,16}

2.3 De ontwikkeling van HEV in Nederland

Wetenschappelijk onderzoek geeft beperkt zicht op de historische ontwikkeling van het aantal HEV-besmettingen in Nederland. Onderzoek met

NAT naar actieve HEV-infectie is van recente datum, en bij ouder onderzoek naar de aanwezigheid van antistoffen tegen HEV werden testmethoden gebruikt die ongevoelig zijn gebleken.¹⁷⁻²⁵ Een recente Nederlandse studie paste een gevoelige testmethode toe op gearcheiverde bloedmonsters uit verschillende jaren.²⁶ IgG-antistoffen waren aantoonbaar in bijna de helft van de bloedmonsters uit 1988, ruim een kwart van de bloedmonsters uit 2000 en ruim een vijfde van de bloedmonsters (afgenomen van bloeddonoren van 18-64 jaar) uit 2011. Het voorkomen van IgG-antistoffen laat in de gehele groep dus een dalende trend zien, maar jonge bloeddonoren bleken in 2011 juist vaker IgG-antistoffen te hebben dan in 2000. De onderzoekers concluderen hieruit dat de infectiedruk decennia geleden zeer hoog was, daarna jarenlang lager is geweest en recent weer is toegenomen.

De ontwikkeling van HEV in Nederland laat zich moeilijk voorspellen. In de donorscreening van juli 2017 tot en met maart 2018 bleek het aantal positieve bloeddonaties sterk te fluctueren (van 0,02% tot 0,1%, niet-gepubliceerde data). Ook het aantal positieve HEV-tests in klinische laboratoria fluctueert sterk, blijkt uit meldingen aan het RIVM (niet-gepubliceerde data). Sinds de zomer van 2017 lijkt het aantal nieuwe infecties licht te zijn gedaald, maar het is onduidelijk of dit stand houdt. Het aantal meldingen van positieve HEV-tests aan het RIVM is recent weer gestegen (niet-gepubliceerde data).



2.4 Gevolgen van HEV-infectie

Voor de meeste mensen met een normaal functionerend immuunsysteem zijn de gevolgen van een HEV-infectie niet ernstig. Patiënten met een bestaande leveraandoening kunnen door een HEV-infectie echter ernstig ziek worden en leverschade krijgen. Bovendien lopen mensen met een verzwakt immuunsysteem risico op een chronische infectie, die niet altijd behandelbaar is.

2.4.1 Bekende en vermoede symptomen van HEV-infectie

HEV-infectie kan ernstige gevolgen hebben, waaronder levercirrose en leverfalen. Daarnaast zijn er minder ernstige ziektebeelden die waarschijnlijk of mogelijk door HEV worden veroorzaakt.

HEV-besmetting gaat in veel gevallen onopgemerkt voorbij, doordat ziekteverschijnselen uitblijven. Ook kan de juiste diagnose uitblijven doordat er alleen specifieke klachten optreden (bijvoorbeeld algehele malaise, aanhoudende vermoeidheid, gebrek aan eetlust, misselijkheid, buikpijn, koorts, huidbloedinkjes of gewrichtspijn).^{7,27} In de loop der jaren hebben klinici echter meer aandacht voor HEV gekregen, waardoor ziekteverschijnselen vaker met HEV-infectie in verband worden gebracht.

Het voornaamste ziektebeeld bij HEV-infectie is hepatitis (leverontsteking). Bij acute (korter dan zes maanden durende) hepatitis komen sterk verhoogde hoeveelheden leverenzymen vrij. Acute hepatitis komt vaker voor bij mannen van middelbare of hogere leeftijd.^{5,8} In de meeste

gevallen vindt in enkele weken spontane genezing plaats.^{7,27} Bij bestaande leveraandoeningen kan echter acuut leverfalen optreden, in welk geval een dodelijke afloop alleen door levertransplantatie voorkomen kan worden.^{7,27,28-30} Bij chronische (langer dan zes maanden durende) infectie is vaak alleen een lichte verhoging van de hoeveelheid leverenzymen waarneembaar, maar kan door aanhoudende ontsteking leverschade ontstaan. Bij leverfibrose ontstaat er in toenemende mate littekenweefsel in de lever. Dit kan uitmonden in levercirrose, waarbij de afgenomen hoeveelheid gezond weefsel tot een onvoldoende leverfunctie leidt, met leverfalen tot gevolg.^{7,8,27,31-33}

Voorals mensen met een verzwakt immuunsysteem kunnen chronisch besmet blijven (en daarbij chronische hepatitis ontwikkelen). Dit overkomt een groot deel van de orgaantransplantatiepatiënten met een onbehandelde HEV-infectie.³⁴⁻³⁷ Naar chronische infectie onder andere patiëntgroepen is weinig onderzoek gedaan. In een Franse studie was bij 36% van de patiënten met hematologische aandoeningen (zoals leukemie) meer dan drie maanden na besmetting nog steeds HEV RNA aantoonbaar.³⁸ In een Nederlandse studie ontwikkelde 33% van de patiënten met een verzwakt afweersysteem (waaronder patiënten met hematologische aandoeningen en patiënten onder chemotherapiebehandeling) een chronische infectie.²⁹ In beide gevallen werden echter kleine groepen patiënten onderzocht. Hoewel er buitenlandse gevallen van chronische HEV-infectie bij hiv-patiënten zijn gerapporteerd,³² werden in een groot



onderzoek onder Nederlandse hiv-patiënten geen chronische HEV-infecties geconstateerd.⁴²

Bij klinisch-diagnostische tests in Engeland en Wales werden 94 chronische besmettingen vastgesteld, waarvan 56 bij orgaantransplantatiepatiënten, 16 bij hematologiepatiënten, 10 bij stamceltransplantatiepatiënten, 6 bij hiv-patiënten, 5 bij patiënten met overige verzwakkingen van het immuunsysteem en 1 bij een patiënt zonder bekende immuundeficiëntie (persoonlijke communicatie prof. R.S. Tedder, hoofd Blood Borne Virus Unit, Public Health England National Infection Service). Ook Nederlandse ziekenhuizen rapporteren het voorkomen van chronische infecties onder andere patiënten dan transplantatiepatiënten (waaronder patiënten met hematologische aandoeningen en patiënten met auto-immuunziekten). Het is volgens de commissie niet geheel duidelijk welke patiënten risico lopen, onder andere omdat onbekend is of bepaalde soorten medicatie het immuunsysteem onderdrukken. Algemeen gesproken neemt het gebruik van (mogelijk) immuunsuppressieve middelen echter toe, waardoor vermoedelijk een groeiend aantal patiënten het risico loopt een chronische infectie te ontwikkelen.

Er zijn sterke aanwijzingen dat HEV ook tot neurologische klachten kan leiden.³⁹ Bij ruim 5% van de patiënten met een HEV-infectie worden neurologische aandoeningen waargenomen;⁴⁰⁻⁴² omgekeerd kan bij een deel van de patiënten met neurologische aandoeningen HEV in het

hersenvocht worden aangetoond.^{39-41,43} HEV-infectie kan hoogstwaarschijnlijk Guillain-Barrésyndroom (zenuwbeschadiging leidend tot verlamming en gevoelsstoornissen) en neuralgische amyotrofie (ernstige schouder- en armpijn gevolgd door gedeeltelijke of gehele spierverslaving) veroorzaken.^{39-42,44-47} Ook andere neurologische aandoeningen zijn in combinatie met HEV-infectie gerapporteerd, maar in de meeste gevallen is onduidelijk of sprake is van een oorzakelijk verband.^{39-41,43} Mede hierom loopt er een studie van het RIVM en het Jeroen Bosch Ziekenhuis naar het verband tussen HEV-infectie en neurologische aandoeningen.

Ook is HEV-infectie genoemd als mogelijke oorzaak van cryoglobulinemie (beschadiging van weefsels en vaten door neerslag van antistoffen), van tekorten aan bloedplaatjes en rode bloedcellen, en van ontstekingen in verschillende organen.^{40-42,48,49} Studies die een oorzakelijk verband kunnen bewijzen, ontbreken vaak. Er zijn echter wel sterke aanwijzingen dat HEV-infectie tot verminderde nierfunctie en nierschade kan leiden.^{41,50}

2.4.2 Behandelbaarheid

HEV-infectie en daarmee samenhangende ziekteverschijnselen zijn meestal goed behandelbaar. Behandeling slaagt echter niet altijd.

Patiënten kunnen langdurig geïnfecteerd blijven doordat hun afweersysteem met medicatie onderdrukt wordt. Bij sommige van deze patiënten



kan de onderdrukking van het immuunsysteem tijdelijk gestaakt of verminderd worden, waardoor genezing kan optreden. Volgens een systematisch overzichtsartikel uit 2015 was dit in 27% van de gevallen succesvol.⁵¹ In sommige later gepubliceerde studies genazen alle patiënten bij wie immuunsuppressie werd verminderd.^{29,38,52} Daartegenover staan studies waarbij deze methode onsuccesvol was.^{53,54} Het betreft steeds echter kleine studies, met wisselende groepen patiënten.

