Αλγόριθμος διαχείρισης μονάδων αίματος/αιμοδοτών σύμφωνα με τα αποτελέσματα εργαστηριακού ελέγχου για τα λοιμώδη νοσήματα

Αλγόριθμος διαχείρισης μονάδων αίματος

Ε. ΖΕΡΒΟΥ
ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ ΠΓΝΙ

Η μετάγγιση στις αναπτυγμένες χώρες είναι εξαιρετικά ασφαλής όσον αφορά TTI και σε αυτό συνέβαλαν :

- Η μεγάλη πρόοδος στα πρωτόκολλα επιλογής αιμοδοτών
- Ο εργαστηριακός έλεγχος για τα λοιμώδη νοσήματα
- Πολλά αδειοδοτημένα screening tests με εξαιρετική ευαισθησία που αγγίζει το 100%,
- Πολύ καλές επιβεβαιωτικές δοκιμασίες και
- Χρήση αλγορίθμων για τη διαχείριση των αποτελεσμάτων των εργαστηριακών ελέγχων
- Ο εκτιμούμενος υπολειπόμενος κίνδυνος για μετάδοση με μετάγγιση HBV, HCV, HIV, HTLV είναι <1/1000000 μονάδων που μεταγγίστηκαν

Zou S, Stramer SL, Dodd RY. Donor testing and risk: current prevalence, incidence, and residual risk of transfusiontransmissible agents in US allogeneic donations. Transfus Med Rev 2012;26:119-28.

Υποχρεωτικός εργαστηριακός έλεγχος

- Δοκιμασία διαλογής : Πρωτογενής, καθημερινός, ορολογικός έλεγχος με ανοσοενζυμικές τεχνικές ή τεχνικές χημειοφωταύγειας (EIA, MEIA, CLIA)
- HbsAg, HIVI/II Ab, HCV Ab, HTLVI/II Ab, Σύφιλη
- Μοριακός έλεγχος του αίματος (ID-NAT) για HBV, HCV, HIV και σε περίοδο επιδημίας για WNV
- Επιβεβαιωτικός έλεγχος σε περιπτώσεις θετικού αποτελέσματος του πρωτογενούς ελέγχου (δοκιμασία εξουδετέρωσης για το HbsAg, W.Blot για HIV,HTLV, INNOLIA για HCV, FTA, TPHA για σύφιλη)

Τα διλήμματα που προκύπτουν από τον εργαστηριακό έλεγχο του αίματος με ορολογική δοκιμασία διαλογής και/ή ΝΑΤ συνήθως σχετίζονται με αποτελέσματα που **δεν είναι αρνητικά** .

- Είναι **πράγματι θετικό** το αποτέλεσμα?
- Πως θα το επιβεβαιώσω?
- Πως **διαχειριζόμαστε το αίμα και τα προϊόντα** του?
- Πως **διαχειριζόμαστε τον αιμοδότη** (χρειάζεται ενημέρωση, πως θα γίνει, χρειάζεται παραπομπή σε ειδικό)?
- Χρειάζεται **Look back** αν ο αιμοδότης είχε αιμοδοτήσει και προηγούμενα?
- Είναι **δυνατή η επανένταξη του αιμοδότη**, πότε και πως θα γίνει?

Η δυσκολότερη περίπτωση είναι όταν ένα αρχικά θετικό αποτέλεσμα σε δοκιμασία διαλογής δεν επιβεβαιώνεται ευκρινώς.

Σύμφωνα με την Οδηγία ΕΕ 98/79/ΕC οι απαιτήσεις ποιότητας ενός εργαστηρίου που πραγματοποιεί έλεγχο αιμοδοτών για περιορισμό των τεχνικών σφαλμάτων που μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα είναι:

- Εφαρμογή Συστήματος Ποιότητος , πιστοποιημένου από αρμόδιο οργανισμό, των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται
- Επικύρωση όλων των εργαστηριακών δοκιμασιών (έλεγχος, χρήσιμη γνώση, μελλοντικές απαιτήσεις)
- Διασφάλιση της συμμόρφωσης της δοκιμασίας με τη χρήση για την οποία προορίζεται
- Εφαρμογή Εσωτερικού ελέγχου ποιότητος, Εξωτερικής διασφάλισης ποιότητος, διακρίβωσης οργάνων, συντήρησης και βαθμονόμησης εξοπλισμού, συνεχούς εκπαίδευσης προσωπικού
- Παρακολούθηση συνθηκών αποθήκευσης υλικών και αντιδραστηρίων
- Γραπτή τεκμηρίωση όλων των ενεργειών

