

## HEMOVIGILANCA – POTRANSFUZIJSKI HEPATITISI

Snežna Levičnik Stezinar

**Ključne besede:** s transfuzijo prenosljive okužbe, potransfuzijski hepatitis, hemovigilanca, presejalno testiranje, varnost krvi

**Izvleček.** Cilj transfuzijske medicine je zagotavljanje varne preskrbe s krvjo. Hemovigilanca pokriva tudi področje zaznavanja in poročanja o prenosu ali sumu prenosa okužb pri zdravljenju s krvjo ali zdravili iz krvi.

V prispevku so opisani pogoji in tveganje za prenos okužb ter ukrepi za zaznavanje tveganja oziroma za zagotavljanje varne krvi.

Da bi zagotovili učinkovito delovanje celostnega sistema hemovigilance, bomo predstavili postopke za zaznavanje potransfuzijskih hepatitisov, poročanje o sumu na okužbo in postopke raziskave o verjetnosti prenosa okužb z dajalca na prejemnika.

Namen predstavitve je doseči tesnejše sodelovanje med naročniki krvi in izvajalci zdravljenja s krvjo ter transfuzijsko službo, saj bomo s pravočasnim in doslednim poročanjem lahko natančneje spremljali varnost zdravljenja s krvjo.

**Key words:** transfusion-transmitted diseases, posttransfusion hepatitis, haemovigilance, blood screening, blood safety

**Abstract.** Maintaining of blood safety is the main goal in transfusion medicine. Reports of recognition of transfusion-transmitted diseases are included in haemovigilance.

The conditions and risk for transfusion-transmitted infections are presented as well as measures for risk reduction and provision of safe blood supply.

In order to achieve an effective haemovigilance system we will demonstrate the procedures for recognition of posttransfusion hepatitis, reporting on suspect of transfusion-transmitted infection and the measures taken to resolve the likelihood of transmission by blood.

The purpose is to rich better and more effective co-operation between clinicians, who prescribe blood therapy and blood transfusion services. Only on the bases of consistent and on-time reports we will manage to have a reliable surveillance on blood safety.

### Uvod

S transfundiranjem krvnih sestavin in zdravil iz krvi se prenašajo z dajalca na prejemnika tudi okužbe, kadar je v dajalčevi krvi prisoten kužni agens. Da bi preprečili možnost prenosa okužb, izvajamo na več ravneh ukrepe za preprečevanje možnosti prenosa. Ti ukrepi so:

- *Smotrno transfuzijsko zdravljenje.*

Velja, da naj vsak bolnik v procesu zdravljenja s krvjo prejme le tisto sestavino, ki jo resnično potrebuje, in to v količini, koncentraciji in obliki, da bo dosežen najboljši možni učinek.

- *Izbor varnih dajalcev:*  
Temelj varne transfuzije je organizacija prostovoljnega, anonimnega in brezplačnega krvodajalstva. Ugotavljanje zdravstvenega stanja krvodajalca z osnovnimi laboratorijskimi preiskavami ter s pravilno in vestno izpolnjenim vprašalnikom pred odvzemom krvi prepreči, da bi odvzem škodoval krvodajalcu in da bi njegova kri škodovala prejemniku. Zdravnik odkloni krvodajalce, ki so pred kratkim preboleli ali imajo znake nalezljivih bolezni, ki se prenašajo s krvjo. Odkloni tudi osebe, ki imajo tesne stike z osebami z omenjenimi nalezljivimi boleznimi, ter vse osebe, ki so s svojim načinom življenja izpostavljene dejavnikom tveganja za okužbe, prenosljive s krvjo.
- *Presejalno testiranje* vsake odvzete enote krvi je najučinkovitejši ukrep za izločanje okuženih komponent krvi in preprečevanje širjenja okužbe na prejemnike.
- *Odstranjevanje in/ali onesposabljanje kužnih agensov* z različnimi fizikalno-kemičnimi metodami, s katerimi sicer prisotne znane in neznane povzročitelje onesposobimo, da bi bili zmožni povzročiti bolezen.
- *Delujoči sistem hemovigilance* pomeni izboljšanje varnosti transfuzije. Hemovigilanca obsega zaznavo, pridobivanje in analizo informacij o neželenem in nepričakovanem prenosu ali sumu prenosa okužbe z dajalca na prejemnika. Ugotovitve lahko služijo kot vir informacij za oblikovanje opozoril in popravkov, ki bi bili potrebni, da se prepreči ponovitev podobnih dogodkov.

### **Izhodišča**

Namen hemovigilance je opozoriti na popravke, ki so potrebni, da se prepreči ponovitev incidentov. Pomemben cilj hemovigilance je opozoriti uporabnike in izvajalce, da ob pravočasni zaznavi neželenega učinka lahko preprečijo še večjo škodo, če je do incidenta že prišlo.

Sistem hemovigilance za področje nadzora nad prenosom okužb s krvjo je začrtan, a imamo le malo podatkov o delovanju in učinkovitosti sistema.

Da bi sistem resnično zaživel, je potrebno poznavanje tveganja potransfuzijskih okužb, predvsem pa diagnosticiranja okužb pri prejemnikih in ugotovitev povezanosti okužbe s transfuzijskim zdravljenjem. Po podatkih redkih zabeleženih potransfuzijskih okužb ocenjujemo, da se veliko okužb prezre oziroma niso spoznane kot potransfuzijske.

### **Zagotavljanje varne krvi**

V zgodovini uporabe krvi za transfuzijo je imela kri in njeno poznavanje znanstvenega in družbenega vidika več vlog. Za obdobje od antičnih časov do začetka 20. stoletja je bila kri le magična tekočina in sorazmerno pozno je spoznane, da je del človekove anatomije. Prva polovica 20. stoletja je obdobje odkrivanja krvnih skupin in koagulacije. V drugi svetovni vojni je v ospredju pomen krvi kot strateške surovine. Po drugi svetovni vojni z uvedbo proizvodnje krvnih komponent in derivatov krvi postane kri komercialna surovina. Porast uporabe in širjenja proizvodnje prekine pojav aidsa v zgodnjih 80. letih in številni škandali, ki so omajali družbeno zaupanje v preskrbo s krvjo. Danes, v postaidsovskem obdobju se soočamo s težnjo, da ujamemo ravnovesje med vedno bolj zahtevnimi izločitvenimi merili in testiranjmi ter vedno večjimi potrebami po krvi in sestavinah.