Voor veel patiënten is vermindering van immuunsuppressie geen veilige behandeloptie; bij transplantatiepatiënten bestaat bijvoorbeeld een risico op afstoting van het getransplanteerde orgaan. Daarom wordt HEV-infectie vaak met antivirale medicatie behandeld. Er is enig succes geboekt met interferon en sofosbuvir, maar ribavirine is het meest gebruikte middel.⁵¹ Bij de meeste transplantatiepatiënten leidt behandeling met ribavirine in korte tijd tot klaring (het virus is niet meer aantoonbaar).^{36,55,56} Er zijn echter gevallen beschreven waarbij klaring uitbleef en gevallen waarbij patiënten met bestaande leveraandoeningen ondanks behandeling aan acute leverontsteking overleden.^{29,30,51} Ribavirinebehandeling leidt regelmatig tot anemie (een tekort aan rode bloedcellen), waarvoor soms behandeling met EPO of bloedtransfusie nodig is, of de dosis ribavirine verlaagd moet worden.^{29,51} Bovendien komt een terugval regelmatig voor: nadat de infectie een periode lang geklaard leek, blijkt het virus opnieuw bij de patiënt aantoonbaar. In verschillende kleinere studies had 25% van de orgaantransplantatiepatiënten na een ribavirinekuur een

terugval,^{37,53,54} in grotere studies was dat 31-42%.^{36,55,56} Na een terugval is herbehandeling niet altijd succesvol, onder andere omdat HEV resistentie voor ribavirine kan ontwikkelen.^{36,56} Over het succes van herbehandeling is echter weinig onderzoek beschikbaar. In een studie onder 10 transplantatiepatiënten die na een terugval een herhaalkuur kregen, bleken er 3 niet blijvend van infectie te genezen.⁵⁶ In een andere studie gold dat voor 3 van de 5 niertransplantatiepatiënten.³⁶ Ook bij andere patiënten met een verzwakt immuunsysteem kan een terugval plaatsvinden.^{32,38} De kans hierop lijkt kleiner dan bij transplantatiepatiënten, maar verschilt mogelijk per patiëntgroep.^{29,32,52}

Volgens nog niet gepubliceerde Britse gegevens heeft chronische hepatitis E vaker een ernstige uitkomst dan de bovenstaande studies suggereren. Bij 49 van de 94 patiënten met chronische besmetting werd met ribavirinebehandeling en/of vermindering van immuunsuppressie het virus geklaard en werd geen terugval waargenomen, 16 patiënten ondervonden wel een terugval en 2 patiënten werden langdurig behandeld zonder het virus te klaren. Van de 27 overige patiënten overleden er 15, waarvan 8 aan oorzaken (leverfalen of complicaties door een onvoldoende leverfunctie) waaraan HEV-besmetting vermoedelijk heeft bijgedragen (persoonlijke communicatie prof. R.S. Tedder, hoofd Blood Borne Virus Unit, Public Health England National Infection Service). De behandelervaring van enkele Nederlandse ziekenhuizen geeft een gunstiger beeld, maar het behandelingsucces lijkt wel te variëren. Met recent verschenen



behandelrichtlijnen zullen mogelijk meer gelijke behandelresultaten behaald worden.⁵⁷ Het verdient echter aanbeveling het behandelsucces in Nederland wetenschappelijk te evalueren door gegevens van verschillende ziekenhuizen bijeen te brengen.

2.5 Overdracht van HEV

De belangrijkste overdrachtsroute voor HEV-infectie is het eten van varkensvlees. Maar ook via bloedproducten is besmetting met het virus mogelijk.

2.5.1 HEV-besmetting door consumptie van varkensproducten

HEV wordt op veel varkensboerderijen en bij veel varkens aangetroffen. In de recentste Nederlandse studie werd op meer dan de helft van de boerderijen HEV RNA aangetoond en bleek bijna driekwart van de slachtvarkens antistoffen tegen HEV te hebben.⁵⁸ Er blijkt een sterke overeenkomst te bestaan tussen genetische varianten die onder varkens circuleren en genetische varianten die bij besmette mensen aangetroffen worden.⁵⁹ Ook zijn veel varkensproducten besmet met HEV RNA, blijkt uit Nederlandse onderzoeken (internationale cijfers laten een wisselend beeld zien⁵⁹). In onderzoek door Sanquin en de NVWA werd HEV RNA aangetroffen in ongeveer 80% van de leverworsten, varkenspatés en vleesproducten waarin varkensbloed is verwerkt (zoals salami).^{60,61} Overigens is hiermee niet bewezen dat de betrokken producten ook besmettelijk zijn: in plaats van RNA van 'levend' virus zou restmateriaal van geïnactiveerd

virus aangetoond kunnen zijn. Ook in varkensbloed waaruit ingrediënten (zoals gevriesdroogd plasma en vleeslijm) voor voedingsmiddelen worden gewonnen, is HEV RNA aangetoond: in een verkenning van de NVWA bleken alle onderzochte partijen varkensbloed voor de productie van voedingsmiddelen met HEV besmet.⁶⁰ Het was de NVWA onbekend in welke producten ingrediënten uit varkensbloed verwerkt worden, en of er verhitting plaatsvindt om HEV onschadelijk te maken.

Het is volgens de commissie afdoende bewezen dat het consumeren van besmet varkensvlees een bron van HEV-infectie is. Zo is er onderzoek waarin mensen besmet bleken met een genetische variant van HEV die ook werd aangetroffen in door hen geconsumeerde varkensproducten.^{62,63,64} Omdat HEV veel genetische varianten kent en snel evolueert, geldt dit als sterk bewijs voor HEV-besmetting door varkensvleesconsumptie. Omdat er enige tijd tussen consumptie en het vaststellen van HEV-besmetting kan zitten, is het vaak onmogelijk te achterhalen wat de precieze bron van besmetting was. Hoe vaak besmetting aan het eten van varkensproducten te wijten is, is daarom onbekend. Wel bevestigt epidemiologisch onderzoek dat het eten van varkensvlees een risicofactor voor HEV-besmetting is. In de studie van Van Gageldonk e.a. bleken mensen die geen varkensvlees aten minder vaak IgG-antistoffen tegen HEV te hebben dan mensen die wel varkensvlees aten.⁹ De groep die geen varkensvlees at was echter klein, en het verschil tussen de groepen was niet statistisch significant. In een grotere studie van Sanquin werd, na



correctie voor leeftijd en geslacht, wel een significant verband gevonden tussen doorgemaakte HEV-besmetting en het eten van vlees.⁶⁵ Donors die vlees aten, bleken bijna dubbel zo vaak HEV-antistoffen te hebben als vegetariërs. Mogelijk onderschat deze bevinding het (relatieve) risico van vleesconsumptie nog, omdat mensen die nu vegetariër zijn in een deel van hun leven wel vlees gegeten kunnen hebben. Volgens recent vragenlijstonderzoek van Sanquin en het RIVM geeft consumptie van gedroogde varkensworsten een hoger risico op HEV-besmetting, maar is dit niet het geval voor andere varkensworsten en patés.¹²

2.5.2 Overige besmettingsroutes van dier naar mens

Hoewel HEV-besmetting bij mensen meestal via varkens plaatsvindt, kan het virus ook van andere dieren op mensen worden overdragen.⁶² Daarnaast is niet alleen consumptie van varkensvlees een bron van HEV-besmetting, maar geldt dit mogelijk ook voor voedingsmiddelen waarin varkensproducten als ingrediënten zijn verwerkt of voedingsmiddelen die met varkensmest in contact komen (bijvoorbeeld door besproeiing met vervuild water).^{59,62,66,67} Ook direct contact met geïnfecteerde dieren of vervuild water verhoogt het risico op besmetting.¹² De rol van besmetting via de omgeving lijkt echter beperkt: tussen het aantal doorgemaakte HEV-besmettingen en het aantal varkens in een regio lijkt geen verband te bestaan.⁹

Hoewel varkens meestal de oorspronkelijke besmettingsbron zijn en overdracht meestal via voedselconsumptie plaatsvindt, is onduidelijk welke voedselproducten tot de meeste besmettingen leiden. Voor een bredere aanpak van HEV kan het belangrijk zijn te doorgronden hoe de verschillende blootstellingsroutes zich tot elkaar verhouden, maar binnen het huidige advies was dat volgens de commissie niet haalbaar en niet noodzakelijk.

2.5.3 Overdracht van HEV-infectie door bloedproducten

Het staat volgens de commissie vast dat HEV-infectie via bloedtransfusie kan worden overgedragen. Het sterkste bewijs voor overdracht bestaat wanneer een patiënt met dezelfde genetische variant besmet blijkt als één van de ontvangers van bloedproducten. Er zijn gevallen aangetoond van besmetting door rode bloedcellen, bloedplaatjespreparaten, granulocyten, quarantaineplasma, en gepoold virusgeïnactiveerd plasma.^{16,68-72} Ook in dierproeven bleek menselijk plasma HEV-infectie te kunnen overdragen.^{73,74}

Of blootstelling aan een besmet bloedproduct daadwerkelijk tot besmetting leidt, blijkt onder andere afhankelijk van de hoeveelheid virusdeeltjes in het bloedproduct.⁷⁵⁻⁷⁷ Hewitt e.a. testten opgeslagen monsters van bloeddonaties op HEV RNA en constateerden dat 42% van de ontvangers van besmette bloedproducten geïnfecteerd was geraakt.⁷⁶ Bloeddonaties die tot besmetting leidden, hadden gemiddeld een hogere virusconcentratie (hoeveelheid virusdeeltjes per milliliter) dan bloeddonaties die niet



tot infectie leiden. Bloeddones met een hoge virusconcentratie leiden echter niet altijd tot HEV-overdracht, terwijl bloeddones met een lage virusconcentratie soms wel een besmetting bij de ontvanger veroorzaken. De besmettingskans blijkt niet alleen te worden bepaald door de virusconcentratie in het gedoneerde bloed, maar ook door de hoeveelheid bloedplasma in het uiteindelijke bloedproduct: samen bepaalt dit de totale hoeveelheid virus waaraan de ontvanger wordt blootgesteld (de virale dosis).^{76,77} Mogelijk maakt de virale dosis alleen verschil bij patiënten met een normaal functionerend immuunsysteem: volgens een recent artikel is er bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem geen significant verband tussen de virale dosis en de besmettingskans.⁷⁷

Het is onduidelijk wat de laagste virale dosis is waarbij patiënten besmet kunnen raken. Er zijn waarschijnlijke gevallen van HEV-besmetting door bloedproducten met een lage virale dosis gemeld,⁷⁸ maar in de studie van Hewitt e.a. droegen de twaalf bloedproducten met de laagste virusconcentraties geen HEV-infectie over.⁷⁶ In Deense en Duitse studies werden in totaal elf ontvangers van bloedproducten met een zeer lage virale dosis opgespoord, waarvan er één besmet bleek.^{75,77}

2.5.4 Aandeel van de verschillende besmettingsroutes

Op basis van het aantal bloeddones dat een HEV-besmetting doormaakt,¹¹ valt te schatten dat er onder Nederlanders jaarlijks 133.000 nieuwe HEV-besmettingen plaatsvinden.⁷⁹ Deze schattingen betreffen het

aantal infecties via andere blootstellingsroutes dan via bloedtransfusie (dit omdat de schattingen gebaseerd zijn op het aantal besmettingen bij donoren, terwijl mensen die na 1980 een bloedtransfusie hebben ontvangen geen donor mogen zijn).