- Ωστόσο, τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα των εργαστηριακών δοκιμασιών παραμένουν μια πρόκληση.
- Σε αντίθεση με τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα δεν αποτελούν άμεσο κίνδυνο για την υγεία των ληπτών.
- Όμως εξακολουθούν να δημιουργούν προβλήματα στη διαχείριση μονάδων αίματος και αιμοδοτών.
- Από το 1995 έως τα μέσα του 2008, περίπου 64.000 αλλογενείς δότες στον Αμερικανικό Ερυθρό Σταυρό (ARC) αποκλείστηκαν βάσει HTLV ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

Stramer SL, Notari EP 4th, Zou S, et al. Human Tlymphotropic virus antibody screening of blood donors:rates of false-positive results and evaluation of a potential donor reentry algorithm. Transfusion 2011;51:692-701.

- Ομοίως, μεταξύ των πρώτης φοράς αιμοδοτών στον ARC μεταξύ 1995 και 2002, περίπου 13.000, 57.000 και 20.000 δότες αποκλείστηκαν για μη επιβεβαιωμένα αντιδρώντα αποτελέσματα σε HBV, HCV ή HIV, αντίστοιχα.
- *Cable R, Musavi F, Notari E, et al. Limited effectiveness of donor deferral registries for transfusion-transmitted disease markers. Transfusion 2008;48:34-42.*
-

- Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα των δοκιμασιών έχουν σημαντικές επιπτώσεις για δότες και κέντρα αίματος.
- Κυρίως, παρά την αναγνώριση ότι τα αποτελέσματα πιθανώς αντιπροσωπεύουν εργαστηριακά ή τυχαία σφάλματα, οι δότες ενδέχεται να αποκλεισθούν οριστικά από μελλοντική δωρεά.
- Τα προϊόντα αίματος από την πρώτη δωρεά απορρίπτονται.
- Ακόμα και η εφαρμογή αλγορίθμων επανένταξης – μια δυσκίνητη και πολύ ρυθμιζόμενη διαδικασία που απαιτεί διαστήματα επαναλαμβανόμενων ελέγχων —συχνά αφήνει τους δότες ανήσυχους και μπερδεμένους, και έχομε αποτροπή μελλοντικών προσπαθειών δωρεάς αίματος.

Kleinman S,Wang B,Wu Y, et al. The donor notification process from the donor's perspective. Transfusion 2004;44:658-66.

Delage G, Myhal G, Gregoire Y, et al. Donors' psychological reactions to deferral following false-positive screening test results. Vox Sang 2014;107:132-9.

- Από πλευράς κέντρου αίματος, οι ψευδώς θετικές αιμοληψίες δημιουργούν επίσης μια **οικονομική επιβάρυνση** (συλλογή αίματος – επεξεργασία – συνεχείς έλεγχοι)
- Πέρα από την οικονομική επιβάρυνση, ο αποκλεισμός ψευδώς θετικών δοτών επηρεάζει την παροχή αίματος, ιδιαίτερα όσον αφορά τους σπάνιους δότες.

- Επομένως η ύπαρξη αλγορίθμων σε σχέση με το αποτέλεσμα των εργαστηριακών ελέγχων που ακολουθούνται από όλους σε σχέση με:
- την διαχείριση των μονάδων αίματος
- και την διαχείριση του αιμοδότη

είναι σημαντική

ΚΟΙΝΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ (ελληνικές οδηγίες Ι)

- Δείγμα αίματος → αποτέλεσμα **αρνητικό**
  1η εξέταση → αποδοχή δότη /αίματος

  ↓

  αποτέλεσμα
  θετικό / αμφίβολο

  ↓

Επανάληψη της εξέτασης δύο φορές με το ίδιο δείγμα και το ίδιο set αντιδραστηρίων καθώς και εξέταση στο πλάσμα από τον ασκό του αίματος.

↓	↓	↓
αποτελέσματα	αποτελέσματα	**έστω και ένα**
όλα αρνητικά	**όλα θετικά**	**θετικό ή αμφίβολο**
↓	↓	↓
αποδοχή μονάδας /δότη	**απόρριψη της μονάδας**	

ΚΟΙΝΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ (ελληνικές οδηγίες)

απόρριψη της μονάδας

επιπλέον εξετάσεις με μεθόδους άλλης φυσικοχημικής αρχής και δοκιμασίες επιβεβαίωσης

αποτελέσματα **όλα αρνητικά**

αποτελέσματα **όλα θετικά**

αποτελέσματα **απροσδιόριστα**

λήψη δευτέρου δείγματος από τον αιμοδότη και επαναφορά του στο αιμοδοτικό σύστημα αν τα αποτελέσματα των εξετάσεων είναι τώρα αρνητικά