Kri je izjemno zahtevna surovina. Je nežna, občutljiva, dragocena, draga, je nosilec številnih antigenov, ki lahko izzovejo imunološke zaplete in, nenazadnje, je bogato obdarjena z (neželenimi) organizmi. Upoštevati moramo, da se vsi organizmi, ki se nahajajo v trenutku odvzema v krvi in ki preživijo pogoje hranjenja, prenesejo na prejemnika ter lahko povzročijo okužbo.

Največjo grožnjo predstavljajo virusi. Kritični dejavniki, ki omogočajo prenos virusov, so dolg življenjski cikel virusa, stalna prisotnost virusa v krvnem obtoku, dolgo obdobje od okužbe do pojava bolezenskih znakov, ko večina okuženih niti ne ve, da so nosilci virusa, ter stabilnost virusa in zmožnost preživetja v hranjeni krvi in celo v plazemskih frakcijah.

Zavedati se moramo tudi verjetnosti pasivnega prenosa označevalcev okužb, ki so odraz imunskega odziva na okužbo, prenesejo pa se z dajalca (-ev) na prejemnika. Prenos specifičnih protiteles nima neželenih rezultatov, lahko pa povzroči diagnostično zmedo, ki izzove številne dodatne nepotrebne preiskave ali celo zdravljenje.

Varna transfuzija pomeni, da le-ta pri prejemniku ne povzroči neželenih posledic. Kri za transfuzijo pa predvsem ne sme vsebovati virusov ali bakterij, ki povzročajo aids, zlatenico tipov B in C ter sifilis. To so povzročitelji, za katere iz dolgoletnih izkušenj vemo, da so vir potransfuzijskih okužb in ima njihova vsebnost v krvi praviloma za posledico okužbo pri prejemniku. Lahko se torej prenaša vsak povzročitelj, ki je prisoten v krvi, vendar je epidemiološki in klinični pomen okužb majhen zaradi različnih razlogov: razširjenost povzročitelja le v nekaterih geografskih področjih (n.pr. malarija, Chaga), virulentnost povzročitelja oz. sposobnost preživetja v hranjeni krvi (*Borrelia*), socialno ekonomske okoliščine (predvsem bakterijske okužbe), epidemiološka situacija (SARS, WNV, epidemija s HAV), izjemno nizka prevalenca (vCJD). Kljub temu ne smemo zanemariti kakršne koli možnosti prenosa. Čeprav je verjetnost okužbe zelo malo verjetna ali tudi če govorimo le o "teoretični možnosti", moramo pri okuženem bolniku pomisliti tudi na prenos s krvjo, če je bolnik med svojim zdravljenjem prejel komponente krvi ali zdravila iz krvi. Tovrstna "budnost" je izjemnega pomena, da bo sistem hemovigilance resnično zaživel.

### **Potransfuzijski hepatitis**

Potransfuzijski hepatitis (PTH) je bila najpogosteje spoznana bolezen, ki so jo povezali s transfuzijo. Zgodnjih podatkov je malo in so slabo primerljivi. Obsežne študije, ki jih je v 60. letih prejšnjega stoletja izvedel J. Garrot Allen prikazujejo, da je kar 1,5 % prejemnikov krvi zbolelo za akutnim simptomatskim hepatitisom (1). Študije, ki so se opirale na merjenje jetrne disfunkcije s specifičnimi in občutljivimi testi ter so bile dodatno podkrepljene z epidemiološkim ozadjem vključenih dajalcev, kažejo na še slabši izid transfuzijskega zdravljenja, saj je do 30 % prejemnikov imelo potransfuzijsko jetrno disfunkcijo (2).

Poznani sta bili dve obliki virusne zlatenice, ki so ju po epidemioloških podatkih razvrstili v "serumsko" obliko in "nalezljivo" obliko. Ob odsotnosti seroloških označevalcev okužb so lahko le predpostavljali, da so krvodajalci vir okužbe. Povezava bolezn med dajalci in prejemniki je bila zadosten razlog za uvedbo izločanja dajalcev z anamnezo virusnega hepatitisa, kar se je izkazalo za delno učinkovit ukrep. Število potransfuzijskih okužb je sicer upadlo, vendar so bili prenosi okužb še vedno številni.

V zgodnjih 60. letih so se pojavili predlogi, da bi dajalce testirali na označevalce jetrne disfunkcije. V tistem času so bile testne metode slabo okarakterizi-

rane, obstajali so številni strokovni pomisleki o verodostojnosti in zanesljivosti, zato predlog o testiranju krvodajalcev ni dobil široke strokovne in javne podpore. Z odkritjem "Australia Antigena" (3,4), čemur je kmalu sledilo spoznanje, da gre za povzročitelja ene vrste virusnega hepatitisa, hepatitis B virusa (HBV), so se pričele tudi aktivnosti na področju smernic za izbor dajalcev in presejanje, saj je bilo jasno dokazano, da se virus prenaša z dajalcev na prejemnike (5). Prvi testi za odkrivanje HBsAg so bili uvedeni v poznih 60. letih, široko prevzeti in uporabljeni pa so bili v letih 1970–71.

Začetno olajšanje je kmalu izzvenelo, saj se je izkazalo, da se je z izločanjem HBsAg pozitivnih dajanj zmanjšalo število poročil o PTH le za okoli 20 %.

Tudi odkritje drugega povzročitelja virusne zlatenice, virusa hepatitisa A (HAV), števila PTH ni zmanjšalo, saj niso dokazali povezave med HAV okužbo in PTH.