Volgens berekeningen van De Vos e.a. zou zonder screening van bloeddones 1 op de 700 HEV-besmettingen door bloedtransfusie worden veroorzaakt.⁷⁹ De kans op besmetting door bloedproducten verschilt echter per patiëntgroep: patiënten die veel bloedproducten ontvangen lopen een verhoogd risico. Volgens Tedder e.a. geeft het ontvangen van dertien bloedproducten een even grote kans op besmetting als één jaar blootstelling aan andere besmettingsroutes en zijn er patiënten die rond hun transplantatie zestig bloedproducten ontvangen.⁸⁰ Gezien het gemiddelde aantal bloedproducten dat transplantatiepatiënten ontvangen, wordt volgens De Vos e.a. ongeveer 30% van alle HEV-besmettingen in het jaar van transplantatie door bloedproducten veroorzaakt.⁷⁹ In latere jaren ontvangen de meeste transplantatiepatiënten veel minder bloedproducten en wordt dus een kleiner deel van de HEV-besmettingen door bloedproducten veroorzaakt. Op het totale aantal HEV-besmettingen bij transplantatiepatiënten ligt het percentage HEV-besmettingen door bloedproducten dus beduidend lager dan 30%. Dit strookt met de ervaringen van enkele Nederlandse ziekenhuizen. Volgens een Franse studie was 3,3%-5% van de besmettingen bij transplantatiepatiënten aan bloedtransfusie te wijten.⁷²



De kans op besmetting is vooral relevant waar het gaat om patiënten met bestaande leveraandoeningen of een verzwakt immuunsysteem, vanwege de ernstige klachten die zij bij besmetting kunnen ontwikkelen. Patiënten met een verzwakt immuunsysteem ontvangen echter relatief veel bloedproducten. Hieronder vallen naast transplantatiepatiënten bijvoorbeeld hemato-oncologische patiënten (zoals leukemiepatiënten), voor wie een groot deel van de bloedplaatjesconcentraten (die in Nederland vaak uit vijf donaties worden samengesteld) bestemd is. Ook onder deze patiënten valt HEV-besmetting door bloedproducten te verwachten.



03 preventie van HEV-besmetting



Een structurele aanpak van HEV vraagt om veiligheidsmaatregelen in de voedselketen, omdat besmette voedselproducten de belangrijkste bron van HEV-besmettingen vormen. Zo lang dit probleem niet is opgelost, is het testen van bloeddonaties van belang om ernstige gevolgen van HEV-besmetting bij patiënten te voorkomen. Testen van een deel van de bloeddonaties is geen doelmatig alternatief voor testen van alle donaties.

3.1 Preventie van HEV-besmetting bij de bron

Screening van bloeddonaties kan maar een (klein) deel van de besmettingen onder risicopatiënten voorkomen: patiënten kunnen immers ook op andere manieren geïnfecteerd raken, met name via voeding. Er bestaan voedingsadviezen voor risicopatiënten,⁸¹ maar de effectiviteit hiervan is onbekend. Bovendien zouden bloeddonaties minder vaak HEV bevatten als bloeddonoren geen besmet voedsel aten. Een effectieve (en kosteneffectieve) aanpak van HEV vraagt dan ook om maatregelen bij de bron. Het is de commissie bekend dat er productieadviezen voor varkensvleesproducten zijn opgesteld, maar het is onduidelijk in hoeverre deze worden opgevolgd en hoe effectief ze zijn. Het evalueren van maatregelen tegen HEV-besmetting via voedsel en overige besmettingsbronnen valt buiten de reikwijdte van dit advies.

3.2 Preventie van HEV-besmetting via bloedproducten: veiligheidsmaatregelen in de bloedvoorziening

3.2.1 HEV-NAT-screening en de grootte van de testpools

Sanquin test alle bloeddonaties met een zogeheten NAT-test op de aanwezigheid van RNA van het hepatitis E-virus. Hierbij worden testmonsters van 24 donaties 'gepooled' getest. Door dit samenvoegen van testmonsters worden kosten bespaard, maar daalt de kans dat besmette donaties met lage virusconcentraties onderschept worden. Sanquin heeft voor verschillende poolgroottes het aantal besmettingen, de kosten en de logistieke consequenties ingeschat. Het is echter onduidelijk hoeveel mensen daadwerkelijk besmet raken wanneer grotere testpools worden gebruikt, omdat onzeker is in welke mate bloedproducten met een lage virusconcentratie besmettelijk zijn (zie paragraaf 2.5.3). De commissie heeft zich niet over de optimale grootte van de testpool gebogen.

3.2.2 Partiële screening

Een vraag van de staatsecretaris is of het veilig en doelmatig zou zijn slechts een deel van de bloeddonaties te testen. Wanneer de kosten van het testen op zichzelf beschouwd worden, is partieel testen volgens een analyse van Sanquin goedkoper en doelmatiger dan het testen van alle donaties.⁷⁹ Alles bij elkaar genomen is het volgens Sanquin echter niet goed uitvoerbaar en niet doelmatig geteste bloedproducten te leveren voor risicopatiënten en niet-geteste bloedproducten voor andere



patiënten. De logistiek in het testlaboratorium en het voorraadbeheer zou zeer complex worden en het ICT-systeem zou volledig herzien en opnieuw getest moeten worden. Hierdoor zouden problemen in de beschikbaarheid van bloedproducten, fouten in de levering van bloedproducten, en hoge kosten kunnen ontstaan. In Groot-Brittannië zijn dergelijke problemen in de praktijk ondervonden, waarbij partieel testen veel moeilijker uitvoerbaar en duurder bleek dan universeel testen, en is men op universele screening overgestapt.^{82,83} Hoewel partieel testen op zich goedkoper was dan universeel testen, maakten ziekenhuizen hoge kosten voor voorraadbeheer, voor extra werktijd door complexere processen, en voor spoedleveringen van geteste bloedproducten. Daarnaast bestelden ziekenhuizen meer geteste bloedproducten dan (op basis van het aantal patiënten waarvoor deze producten bedoeld waren) was ingeschat (persoonlijke communicatie prof. R.S. Tedder, hoofd Blood Borne Virus Unit, Public Health England National Infection Service). Voor partiële screening is de Nederlandse situatie ongunstiger dan de Britse: omdat bloedplaatjesconcentraten meestal niet uit één bloedplaatjesdonaties maar uit vijf bloeddones worden gewonnen, moet een groter deel van de donaties getest worden.

Er bestaat geen wetenschappelijke basis voor een uitspraak over de logistieke en financiële gevolgen van niet-universeel testen; de commissie kan hier slechts een *expert opinion* over geven. Aangezien Sanquin jaarlijks ruim zeshonderdduizend bloedproducten levert,⁸⁴ acht de commissie het

aannemelijk dat Sanquin en ziekenhuizen hoge operationele kosten moeten maken als zij van alle typen bloedproducten (in alle bloedgroepen) geteste en niet-geteste varianten op voorraad moeten hebben, maar het ontbreekt de commissie aan gegevens om deze kosten te kunnen berekenen. Bovendien zijn mogelijk niet alle logistieke problemen met geld oplosbaar. Zo zouden bij een gesplitste inventaris eerder tekorten van bepaalde typen bloedproducten kunnen ontstaan (of juist meer bloedproducten ongebruikt 'over de datum' kunnen gaan) en zou er een risico bestaan op verwisseling van geteste en niet-geteste bloedproducten. Tot slot loopt een brede groep patiënten met een verzwakt immuunsysteem risico op chronische infectie en zouden artsen waarschijnlijk vaak voor geteste bloedproducten kiezen. Wanneer niet alleen transplantatiepatiënten tot de doelgroep voor geteste producten gerekend worden, moet een groot deel van de bloeddones getest worden. Circa 60% van de bloedplaatjesconcentraten gaan volgens Sanquin bijvoorbeeld naar hemato-oncologische patiënten.

