ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΠΑΘΟΓΟΝΑ

Β. Παπαδόπουλος, Αιματολόγος, Γ.Ν.Θ.Παπαγεωργίου

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ

ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ
ΓΙΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΕΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΟΥΣ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, 2016

Μεταδιδόμενα με τη μετάγγιση παθογόνα

ΑΣΦΑΛΗΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

- Ποια είναι τα παθογόνα;
- Πώς μπορεί να περιοριστεί η μετάδοση;

Εισαγωγή

- 1667: 1η μετάγγιση σε άνθρωπο
- 1795: 1η μετάγγιση από άνθρωπο σε άνθρωπο
- 1943: 1η αναφορά για μετάδοση ηπατίτιδας από μετάγγιση
- 1971: ανακάλυψη και ανίχνευση HBsAg
- 1982: μετάδοση HIV σε αιμορροφιλικούς
- 1985: ορολογικός έλεγχος για HIV (ELISA)
- 1999: μοριακός έλεγχος αίματος (NAT)

http://med.ekea.gr/history-blood

Λίγα στατιστικά

2011

- 582.187 ελεγχθείσες μονάδες αίματος και αιμοπεταλίων αφαίρεσης
- 882.152 χορηγημένα προϊόντα αίματος

1997-2011

- 11.739.594 χορηγήσεις
- Μετάδοση HIV:
  - 1 περίπτωση
- Μετάδοση HBV, HCV:
  - δεν επιβεβαιώθηκαν
- Σοβαρή βακτηριαιμία:
  - 35 περιπτώσεις

ΣΚΑΕ, Δελτίο Επιτήρησης, 2012

ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΠΑΘΟΓΟΝΑ: ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ;

Προϋποθέσεις μετάδοσης παθογόνου με μετάγγιση

- Ύπαρξη ασυμπτωματικής φάσης μικροβιαιμίας
  - Διάρκεια;
- Επιβίωση στις συνθήκες αποθήκευσης προϊόντων αίματος
- Ανάπτυξη αναγνωρίσιμης λοίμωξης μετά από ενδοφλέβια έγχυση
  - Ανοσολογική κατάσταση λήπτη

Stramer *et al*. Transfusion 2009;49:1S-29S

Κατηγορίες παθογόνων

- Βακτήρια
  - Gram(+): *Staph.epidermidis, St.aureus*
  - Gram(-)*: Acinetobacter, Klebsiella, E.coli*
- Παράσιτα
  - Babesia, Trypanosoma, Leishmania, Plasmodium
- Ιοί
  - HBV, HCV, HIV, HTLV, WNV, HAV, δάγγειος πυρετός
- Prions
  - Παραλλαγή νόσου Creutzfeldt-Jacobs

CDC, Blood Safety, Diseases and Organisms, 2013

Κατηγορίες παθογόνων

Υποχρεωτικά ελεγχόμενα

- HBV
- HCV
- HIV-1/2
- HTLV
- *Treponema pallidum* (σύφιλη)
- WNV*
- Βακτηριακή επιμόλυνση*

Ελεγχόμενα κατά περίπτωση

- Ανοσοκατεσταλμένοι λήπτες
  - CMV
- 1η αιμοδοσία κάθε δότη
  - *Trypanosoma cruzi**
- Περιοχές με κρούσματα
  - WNV
  - Ελονοσία

ΣΚΑΕ, Δελτίο Επιτήρησης, 2012.

*CDC, Blood Safety, Basics, 2013.

Αναδυόμενα παθογόνα

- Εξέλιξη μικροβίων
  - Μετάδοση από άλλο είδος: HIV, SARS
  - Αποτυχία ελέγχου – μεταλλάξεις: HBV
- Περιβαλλοντικές αλλαγές: WNV, ελονοσία
  - Άνοδος θερμοκρασίας
  - Μετακινήσεις ζώων (ξενιστών, διαβιβαστών)
- Ανθρώπινοι παράγοντες
  - Αλλαγή συμπεριφοράς: HIV
  - Πόλεμοι, φτώχεια, πείνα, κοινωνικές ανισότητες, κακή υγιεινή
  - Μετακινήσεις: ταξίδια - μετανάστευση
  - Γεωγραφική επέκταση παθογόνου – μετακινήσεις πληθυσμών – διαβιβαστών: WNV, DENV, Trypanosoma, H5N1
  - Χαλάρωση των μέτρων πρόληψης (εμβολιασμοί, περιορισμός διαβιβαστών): ελονοσία
  - Βιολογικός πόλεμος
- Τεχνολογία
  - Τελειοποίηση μεθόδων ανίχνευσης: HHV-8, GBV, TTV
  - Σύγχρονες θεραπείες – ανοσοκαταστολή: CMV, parvoB19

Stramer *et al*, Transfusion 2009;49:1S-29S.
Morens *et al*, Lancet Infect Dis 2008;8:710-9.

Αναδυόμενα παθογόνα

Table of Contents

PRION AGENTS

Classical Creutzfeldt–Jakob Disease (CJD)
Human Prion Diseases (Other Than vCJD) 47S
Chronic Wasting Disease (CWD) 50S
Variant Creutzfeldt–Jakob Disease (vCJD) 52S

