



# A transzfúzió nem kívánt hatásai: a transzfúzióval átvihető fertőzések

Transzfuziológiai szintentartó tanfolyam

Dr. Barabás Éva

2018.04.21.



**Az allogén vér potenciálisan fertőző**

**Transzfúzióval átvihető fertőzés (TTI)**

**A kockázat csökkentésére többlépcsős  
stratégiai rendszer áll rendelkezésünkre**



# A TTI fertőzés átviteli kockázata akkor a legnagyobb, ha

- **a donor kórokozó hordozó**
  - szerokonverzió előtt
  - tünetmentes állapotban
  - új kórokozó
  - új variáns



# A TTI fertőzés „sikerét” befolyásolja, ha

- **a recipiens fogékonysága a fertőzésre**
  - pillanatnyi immunstátusz
  - neutralizáló antitestek
  - milyen vérkészítményt kap
  - minimális fertőző dózis (HBV <20 IU/ml, PB19 >10<sup>6</sup> IU/ml)



# Globális kockázati helyzet

- 3,5 milliárd ember él endémiás területen
- 2 milliárd ember potenciálisan fertőzött az 5 hepatitis vírussal (HAV, HCV, HBV, HEV, HGV)
- 112 millió véradás (2016)
- 66 fertőző ágens



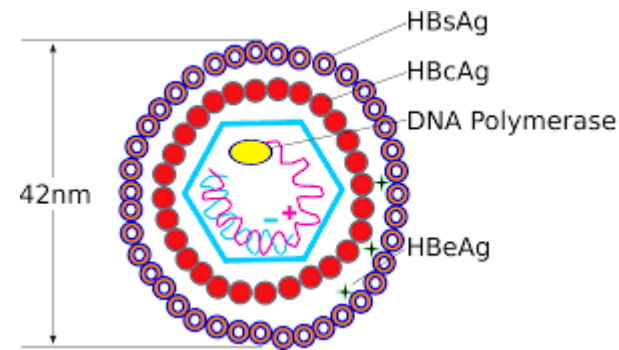
# I. A legfontosabb TTI ágensek

1. Vírusok
2. Baktériumok
3. Protozoák
4. Prionok



# Virális TTI fertőzések-klasszikus vírusok:

- **Hepatitis-B-vírus**
- Globális prevalencia=240 millió
- Incidencia=4 millió/év
- Hazai prevalencia <1%
- Kötelező védőoltás 1999. 14 év, 2009. 13 év
- Terápia: pegylált interferon, nukleozid-analógok
- TTI poszttranszfúziós hepatitis B
- OVSZ szűrés: HBsAg 1982, anti-HBc 2000
- HBV NAT szűrés bevezetés alatt



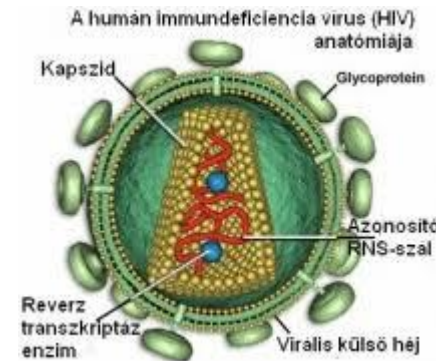
# Okkult hepatitis B fertőzés magyar véradóban

Okkult hepatitis B fertőzésről (OBI) beszélünk, ha - a fertőzés ablak periódusán kívül – a Hepatitis B (HBV) DNS jelen van a keringésben, azonban HBV felületi antigén (HBsAg) nem mutatható ki.

| 42 éves férfi,<br>első véradó<br><br>vérvételek:                    | Szűrővizsgálati<br>eredmények<br>(S/CO)<br>2016.08.09.                                | Konfirmálás 1.<br>fázis | Konfirmálás<br>2. fázis<br><br>2016.11.09.                                 |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anti-HCV</b><br><b>Anti-HBc</b><br>HBsAg<br>HIV ab/ag<br>Anti-Tp | <b>1,8 reaktív</b><br><b>9,6 reaktív</b><br>Nem reaktív<br>Nem reaktív<br>Nem reaktív |                         |                                                                            |
| Anti-HCV LIA                                                        |                                                                                       | Negatív                 | Negatív                                                                    |
| MPX HCV NAT<br><b>MPX HBV NAT</b><br>MPX HIV NAT                    |                                                                                       |                         | Nem reaktív<br><b>Reaktív</b><br>Nem reaktív                               |
| Konfirmálási<br>eredmény                                            |                                                                                       | Bizonytalan             | Anti-HCV negatív<br><b>HBV NAT pozitív</b><br><br><b>65 mIU/ml reaktív</b> |
| <b>Anti-HBs</b>                                                     |                                                                                       |                         |                                                                            |