Een ander scenario is om alle bloedproducten die 'parvovirus B19-veilig' zijn ook 'HEV-veilig' te maken. 'Parvovirus B19-veilig' bloed is afkomstig van donoren waarbij tweemaal (met een tussenpoos van minstens zes maanden) IgG-antistoffen tegen parvovirus B19 zijn aangetoond. Omdat donoren met antistoffen tegen parvovirus B19 tegen herinfectie beschermd zijn, gelden verdere donaties van deze donor als 'parvovirus B19-veilig', zonder dat ze op parvovirus B19 getest hoeven worden. Van



deze donoren heeft iets meer dan een kwart ook antistoffen tegen HEV. Om voldoende donoren voor ‘parvovirus B19 en HEV-veilige’ bloedproducten beschikbaar te hebben, zouden dus eerst grootschalig donoren op antistoffen tegen parvovirus B19 en HEV getest moeten worden. Bovendien zijn donoren die antistoffen tegen HEV hebben mogelijk niet volledig tegen herinfectie beschermd.^{75,85} Om ‘parvovirus B19-veilige’ bloedproducten ook ‘HEV-veilig’ te maken lijkt het daarom onvoldoende om bij de donor antistoffen tegen HEV aan te tonen, maar zouden ‘parvovirus B19-veilige’ donaties met HEV NAT getest moeten worden. Hierbij zouden continu, uit de lopende screening, alle testbuizen van ‘parvovirus B19-veilige’ donaties geselecteerd en afgezonderd moeten worden voor de extra test. Volgens Sanquin zou de testlogistiek dan zeer complex worden, waardoor de kans op fouten zou toenemen en de levering van

bloedproducten vertraagd zou kunnen worden. Ook hier ontbreekt een wetenschappelijke basis aan de hand waarvan de commissie de logistieke consequenties zou kunnen beoordelen. Wel geldt ook in dit scenario dat er veel meer donaties getest moeten worden als ‘HEV-veilige’ bloedproducten niet alleen voor transplantatiepatiënten bestemd zijn.

3.2.3 Overige veiligheidsmaatregelen

De commissie ziet geen veiligheidsmaatregelen die HEV NAT-screening zouden kunnen vervangen. Als donoren op basis van eetgewoonten of een positieve antistoftest zouden worden uitgesloten, zou dat weinig veiligheid bieden maar wel tot een tekort aan donoren leiden. Vooralsnog is het bij rode bloedcellen en bloedplaatjes niet haalbaar om (met behoud van werkzaamheid) ziekteverwekkers zoals HEV te verwijderen of te inactiveren.



04 kosteneffectiviteit



De kosteneffectiviteit van HEV-NAT-screening is met onzekerheden omgeven. HEV-NAT-screening kan relatief veel besmettingen voorkomen. Het is echter onduidelijk hoe vaak HEV-infectie ernstige gevolgen heeft voor ontvangers van bloedproducten, vooral waar het gaat om andere immuungecompromitteerde patiënten dan transplantatiepatiënten. De kosteneffectiviteit van HEV-NAT-screening voldoet hoogstwaarschijnlijk niet aan veel gehanteerde maatstaven voor preventieve interventies maar lijkt niet ongunstiger dan de kosteneffectiviteit van enkele andere veiligheidsmaatregelen in de bloedvoorziening.

4.1 De kosteneffectiviteit van HEV-NAT-screening

Sanquin heeft een kosteneffectiviteitsanalyse van de universele NAT-screening op HEV uitgevoerd.⁷⁹ (Zie tabel 1 voor kerngetallen uit deze analyse.)

Deze kosteneffectiviteitsanalyse concludeert dat de screening ongeveer € 8.100 kost per vermeden besmetting, € 310.000 per vermeden chronische besmetting, € 3 miljoen per onbehandelbare chronische besmetting en € 2,6 miljoen per gewonnen levensjaar in goede gezondheid (QALY).

De commissie merkt op dat niet alle kosten rond HEV-screening in de kosteneffectiviteitsanalyse van Sanquin zijn meegenomen. Wel meegerekend zijn kosten van circa € 1,4 miljoen per jaar voor personeel, voor het poolen van testmonsters, en voor eenmalig bruikbare testbenodigdheden.⁷⁹

Tabel 1. Kerngetallen kosteneffectiviteitsanalyse Sanquin

Belangrijkste invoergegevens			
Aantal bloedproducten alle patiënten	487.761 per jaar		
Aantal bloedproducten transplantatiepatiënten	5.337 per jaar		
Incidentie besmettingen donoren	1,07% per jaar		
Gemiddelde duur besmetting	64 dagen		
Kans besmette donatie	0,188% per donatie		
Kans besmetting ontvanger (zonder screening) ^a	0,03% - 0,13% per bloedproduct		
Genezingskans zonder behandeling	34%		
Genezingskans met vermindering immuunsuppressie	32%		
Genezingskans met ribavirine	85%		
Gezondheidsverlies door behandeling en/of cirrose	0,12 QALY per chronische besmetting ^b		
Aantal besmettingen door bloedproducten (per jaar)			
	Zonder screening	Met screening ^c	Door screening ^c vermeden
Aantal besmettingen alle patiënten	187	13,4	173,6
Aantal besmettingen transplantatiepatiënten	7,48	1,24	6,24
Aantal chronische besmettingen	4,94	0,42	4,52
Aantal onbehandelbare besmettingen	0,5	0,04	0,46
Kosten HEV-NAT screening in verhouding tot baten			
Testkosten (minus door te testen bespaarde kosten ^d)	€ 1.404.362		
Kosten per voorkomen besmetting	€ 8.099		
Kosten per voorkomen chronische besmetting	€ 310.458		
Kosten per voorkomen onbehandelbare besmetting	€ 3.034.707		
Kosten per gewonnen QALY	€ 2.600.000 ^b		

^a Afhankelijk van de kans op een besmette donatie, het aantal donaties waaruit verschillende bloedproducten worden gewonnen, de virusconcentratie per besmette donatie, de hoeveelheid bloedplasma in de bloedproducten, en de besmettingkans per virale dosis in een bloedproduct.

^b In de kosteneffectiviteitsanalyse als grove schatting bedoeld.

^c Met NAT in testpools van 24 donaties, met een 95% detectiegrens van 20 International Units (IU) per milliliter.

^d Meegenomen zijn kosten voor ribavirinebehandeling, voor monitoring van chronische HEV-patiënten en voor aanvullende behandelingen bij ernstige leveraandoeningen.



Jaarlijkse kosten voor de afhandeling van HEV-positieve donaties, voor het testen van donoren in spe (die bij aanmelding op infectieziekten getest worden maar geen bloed doneren) en voor aanvullend transport zijn buiten beschouwing gebleven.

4.1.1 Vermeden infecties

De kosteneffectiviteitsanalyse schat dat 0,188% van de bloeddonthaties HEV bevat. Dit is gebaseerd op het percentage bloeddontharen dat jaarlijks een besmetting doormaakt en de gemiddelde duur van besmettingen onder donoren.¹¹ Op basis van een schatting van de virusconcentratie per besmette donatie wordt vervolgens de hoeveelheid virus per besmet bloedproduct berekend,¹⁴ door rekening te houden met de hoeveelheid plasma in verschillende soorten bloedproducten en de hoeveelheid donaties waaruit deze bloedproducten bestaan. Dat leidt tot een schatting van de besmettingskans per bloedproduct.⁷⁶ Op basis hiervan gaat de analyse uit van 187 HEV-besmettingen per jaar als er geen HEV-NAT-screening zou plaatsvinden.⁷⁹

Wanneer bloeddonthaties wel getest worden, is het verwachte aantal besmettingen afhankelijk van de gevoeligheid van de test, die weer afhangt van de grootte van de testpool. Momenteel test Sanquin met testpools van 24 donaties, waarbij er volgens de kosteneffectiviteitsanalyse jaarlijks nog 13,4 HEV-besmettingen door bloedproducten plaats-

vinden.⁷⁹ Screening in pools van 24 zou dus 173,6 besmettingen per jaar (93%) voorkomen, wat met testkosten van € 1,4 miljoen per jaar neerkomt op circa € 8.100 per vermeden besmetting.

Het rekenmodel van de kosteneffectiviteitsanalyse is volgens de commissie inzichtelijk en bevat de belangrijkste onderdelen die het aantal HEV-besmettingen bepalen. Sommige onderdelen van de berekening zijn op beperkte wetenschappelijke kennis gebaseerd, zoals de kans op besmetting bij verschillende virusconcentraties en de frequentie waarmee donaties met verschillende concentraties virus besmet zijn. Recente wetenschappelijke gegevens suggereren dat bloedproducten met een lage dosis virus zelden een besmetting overdragen.^{75,77,86,87} De kennis hieromtrent is echter beperkt, en er zijn (waarschijnlijke) gevallen van HEV-besmetting door bloedproducten met een lage dosis virus gemeld.^{75,78} Ook heeft Sanquin in de praktijk een lager percentage besmette bloeddonthaties waargenomen dan waarmee de kosteneffectiviteitsanalyse rekent. Waarschijnlijk geeft de HEV-screening echter een onderschatting van het aantal besmette bloeddonthaties, doordat bloeddonthaties met een lage virusconcentratie regelmatig onopgemerkt blijven. Bovendien is het aantal besmettingen onder donoren inherent veranderlijk. Al met al ziet de commissie geen duidelijke aanwijzingen dat het aantal besmette bloeddonthaties over langere periode veel lager of hoger zal liggen dan in de kosteneffectiviteitsanalyse is ingeschat.