VIRAL AGENTS

Borna Disease Virus 57S
Chikungunya Virus 59S
Colorado Tick Fever Virus 62S
Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus 64S
Dengue Viruses 67S
Eastern Equine Encephalitis Virus 70S
Ebola Virus 72S
Enteroviruses 75S
Epstein–Barr Virus 78S
GB/Hepatitis G Viruses 80S
Hantavirus—New World 82S
Hantavirus—Old World 85S
Hepatitis A Virus 87S
Hepatitis B Virus Variants 90S
Hepatitis E Virus 93S
Herpes Viruses (Other Than CMV, EBV, and HHV-8) 96S
Human Herpesvirus-8 99S
Human Immunodeficiency Virus Variants 102S
Human T-Lymphotropic Virus Variants 105S
Human Parvovirus B19 107S
Influenza A and B Viruses (Other Than H5N1) 110S
Influenza A Virus (Highly Pathogenic Avian Influenza—H5N1) 113S
Japanese Encephalitis Virus 116S
La Crosse Virus 118S
Lassa Virus 121S
Lymphocytic Choriomeningitis Virus 124S
Marburg Virus 127S
Monkeypox Virus 130S
Mumps Virus 133S
Papillomaviruses 136S
Polyomaviruses 139S
Porcine Endogenous Retrovirus 142S
Porcine Parvovirus 144S
Rhabdovirus (Rabies Virus) 146S
St. Louis Encephalitis Virus 148S
SARS Coronavirus 150S
Spumavirus (Simian Foamy Virus) 153S
Tick-Borne Encephalitis Virus Complex 156S
Torque Teno Virus (TTV) Complex 158S
Vaccinia Virus 160S
Variola Virus 163S
Western Equine Encepalitis Virus 166S

RICKETTSIAL AGENTS

Anaplasma phagocytophilum 169S
Coxiella burnetii 172S
Ehrlichia chaffeensis 175S
Orientia tsutsugamushi 178S
Rickettsia prowazekii 181S
Rickettsia rickettsii 184S

BACTERIAL AGENTS

Bacillus anthracis 189S
Bartonella henselae 192S
Borrelia burgdorferi 194S
Borrelia Species 197S
Brucella Species 199S
Chlamydia pneumoniae 202S
Francisella tularensis 204S
Listeria monocytogenes 206S
Yersinia entercolitica 209S
Yersinia pestis 212S

PROTOZOAN AGENTS AND NEMATODE AGENTS

Babesia Species 215S
Filariae 219S
Leishmania Species 221S
Plasmodium Species 224S
Toxoplasma gondii 227S
Trypanosoma brucei 229S
Trypanosoma cruzi 231S

www.aabb.org

Ηπατίτιδα Β

- Οξεία ή χρόνια ηπατική νόσος
- Παγκόσμιο φορτίο νόσου[1]
  - 240.000.000 φορείς χρόνιας ηπατίτιδας Β
  - 686.000 θάνατοι/έτος (κίρρωση, καρκίνος ήπατος)
- Ελλάδα[2]
  - Περιοχή ενδιάμεσης ενδημικότητας
  - 300.000 φορείς

[1]www.who.int
[2]www2.keelpno.gr

Ηπατίτιδα Β

- Επιβίωση εκτός σώματος: 7 ημέρες
- Επώαση: 75 ημέρες (30-180)
- Μετάδοση
  - Περιγεννητική / κάθετη: 3%[1]
  - Με αίμα / σωματικά υγρά
  - Αιχμηρά αντικείμενα: 1-6% ως 22-40%[2]
- Ανάπτυξη χρόνιας λοίμωξης[3]
  - 80-90% σε βρέφη (<1έτους)
  - 30-50% σε παιδιά (<6ετών)
  - <5% σε ενήλικες

[1]Wiseman *et al*. Med J Australia 2009;190:489.
[2]Sepkowitz. Ann Intern Med 1996;125:917. [3]www.who.int

Ηπατίτιδα C

- Παγκόσμιο φορτίο νόσου[1]
  - 130-150.000.000 χρόνιοι φορείς
  - 700.000 σχετιζόμενοι θάνατοι/έτος
- Ελλάδα[2]
  - 150.000 χρόνιοι φορείς
  - 1,9% επιπολασμός (0,6-7,5%)

[1]www.who.int
[2]www2.keelpno.gr

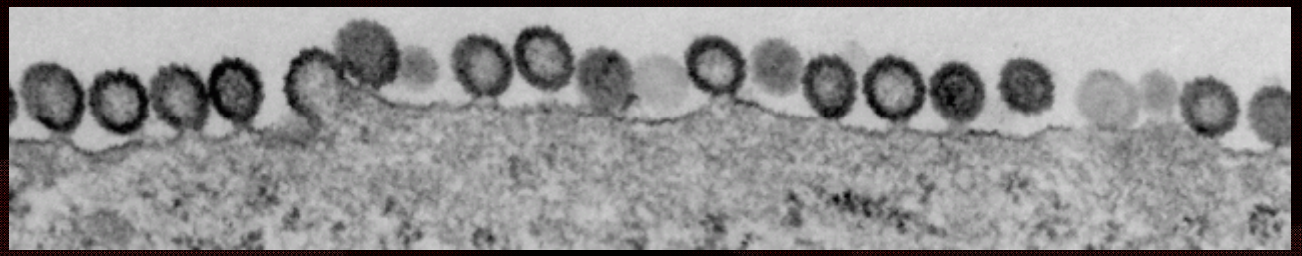
Ηπατίτιδα C

- Επώαση: 2εβδομάδες – 6μήνες
- Μετάδοση[1]
  - Κοινή χρήση συρίγγων για ενδοφλέβια ναρκωτικά
  - Αιχμηρά αντικείμενα: 1,8%[2]
  - Ανεπαρκής αποστείρωση ιατρικού εξοπλισμού
  - Μετάδοση ανέλεγκτου αίματος
- Ανάπτυξη χρόνιας λοίμωξης: 55-85%[1]

[1]www.who.int

[2]U.S. Public Health Service. MMWR Recomm Rep 2001;50:1-52.