Virusno vnetje jeter, kjer povzročitelj ni bil dokazljiv, so poimenovali non A non B hepatitis (NANB) in je bil pri večini primerov ugotovljen kot PTH, zdravljenje s krvjo pa je bilo najpogostejši vir okužbe. Več kot petnajstletna prizadevanja niso bila uspešna za identifikacijo povzročitelja. V tem obdobju pa je prišlo do spoznanja, da so dajalci s povišanimi vrednostmi ALT večkrat vključeni v prenos okužbe PTH kot tisti z normalnimi vrednostmi ALT. Ta test se je ponekod uvedel kot surogatni, nespecifični označevalec okužbe in izločitveni test za krvodajalce.

Pomemben mejnik v zagotavljanju večje varnosti transfuzije je bila uvedba presejalnega testa na virus hepatitisa C (HCV). Leta 1989 poročajo o uspešnem kloniranju segmenta HCV genoma (6,7) in leta 1990 je bil na voljo prvi test za ugotavljanje protiteles proti HCV (anti-HCV), ki je kazalec okužbe ali prekuženosti s tem virusom. Kmalu je postalo jasno, da je HCV glavni krivec za preostale primere PTH. Še vedno se je in se še pojavlja nekaj nepojasnjenih primerov PTH, zato se raziskave v smeri odkrivanja novih povzročiteljev nadaljujejo. V zadnjih desetih letih so bili identificirani vsaj trije možni kandidati, vendar noben od njih ni bil spoznan kot signifikanten povzročitelj bolezni, predvsem pa ne kot vir PTH. GBV-C (oz. HGV), TTV in SEN-V so zanesljivo prenosljivi s transfuzijo, so presenetljivo pogosto prisotni v krvi dajalcev, vendar povezanost okužbe s potransfuzijsko boleznijo ni dokazljiva.

Ne dvomimo, da bo moderna tehnologija omogočila odkritje novih virusov in bolezni, sočasno pa se moramo zavedati, da se lahko pojavi nevaren virus, ki se bo tiho in neopazno razvijal v gostitelju in presenetil s svojo patogenostjo in širjenjem.

### **Ocena tveganja za PTH in možnosti za zmanjševanje tveganja**

Tveganje je verjetnost pojava neželenega izida. Opaženo tveganje je pogostost pojavljanja PTH, ko se ta zgodi, kadar so za to izpolnjeni pogoji. O *opaženem/dejanskem* tveganju govorimo po analizi podatkov prijav o potransfuzijskih okužbah oz. podatkov retrogradnih študij.

*Ocenjeno/izračunano* tveganje za potransfuzijski hepatitis pomeni oceno pogostosti pojava PTH pri prejemniku krvi ali izdelkov iz krvi potem, ko smo izvedli vse znane ali možne ukrepe za preprečitev prenosa. Danes uveljavljeni ukrepi so tako učinkoviti, da so prospektivne študije neumestne, saj bi bile predolgotrajne in predrage, zato se ocena tveganja podaja z izračunom. Obstaja več matematičnih modelov za izračun preostalega tveganja, najpogosteje uporabljen in enostaven je mednarodni model, ki ponuja prikaz izračuna v razmerju incidenčne stopnje in diagnostičnega okna (8). Tveganje izražamo kot koeficient, odstotek ali razmerje.

$$\text{PREOSTALO TVEGANJE} = \frac{\text{incidenčna stopnja}}{\text{diagnostično okno}} = \frac{\frac{\text{število potrjeno pozitivnih}}{\text{število testiranih oseb na leto}}}{\text{diagnostično okno za posamezen označevalec v dnevih}}$$

**Slika 1.** Formula za izračun preostalega tveganja za PTH (8)

Za pravi izračun in torej verodostojen podatek moramo upoštevati korekcijske dejavnike, ki vplivajo na matematični model. Najpomembnejše merilo je pravilnost in zanesljivost podatkov o prevalenci/incidenci okužb med krvodajalci in v populaciji, pravilnost izračuna diagnostičnega okna, izbor značilnosti dajalcev (novi, redni, trajanje intervala med odvzemi, pogostost dajanja), občutljivost testnih metod, genetske variante povzročiteljev, izbrano obdobje, regionalna načela ter napake pri testiranju.

V slovenskem prostoru nimamo opravljenih izračunov za posamezna tveganja potransfuzijskih okužb, saj se soočamo z izjemno majhnimi številkami, večkrat z ničlo, zato primerljivi matematični izračuni niso možni (npr. 0 odkritih anti-HIV pozitivnih krvodajalcev v 1 letu). Po pogostosti odkritih okužb pri krvodajalcih se uvrščamo v povprečje podatkov, ki veljajo za centralno Evropo, zato je smiselno, da podatke, pridobljene npr. v Nemčiji prevzamemo za slovensko področje.

Pri podajanju podatka o tveganju je potrebno upoštevati stopnjo oz. raven ugotavljanja okužb. Pri hepatitisih tako prikazujemo mejnike tveganja glede na trenutek uveljavitve posamezne generacije testov za presejalno testiranje.