4.1.2 Vermeden klinische gevolgen van infecties

De belangrijkste onzekerheden in de kosteneffectiviteitsanalyse betreffen de gevolgen van HEV-besmetting bij ontvangers van bloedproducten. In de berekeningen zijn alleen de gevolgen van chronische HEV-besmetting bij orgaan- en stamceltransplantatiepatiënten becijferd; de gevolgen voor andere patiënten blijven buiten beschouwing. Gezien het aantal transplantatiepatiënten dat niet spontaan van besmetting geneest, het aantal bloedproducten dat zij ontvangen en de besmettingskans per bloedproduct verwachten de auteurs jaarlijks vijf chronische HEV-besmettingen.⁷⁹ Bij iets minder dan 10% hiervan zou behandeling niet slagen. Met HEV-NAT-screening zou dus één onbehandelbare chronische infectie per twee jaar worden voorkomen, wat met testkosten van ruim € 1,4 miljoen per jaar neerkomt op ongeveer € 310.000 per vermeden chronische infectie en € 3 miljoen per vermeden onbehandelbare besmetting.⁷⁹

De Nederlandse analyse hanteert een voorzichtige schatting van de ziektelast, omdat hierover weinig gegevens bekend zijn: per chronische besmetting zou 0,12 QALY verloren gaan.⁷⁹ Deze schatting is gebaseerd op de ziektelast van hepatitis C (waarnaar meer onderzoek is gedaan dan naar de ziektelast van hepatitis E) tijdens ribavirinebehandeling en levercirrose en op de levensverwachting van transplantatiepatiënten. Bij een verlies van 0,12 QALY per chronische besmetting, waarvan HEV-NAT-screening er 4,5 per jaar zou voorkomen, zou het winnen van een QALY ongeveer € 2,6 miljoen kosten.⁷⁹

Zoals besproken (zie § 2.4.3) heeft chronische HEV-besmetting volgens niet-gepubliceerde Britse ervaringen vaker ernstige uitkomsten dan gepubliceerde studies suggereren. Daarom zou HEV-NAT-screening beduidend meer ziektelast voorkomen dan de Nederlandse analyse berekent. Volgens een Britse kosteneffectiviteitsanalyse, die aanneemt dat een bredere groep patiënten een chronische besmetting kan ontwikkelen en dat een hoger percentage behandelingen onsuccesvol is, gaat er per chronische besmetting geen 0,12 maar 1,9 QALY verloren (persoonlijke communicatie prof. R.S. Tedder, hoofd Blood Borne Virus Unit, Public Health England National Infection Service). Uitgaande van deze ziektelast zou de kosteneffectiviteit van HEV-NAT-screening veel gunstiger uitvallen en veel dichter aansluiten bij veelgebruikte referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit van preventieve interventies (zie § 4.2).

Hoewel er onzekerheid bestaat over het behandelsucces bij chronische hepatitis E, vindt de commissie de aannames over het behandelsucces uit de Nederlandse analyse realistisch (32% behandelsucces bij vermindering van immuunsuppressie en 85% behandelsucces met ribavirine⁷⁹). Wel worden in de Nederlandse analyse de baten van de HEV-NAT-screening onderschat, doordat acute HEV-infectie en chronische HEV-infectie bij bredere patiëntgroepen buiten beeld blijven. Hoe groot deze onderschatting is, valt echter moeilijk te zeggen, omdat er weinig gegevens beschikbaar zijn over het aantal ernstige acute besmettingen en het aantal chronische besmettingen in bredere patiëntgroepen. Ook wordt aan



andere ziektebeelden dan levercirrose (zoals neurologische aandoeningen) geen ziektelast toegeschreven en is de levensverwachting van transplantatiepatiënten waarvan de kosteneffectiviteitsanalyse uitgaat (2,5 jaar) volgens de commissie niet onderbouwd en te laag ingeschat.

4.1.3 Conclusie

De vele onzekerheden maken het onmogelijk om de kosteneffectiviteit van HEV-NAT-screening precies en betrouwbaar te becijferen. Het aantal patiënten dat ernstige ziektebeelden kan ontwikkelen is vermoedelijk hoger dan in de kosteneffectiviteitsanalyse is aangenomen. Daarentegen zou het aantal besmettingen onder donoren lager kunnen uitvallen en zouden bloedproducten met een lage dosis virus zelden besmettelijk kunnen blijken. De wetenschappelijke kennis is op deze punten echter beperkt. Er is daarom een ruime bandbreedte waarbinnen de kosteneffectiviteit van HEV-NAT-screening kan vallen.

4.2 Kosteneffectiviteit van bloedveiligheidsmaatregelen in het algemeen

De kosteneffectiviteit van universele HEV-NAT-screening voldoet hoogstwaarschijnlijk niet aan veel gehanteerde referentiewaarden voor preventieve interventies (zoals € 20.000 of € 80.000 per QALY).⁸⁸ De commissie merkt echter op dat er in de bloedvoorziening meer veiligheidsmaatregelen met zeer hoge kosteneffectiviteitsratio's gehandhaafd worden. NAT-screening op hiv, hepatitis B-virus en hepatitis C-virus kost in Nederland

naar schatting € 5,2 miljoen per QALY; het testen van nieuwe donoren op antistoffen tegen het humaan T-cell lymfotropisch virus (HTLV) kost € 2,2 miljoen per QALY.⁸⁹ Buitenlandse analyses rapporteren voor deze tests vergelijkbare kosteneffectiviteitsratio's.^{90,91}

Wanneer de kosteneffectiviteit van andere bloedveiligheidsmaatregelen als uitgangspunt wordt genomen, dan ziet de commissie geen duidelijke aanwijzingen dat de kosteneffectiviteit van HEV-NAT-screening ongunstiger zal uitvallen. Hoewel HEV-besmetting in relatief weinig gevallen een ernstige uitkomst heeft, zijn bloeddonoren veel vaker met HEV besmet dan met andere infecties waarop bloeddonaties onderzocht worden. In 2013 en 2014 werden in de algemene donorscreening bijna anderhalf miljoen donaties onderzocht,⁹² waarvan er 9 positief testten voor hiv, 25 voor hepatitis B-virus, en 11 voor hepatitis C-virus.^{93,94} Uitgaand van onderzoek waaruit blijkt dat in de genoemde jaren 0,13% van de donaties met HEV besmet was¹⁴, zouden er van de anderhalf miljoen donaties ongeveer 1.920 met HEV besmet zijn geweest.

De kosteneffectiviteit van veiligheidsmaatregelen in de bloedvoorziening is op nationaal en internationaal niveau onderwerp van discussie. Nadat in de jaren '80 en '90 van de vorige eeuw veel ontvangers van bloedproducten met hiv en hepatitis C-virus besmet raakten, werden strenge veiligheidsmaatregelen ingevoerd, waarbij de kosten van ondergeschikt belang werden geacht.^{95,96} In recente jaren zijn ernstige besmettingen door



bloedproducten echter zeldzaam,^{93,97} en is de aandacht voor kosteneffectiviteit in de bloedvoorziening toegenomen.⁹⁸⁻¹⁰¹ Een centraal argument in de discussie is dat veiligheidsmaatregelen met een ongunstige kosteneffectiviteit efficiëntere zorg verdringen.^{99,100} Daartegenover staan ethische, juridische en maatschappelijke argumenten om geen vermijdbare risico's op besmetting door bloedproducten te accepteren.^{102,103} Ook in Nederland staat het streven naar 'maximale' veiligheid ter discussie en is door verschillende partijen voor 'optimale' veiligheid gepleit.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Toch worden veiligheidsmaatregelen met een ongunstige kosteneffectiviteit zelden ingeperkt (een uitzondering is dat het testen van alle bloeddones op HTLV per juli 2013 beperkt is tot het testen van alleen nieuwe donoren.)¹⁰⁷

De discussie over kosteneffectiviteit in de bloedvoorziening sluit aan bij bredere discussies over doelmatigheid in de zorg.^{108,109} Welke kosteneffectiviteitsratio's geaccepteerd worden, en de overwegingen daarachter, kan per domein echter sterk verschillen.¹¹⁰ Een afwegingskader voor kosteneffectiviteit in de Nederlandse bloedvoorziening ontbreekt, en het ontwikkelen van een algemeen standpunt over acceptabele kosten voor bloedveiligheid valt buiten het bereik van dit advies.



05 advies



De commissie adviseert het testen van alle bloeddonthaties op hepatitis E-virus voorlopig voort te zetten. Belangrijke argumenten daarvoor zijn:

- Bloeddontharen zijn regelmatig met HEV geïnfected, zonder dat zij ziekteverschijnselen vertonen die bloeddonthatie zouden beletten.
- Bloedproducten kunnen een HEV-infectie overgedragen.
- Voor immuungecompromitteerde mensen, die veel bloedproducten ontvangen, kan een HEV-infectie ernstige of zelfs fatale gevolgen hebben.
- HEV-NAT-screening is effectief: het vermindert het aantal besmettingen door bloedproducten van 187 tot 13 besmettingen per jaar.
- Screening van slechts een deel van de bloeddonthaties op HEV lijkt geen werkbaar en doelmatig alternatief voor testen van alle donaties.
- Er zijn geen alternatieve maatregelen die kunnen voorkomen dat bloedproducten besmet zijn met HEV.

De commissie stelt vast dat de kosteneffectiviteit van HEV-NAT-screening onzeker is, maar hoogstwaarschijnlijk niet voldoet aan vaker gehanteerde referentiewaarden (zoals € 20.000 of € 80.000 per QALY). De kosteneffectiviteit van HEV-NAT lijkt echter binnen de grenzen te vallen die momenteel voor bloedveiligheidsmaatregelen worden geaccepteerd. De commissie ziet geen reden om aan screening op HEV andere eisen rond kosteneffectiviteit te stellen dan aan andere bloedveiligheidsmaatregelen. De commissie adviseert wel een afwegingskader voor de kosteneffectiviteit van bloedveiligheidsmaatregelen te ontwikkelen, zodat de kosten in de toekomst beter meegewogen kunnen worden.

De commissie merkt op dat consumptie van besmet voedsel tot veel meer besmettingen leidt dan bloedtransfusie. Bovendien is het risico dat bloeddontharen besmet bloed geven afhankelijk van het risico dat zij aan HEV worden blootgesteld. Om deze redenen adviseert de commissie te onderzoeken welke (aanvullende) maatregelen er in de varkenssector en de voedselketen getroffen kunnen worden. Als vaststaat dat het aantal besmettingen onder donoren dankzij dit soort maatregelen sterk is verminderd, kan de screening van bloeddonthaties mogelijk komen te vervallen. Zo lang dit probleem niet is opgelost, is het testen van bloeddonthaties van belang om ernstige gevolgen van HEV-besmetting bij patiënten te voorkomen.