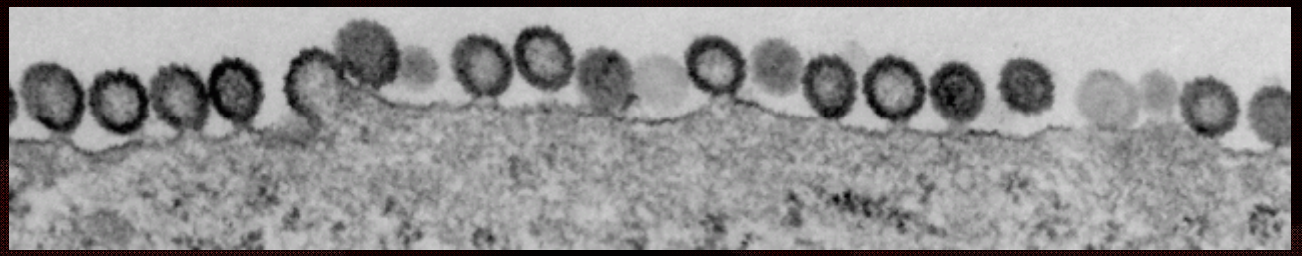
HIV



- Παγκόσμιο φορτίο νόσου[1]
  - 36.700.000 οροθετικοί τον 12/2015
    - 54% το γνωρίζουν
  - 2.100.000 μολύνθηκαν το 2015
  - 1.100.000 θάνατοι το 2015
- Ελλάδα[2]
  - 15.109 HIV+ καταγεγραμμένα άτομα (31/10/2015)
  - 2.562 θάνατοι (17%)
  - 3.782 εκδήλωσαν AIDS (25%)

[1]www.who.int
[2]www2.keelpno.gr

HIV



- Χρόνος μέχρι την εκδήλωση AIDS: 2-15 έτη
- Μετάδοση[1]
  - Μετάγγιση μολυσμένου αίματος: 90%[2]
  - Σεξουαλική επαφή
  - Κάθετη μετάδοση
  - Αιχμηρά αντικείμενα: 0,3%[3]

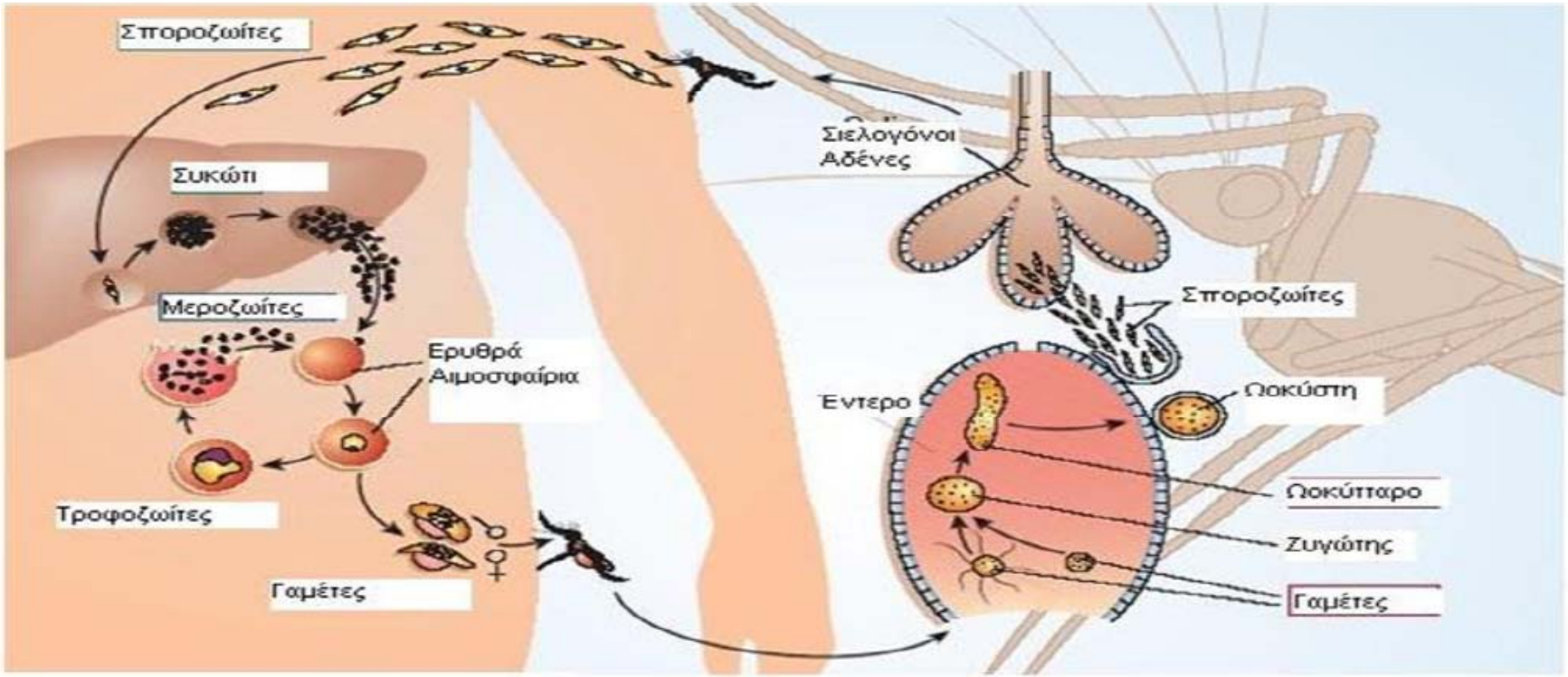
[1]www.who.int, [2]Donegan *et al*. Ann Intern Med 1990;113:733,
[3]U.S. Public Health Service. MMWR Recomm Rep 2001;50:1-52.

Ελονοσία

- Παγκόσμιο φορτίο νόσου
  - 198.000.000 κρούσματα (2013)
  - 584.000 θάνατοι (2013)
- Ελλάδα
  - Χώρα ελεύθερη ελονοσίας: από το 1974
  - Κρούσματα σε ταξιδιώτες / μετανάστες
  - Ενδείξεις εγχώριας μετάδοσης: από το 2009

Ελονοσία

Εικόνα 1. Κύκλος ζωής πλασμωδίου ελονοσίας.