### **Razpredelnica 1. Tveganje za okužbo s HBV s transfuzijo (v ZDA)**

Dr. Dodd R.Y. (podatki CDC, NIH, ARC, AABB) (9)

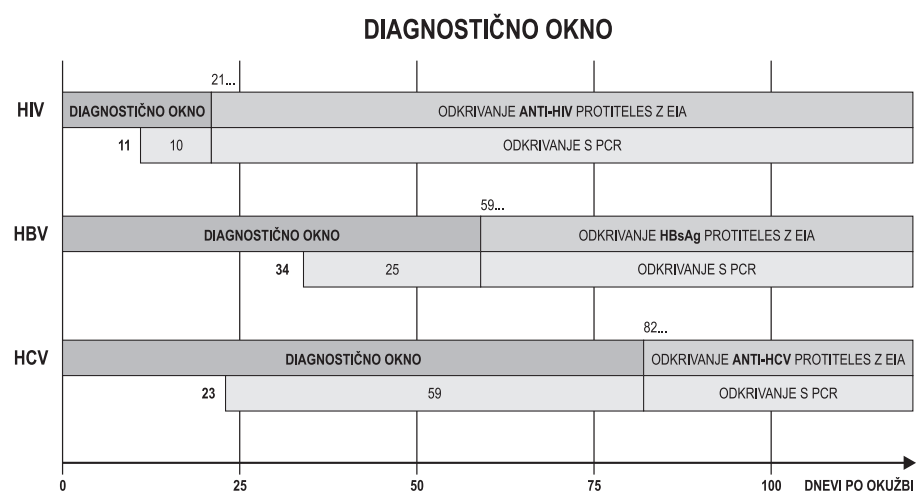
Leto	Tveganje	Vpliv
1970	1:855	podatki, pridobljeni po metodi CEP (5x manj občutljiva od RIA)
1979	1:562	testiranje po RIA
1979	1:2.809	današnja študija
1995	1:250.000	občutljivost testa
1996	1:63.000	diagnostično okno (podatek velja še danes)
1999	1:138.700	podatek, pridobljen iz incidence v letu 1999

### **Razpredelnica 2. Tveganje za HCV okužbo s transfuzijo (v ZDA)**

Dr. Dodd R.Y. (podatki CDC, NIH, ARC, AABB) (9)

Leto	Tveganje	Vpliv
1968	1:14	poročila o PTH NANB
1981	1:36	ALT, izbor dajalca
1992	1:222	pred presejanjem anti-HCV
1992	1:526	po uvedbi anti-HCV
1996	1:103.000	(HCV 2.0)
1999	1:233.000	(HCV 3.0)
2001	1:263.000	(HCV RNA)

Pri današnjih ocenah tveganja za PTH se to prikazuje na dva načina. Prikazuje se ocena ob izvajanju le serološkega testiranja, drug pristop pa je vedno bolj uveljavljena ocena ob izvajanju neposrednega dokazovanja virusa z uporabo metod zaznavanja pomnoženih nukleinskih kislin virusa (Nucleic Acid Techniques = NAT). Z uvedbo in uporabo NAT se tveganje zmanjša, saj tehnike NAT omogočajo zgodnejše odkritje okužbe. Govorimo o skrajšanju diagnostičnega okna, ki je za HBV krajše za 25 dni v primerjavi z odkrivanjem HBsAg z večino reagentov EIA. Za HCV je izkoristek večji, saj okužbo pri krvodajalcu lahko odkrijemo dva meseca pred pojavom protiteles anti-HCV.



**Slika 2.** Diagnostično okno (10)

V večini razvitih držav je bilo tako v zadnjih petih letih uvedeno odkrivanje s HCV okužene krvi s tehnikami NAT. V transfuzijski medicini se NAT izvaja s testiranjem mini poolov, to je zlivkov več vzorcev krvi (16–96), večino pa 24–48, saj visoka občutljivost metod NAT to dopušča (10). Transfuzijski centri uporabljajo dve vrsti metod NAT, PCR (Polimerase Chain Reaction/ verižna reakcija s polimerazo) in TMA (Transcription Mediated Amplification/ pomnoževanje s pomočjo transkripcije).

Večina držav je že uvedla testiranje NAT tudi na HIV. Nekaj od njih je že, veliko jih to napoveduje za naslednja leta, uvedla testiranje NAT na HBV. Rezultati raziskav so potrdili, da je verjetnost prenosa okužbe s HBV v obdobju diagnostičnega okna ali v obdobju, ko HBsAg ni več zaznaven v obtoku (t.i. okultni oz. skriti B hepatitis), ni zanemarljivo majhno (12–17).

Izplen testiranja NAT za HCV je 0,93/milijon odvzemov rezultatov anti-HCV neg/HCV RNA poz. [Podatki 18 držav, ki so sodelovale v mednarodnem poročilu International forum (11)].

Za HBV imamo manj podatkov. Roth poroča, da so v Nemčiji testirali 12,8 milijonov enot krvi in v 21 primerih dobili rezultat *HBsAg neg/HBV DNA poz*, kar je pogostnost 1:608.000 donacij. Od tega je bila HBV DNA v 13 primerih odkrita v diagnostičnem oknu (1:983.000) in v 8 primerih (1:1.590.000) pri kroničnih okužbah (skriti hepatitis B).

Ugotovitev kombinacije rezultatov *HBsAg neg/HBV DNA poz* v nekaterih drugih državah je:

- v ZDA 1:330.000
- Japonska 1:49.000
- Francija 1:640.000

**Razpredelnica 3. Ocena preostalega tveganja za posamezne države za prenos HBV s transfuzijo**

	ZDA	Kanada	Francija	Španija	Italija	EPFA	Avstralija
Preostalo tveganje pred uvedbo NAT	14,9–15,8	12,0	2,1	13,5	15,8	/	1,9
Ocenjeno tveganje po uvedbi NAT	4,0–9,1	0,8	1,8	7,8	9,36	/	1,5
Opaženo tveganje po uvedbi NAT							

Opomba: Tveganje, ocenjeno na 10<sup>6</sup> donacij  
EPFA= European Plasma Fractionation Association

**Razpredelnica 4. Ocena preostalega tveganja za posamezne države za prenos HCV s transfuzijo**

	ZDA	Kanada	Francija	Španija	Italija	EPFA	Avstralija
Preostalo tveganje pred uvedbo NAT	3,6–9,7		1,2	6,7	7,9	4,2	8,5
Ocenjeno tveganje po uvedbi NAT	0,5–1,2	0,3	0,1	0,7	1,3	0,4	0,9
Opaženo tveganje po uvedbi NAT	2,6		0,6	/	/	1,7	1,0

Opomba: Tveganje, ocenjeno na 10<sup>6</sup> donacij  
EPFA= European Plasma Fractionation Association

Po izračunih za Nemčijo (Roth WK) velja, da je preostalo tveganje za prenos okužb s transfuzijo v letu 2005:

- Za HCV 1:27 milijonov transfuzij,
- HIV 1:25 milijonov,
- HBV 1:1 milijon.