απόρριψη του αιμοδότη

Σε περίπτωση προηγούμενης αιμοδοσίας τους τελευταίους 12 μήνες, ενημέρωση της Υπηρεσίας Αιμοδοσίας το ταχύτερο δυνατόν και αναδρομικός έλεγχος (εξέταση του φυλαγμένου δείγματος και σε περίπτωση οροαρνητικού αποτελέσματος αλλά NAT θετικού αναζητούνται οι λήπτες των προϊόντων αίματος της μονάδας και καλείται ο αιμοδότης για επαναληπτικό έλεγχο. Ταυτόχρονα γίνεται ενημέρωση του ΣΚΑΕ και του ΕΚΕΑ (αν το πλάσμα είχε δοθεί για κλασματοποίηση ανακαλείται και απορρίπτεται)

Αλγόριθμος εργαστηριακού ελέγχου του αίματος

Σύσταση αρ. R (95) 15

Αλγόριθμος επιβεβαίωσης ανίχνευσης δείκτη λοιμώδους νοσήματος

Στη συνέχεια παρουσιάζεται ένα παράδειγμα τέτοιου αλγόριθμου:

Επανειλημμένως θετικό αποτέλεσμα δοκιμασίας διαλογής (1) →	Απόρριψη αιμοδοσίας → Αποστολή δειγμάτων της αιμοδοσίας σε εργαστήριο επιβεβαίωσης	Έλεγχος αρχείου δότη, για να διαπιστωθεί εάν έχει αναφερθεί θετικό αποτέλεσμα στο παρελθόν (3) Δέσμευση προϊόντων δότη
Εργαστήριο επιβεβαίωσης →	Θετικό αποτέλεσμα (2) →	Συμβουλευτική βοήθεια και αποκλεισμός δότη (5) Επιβεβαίωση αποτελεσμάτων και ταυτότητας δότη σε νέο δείγμα
→	Αρνητικό αποτέλεσμα (2) →	Προαιρετική κοινοποίηση στο δότη Επανένταξη στη βάση των αιμοδοτών Καταχώρηση του θετικού αποτελέσματος στο αρχείο του δότη (3)
→	Αμφίβολο αποτέλεσμα (2) →	Κοινοποίηση και αποκλεισμός δότη Προγραμματισμός επανεξέτασης μετά από τη μέγιστη περίοδο παραθύρου (3)
(3) Επανειλημμένως θετικό αποτέλεσμα ελέγχου διαλογής σε δότη με θετικό αποτέλεσμα στο παρελθόν →	Απόρριψη αιμοδοσίας → Αποστολή δειγμάτων της αιμοδοσίας σε εργαστήριο επιβεβαίωσης	Δέσμευση προϊόντων δότη
Εργαστήριο επιβεβαίωσης →	Θετικό αποτέλεσμα →	Συμβουλευτική βοήθεια και αποκλεισμός δότη (5) Επιβεβαίωση αποτελεσμάτων και ταυτότητας δότη σε νέο δείγμα
→	Αρνητικό αποτέλεσμα →	Κοινοποίηση και αποκλεισμός δότη
→	Αμφίβολο αποτέλεσμα (2) →	Κοινοποίηση και αποκλεισμός δότη Προγραμματισμός επανεξέτασης μετά από τη μέγιστη περίοδο παραθύρου εάν υποδεικνύεται από το εργαστήριο επιβεβαίωσης (2,4)