# Virális TTI fertőzések-klasszikus vírusok:

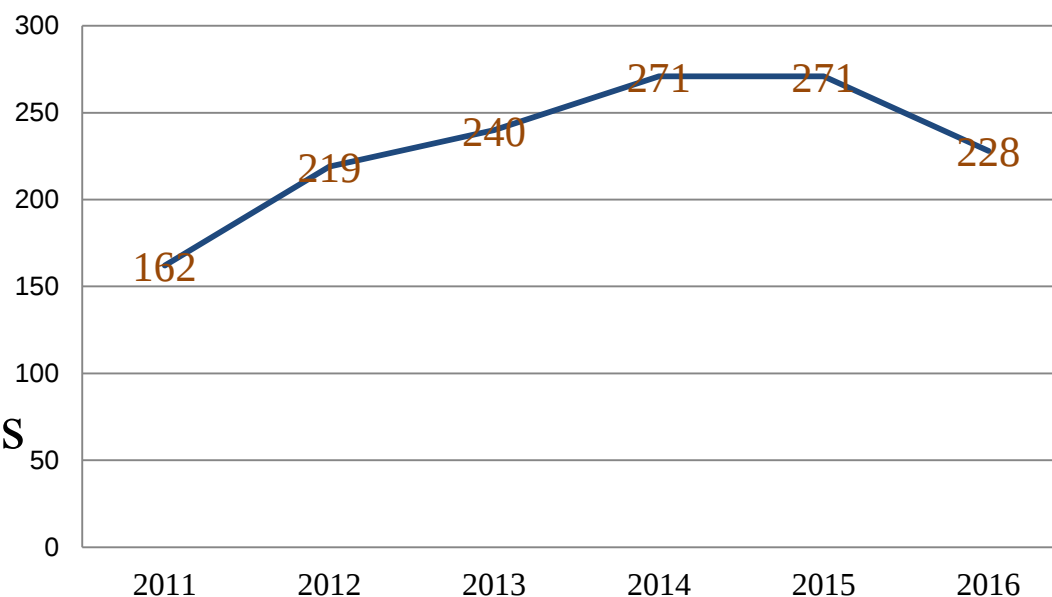
- **Humán Immundeficiencia vírus-1 & (HIV-2)**
- Globális prevalencia=35 millió
- Incidencia=2,3 millió/év
- Hazai P=3344 fő; I=228 (2016)
- Nagy hatékonyságú antiretrovirális kezelés (HAART)
- TTI poszttranszfúziós HIV fertőzés
- OVSZ szűrés: anti-HIV 1986. Nincs dokumentált átvitel!
- HIV NAT szűrés bevezetés alatt



# Epidemiológiai forró pont: humán immundeficiencia vírus

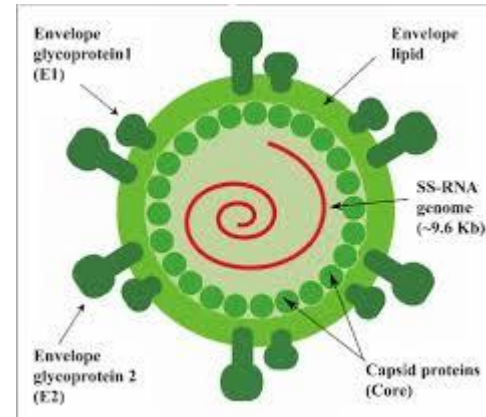
- Alacsony/közepes fertőzöttség
- ~60% MSM
- ~10% Hetex
- <1% IVDU
- ~30% ismeretlen
- diagnosztizálás tünetes állapotban