K povečanju varnosti, torej zmanjšanju tveganja za PTH, pa lahko prispevamo drugače. Postopki za odstranjevanje/onesposabljanje virusov omogočajo, da tudi kadar je kužni agens prisoten, postane ta neškodljiv in nesposoben povzročiti po-transfuzijsko okužbo (18, 19, 20). Še zlasti je to pomembno v luči onesposabljanja tistih povzročiteljev, ki jih ne poznamo oz. ne iščemo s presejalnimi testi.

Nenazadnje, bi izkoreninjenje bolezni s cepljenjem prebivalstva lahko najbolj prispevalo k doseganju zastavljenega cilja, ki je doseči ničelno tveganje. Tako možnost vidimo v precepljenosti svetovne populacije proti HBV.

Ničelno tveganje je res cilj, vendar je žal nedosegljiv. Diagnostično okno še vedno obstaja, občutljivost metod NAT je res izjemno visoka, vendar imajo tudi te metode svoje omejitve. Prav tako ne moremo uiti zmoti zaradi pojava genetske variante znanega virusa. Pri zagotavljanju preskrbe z varno krvjo smo udeleženi ljudje in naprave in nemogoče se je izogniti napakam v postopkih zbiranja, predelave in testiranja. Je pa zelo pomembno, da morebitne napake zaznamo in jih odpravimo ter preprečimo nastanek še večje škode.

**Zaznavanje PTH in poročanje o sumu na PTH**

K izboljšanju varnosti transfuzije bomo prispevali z oskrbovanjem zdravstva z zanesljivim virom informacij o neželenih učinkih transfuzije. Za delovanje in učinkovitost sistema hemovigilance je ključnega pomena dobra sledljivost vseh potrebnih podatkov. Tako moramo skrbno voditi dokumentacijo, tako na področju zbiranja, predelave in hranjenja krvi, kot tudi v vseh procesih zdravljenja s krvjo ali krvnimi izdelki.

Le dobro vodena in pregledna dokumentacija nudi ustrezno sledljivost podatkov, ki so vir za ugotavljanje neskladnosti ali nepričakovanih posledic.

Na podlagi pravih in zanesljivih podatkov bomo lahko pridobili ugotovitve in zaključke. Ti zaključki ne bodo le pričakovani cilj raziskave, pač pa bodo služili za oblikovanje opozoril in popravkov, ki bi bili potrebni za preprečitev ponovitve podobnih incidentov.

Ena najpomembnejših dejavnosti je raziskava suma na okužbo, preneseno s transfuzijo. Sum okužbe preiskujemo v smeri prejemnik – krvodajalec, ko po diagnozi nalezljive bolezni pri prejemniku poiščemo vključene krvodajalce in ugotavljamo možni izvor okužbe in preprečimo morebitno nadaljnje širjenje.

Druga smer raziskave je krvodajalec – prejemnik, kadar odkrijemo okužbo pri krvodajalcu, poiščemo prejemnike sestavin krvi prejšnjega odvzema in ugotavljamo verjetnost prenosa okužbe.

### **Postavitev suma na potransfuzijsko okužbo**

Ob postavitvi diagnoze hepatitisa tipa B ali C pri bolniku, ki je v procesu zdravljenja v zadnjih mesecih prejel transfuzijo krvnih komponent ali zdravil iz krvi, je potrebno vedno pomisliti na PTH. Tudi kadar je postavljen sum na drugačen izvor okužbe, je potrebno verjetnost PTH registrirati in prijaviti transfuzijski službi. Prijavo opustimo le v primeru, da je bila že pred transfuzijo ugotovljena vsebnost označevalcev okužbe z virusom hepatitisa, torej gre za dogodek, kateremu je zdravljenje s krvjo sledilo. Žal podatek o rezultatih presejalnega ali diagnostičnega testiranja bolnikov pred transfuzijo večinoma ni dostopen. V nekaterih državah je že uvedeno, ponekod pa uvajajo obvezno presejalno testiranje bolnikov na okužbe, prenosljive s krvjo. Pristop je različen, od testiranja bolnikov z načrtovanim invazivnim diagnostičnim ali terapevtskim postopkom do sistematičnega testiranja vseh hospitaliziranih bolnikov. Pridobljeni podatki o rezultatih testiranja t.i. *ničelnega vzorca* služijo za razjasnitev neželenih posledic hospitalizacije in zdravljenja oziroma *zabletov*.