Με την εφαρμογή της NAT στη χώρα μας

Αλγόριθμος επιβεβαίωση

Επεξήγηση αλγορίθμου NAT όταν έχομε →

NAT(+) με αρνητικό ορολογικό αποτέλεσμα

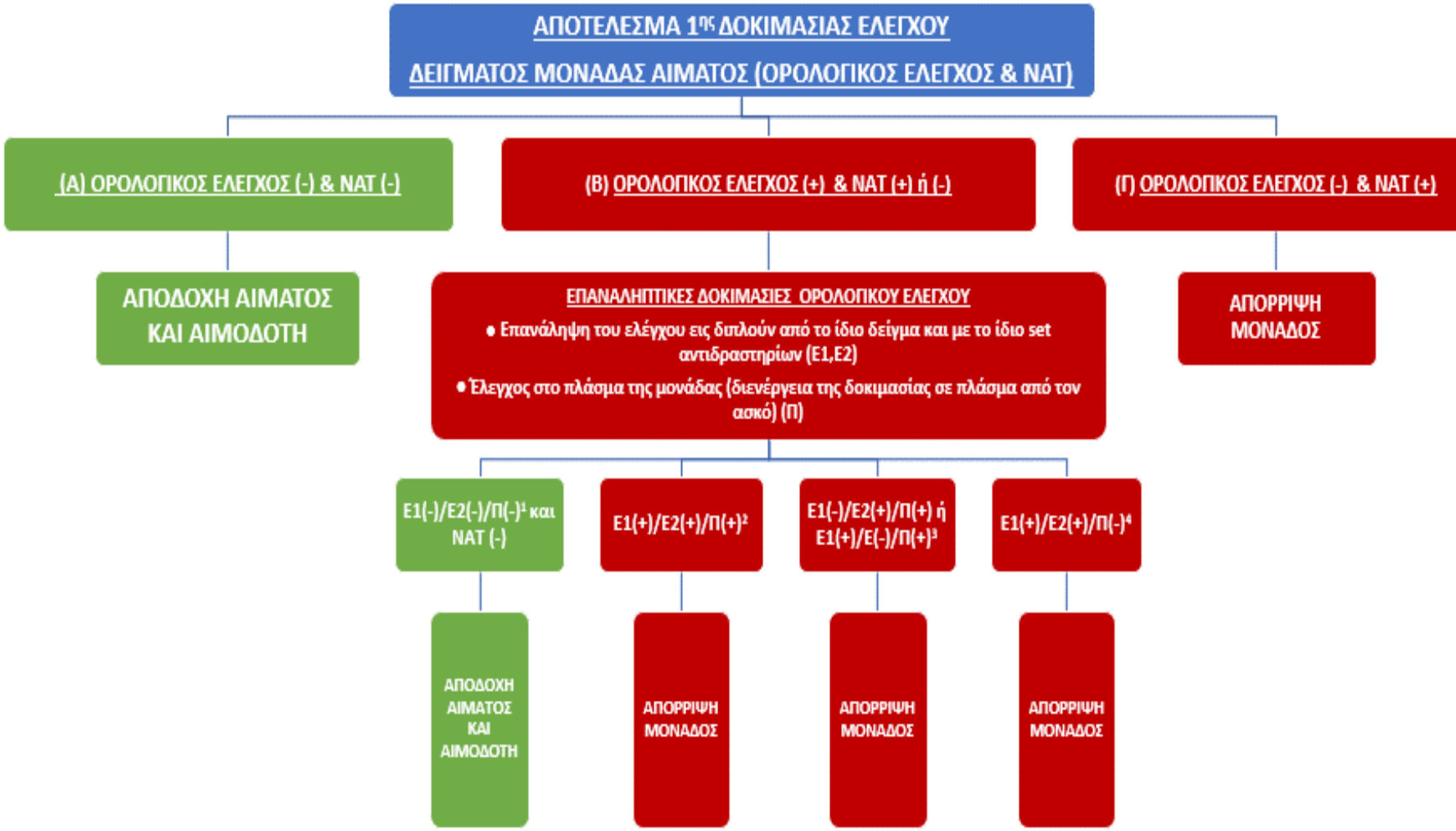
Επεξήγηση προτεινόμενου αλγορίθμου NAT(II)

1ο Δείγμα NAT / επανάληψη	2ο Δείγμα NAT	d NAT	Δείκτες HBV	Αποτέλεσμα
+/-	-	-	+	Καταστρ. μονάδας. **Πιθανή occult.** Παρακολ.. αιμοδότη. Απόρρ.
+/-	+	-	-	Καταστ. μον. Παρακολ. αιμοδότη Επανένταξη 6 μην.
+/+	+	+	+/-	Καταστρ. μονάδας. Απόρρ. Παραπ.
+/+	+	-	+	Καταστρ. μονάδας. **Πιθανή occult.** Παρακολ.. αιμοδότη. Απόρρ.
+/+	-	+	+/-	Καταστρ. μον .Παρακολ. αιμοδότη Απόρρ. Παραπ.