Προσαρμογή σχήματος από: *Ménard, Robert, 2005: Knockout malaria vaccine (Nature 433, 113-114)*

Βακτηριακή επιμόλυνση

Προϊόν μετάγγισης	Συχνότητα επιμόλυνσης μονάδας	Συχνότητα βακτηριακής λοίμωξης από μετάγγιση
Συμπυκνωμένα Ερυθρά	33,3 ανά 10^6	0,2 - 2 ανά 10^6
Αυτόλογο αίμα	3% (33% διεγχειρητικά)	1,9 ανά 10^6
Αιμοπετάλια	500 ανά 10^6	10 - 20 ανά 10^6 (αφαίρεσης)
		10,6 ανά 10^6 (τυχαίου δότη)

www.uptodate.com

Βακτηριακή επιμόλυνση

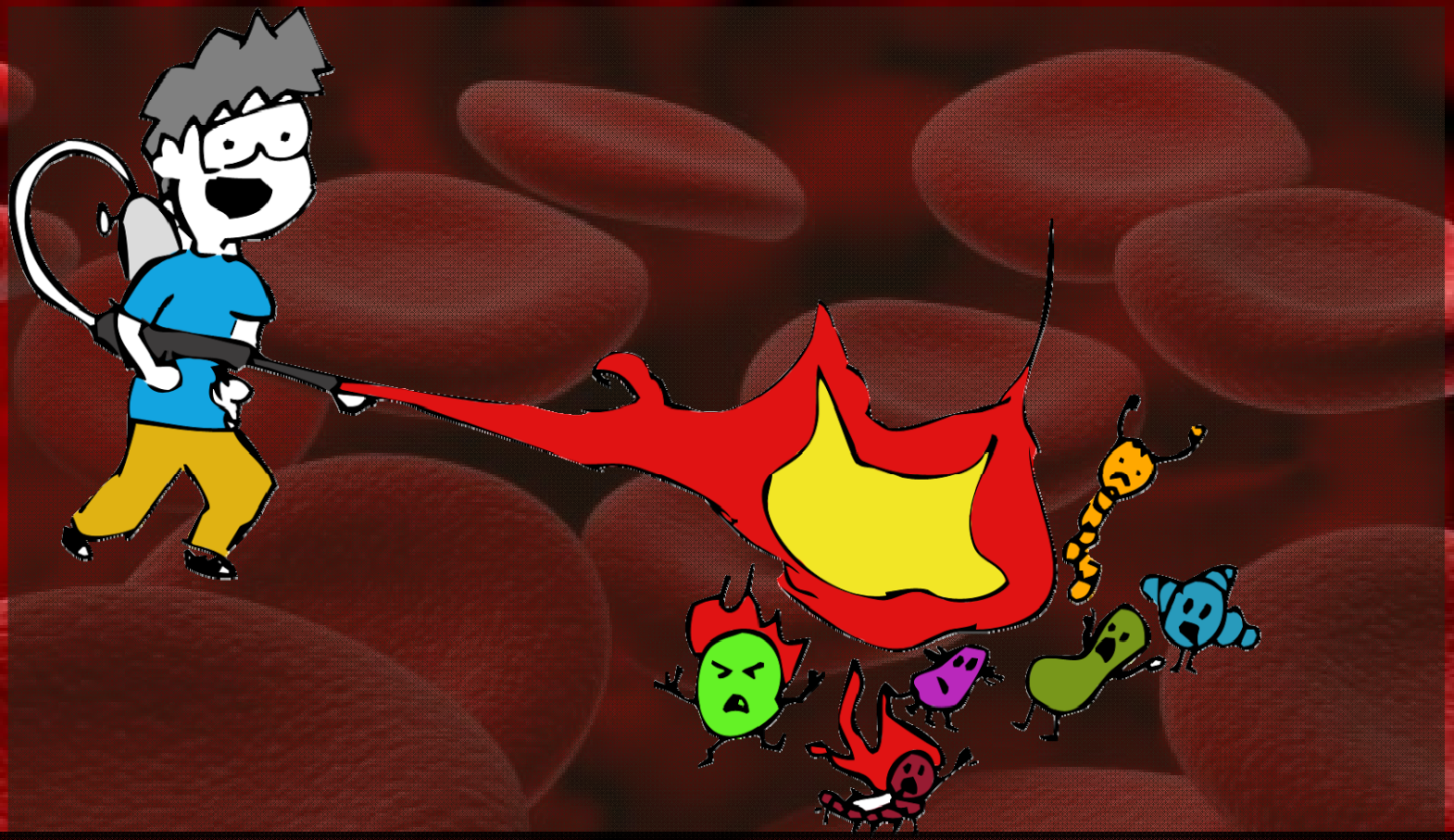
Πηγή βακτηρίων

- Αίμα δότη
- Δέρμα δότη
- Δέρμα νοσηλευτή
- Περιβάλλον εργαστηρίου

Organisms implicated in transfusion-associated infections

Organism
Gram-positive
Bacillus cereus
Coagulase-negative staphylococci
Enterococcus faecalis
Streptococcus spp
Staphylococcus aureus
Propionibacterium acnes
Gram-negative
Klebsiella spp
Serratia spp
Escherichia coli
Acinetobacter spp
Enterobacter spp
Proteus mirabilis
Providencia rettgeri
Pseudomonas spp
Yersinia enterocolitica
Pasteurella multocida

UpToDate®



ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΠΑΘΟΓΟΝΑ: ΤΡΟΠΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ

Τρόποι περιορισμού μεταδιδόμενων με τη μετάγγιση παθογόνων

1. Επιλογή – αποκλεισμός αιμοδοτών
2. Έλεγχος μονάδων
   - Ορολογικός
   - Μοριακός
3. Αδρανοποίηση παθογόνων
4. Καλές πρακτικές σε όλη την αλυσίδα της μετάγγισης