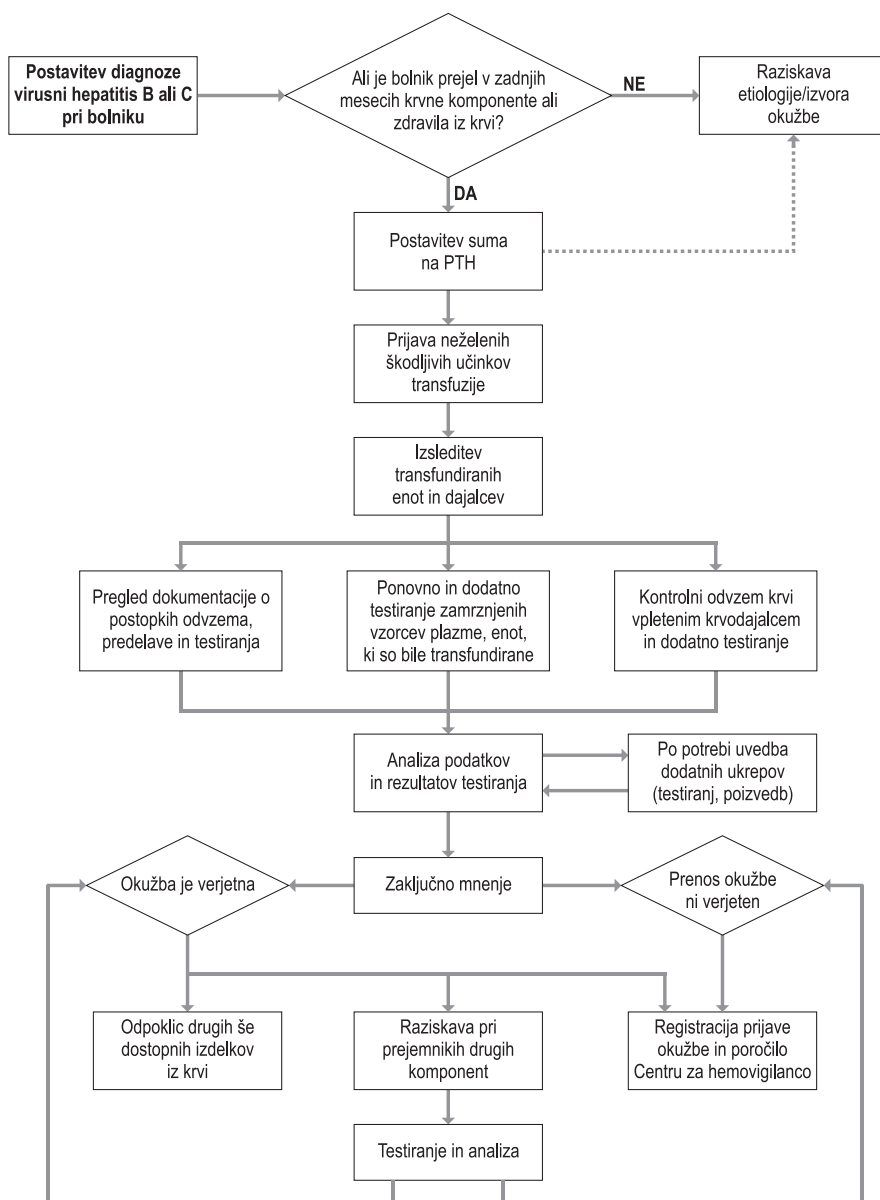
Sum na PTH prijavimo transfuzijski službi na obrazcu *Prijava neželenih škodljivih učinkov transfuzije krvi*, ki mu priložimo razširjeni obrazec *Prijava suma na potransfuzijsko okužbo (PTO)*. Transfuzijska služba naredi poizvedbo o dejansko transfundiranih enotah krvi. V prvem koraku se pregleda vsa dokumentacija o postopkih odvzema, predelave, testiranja in izdaje krvi z namenom, da se potrdi pravilnost postopka oz. izključi morebitna napaka. Drugi korak je poseg v arhiv zamrznjenih vzorcev (vzorci hranimo 5 let), da se ponovno izvede presejalno testiranje ter testiranje po drugih metodah.

V primeru, da nismo odkrili enote krvi, ki bi domnevno lahko okužila prejemnika, pokličemo vse vpletene krvodajalce na kontrolni odzem vzorca krvi in skušamo ugotoviti, ali je prišlo po odvzemu krvi, namenjenem za transfuzijo, do pojava okužbe pri dajalcu. To bi potrdilo domnevo, da je bil predhodni odzem opravljen v obdobju diagnostičnega okna, transfundirane enote pa so bile lahko vir PTH.

O ugotovitvah, ki jih registrira in obravnava *Komisija za nadzor nad nalezljivimi boleznimi pri krvodajalcih* (nacionalna komisija s sedežem na Zavodu RS za transfuzijsko medicino Ljubljana), obvestimo Center za hemovigilanco (Ministrstvo za zdravje). Poročamo o povezanosti med neželenimi učinki transfuzije krvi in transfuzijo. Zaključki so ovrednoteni od "0 – ni povezave", do "3 – zanesljiva povezava" in so vodeni v letnih poročilih o hemovigilanci.

Krvodajalec, pri katerem smo ugotovili znake okužbe, ne more več dajati krvi. Vse izdelke iz krvi, pripravljene iz odvzete krvi tega krvodajalca, ki še niso bili transfundirani, umaknemo. Za že transfundirane komponente poiščemo še druge prejemnike in ugotavljamo verjetnost prenosa okužbe oziroma izvajamo serološki nadzor za ugotovitev morebitne serokonverzije.