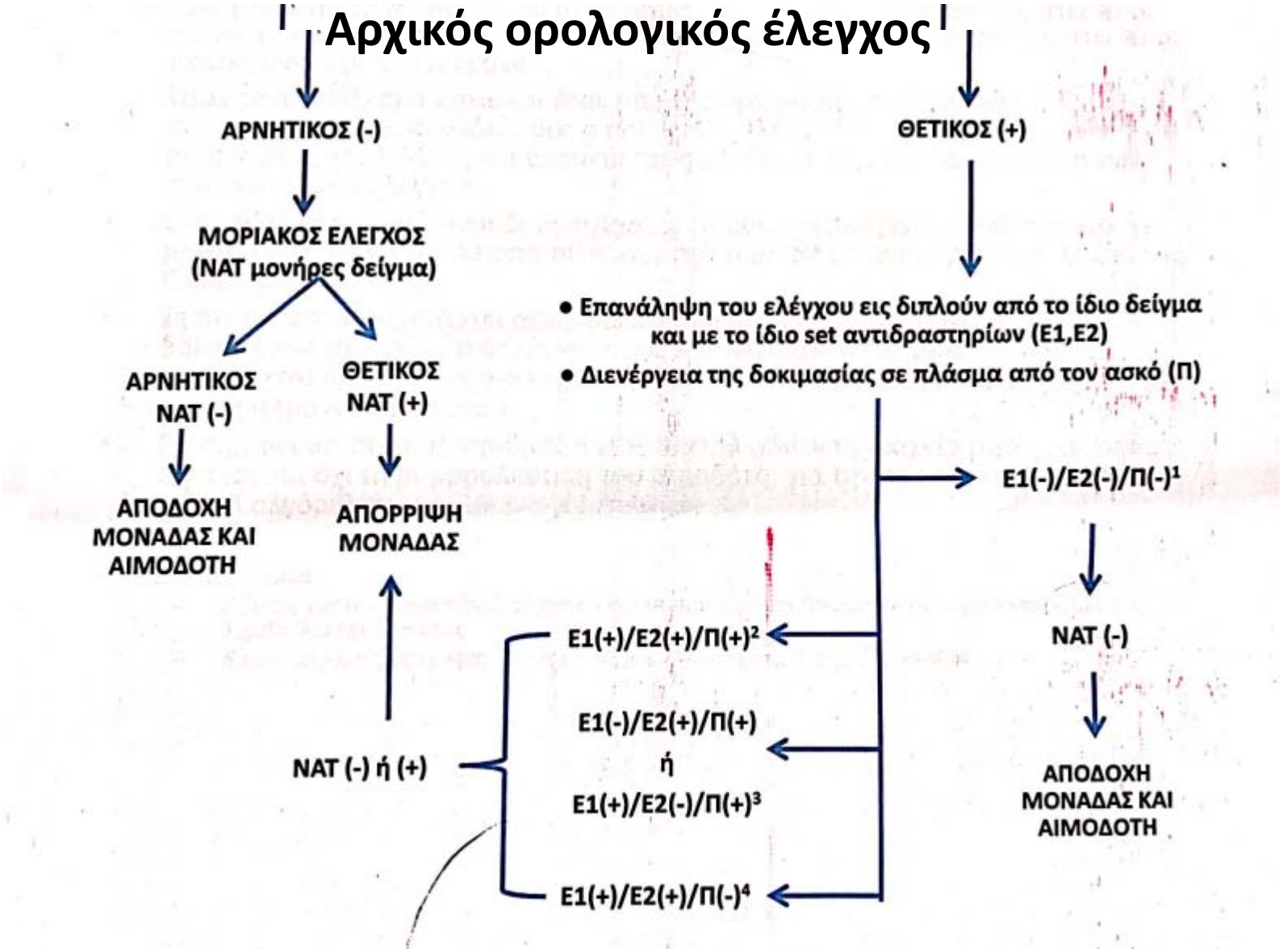
Επεξήγηση προτεινόμενου αλγορίθμου NAT(I)

1ο Δείγμα NAT / επανάληψη	2Ο Δείγμα NAT	d NAT	Δείκτες HBV	Αποτέλεσμα
+/+	+	-	-	Καταστροφή μον. Παρακολούθηση αιμοδότη. Επανένταξη 6 μην.
+/+	-	-	-	Καταστροφή μον. Παρακολούθηση αιμοδότη Επανένταξη 6 μην
+/+	-	-	+	Καταστροφή μον. **Πιθανή occult.** Παρακολ αιμοδότη. Απόρριψη
+/-	-	+	+ / -	Καταστροφή μον. Παρακολούθηση αιμοδότη. Απόρρ Παραπ.
+/-	+	-	+	Καταστροφή μον. **Πιθανή occult.** Παρακολούθηση αιμοδότη. Απόρρ
+/-	-	-	-	Καταστροφή μον. Παρακολούθηση αιμοδότη Επανένταξη 6 μην.
+/-	+	+	+ / -	Καταστροφή μον .Παρακολούθηση αιμοδότη Απόρρ. Παραπ.