Gelet op bestaande onzekerheden adviseert de commissie het belang van HEV-NAT-screening over enkele jaren opnieuw te evalueren. Daarvoor is meer onderzoek nodig naar:

- De ontwikkeling van het aantal besmettingen onder bloeddontharen en het effect van eventuele maatregelen in de voedselketen;
- De kans dat bloedproducten met een lage virale dosis HEV-besmetting veroorzaken;
- De behandelbaarheid en de ziektelast van HEV-infectie bij verschillende patiëntengroepen.



literatuur



- ¹ Juhl D, Nowak-Gottl U, Blumel J, Gorg S, Hennig H. *Lack of evidence for the transmission of hepatitis E virus by coagulation factor concentrates based on seroprevalence data*. *Transfus Med* 2017; tme.12498.
- ² European Medicines Agency (EMA). *Reflection paper on viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to Hepatitis E virus*. Londen, 2016.
- ³ Hattem JM van, Arcilla MS, Grobusch MP, Bart A, Bootsma MC, van Genderen PJ, e.a. *Travel-related acquisition of diarrhoeagenic bacteria, enteric viruses and parasites in a prospective cohort of 98 Dutch travellers*. *Travel Med Infect Dis* 2017; 19: 33-6.
- ⁴ Elfrink F, van Rijckevorsel GG, van Gool T, van den Hoek A, Sonder GJ. *Low risk of hepatitis E among Dutch short-term travelers*. *J Travel Med* 2012; 19(3): 202-4.
- ⁵ Koot H, Hogema BM, Koot M, Molier M, Zaaijer HL. *Frequent hepatitis E in the Netherlands without traveling or immunosuppression*. *J Clin Virol* 2015; 62: 38-40.
- ⁶ Elfrink F, Overbosch F, Schinkel J, Koen G, Sonder G. *Hepatitis E in long-term travelers from the Netherlands to subtropical and tropical countries, 2008-2011*. *Emerg Infect Dis* 2018; 24(6): 1055-60.
- ⁷ Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, N.-S. X, Ijaz S, Izopet J, e.a. *Hepatitis E*. *Lancet* 2012; 379: 2477-88.
- ⁸ Perez-Gracia MT, Garcia M, Suay B, Mateos-Lindemann ML. *Current knowledge on hepatitis E*. *J Clin Transl Hepatol* 2015; 3(2): 117-26.
- ⁹ Gageldonk-Lafeber AB van, van der Hoek W, Borlee F, Heederik DJ, Mooi SH, Maassen CB, e.a. *Hepatitis E virus seroprevalence among the general population in a livestock-dense area in the Netherlands: a cross-sectional population-based serological survey*. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1): 21.
- ¹⁰ Sadik S, van Rijckevorsel GG, van Rooijen MS, Sonder GJ, Bruisten SM. *Seroprevalence of hepatitis E virus differs in Dutch and first generation migrant populations in Amsterdam, the Netherlands: a cross-sectional study*. *BMC Infect Dis* 2016; 16(1): 659.
- ¹¹ Slot E, Hogema BM, Riezebos-Brilman A, Kok TM, Molier M, Zaaijer HL. *Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012*. *Euro Surveill* 2013; 18(31): pii=20550.
- ¹² Mooij SH, Hogema BM, Tulen AD, van Pelt W, Franz E, Zaaijer HL, e.a. *Risk factors for hepatitis E virus seropositivity in Dutch blood donors*. *BMC Infect Dis* 2018; 18(1): 173.
- ¹³ Hartl J, Otto B, Madden RG, Webb G, Woolson KL, Kriston L, e.a. *Hepatitis E seroprevalence in Europe: A meta-analysis*. *Viruses* 2016; 8(8): 211.
- ¹⁴ Hogema BM, Molier M, Sjerps M, de Waal M, van Swieten P, van de Laar T, e.a. *Incidence and duration of hepatitis E virus infection in Dutch blood donors*. *Transfusion* 2016; 56(3): 722-8.
- ¹⁵ Dalton HR, Webb GW, Norton BC, Woolson KL. *Hepatitis E virus: Time to change the textbooks*. *Dig Dis* 2016; 34(4): 308-16.
- ¹⁶ Ankcorn MJ, Tedder RS. *Hepatitis E: the current state of play*. *Transfus*



- Med 2017; 27(2): 84-95.
- ¹⁷ Sommerkorn FM, Schauer B, Schreiner T, Fickenscher H, Krumbholz A. *Performance of hepatitis E Virus (HEV)-antibody tests: a comparative analysis based on samples from individuals with direct contact to domestic pigs or wild boar in Germany.* Med Microbiol Immunol 2017; 206(3): 277-86.
- ¹⁸ Kodani M, Kamili NA, Tejada-Strop A, Poe A, Denniston MM, Drobeniuc J, e.a. *Variability in the performance characteristics of IgG anti-HEV assays and its impact on reliability of seroprevalence rates of hepatitis E.* J Med Virol 2017; 89(6): 1055-61.
- ¹⁹ Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Ali R, Dalton H. *A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries.* J Med Virol 2010; 82(5): 799-805.
- ²⁰ Myint KS, Endy TP, Gibbons RV, Laras K, Mammen MP, Jr., Sedyaningsih ER, e.a. *Evaluation of diagnostic assays for hepatitis E virus in outbreak settings.* J Clin Microbiol 2006; 44(4): 1581-3.
- ²¹ Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, Miedouge M, Peron JM, Alric L, e.a. *Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients.* J Clin Virol 2013; 58(4): 624-8.
- ²² Wenzel JJ, Preiss J, Schemmerer M, Huber B, Jilg W. *Test performance characteristics of anti-HEV IgG assays strongly influence hepatitis E seroprevalence estimates.* J Infect Dis 2013; 207(3): 497-500.
- ²³ Pas SD, Streefkerk RH, Pronk M, de Man RA, Beersma MF, Osterhaus AD, e.a. *Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients.* J Clin Virol 2013; 58(4): 629-34.
- ²⁴ Vollmer T, Diekmann J, Eberhardt M, Knabbe C, Dreier J. *Monitoring of anti-hepatitis E virus antibody seroconversion in asymptotically infected blood donors: systematic comparison of nine commercial anti-HEV IgM and IgG Assays.* Viruses 2016; 8(8): 232.
- ²⁵ Norder H, Karlsson M, Mellgren A, Konar J, Sandberg E, Lasson A, e.a. *Diagnostic performance of five assays for anti-hepatitis E virus IgG and IgM in a large cohort study.* J Clin Microbiol 2016; 54(3): 549-55.
- ²⁶ Hogema BM, Molier M, Slot E, Zaijier HL. *Past and present of hepatitis E in the Netherlands.* Transfusion 2014; 54(12): 3092-6.
- ²⁷ Fujiwara S, Yokokawa Y, Morino K, Hayasaka K, Kawabata M, Shimizu T. *Chronic hepatitis E: a review of the literature.* J Viral Hepat 2014; 21(2): 78-89.
- ²⁸ Blasco-Perrin H, Madden RG, Stanley A, Crossan C, Hunter JG, Vine L, e.a. *Hepatitis E virus in patients with decompensated chronic liver disease: a prospective UK/French study.* Aliment Pharmacol Ther 2015; 42(5): 574-81.
- ²⁹ Nijskens CM, Pas SD, Cornelissen J, Caliskan K, Hoek RA, Hesselink DA, e.a. *Hepatitis E virus genotype 3 infection in a tertiary referral center in the Netherlands: Clinical relevance and impact on patient*



- morbidity*. J Clin Virol 2016; 74: 82-7.
- ³⁰ Peron JM, Abravanel F, Guillaume M, Gerolami R, Nana J, Anty R, e.a. *Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study*. Liver Int 2016; 36(3): 328-33.
- ³¹ Donnelly MC, Scobie L, Crossan CL, Dalton H, Hayes PC, Simpson KJ. *Review article: hepatitis E-a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy*. Aliment Pharmacol Ther 2017; 46(2): 126-41.
- ³² Neukam K, Barreiro P, Macias J, Avellon A, Cifuentes C, Martin-Carbonero L, e.a. *Chronic hepatitis E in HIV patients: rapid progression to cirrhosis and response to oral ribavirin*. Clin Infect Dis 2013; 57(3): 465-8.
- ³³ Verhoeven Y, Bac D-J, Feith GW. *Levercirrose door hepatitis E bij een niertransplantatiepatiënte*. Ned Tijdschr Geneesk 2010; 154: A1790.
- ³⁴ Kamar N, Selves J, Mansuy J-M, Ouezzani L, Péron J-M, Guitard J, e.a. *Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients*. N Engl J Med 2008; 358: 811-7.
- ³⁵ Pas SD, de Man RA, Mulders C, Balk AH, van Hal PT, Weimar W, e.a. *Hepatitis E virus infection among solid organ transplant recipients, the Netherlands*. Emerg Infect Dis 2012; 18(5): 869-72.
- ³⁶ Choi M, Hofmann J, Kohler A, Wang B, Bock CT, Schott E, e.a. *Prevalence and clinical correlates of chronic hepatitis E infection in German renal transplant recipients with elevated liver enzymes*. Transplant Direct 2018; 4(2): e341.
- ³⁷ Galante A, Pischke S, Polywka S, Luetgehethmann M, Suneetha PV, Gisa A, e.a. *Relevance of chronic hepatitis E in liver transplant recipients: a real-life setting*. Transpl Infect Dis 2015; 17(4): 617-22.
- ³⁸ Tavitian S, Peron JM, Huguet F, Kamar N, Abravanel F, Beyne-Rauzy O, e.a. *Ribavirin for chronic hepatitis prevention among patients with hematologic malignancies*. Emerg Infect Dis 2015; 21(8): 1466-9.
- ³⁹ Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJ, McLean BN, Cintas P, Bendall RP, e.a. *Hepatitis E virus and neurological injury*. Nat Rev Neurol 2016; 12(2): 77-85.
- ⁴⁰ Bazerbachi F, Haffar S, Garg SK, Lake JR. *Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literature*. Gastroenterol Rep (Oxf) 2016; 4(1): 1-15.
- ⁴¹ Pischke S, Hartl J, Pas SD, Lohse AW, Jacobs BC, Van der Eijk AA. *Hepatitis E virus: Infection beyond the liver?* J Hepatol 2017; 66(5): 1082-95.
- ⁴² Woolson KL, Forbes A, Vine L, Beynon L, McElhinney L, Panayi V, e.a. *Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection*. Aliment Pharmacol Ther 2014; 40(11-12): 1282-91.
- ⁴³ Dalton HR, van Eijk JJJ, Cintas P, Madden RG, Jones C, Webb GW, e.a. *Hepatitis E virus infection and acute non-traumatic neurological injury: A prospective multicentre study*. J Hepatol 2017; 67(5): 925-32.
- ⁴⁴ Berg B van den, van der Eijk AA, Pas SD, Hunter JG, Madden RG, Tio-Gillen AP, e.a. *Guillain-Barre syndrome associated with preceding*