Επιλογή αιμοδοτών

- Εμπιστευτικό ερωτηματολόγιο / συνέντευξη
  - Συμπτώματα λοίμωξης την τελευταία εβδομάδα
  - Οδοντιατρική πράξη τις τελευταίες 24 ώρες
  - Λήψη αντιβιοτικών
  - ‘Ευαίσθητα’ δεδομένα για τη σεξουαλική ζωή ή χρήση συρίγγων
  - Ταξίδι / παραμονή σε επηρεαζόμενη περιοχή
- Ζωτικά σημεία

Επιλογή αιμοδοτών

- Αυτο-αποκλεισμός χρήσης μονάδας αίματος (confidential unit exclusion)
  - 0,2% παραδοχή συμπεριφοράς υψηλού κινδύνου[1]
  - 0,1% συμπτώματα λοίμωξης, χρήση φαρμάκων[1]
  - HCV+: 1,88% vs 0,14% ($p<0,001$)[1]
- Τηλεφώνημα δότη μετά την αιμοδοσία
  - Αν εκδηλώσει πυρετό ή νόσο
  - Αν θέλει να αποκαλύψει συμπεριφορά κινδύνου για HIV ή άλλες λοιμώξεις

[1]Ntinopoulou *et al*. Vox Sanguinis 2013;105(suppl.2):61

Αποκλεισμός αιμοδοτών

- Εθνικό Μητρώο Αιμοδοτών
- Μόνιμος
  - HIV+
  - HBsAg+
  - χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών
  - αμοιβόμενη σεξουαλική επαφή
- Παροδικός
  - Παραμονή σε χώρες που ενδημούν / μεταδίδονται λοιμώξεις (ελονοσία, ιός Zika: 28 ημέρες κτλ)
- Παροδικός (12 μήνες – ΗΠΑ)
  - Σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών (MSM)
  - Σεξ.επαφή με άτομο μόνιμα αποκλεισμένο
  - Θεραπεία για σύφιλη ή γονόρροια
  - Λήπτες παραγώγων αίματος
  - Λήπτες μοσχεύματος
  - Τραυματισμός από βελόνα
  - Tattoo ή piercing ΧΩΡΙΣ αποστειρωμένο ή μιας χρήσης εξοπλισμό

www.uptodate.com

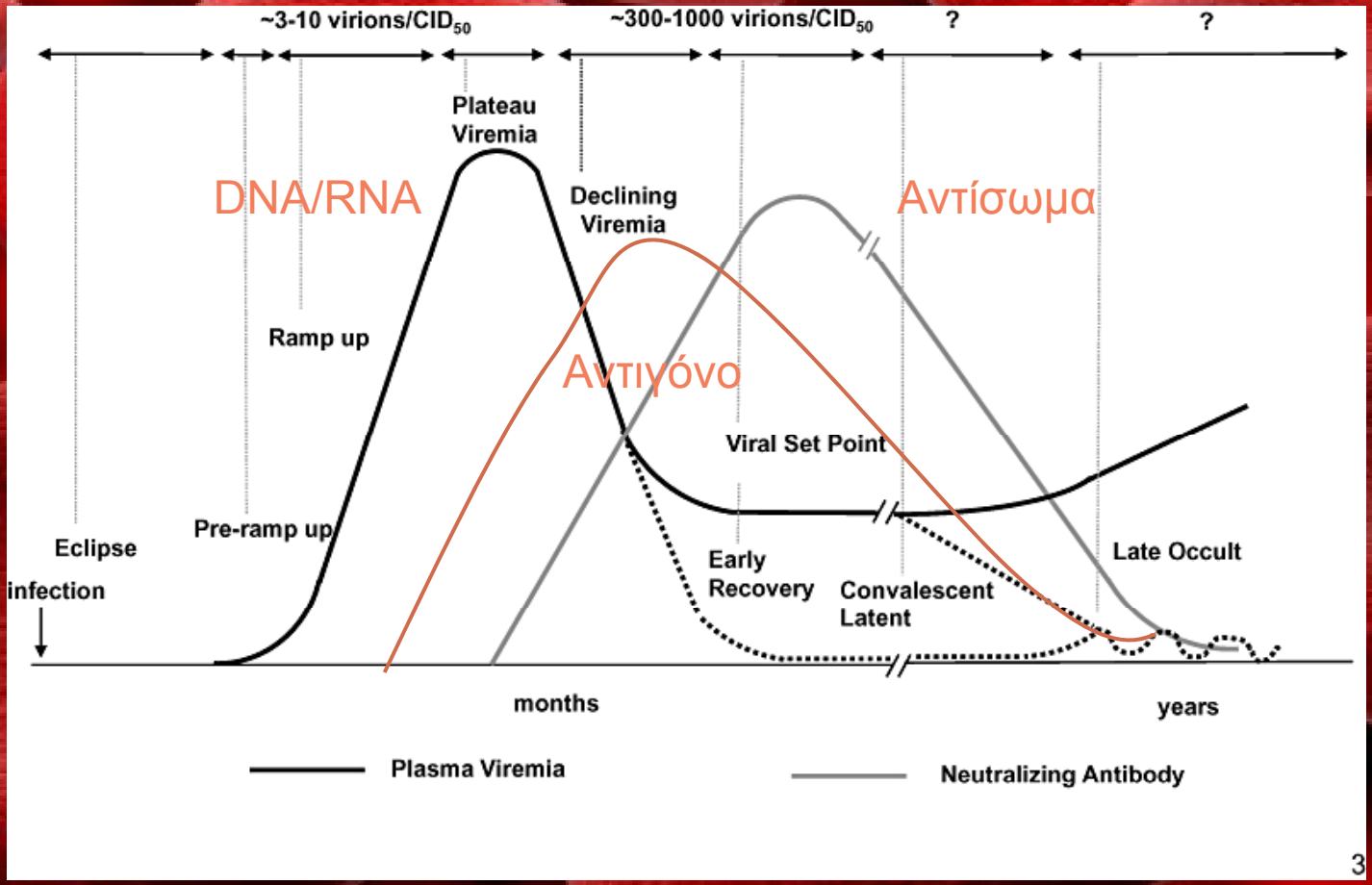
Αποκλεισμός περιοχών/χωρών

- Ελονοσία
  - Ιράν, Συρία, Αφγανιστάν, Τουρκία, Αίγυπτος
  - Δήμοι Ελλάδας
- Ιός Δυτικού Νείλου
- Ιός Ζίκα
- Νόσος Chagas (ΗΠΑ)