Αλγόριθμος 1. Αλγόριθμος διαχείρισης **ΜΟΝΑΔΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ** σύμφωνα με τα αποτελέσματα του ελέγχου για HBV-HCV-HIV



Διαχείριση μονάδων αίματος σύμφωνα με τα αποτελέσματα του ελέγχου για HBV-HCV-HIV



Διευκρινίσεις

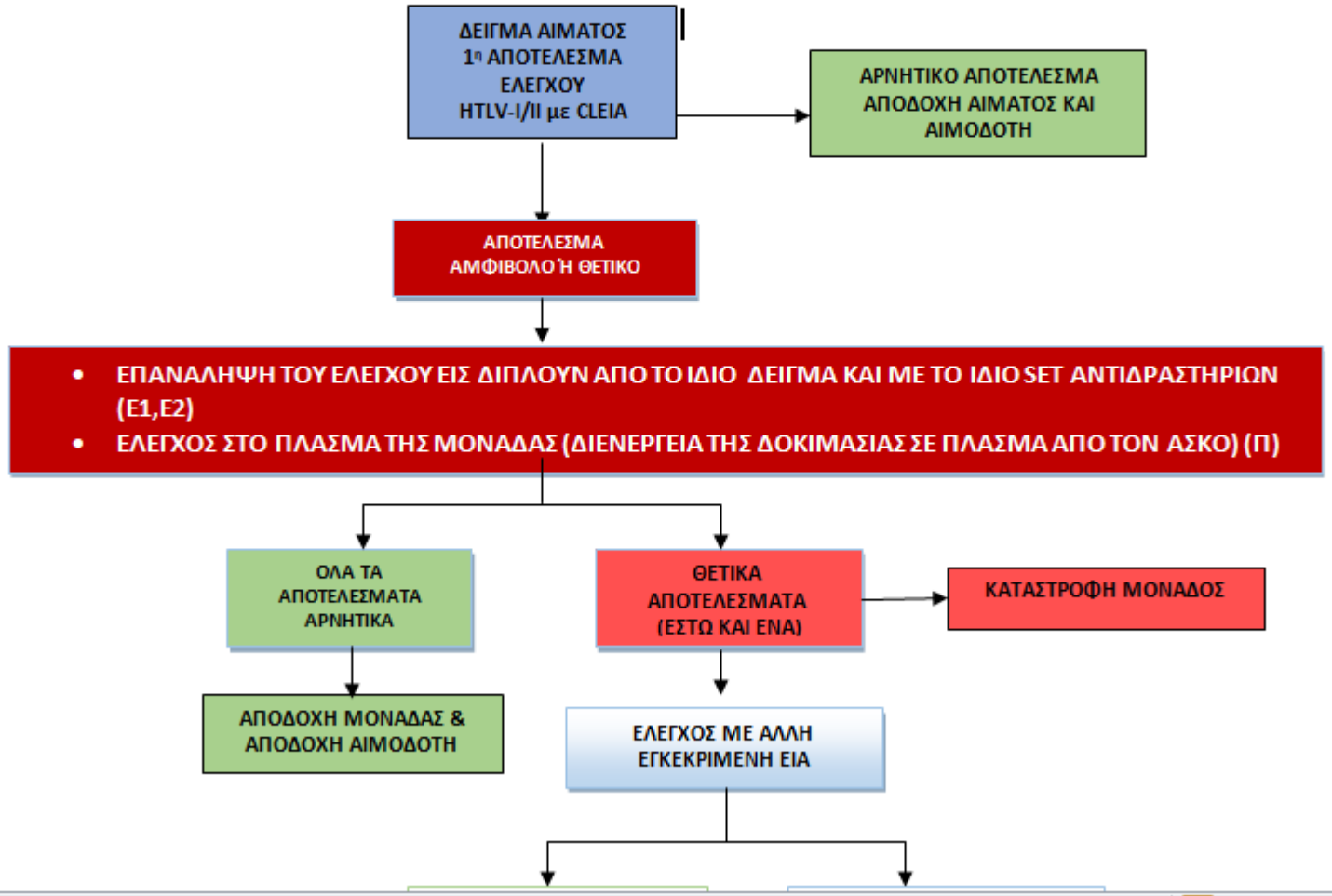
- *Ορολογικός έλεγχος: HBsAg, anti-HCV, anti-HIV1/2*
- *NAT: HBV-DNA, HCV-RNA, HIV-RNA*
- *Ε1: πρώτη επανάληψη της δοκιμασίας από το αρχικό δείγμα, Ε2: δεύτερη επανάληψη της δοκιμασίας από το αρχικό δείγμα, Π: επανάληψη της δοκιμασίας από το πλάσμα της μονάδας (του ασκού)*

