

Strategie ograniczania ryzyka przeniesienia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu E drogą przetoczenia składników krwi

Dane prezentowane podczas seminarium „Postępy w badaniach przeglądowych dawców krwi” (Warszawa, 5–6 października 2015 r.)

Strategies for limiting the risk of transfusion-transmitted hepatitis E virus infection. Data presented at the seminar “Advances in blood donor screening” (Warsaw, 5–6 October 2015)

Piotr Radziwon

Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku
 Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

J. Transf. Med. 2016; 9: 21–23

W skali globalnej wirus zapalenia wątroby typu E (HEV, *hepatitis E virus*) jest odpowiedzialny za ponad 3 miliony zakażeń rocznie, a około 70 000 przypadków kończy się śmiercią [1]. Większość zakażeń obserwuje się w krajach słabo rozwiniętych, w których złe warunki sanitarne sprzyjają rozprzestrzenianiu się genotypów 1 i 2 tego wirusa drogą fekalno-oralną. Ostatnio problem zakażeń HEV nasila się także w krajach rozwiniętych, gdzie przyczyną zakażenia (głównie genotypem 3 HEV) jest najczęściej droga odzwierzęca (kontakt ze zwierzętami, takimi jak dziki, świnie, sarny lub przez spożywanie mięsa tych zwierząt niepoddane obróbce termicznej). Pojawia się również coraz więcej doniesień o zakażeniach HEV drogą przetoczenia składników krwi oraz przeszczepienia tkanek i narządów [2–6]. HEV jest najczęściej przyczyną ostrego, samo ograniczającego się zapalenia wątroby; przewlekła postać zakażenia może wystąpić u chorych z osłabionym układem immunologicznym [7, 8]. Do grupy najwyższego ryzyka zakażenia HEV należą: kobiety w ciąży (śmiertelność 10–30%), osoby dojrzałe (powyżej 60. rż.), chorzy przyjmujący leki immunosupresyjne oraz chorzy

z aktywną chorobą wątroby [9]. W naszym obszarze geograficznym zakażenie najczęściej wywołane jest genotypem 3 tego wirusa. W Europie odsetek krwiodawców serododatnich waha się w granicach 2,6–20,6%, w zależności od kraju, a liczba donacji zawierających HEV od 0,4 do 8‰ [10, 11]. W około 10% pul osocza przeznaczonych do frakcjonowania stwierdza się obecność HEV-RNA [12].

W ramach działalności służby krwi stosuje się wiele procedur mających na celu zmniejszenie ryzyka przeniesienia patogenów drogą przetoczenia składników krwi. Dotyczą one każdego z etapów działania służby krwi, od dawcy począwszy, a skończywszy na biorcy, a należą do nich:

1. Edukacja dawców.
2. Działania zapobiegające rozprzestrzenianiu się wirusów w placówce służby krwi.
3. Kwalifikacja dawców:
 - a. Status kandydata na dawcę.
 - b. Czasowa dyskwalifikacja po pobycie na obszarze endemicznym lub po kontakcie z osobami zakażonymi.
 - c. Badanie lekarskie (objawy zakażenia).
 - d. Szczepienia dawców.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Piotr Radziwon, Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 23, 15–950 Białystok, tel.: 85 744 70 02, faks: 85 744 71 33, e-mail: pradziwon@rckik.bialystok.pl

4. Aseptyka przygotowania dawcy do donacji.
5. Donacja:
 - a. Próbkę przeddonacyjną.
 - b. Aseptyka czynności personelu.
6. Badania przesiewowe dawcy.
7. Preparatyka:
 - a. Systemy zamknięte do pobierania i preparatyki krwi i jej składników.
 - b. Karencja.
 - c. Redukcja biologicznych czynników chorobotwórczych.
8. Odpowiednie warunki przechowywania.
9. Procedury *look-back* i *trace-back*.