Τρέχουσες ανακοινώσεις ΕΚΕΑ, ΚΕΕΛΠΝΟ

Μέτρα πρόληψης για την ασφάλεια του αίματος έναντι του πλασμώδιου της ελονοσίας, ΕΚΕΑ, 16 Αυγ 2016

Έλεγχος μονάδων αίματος: βασική αρχή



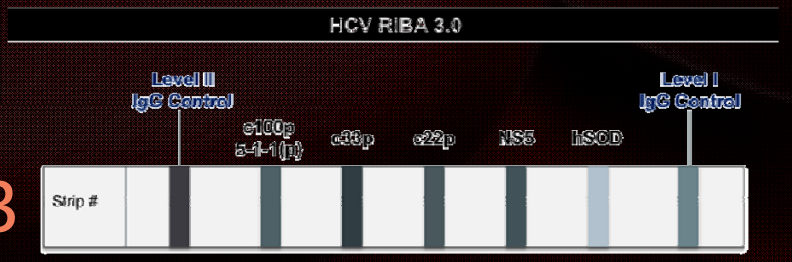
Kleinman *et al*. Transfusion 2009;49:2454-89.

Έλεγχος μονάδων αίματος

- Ορολογικός
  - Αρχικές και επιβεβαιωτικές δοκιμασίες
  - Ανοσολογικές μέθοδοι ανίχνευσης αντιγόνου ή/και αντισώματος με
    - πλάκα, πχ ELISA[1]
    - μικροσωματίδια, πχ CMIA[2], ECLIA
    - ταινία (ανοσοαποτύπωση), πχ Western blot, RIBA[3], LIA

1

2

3 

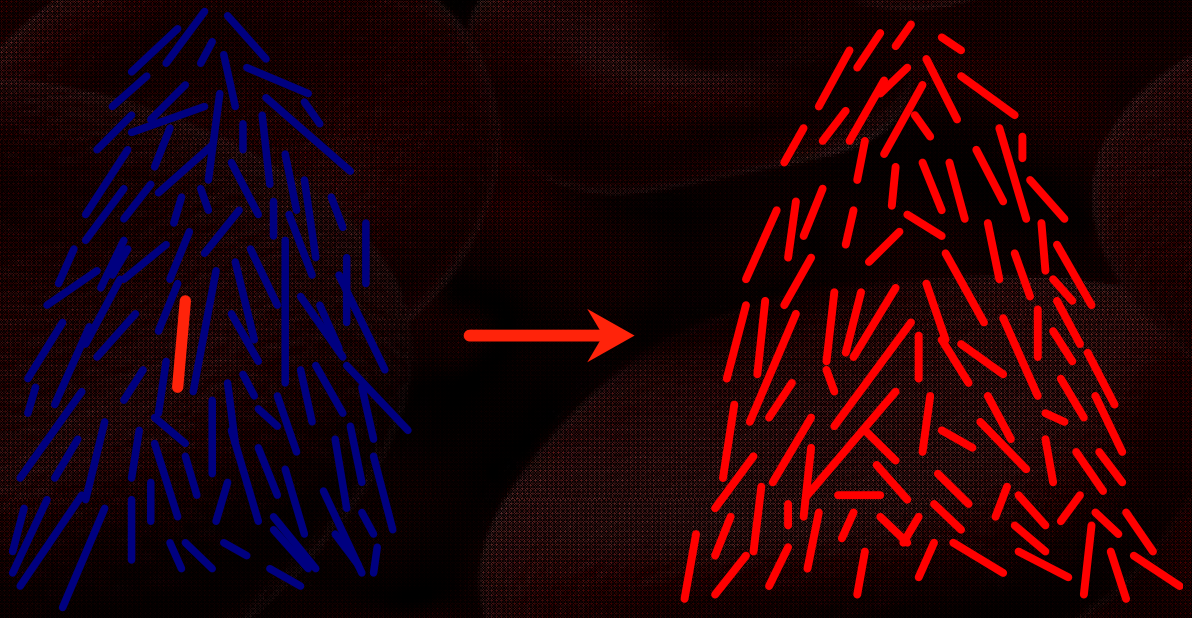
Έλεγχος μονάδων αίματος

- Μοριακός (NAT: nucleic acid testing)
  - Βασίζεται στην PCR (polymerase chain reaction)