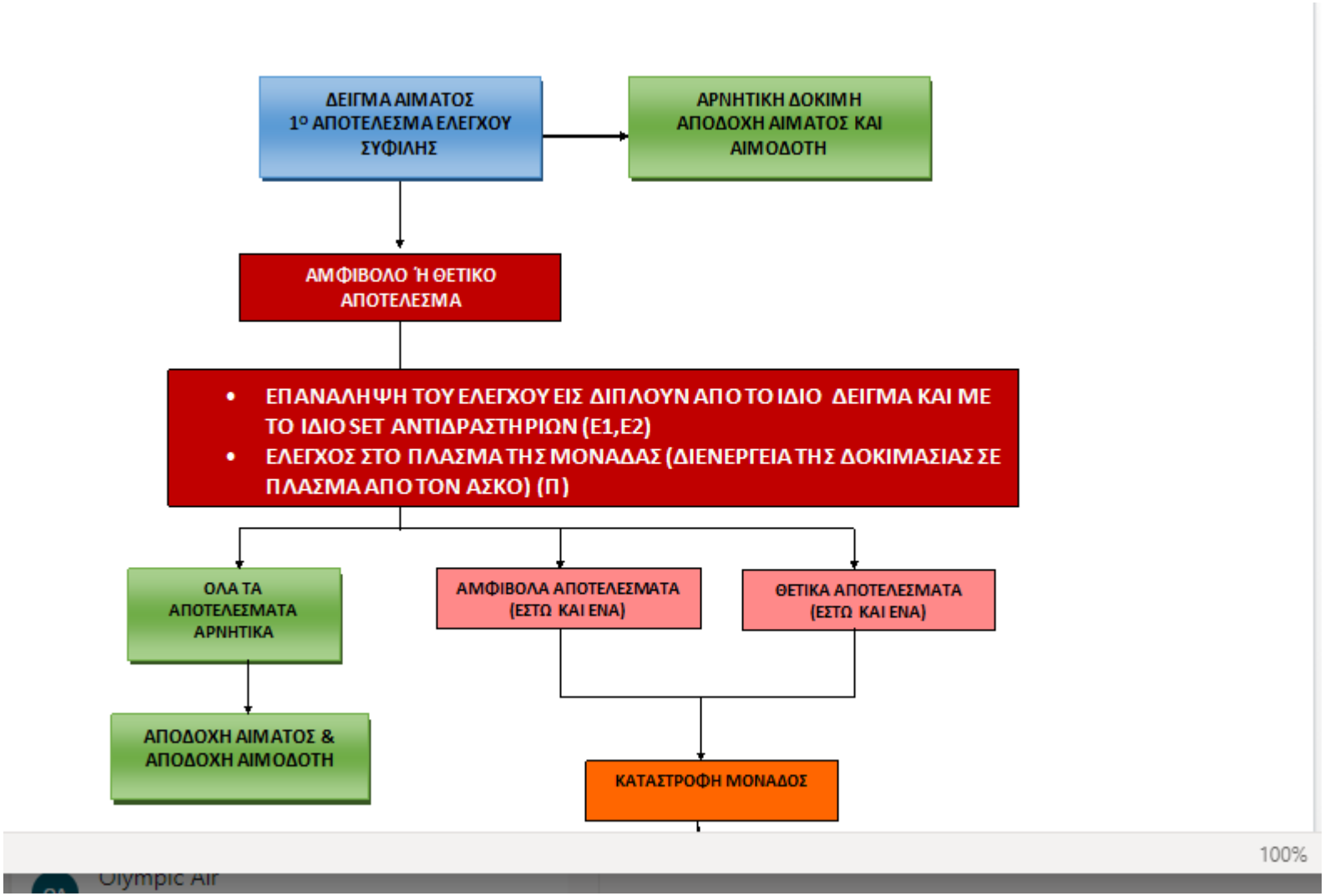
- **Επανειλημμένως αντιδρών** χαρακτηρίζεται δείγμα το οποίο δίνει θετικό αποτέλεσμα σε οποιαδήποτε από τις επαναληπτικές δοκιμασίες ορολογικού ελέγχου, και κατ' επέκταση η μονάδα αίματος ή άλλου συστατικού του από την οποία λήφθηκε το δείγμα θεωρείται επανειλημμένως θετική (repeatedly reactive) – Περιπτώσεις Β2, Β3, Β4
- Η NAT χαρακτηρίζεται θετική αν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας **είναι θετικό την πρώτη φορά** (initial reactive)
- Όταν το αποτέλεσμα έστω και μιας αρχικής δοκιμασίας ελέγχου είναι θετικό αποστέλλεται άμεσα ολόκληρος ο ασκός του πλάσματος της συγκεκριμένης αιμοληψίας στο Ε.ΚΕ.Α., και δεσμεύεται η μονάδα μέχρι την ολοκλήρωση των επαναληπτικών ελέγχων
- Όταν **όλες οι επαναληπτικές δοκιμασίες είναι αρνητικές και η NAT αρνητική** η μονάδα μπορεί να χρησιμοποιηθεί, σύμφωνα με τις οδηγίες του Συμβουλίου της Ευρώπης
- Σε περίπτωση που υπάρχει **ασυμφωνία των αποτελεσμάτων μεταξύ των δοκιμασιών του δείγματος ελέγχου και του πλάσματος (από τον ασκό**), επιβάλλεται διερεύνηση για τυχόν σφάλμα κατά την δειγματοληψία και την αρχική σήμανση του ασκού
- Επισημαίνεται ότι ο αλγόριθμος αυτός αφορά μόνον τη διαχείριση της μονάδας αίματος και όχι τη συμβουλευτική του αιμοδότη, για την οποία ακολουθούν οι ειδικοί αλγόριθμοι