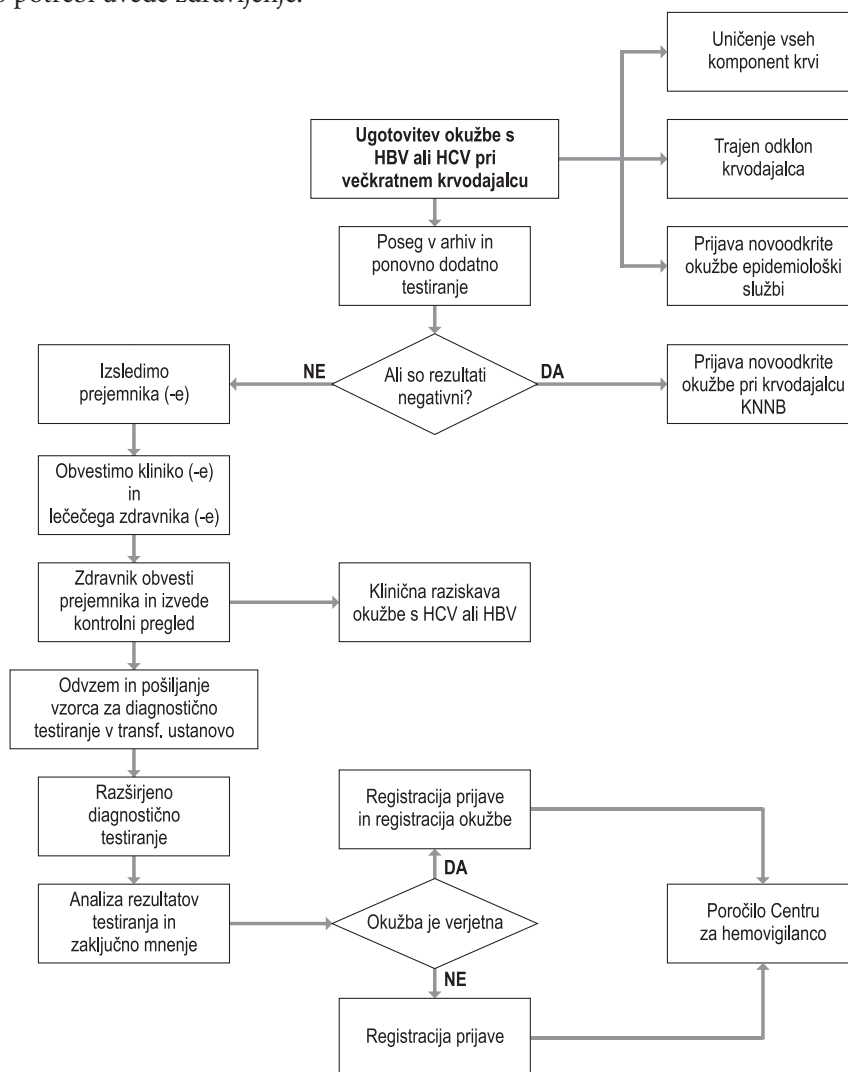


**Slika 3.** Raziskava suma na okužbo, preneseno s transfuzijo  
Smer raziskave: PREJEMNIK – KRVODAJALEC

### Raziskava suma na možnost potransfuzijske okužbe

Večino okužb s HBV ali HCV odkrijemo pri novih krvodajalcih, to je osebah, ki prvič dajejo kri. V manj kot 10 % okužbo ugotovimo pri večkratnih dajalcih. Ob odkritju vsebnosti označevalcev okužb s presejalnim testiranjem se vedno vprašamo, kdaj je okužba nastopila in ali je bil morda predhodni odvzem opravljen v obdobju diagnostičnega okna. Vprašamo se ali celo obstaja kakšen drug razlog, da okužbe nismo zaznali ali smo jo zgrešili. Za razjasnitev opravimo komisijski poseg v arhiv zamrznjenih vzorcev in na iskanem vzorcu opravimo dodatno razširjeno diagnostično testiranje. Če so rezultati negativni, izvedemo samo vse rutinske ukrepe za preprečevanje nadaljnje škode (uničenje vseh odvzetih enot, trajen odklon krvodajalca). Ugotovitev okužbe pa prijavimo epidemiološki službi in Komisiji za nadzor nad nalezljivimi boleznimi pri krvodajalcih, ki primer obravnava, ga registrira in o njem poroča Centru za hemovigilanco.

Kadar s testiranjem arhiviranega vzorca ugotovimo prisotnost okužbe, je potrebno izslediti prejemnike vseh komponent, pripravljenih iz te enote krvi. Prejemnike testiramo na označevalce okužb in potrdimo ali ovržemo verjetnost prenosa. Žal se tudi tu srečujemo z oviro, ko nimamo podatka o serološkem statusu pred prejemom transfuzije. O prenosu okužbe poročamo Centru za hemovigilanco. Pri prejemniku pa lečeči zdravnik sproži postopke za klinično diagnostiko in po potrebi uvede zdravljenje.



**Slika 4.** Raziskava suma na možnost okužbe, prenesene s krvjo  
Smer raziskave: KRVODAJALEC – PREJEMNIK

### Zaključki

V Sloveniji je sistem hemovigilance za področje nadzora nad prenosom okužb s krvjo načrtan, a imamo le malo podatkov o delovanju in učinkovitosti.

**V obdobju 1984–1994** smo na Zavodu za transfuzijsko medicino zabeležili 14 prijav suma na PTH (HBV ali NANB). V takratnem obdobju še nismo hranili vzorcev plazme krvodajalcev, zato so bile retrogradne raziskave neizvedljive. Krvodajalce, ki so bili vključeni v transfuzije, smo le ponovno testirali in tiste, ki so imeli prisotna anti-HBc protitelesa, smo trajno odklonili. Prenosa okužbe nismo mogli ne potrditi ne ovrči.

Z uvedbo arhiviranja vzorcev vsake odvzete enote krvi (na ZTM 12. 12. 1995) se je odprla možnost retrogradnih raziskav. Večjo učinkovitost raziskav so omogočili tudi novi testi, bodisi nove generacije testov, ki so bolj občutljivi, in predvsem uvajanje tehnik NAT.

V raziskavah PTH in za razjasnitev večine prijav pa je pomemben mejnik uvedba testa za ugotavljanje HCV okužbe. V retrogradni študiji, izvedeni na Zavodu za transfuzijsko medicino, smo raziskovali usodo transfundiranih enot krvi 30 anti-HCV pozitivnih krvodajalcev. Izsledili smo 27 prejemnikov predhodnih odvzemov. V 5 primerih (18,5 %) je prišlo do prenosa okužbe. Med 30 anti-HCV pozitivnimi dajalci krvi so bili le trije, ki so dokazano prenesli okužbo s HCV, eden enkrat, druga dva pa v zaporedju dvakrat (21).

Razlog za sorazmerno majhen delež PTH je le ugotovitev prekuženosti s presejalnim testom anti-HCV. S pridobitvijo rezultatov testiranja NAT na HCV RNA (1. marec 2000) ugotavljamo, da je le 60 % krvodajalcev z anti-HCV tudi vironoscev, so torej HCV RNA pozitivni in vir okužbe.