Προσαρμοσμένο από Κ.Σταματόπουλο

Έλεγχος μονάδων αίματος

- Μοριακός (NAT: nucleic acid testing)
  - Βασίζεται στην PCR



  - Ενίσχυση συγκεκριμένης αλληλουχίας DNA

Προσαρμοσμένο από Κ.Σταματόπουλο

Έλεγχος μονάδων αίματος

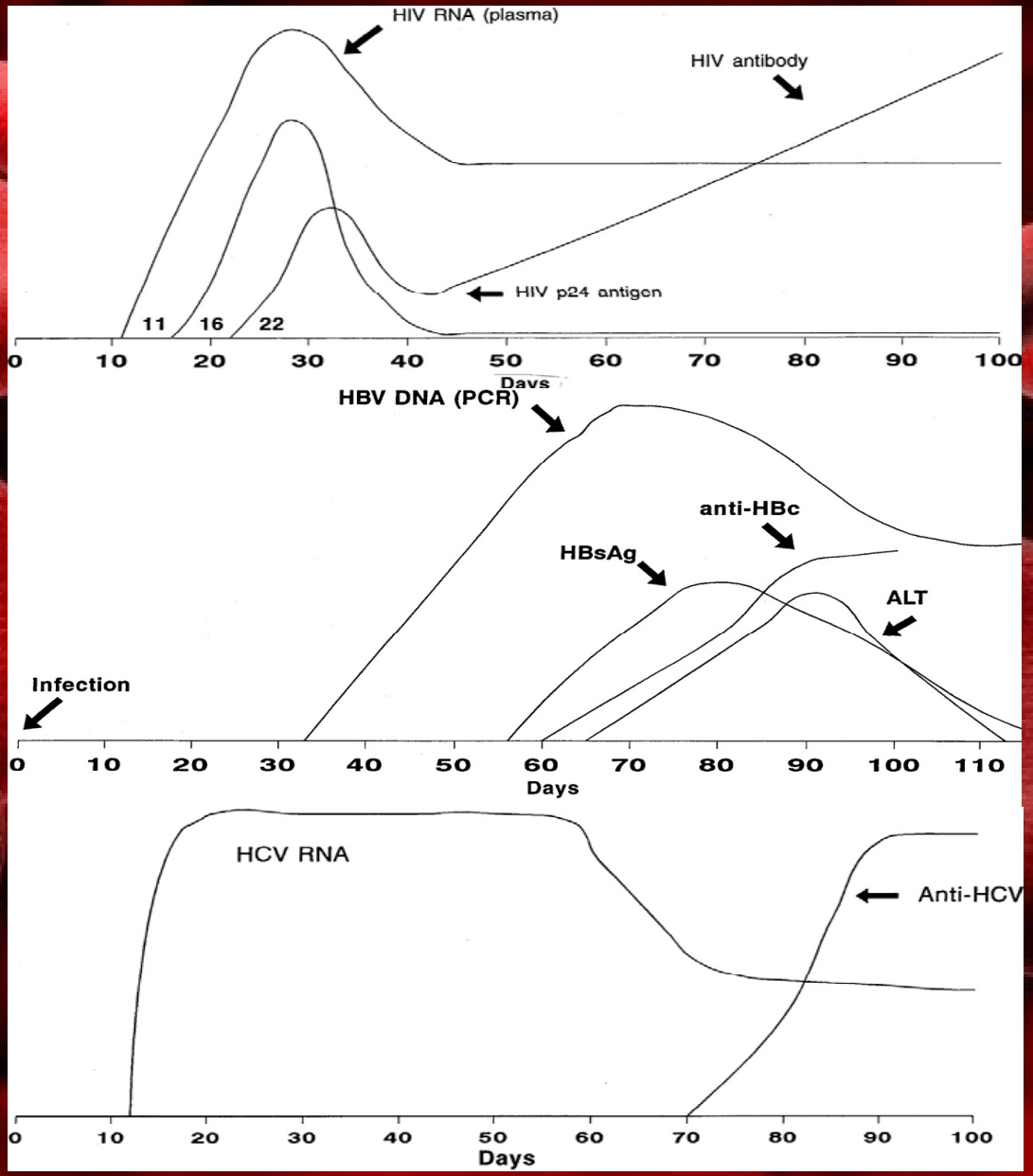
- Τεχνικές / παραλλαγές PCR
  - Multiplex PCR: ταυτόχρονη ενίσχυση πολλών στόχων
  - Real-Time PCR: ποσοτική PCR
  - Transcription Mediated Amplification
- Διαδικασίες NAT
  - MP: mini-pool (σε δεξαμενές 6 ως 16 μονάδων)
  - ID: individual donation (σε κάθε μονάδα)
    - Επιπλέον κόστος: $ 12.000.000 / QALY[1]

[1]Jackson *et al*. Transfusion 2013;43:721.