- hepatitis E virus infection*. *Neurology* 2014; 82(6): 491-7.
- ⁴⁵ Eijk JJJ van, Dalton HR, Ripellino P, Madden RG, Jones C, Fritz M, e.a. *Clinical phenotype and outcome of hepatitis E virus-associated neuralgic amyotrophy*. *Neurology* 2017; 89(9): 909-17.
- ⁴⁶ Eijk JJJ van, Madden RG, van der Eijk AA, Hunter JG, Reimerink JH, Bendall RP, e.a. *Neuralgic amyotrophy and hepatitis E virus infection*. *Neurology* 2014; 82(6): 498-503.
- ⁴⁷ Wardt J van der, Olde Dubbelink TBG, Visée HF, Schneeberger PM, Lutgens SPM, van Eijk JJJ. *Neurologische symptomen bij hepatitis E-infectie*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016; 160: D107.
- ⁴⁸ Bazerbachi F, Leise MD, Watt KD, Murad MH, Prokop LJ, Haffar S. *Systematic review of mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis E virus infection: association or causation?* *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017; 5(3): 178-84.
- ⁴⁹ Marion O, Abravanel F, Bello AD, Esposito L, Lhomme S, Puissant-Lubrano B, e.a. *Hepatitis E virus-associated cryoglobulinemia in solid-organ-transplant recipients*. *Liver Int*: Forthcoming.
- ⁵⁰ Kamar N, Weclawiak H, Guilbeau-Frugier C, Legrand-Abravanel F, Cointault O, Ribes D, e.a. *hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients*. *Transplantation* 2012; 93: 617-23.
- ⁵¹ Peters van Ton AM, Gevers TJ, Drenth JP. *Antiviral therapy in chronic hepatitis E: a systematic review*. *J Viral Hepat* 2015; 22(12): 965-73.
- ⁵² Bauer H, Luxembourger C, Gottenberg JE, Fournier S, Abravanel F, Cantagrel A, e.a. *Outcome of hepatitis E virus infection in patients with inflammatory arthritides treated with immunosuppressants: a French retrospective multicenter study*. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(14): e675.
- ⁵³ Cordts SE, Schneble L, Schnitzler P, Wenzel JJ, Vinke T, Rieger S, e.a. *Prevalence, morbidity, and therapy of hepatitis E virus infection in pediatric renal allograft recipients*. *Pediatr Nephrol* 2018: 1215-25.
- ⁵⁴ Lens S, Mensa L, Gambato M, Gonzalez P, Torras X, Soriano G, e.a. *HEV infection in two referral centers in Spain: epidemiology and clinical outcomes*. *J Clin Virol* 2015; 63: 76-80.
- ⁵⁵ Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Kamar N, Izopet J. *Protracted fecal shedding of HEV during ribavirin therapy predicts treatment relapse*. *Clin Infect Dis* 2015; 60(1): 96-9.
- ⁵⁶ Kamar N, Lhomme S, Abravanel F, Cointault O, Esposito L, Cardeau-Desangles I, e.a. *An early viral response predicts the virological response to ribavirin in hepatitis E virus organ transplant patients*. *Transplantation* 2015; 99(10): 2124-31.
- ⁵⁷ European Association for the Study of the Liver (EASL). *EASL clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection*. *J Hepatol* 2018; 68(6): 1256-71.
- ⁵⁸ Rutjes SA, Bouwknecht M, van der Giessen JW, de Roda Husman AM, Reusken CB. *Seroprevalence of hepatitis E virus in pigs from different farming systems in The Netherlands*. *J Food Prot* 2014; 77(4): 640-2.
- ⁵⁹ European Food Security Agency (EFSA). *Public health risks associated with hepatitis E virus (HEV) as a food-borne pathogen*. *EFSA Journal*



2017; 15(7): 4886.

- ⁶⁰ Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA). *Advies over hepatitis E-virus in varkensbloed- en andere producten*. 2016. <https://www.nvwa.nl/over-de-nvwa/documenten/dier/dierziekten/overige-dierziekten/risicobeoordelingen/hepatitis-e-bij-varkens>. Geraadpleegd: 5 jul 2018
- ⁶¹ Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). *Verslag Signaleringsoverleg 23 juni 2016*.
- ⁶² Doceul V, Bagdassarian E, Demange A, Pavio N. *Zoonotic hepatitis E virus: classification, animal reservoirs and transmission routes*. *Viruses* 2016; 8(10): 270.
- ⁶³ Guillois Y, Abravanel F, Miura T, Pavio N, Vaillant V, Lhomme S, e.a. *high proportion of asymptomatic infections in an outbreak of hepatitis E associated with a spit-roasted piglet, France, 2013*. *Clin Infect Dis* 2016; 62(3): 351-7.
- ⁶⁴ Renou C, Roque-Afonso AM, Pavio N. *Foodborne transmission of hepatitis E virus from raw pork liver sausage, France*. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(11): 1945-6.
- ⁶⁵ Slot E, Zaaijer HL, Molier M, Van den Hurk K, Prinsze F, Hogema BM. *Meat consumption is a major risk factor for hepatitis E virus infection*. *PLoS One* 2017; 12(4): e0176414.
- ⁶⁶ Poel WHM van der, Dalton HR, Johne R, Pavio N, Bouwknecht M, Wu T, e.a. *Knowledge gaps and research priorities in the prevention and control of hepatitis E virus infection*. *Transbound Emerg Dis* 2018: 1-8.
- ⁶⁷ Faber M, Askar M, Stark K. *Case-control study on risk factors for acute hepatitis E in Germany, 2012 to 2014*. *Euro Surveill* 2018; 23(19): pii=17-00469.
- ⁶⁸ Izopet J, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Mansuy JM, Kamar N, Abravanel F. *HEV and transfusion-recipient risk*. *Transfus Clin Biol* 2017; 24(3): 176-81.
- ⁶⁹ Riveiro-Barciela M, Sauleda S, Quer J, Salvador F, Gregori J, Piron M, e.a. *Red blood cell transfusion-transmitted acute hepatitis E in an immunocompetent subject in Europe: a case report*. *Transfusion* 2017; 57(2): 244-7.
- ⁷⁰ Boxall E, Herborn A, Kochethu G, Pratt G, Adams D, Ijaz S, e.a. *Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country*. *Transfus Med* 2006; 16(2): 79-83.
- ⁷¹ Huzly D, Umhau M, Bettinger D, Cathomen T, Emmerich F, Hasselblatt P, e.a. *Transfusion-transmitted hepatitis E in Germany, 2013*. *Euro Surveill* 2014; 19(21): pii=20812.
- ⁷² Lhomme S, Bardiaux L, Abravanel F, Gallian P, Kamar N, Izopet J. *Hepatitis E virus infection in solid organ transplant recipients, France*. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(2): 353-6.
- ⁷³ Xia N-S, Zhang J, Zheng Y-J, Ge S-X, Ye X-Z, Ou S-H. *Transfusion of plasma from a blood donor induced hepatitis E in Rhesus monkey*. *Vox Sang* 2004; 85: 45-7.
- ⁷⁴ Sayed IM, Foquet L, Verhoye L, Abravanel F, Farhoudi A, Leroux-Roels G, e.a. *Transmission of hepatitis E virus infection to human-liver*