**V obdobju 1995–2000** beležimo eno prijavo PTH tipa B. Z raziskavo smo ovrgli možnost prenosa s transfuzijo.

Na Oddelku za transfuziologijo in imunohematologijo SB Maribor so izvedli retrospektivno študijo o prenosu okužbe s hepatitis virusi s transfuzijo. V raziskavi za triletno obdobje 1996–1998 niso odkrili nobenega primera prenosov hepatitisa B in C. Pri pridobivanju pravih podatkov pa so prišli do zaključka, da bi bilo pri bolnikih priporočljivo testiranje na označevalce okužb, saj dostopnost podatka omogoča razreševanje nejasnosti in oblikovanje zaključnega mnenja. Prav tako opozarjajo na problem nezadostnega sodelovanja med kliniki in transfuzijsko službo (22).

**V obdobju 2001–junij 2005** smo prejeli 4 prijave o sumu okužbe s HBV s transfuzijo in 1 prijavo za sum potransfuzijskega hepatitisa C. V nobenem primeru nismo potrdili možnosti prenosa. V enem primeru nismo uspeli podati zaključnega mnenja zaradi pomanjkljivosti dokumentacije, saj je bil bolnik zdravljen tudi v tujini in je tam predvidoma prejel kri.

Ugotovili smo, da so raziskave PTH v zadnjih letih veliko bolj učinkovite in uspešne, predvsem zaradi dostopnosti arhiviranih vzorcev in tudi lažjega pridobivanja informacij.

Po ocenah tveganja pričakujemo, da naj bi v Sloveniji bili 1–2 potransfuzijski okužbi s HBV letno in 1 HCV okužba v 10 letih.

Razlogov za slabo učinkovitost poročanja je več. Težko ocenimo, kakšna je pogostost PTH, saj je veliko primerov okužb klinično neizraženih, zlasti okužb s hepatitisom C. Kadar je bolezen diagnosticirana, je vprašljiva ocena prepoznavanja, da gre za okužbo zaradi transfuzije. Ne vemo, koliko so kliniki seznanjeni s postopkom prijave potransfuzijskih okužb in ali je doslednost prijavljanja taka, kot jo pričakujemo. Obstajajo morda problemi ali ovire pri prijavljanju?

S seznanjanjem vseh udeleženi v postopkih zaznavanja in prijave potransfuzijskih okužb, s popolno sledljivostjo dejanske porabe krvi in z aktivno povratno informacijo o neželenih učinkih pri prejemnikih bomo sčasoma dosegli želeno raven nadzora nad prenosom okužb.

## LITERATURA

1. Allen JG. The epidemiology of posttransfusion hepatitis. Basic blood and plasma tabulations. Stanford: Commonwealth Fund; 1972: 1–335.
2. Dodd RY. Germs, Gels and Genomes. A personal recollection of 30 years in blood safety testing. In: C. Th. S. Sibinga and R.Y. Dodd Transmissible Diseases and Blood Transfusion. Klawer Academic Publishers, 2002: 3–20.
3. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A “new” antigen in leukemia sera. JAMA 1965; 191: 541–6.
4. Blumberg BS, Gerstley BJS, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. Ann Intern Med 1967; 66: 924.
5. Gocke DJ, Greenberg HB, Kavey NB. Correlation of Australia antigen with posttransfusion hepatitis. JAMA 1970; 212: 877–9.
6. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244: 359–62.
7. Kuo G, Choo Q-L, Alter HJ, Gitnick GL, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. Science 1989; 244: 362–4.
8. Glynn SA, Kleinman SH, Wright JD, Busch MP. International application of the Incidence Rate/Window Period model. Transfusion 2002; 42: 966–72.
9. Dodd RJ. Transmissible Diseases and Blood Transfusion – Blood Safety Aspect. Proceedings of 26<sup>th</sup> International Symposium on Blood Transfusion. Groningen 2001.
10. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz J. The Risk of transfusion-transmitted viral infections. NEng J Med 1996; 334: 1685–90.
11. Coste J, Reesink HW, Engelfriet CP, Laperchee S. International Forum. Implementation of donor screening for infections agents transmitted by blood by nucleic acid technology: update to 2003. Vox Sanguinis 2005; 88: 289–303.
12. Roth WK et al (2002). NAT for HBV and anti-HBc testing increase blood safety. Transfusion 42(7): 869–75.
13. Matsumoto C, Tadokoro K, Fujimura K et al (2001). Transfusion 41(7): 878–84.
14. Alain JP (2004), Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. Vox Sanguinis 86(2): 83–91.
15. Kleinman SH, Kuhns MC, Todd DS et al (2003). Frequency of HBV DNA detection in US blood donors testing positive for the presence of anti-HBc: implications for transfusion transmission and donor screening. Transfusion 43(6), 696–704.
16. Sato S, Ohhashi W, Ihara H et al (2001). Comparison of the sensitivity of NAT using pooled donor samples for HBV and that of a serologic HBsAg assay. Transfusion 41(9): 1107–13.
17. Marin I. Metode za določanje virusnega bremena in njihov pomen in njihovo spremljanje poteka in zdravljenje hepatitisa B. Doktorska dizertacija. Ljubljana 2003: 55–7.
18. Bell CE, Botteman MF, Gao X, et al. Cost-effectiveness of transfusion of platelet components prepared with pathogen inactivation treatment in the United States. Clin Ther. 2003; 25(9): 2464–86.
19. Lin L. Inactivation of cytomegalovirus in platelet concentrates using Helinx technology. Semin Hematol. 2001; 38(4 Suppl 11): 27–33.
20. van Rhenen DJ, Vermeij J, Mayaudon V, et al. Functional characteristics of S-59 photochemically treated platelet concentrates derived from buffy coats. Vox Sang. 2000; 79(4): 209–16.
21. Levičnik-Stezinar S, Virus hepatitisa C v transfuziologiji. Specialistična naloga, Ljubljana, maj 1992.
22. Majcen-Vivod B. Spremljanje prenosa hepatitisa A, B in C s krvjo v Splošni bolnišnici Maribor v triletnem obdobju od 1996–1998. Specialistična naloga, 2000.