Wymienione działania w większości są niespecyficzne dla rodzaju patogenu, natomiast działania ukierunkowane na określone patogeny nie uwzględniają HEV. Istnieje jednak możliwość skutecznego obniżenia ryzyka przeniesienia zakażenia HEV drogą przetoczenia składników krwi przez rozszerzenie standardowo stosowanych procedur w następujących obszarach:

1. Edukacja dawców — zwrócenie większej uwagi na czynniki ryzyka zakażenia, szczególnie związane z podróżami do rejonów endemicznych oraz spożywaniem pokarmów nieprzetworzonych termicznie. Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia w rejonach endemicznych i epidemicznych należy:
 - długo gotować/smażyć potrawy i spożywać je na ciepło,
 - unikać spożywania surowego mięsa i owoców morza,
 - obierać owoce i warzywa, sałatę myć czystą wodą,
 - dokładnie myć ręce wodą z mydłem po każdorazowym korzystaniu z toalety, przewijaniu dziecka oraz zawsze przed przystąpieniem do przygotowania posiłku,
 - pić tylko bezpieczną wodę.Uwaga dla myśliwych: przy patroszeniu upolowanych dzików lub innej zwierzyny leśnej wskazane jest używanie myśliwskich rękawiczek.
2. Kwalifikacja dawców — czasowa dyskwalifikacja dawców po pobycie na obszarze endemicznym, epidemicznym lub po kontakcie z osobami zakażonymi, ewentualnie po spożyciu surowej dziczyzny, wieprzowiny lub owoców morza. Okres inkubacji dla HEV wynosi 3–8 tygodni, należałoby zatem przyjąć prawie dwumiesięczny okres dyskwalifikacji. Działanie takie nie zawsze będzie w pełni skuteczne, ze względu na często bezobjawowy przebieg zakażenia.
3. Szczepienia dawców na terenach endemicznych i epidemicznych. Obecnie w Chinach do

użytku dopuszczono pierwszą rekombinowaną szczepionkę przeciwko HEV, która wykazuje się stuprocentową skutecznością przez 12 miesięcy od podania, a jej skuteczność po 4,5 roku oceniana jest na 86,8% [13]. Nie określono dotychczas jej skuteczności wobec poszczególnych genotypów wirusa ani nie oszacowano bezpieczeństwa i skuteczności jej stosowania u osób z przewlekłą chorobą wątroby.

4. Laboratoryjne badania przesiewowe — aktywność aminotransferazy alaninowej, przeciwciała anti-HEV, HEV-RNA. Oznaczanie aktywności ALT jest za mało specyficzne. Podwyższone wartości ALT stwierdzono zaledwie u około 25% donacji HEV dodatnich. Przeciwciała anti-HEV klasy IgM są wskaźnikiem świeżego zakażenia. Wykrywane są już po kilku dniach od zakażenia i utrzymują się przez około 3–6 miesięcy. Wskaźnikiem przebytego zakażenia są przeciwciała anti-HEV klasy IgG, które pojawiają się od kilku dni do kilku tygodni po wystąpieniu przeciwciał klasy IgM i znacznie dłużej utrzymują się we krwi. Miano przeciwciał klasy IgG stopniowo spada i z czasem przeciwciała te mogą być niewykrywalne. Na wynikach badań serologicznych nie można jednak w pełni polegać, gdyż część osób zakażonych, szczególnie tych z osłabionym układem immunologicznym, w ogóle nie wytwarza przeciwciał lub wytwarza ich zbyt mało. Co więcej, dostępne obecnie testy znacznie różnią się swoistością i czułością, co jest jedną z przyczyn znacznych różnic seroprewalencji, które stwierdza się w badaniach populacyjnych. Materiał genetyczny HEV wykrywany jest metodą RT-PCR (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*) lub metodą izotermalnej amplifikacji. Testy wykrywające HEV-RNA w istotny sposób różnią się czułością i możliwościami wykrycia różnych genotypów wirusa [14]. Badania porównawcze wskazują, że wykrywany HEV-RNA znacznie lepiej koreluje z ostrym zakażeniem tym wirusem niż przeciwciała anti-HEV. Do czasu opracowania dobrego testu wykrywającego antygen HEV badanie HEV-RNA wydaje się najlepszym obecnie testem przesiewowym, którego czułość i swoistość przewyższa badania wykrywające przeciwciała [14].
5. Redukcja biologicznych czynników chorobotwórczych — procedury z zastosowaniem witaminy B12 lub amotosalenu, czy błękitu metylenowego obniżają liczbę kopii HEV o 2–3 log w osoczu i koncentratkach płytek krwi, jednak nie można ich stosować do koncentratów krwinek czerwonych. Nanofiltracja całkowicie usuwa

HEV, ale ma ona zastosowanie wyłącznie w przypadku osocza.