- ***Βιβλιογραφία***

  - *Οδηγός για την Παρασκευή, τη χρήση και τη Διασφάλιση Ποιότητας των Προϊόντων Αίματος, Συμβούλιο της Ευρώπης*
  - *Κοινός αλγόριθμος εργαστηριακού ελέγχου Αιμοδοσίας, 9-8-1999, Α4/634*

Αλγόριθμος 6. Αλγόριθμος διαχείρισης οροθετικών για HTLV-I/II μονάδων αίματος και αιμοδοτών




ΔΕΙΓΜΑ ΑΙΜΑΤΟΣ
1ο ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΥΦΙΛΗΣ
ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ ΑΠΟΔΟΧΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΜΟΔΟΤΗ
ΑΜΦΙΒΟΛΟ Ή ΘΕΤΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ
ΕΠΑΝΑΛΗΨΗ ΤΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΕΙΣ ΔΙΠΛΟΥΝ ΑΠΟ ΤΟ ΙΔΙΟ ΔΕΙΓΜΑ ΚΑΙ ΜΕ ΤΟ ΙΔΙΟ SET ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΩΝ (Ε1,Ε2)
ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΤΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ (ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΣΕ ΠΛΑΣΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΣΚΟ) (Π)
ΟΛΑ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΡΝΗΤΙΚΑ
ΑΜΦΙΒΟΛΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (ΕΣΤΩ ΚΑΙ ΕΝΑ)
ΘΕΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (ΕΣΤΩ ΚΑΙ ΕΝΑ)
ΑΠΟΔΟΧΗ ΑΙΜΑΤΟΣ & ΑΠΟΔΟΧΗ ΑΙΜΟΔΟΤΗ
ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΜΟΝΑΔΟΣ

Ιδιαίτερη προσοχή στην καταγραφή των αποτελεσμάτων και την απελευθέρωση των προϊόντων αίματος!!

- Κάθε Υπηρεσία Αιμοδοσίας πρέπει να μπορεί να αποδείξει ότι η απελευθέρωση μιας μονάδας αίματος και προϊόντος του έχει εγκριθεί από ένα εξουσιοδοτημένο άτομο κατά προτίμηση με τη βοήθεια επικυρωμένων συστημάτων πληροφορικής.
- Πρέπει να υπάρχει σύστημα διαχειριστικής και φυσικής απομόνωσης του αίματος και των προϊόντων του προκειμένου να διασφαλισθεί ότι δε θα μπορέσουν να απελευθερωθούν αν δεν ικανοποιηθούν όλες οι υποχρεωτικές απαιτήσεις.
- Όταν πρέπει να καταστραφεί το αίμα πρέπει να ανευρίσκονται και να καταστρέφονται όλα τα προϊόντα που έχουν παραχθεί από την αρχική μονάδα.

Αν δεν υπάρχει ηλεκτρονικό σύστημα κατάστασης του προϊόντος:

- Στην ετικέτα του προϊόντος πρέπει να αναγράφεται η κατάσταση του και να διακρίνονται εκείνα που έχουν απελευθερωθεί από εκείνα που είναι σε καραντίνα.
- Πρέπει να τηρούνται όλα τα αρχεία με τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων.

Όταν η απελευθέρωση γίνεται με πληροφορίες που παρέχονται από ηλεκτρονικό υπολογιστή πρέπει να ελέγχονται:

- Το σύστημα να είναι απόλυτα ασφαλές όσον αφορά την πιθανότητα να απελευθερωθούν μονάδες που δεν πληρούν τα κριτήρια των εργαστηριακών ελέγχων και να μην το επιτρέπει.
- ***Στη χειροκίνητη εισαγωγή των αποτελεσμάτων των εργαστηριακών ελέγχων πρέπει να απαιτείται ανεξάρτητη επικύρωση από δεύτερο εξουσιοδοτημένο άτομο***
- ***Ανάγκη για ηλεκτρονική διασύνδεση Υπηρεσιών Αιμοδοσίας και Κέντρων Αίματος για αυτόματη είσοδο των αποτελεσμάτων στο σύστημα***