- chimeric FRG mice using patient plasma*. Antiviral Res 2017; 141: 150-4.
- ⁷⁵ Harritshoj LH, Holm DK, Saekmose SG, Jensen BA, Hogema BM, Fischer TK, e.a. *Low transfusion transmission of hepatitis E among 25,637 single-donation, nucleic acid-tested blood donors*. Transfusion 2016; 56(9): 2225-32.
- ⁷⁶ Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, e.a. *Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England*. Lancet 2014; 384(1766): 1766-73.
- ⁷⁷ Dreier J, Knabbe C, Vollmer T. *Transfusion-transmitted Hepatitis E: NAT screening of blood donations and infectious dose*. Front Med 2018; 5: 5.
- ⁷⁸ Weerd-de Jong E de, Peters van Ton AM, Rahamat-Langendoen JC, Blijlevens NMA. *Actuele dilemma's rond de transmissie van hepatitis E-virus*. Ned Tijdschr Geneesk 2017; 161: D1951.
- ⁷⁹ Vos AS de, Janssen MP, Zaaijer HL, Hogema BM. *Cost-effectiveness of the screening of blood donations for hepatitis E virus in the Netherlands*. Transfusion 2017; 57(2): 258-66.
- ⁸⁰ Tedder RS, Ijaz S, Kitchen A, Ushiro-Lumb I, Tettmar KI, Hewitt P, e.a. *Hepatitis E risks: pigs or blood-that is the question*. Transfusion 2017; 57(2): 267-72.
- ⁸¹ Voedingscentrum. *Voedingsadvies voor risicogroepen ter voorkoming van een infectie met het hepatitis E virus. Update april 2018*. [http://www.voedingscentrum.nl/Assets/Uploads/voedingscentrum/Documents/Professionals/Ziekten/20180406_Informatie%20Voedingscentrum%20voor%20ziekenhuisdiëtisten%20over%20HEV-pr._%20\(002\).pdf](http://www.voedingscentrum.nl/Assets/Uploads/voedingscentrum/Documents/Professionals/Ziekten/20180406_Informatie%20Voedingscentrum%20voor%20ziekenhuisdiëtisten%20over%20HEV-pr._%20(002).pdf). Geraadpleegd: 30 mei 2018
- ⁸² Expert advisory committee on the Safety of Blood Tissues and Organs (SaBTO). *Recommendations from the expert advisory committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs (SaBTO) on measures to protect patients from acquiring hepatitis E virus via transfusion or transplantation*. 1 november 2016. <http://hospital.blood.co.uk/media/28794/sabto-recommendations-nov-2016.pdf>. Geraadpleegd: 30 mei 2018
- ⁸³ Domanovic D, Tedder R, Blumel J, Zaaijer H, Gallian P, Niederhauser C, e.a. *Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening?* Euro Surveill 2017; 22(16): pii=30514.
- ⁸⁴ Sanquin. *Jaarverslag 2017*. <https://www.sanquin.nl/over-sanquin/over-sanquin/jaarverslagen/>. Geraadpleegd: 15 mei 2018
- ⁸⁵ Baylis SA, Crossan C, Corman VM, Blumel J, Scobie L, Dalton HR. *Unusual serological response to hepatitis E virus in plasma donors consistent with re-infection*. Vox Sang 2015; 109(4): 406-9.
- ⁸⁶ Satake M, Matsubayashi K, Hoshi Y, Taira R, Furui Y, Kokudo N, e.a. *Unique clinical courses of transfusion-transmitted hepatitis E in patients with immunosuppression*. Transfusion 2017; 57(2): 280-8.
- ⁸⁷ Westhölter D, Hiller J, Denzer U, Polywka S, Ayuk F, Rybczynski M, e.a. *HEV positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients*. Journal of Hepatology 2018; 69: 36-42.



- ⁸⁸ Raad voor de Volksgezondheid en Zorg (RVZ). *Zinnige en duurzame zorg*. 2006. <http://www.rvz.net/publicaties/bekijk/zinnige-en-duurzame-zorg>. Geraadpleegd: 15 mei 2018
- ⁸⁹ Borkent-Raven BA, Janssen MP, van der Poel CL, Bonsel GJ, van Hout BA. *Cost-effectiveness of additional blood screening tests in the Netherlands*. *Transfusion* 2012; 52(3): 478-88.
- ⁹⁰ Davidson T, Ekermo B, Gaines H, Lesko B, Akerlind B. *The cost-effectiveness of introducing nucleic acid testing to test for hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus among blood donors in Sweden*. *Transfusion* 2011; 51(2): 421-9.
- ⁹¹ Jackson BR, Busch MP, Stramer SL, AuBuchon JP. *The cost-effectiveness of NAT for HIV, HCV, and HBV in whole-blood donations*. *Transfusion* 2003; 43: 721-9.
- ⁹² Sanquin. *Jaarverslag 2014*. <https://www.sanquin.nl/over-sanquin/over-sanquin/jaarverslagen/>. Geraadpleegd: 15 mei 2018.
- ⁹³ European Committee (partial agreement) on Blood Transfusion (CD-P-TS). *The collection, testing and use of blood and blood components in Europe. 2014 report*. <https://www.edqm.eu/en/blood-transfusion-reports-70.html>. Geraadpleegd: 15 mei 2018
- ⁹⁴ European Committee (partial agreement) on Blood Transfusion (CD-P-TS). *The collection, testing and use of blood and blood components in Europe. 2013 report*. <https://www.edqm.eu/en/blood-transfusion-reports-70.html>. Geraadpleegd: 15 mei 2018
- ⁹⁵ Epstein JS, Jaffe HW, Alter HJ, Klein HG. *Blood system changes since recognition of transfusion-associated AIDS*. *Transfusion* 2013; 53(10 Pt 2): 2365-74.
- ⁹⁶ Weinberg PD, Hounshell J, Sherman LA, Godwin J, Ali S. *Legal, financial, and public health consequences of HIV contamination of blood and blood products in the 1980s and 1990s*. *Annals of Internal Medicine* 2002; 136: 312-9.
- ⁹⁷ Transfusiereacties in patiënten (TRIP). *Trip rapport hemovigilantie 2016*. <https://www.tripnet.nl/wp-content/uploads/2017/12/Trip.HEMO-uitgebreid-def-met-links.3.pdf>. Geraadpleegd: 4 jul 2018
- ⁹⁸ Alliance of Blood Operators (ABO). *Risk-based decision-making framework for blood safety*. 2015. <https://www.allianceofbloodoperators.org/abo-resources/risk-based-decision-making/rbdm-framework.aspx>. Geraadpleegd: 4 jul 2018
- ⁹⁹ Custer B, Hoch JS. *Cost-effectiveness analysis: what it really means for transfusion medicine decision making*. *Transfus Med Rev* 2009; 23(1): 1-12.
- ¹⁰⁰ Custer B, Janssen MP, Alliance of Blood Operators Risk-Based Decision-Making I. *Health economics and outcomes methods in risk-based decision-making for blood safety*. *Transfusion* 2015; 55(8): 2039-47.
- ¹⁰¹ Menitove JE, Leach Bennett J, Tomasulo P, Katz LM. *How safe is safe enough, who decides and how? From a zero-risk paradigm to risk-based decision making*. *Transfusion* 2014; 54(3 Pt 2): 753-7.
- ¹⁰² Kramer K, Verweij MF, Zaaier HL. *An inventory of concerns behind*



blood safety policies in five Western countries. Transfusion 2015; 55(12): 2816-25.

¹⁰³ Verweij M, Kramer K. *Donor blood screening and moral responsibility: how safe should blood be?* J Med Ethics 2018; 44(3): 187-91.

¹⁰⁴ Borst-Eilers E. *Vaststelling van de begroting van de uitgaven en de ontvangsten van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (XVI) voor het jaar 2000. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1999-2000, 26 800 XVI, nr.100.* 2000. <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/kst-26800-XVI-100.html>. Geraadpleegd: 5 jul 2018

¹⁰⁵ Tweede Kamer der Staten-Generaal. *Bijlage Ministerieel Plan Bloedvoorziening 2007. Een beleidsvisie voor de lange termijn. Bijlage bij Kamerstuk 30300-XVI nr. 169.* <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/kst-30300-XVI-169-b2>. Geraadpleegd: 16 mei 2018

¹⁰⁶ Derckx V.L. *Een bloedserieus dilemma: optimale versus maximale veiligheid van de bloedvoorziening.* Tijdschrift voor Gezondheidsrecht

2001; 25: 179-88.

¹⁰⁷ Kramer K, Verweij MF, Zaaijer HL. *Are there ethical differences between stopping and not starting blood safety measures?* Vox Sang 2017; 112(5): 417-24.

¹⁰⁸ Gezondheidsraad. *Maat houden met medisch handelen.* Den Haag: Gezondheidsraad, 2017; publicatienr. 2017/06.

¹⁰⁹ Zorginstituut Nederland (ZIN). *Verdringing binnen de ziekenhuiszorg.* 2018. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2018/04/17/verdringing-binnen-de-ziekenhuiszorg>. Geraadpleegd: 4 jul 2018

¹¹⁰ Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). *Nuchter omgaan met risico's.* 2003. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/251701047.pdf>. Geraadpleegd: 4 jul 2018



commissie en geraadpleegde deskundigen

Samenstelling Commissie Bloeddonaties en hepatitis E-virus

- prof. dr. M.P.G. Koopmans, hoogleraar virologie, Erasmus MC, Rotterdam, *voorzitter*
- prof. dr. A. Brand, emeritus hoogleraar transfusiegeneeskunde, Amsterdam
- prof. dr. J.P.H. Drenth, hoogleraar gastroenterologie en hepatologie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. M. Joore, hoogleraar health technology assessment & decision making, Maastricht UMC+
- prof. dr. H.G.M. Niesters, hoogleraar moleculaire virusdiagnostiek, UMCG, Groningen
- prof. dr. W.H.M. van der Poel, hoogleraar emerging and zoonotic viruses, Wageningen UR
- dr. E.A.M. Verschuuren, internist en klinisch immunoloog, UMCG, Groningen
- prof. dr. H.L. Zaaijer, hoogleraar bloedoverdraagbare infecties, Sanquin Bloedvoorziening, Amsterdam en medisch microbioloog, Amsterdam UMC, *structureel geraadpleegd deskundige*

Waarnemers:

- dr. T.L. Ching, VWS, Den Haag
- dr. E. Franz, RIVM, Bilthoven

Secretarissen:

- dr. K. Groeneveld, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. K. Kramer, Gezondheidsraad, Den Haag

Incidenteel geraadpleegd deskundige:

- dr. B.M. Hogema, senior onderzoeker bloedoverdraagbare infecties, Sanquin Bloedvoorziening, Amsterdam



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Testen van bloeddonaties op hepatitis E-virus. Den Haag:
Gezondheidsraad, 2018; publicatienr. 2018/18.

Auteursrecht voorbehouden