Metoda rozpuszczalnik–detergent (S/D, *solvent-detergent*) nie jest w ogóle skuteczna wobec tego wirusa ze względu na brak otoczki.

Spośród wymienionych wyżej metod postępowania przyczyniających się do obniżenia ryzyka przeniesienia zakażenia HEV metodami najprostszymi do wprowadzenia i najbardziej skutecznymi wydają się:

- czasowa dyskwalifikacja dawców, którzy przebywali w rejonach endemicznych lub epidemicznych, czyli mieli kontakt ze zwierzęcym rezerwuarem wirusa, oraz
- laboratoryjne badania przesiewowe.

Aktualnym wyzwaniem jest podjęcie decyzji, czy należy już wprowadzić działania dodatkowe, swoiście skierowane na obniżenie ryzyka zakażenia HEV drogą przetoczenia składników krwi [15]. Jeśli tak, to które i czy mają to być działania obejmujące wszystkie donacje, czy tylko te przeznaczone dla chorych z grupy wysokiego ryzyka. Przesiewowe badania wszystkich dawców poza terenami endemicznymi wydają się obecnie mało uzasadnione ze względu na wątpliwą i trudną do wyliczenia efektywność kosztową. Wskazane byłoby natomiast badanie dawców składników dla wybranych grup biorców i/lub badanie tych dawców, którzy powracają z rejonów endemicznych/epidemicznych oraz po kontakcie z chorymi na wirusowe zapalenie wątroby typu E.

Konflikt interesów

Praca powstała na podstawie wykładu wygłoszonego podczas seminarium „Postępy w badaniach przeglądowych dawców krwi” (Warszawa, 5–6 października 2015 r.), organizowanego przez Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o. pod nadzorem merytorycznym Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

Piśmiennictwo

1. Rein D.B., Stevens G.A., Theaker J., Wittenborn J.S., Wiersma S.T. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012; 55: 988–997.
2. Kamar N., Selves J., Mansuy J.M. i wsp. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 811–817.
3. Coilly A., Haim-Boukobza S., Roche B. i wsp. Posttransplantation hepatitis E: transfusion-transmitted hepatitis rising from the ashes. *Transplantation* 2013; 96: 4–6.
4. Khuroo M.S., Kamili S., Yattoo G.N. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 19: 778–784.
5. Boxall E., Herborn A., Kochethu G. i wsp. Transfusion-transmitted hepatitis E in a „nonhyperendemic” country. *Transfus. Med.* 2006; 16: 79–83.
6. Colson P., Coze C., Gallian P., Henry M., De Micco P., Tamalet C. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13: 648–649.
7. Pérez-Gracia M.T., García M., Suay B., Mateos-Lindemann M.L. Current Knowledge on Hepatitis E. *Journal of Clinical and Translational Hepatology.* 2015; 3: 117–126.
8. Kamar N., Dalton H.R., Abravanel F., Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2014; 27: 116–138.
9. Murali A.R., Kotwal V., Chawla S. Chronic hepatitis E: A brief review. *World J. Hepatol.* 2015; 7: 2194–2201.
10. Hewitt E.P., Ijaz S., Brailsford S.R. i wsp. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in south-east England. *Lancet* 2014; 384(9956): 1766–1773.
11. Baylis S.A., Gartner T., Nick S., Ovemyr J., Blümel J. Occurrence of hepatitis E virus RNA in plasma donations from Sweden, Germany and the United States. *Vox. Sang.* 2012; 103: 89–90.
12. Baylis S.A., Koc O., Nick S., Blümel J. Widespread distribution of hepatitis E virus in plasma fractionation pools. *Vox. Sang.* 2012; 102: 182–183.
13. Zhu F.C., Zhang J., Zhang X.F. i wsp. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 895–902.
14. Vollmer T., Knabbe C., Dreier J. Comparison of Real-Time PCR and Antigen Assays for Detection of Hepatitis E Virus in Blood Donors. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52: 2150–2156.
15. Pawlotsky J.M. Hepatitis E screening for blood donations: an urgent need? *Lancet* 2014; 384: 1729–1730.