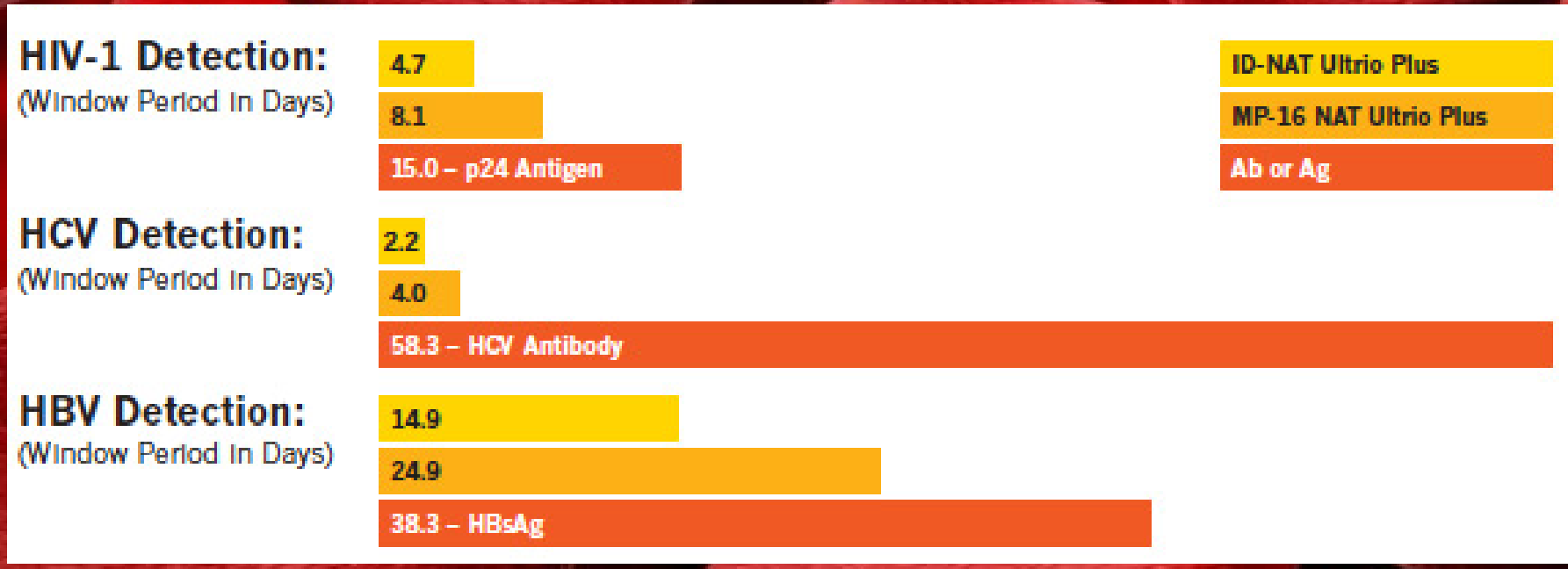
Περίοδος παραθύρου

Το χρονικό διάστημα από τη μόλυνση μέχρι την ανίχνευσή της

1. HIV: 11ημ.
2. HBV: 24-32ημ.
3. HCV: 12-22ημ.



Μαθηματικό μοντέλο σε ισοδύναμα ημερών της περιόδου παραθύρου



Weusten, J. et al. Transfusion 2002; 42:537-548.
Weusten, J. et al. Transfusion 2011; 51:203-215.

Υπολειπόμενος κίνδυνος

- Αιτίες μετάδοσης παθογόνου παρά τον έλεγχο
  - Περίοδος παραθύρου
  - Μη ανιχνεύσιμο στέλεχος
  - Ανεπαρκής ανοσολογική απάντηση δότη
  - Εργαστηριακό λάθος

Υπολειπόμενος κίνδυνος

- Τρόποι υπολογισμού
  - Επιπολασμός στους αιμοδότες
  - Μοντέλο επίπτωσης χ περίοδο παραθύρου (I/WP model)
    - Ορομετατροπή επαναληπτικών αιμοδοτών
    - Δεδομένα αιμοεπαγρύπνησης
  - Μοντέλα δυναμικής των ιών

O'Brien *et al*. Transfusion 2007;47:216.

Επιπολασμός στους αιμοδότες: Ελλάδα, 2011

Παθογόνο	Οροεπικράτηση	Θετικά μόνο με NAT
HBsAg/HBV-DNA	0,17%	1:11.251 (0,0089%)
Anti-HCV/HCV-RNA	0,04%	1:203.245 (0,0005%)
Anti-HIV/HIV-RNA	0,009%	1:609.735 (0,0002%)
Treponema pallidum	0,02%	
HTLV	0,001%	

ΣΚΑΕ, Δελτίο Επιτήρησης, 2012

Υπολογιζόμενος υπολειπόμενος κίνδυνος: Καναδάς, 2007

Παθογόνο	Κίνδυνος ανά εκατομμύριο	Συχνότητα
HBV	6,55	1:153.000
HCV	0,43	1:2.300.000
HIV	0,13	1:7.800.000
HTLV	0,23	1:4.300.000

O'Brien *et al*. Transfusion 2007;47:216.

Αδρανοποίηση παθογόνων

- Εφαρμόζεται σε
  - Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα
  - Αιμοπετάλια
  - Παράγωγα πλάσματος (ανοσοσφαιρίνες, παράγοντες πήξης, αλβουμίνη)

www.uptodate.com

Αδρανοποίηση παθογόνων

- Τεχνικές
  - Διαταραχή λιπιδίων μεμβρανών
    - Ιοί με φάκελο
  - Διαταραχή νουκλεϊκών οξέων
    - Δυνητικά όλα τα παθογόνα, εκτός prions
    - Αδρανοποίηση και λεμφοκυττάρων
    - Υπάρχοντα συστήματα
      - Amotosalen + UVA (INTERCEPT®)
      - Riboflavin + UVB (Mirasol®)
      - Methylene Blue (THERAFLEX®)

Αδρανοποίηση παθογόνων

- Περιορισμοί
  - Μείωση κατά 10logs του ιικού φορτίου
  - Διαταραχές πρωτεϊνών πλάσματος;
  - Μείωση παραγόντων πήξης
  - Τοξικότητα: δεν αποδείχθηκε

Κανόνες ορθής πρακτικής

1. Προσέλκυση αιμοδοτών
   - Αποθάρρυνση ομάδων υψηλού κινδύνου
2. Συλλογή αίματος
   - Κανόνες αντισηψίας
   - Απόρριψη πρώτης ποσότητας
3. Αποθήκευση – μεταφορά
   - Έλεγχος συνθηκών θερμοκρασίας
4. Χορήγηση μονάδας
   - Αντισηψία
   - Οπτικός έλεγχος
5. Τήρηση ιχνηλασιμότητας

Συμπεράσματα

Η αποφυγή μετάδοσης παθογόνων με το αίμα αφορά ΟΛΟΥΣ τους εμπλεκόμενους στην αλυσίδα της μετάγγισης

- Εμπιστευτική συνέντευξη ή και κάλπη
- Πιστοποιημένες διαδικασίες ελέγχου αίματος
  - Πάντα(;) θα υπάρχει υπολειπόμενος κίνδυνος
- Τήρηση κανόνων ορθής πρακτικής
- Τήρηση κανόνων ασφαλούς μετάγγισης

«Η ασφαλέστερη μετάγγιση είναι αυτή που δεν έγινε!»

Спасибо
Gracias
شكرا
Obrigado
Спасибо
Dank U
Grazie
Ευχαριστώ
Danke
Merci
Obrigado
Diolch
Thank You
Ngiyabonga
Dank U
Thank
You
Merci
Tack
Dzięki
Ευχαριστώ
Dzięki
Danke
תודה
Grazie
Diolch
Dank U
Grazie
Tack
Ευχαριστώ
Merci
Terima Kasih
Diolch
Gracias
תודה