*Bejelentett eset (fő)*



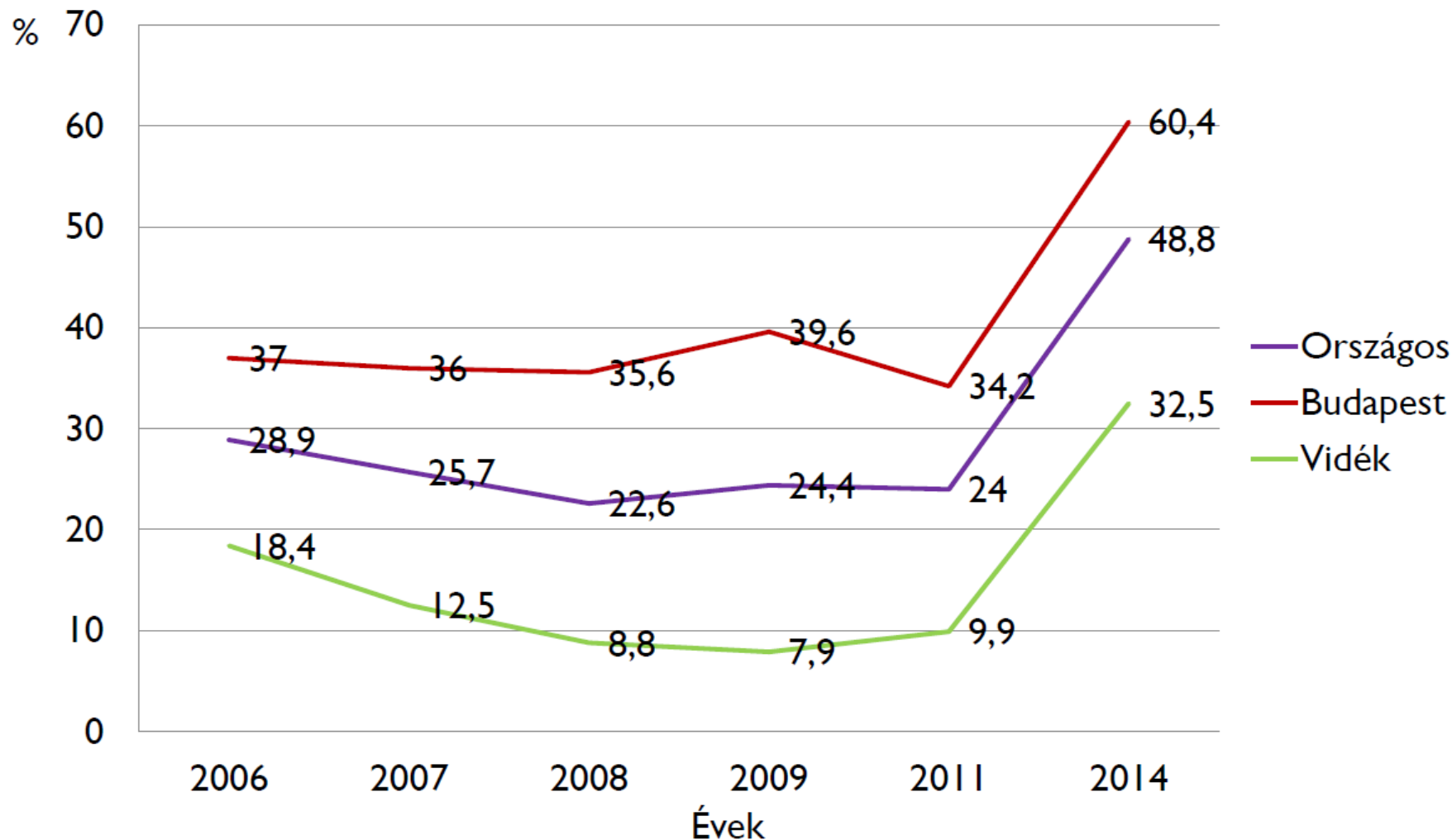
# Virális TTI fertőzések-klasszikus vírusok:

- **Hepatitis-C-vírus**
- Globális prevalencia= 150 millió
- Incidencia=3-4 millió
- Hazai P<1%
- IFN mentes kombinációs terápia proteáz gátlóval rendkívüli hatásos (>90%)
- TTI poszttranszfúziós hepatitis C
- OVSZ szűrés: 1992 anti-HCV
- HCV NAT szűrés bevezetés alatt



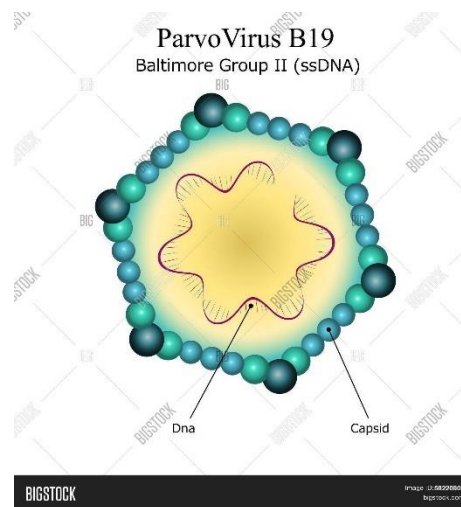
# Epidemiológiai forró pont: hepatitis-C-vírus

**Az intravénás kábítószer-használók HCV prevalenciája a prevalencia vizsgálatok alapján 2006-2014**



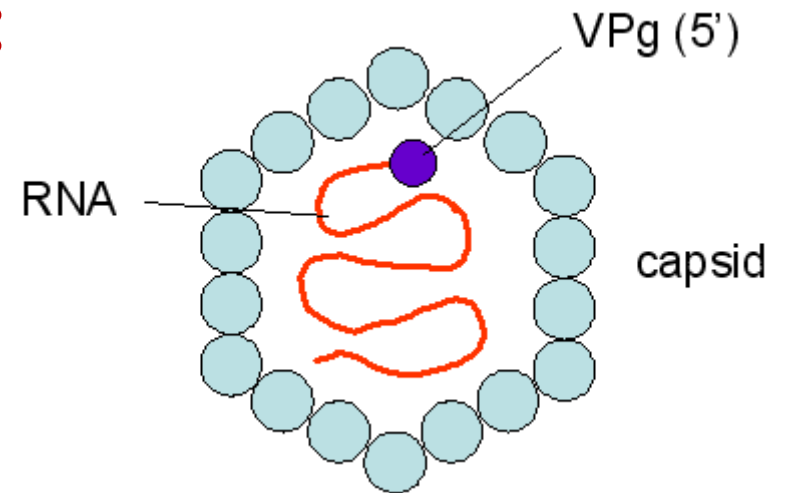
# Egyéb virális TTI fertőzések:

- **Parvovírus-B19 (1974)**
- Erythema infectiosum (5. betegség)
- Vírus titer extrém magas lehet
- A populációban magas a neutralizáló ab cirkuláció
- Klinikai relevancia  $10^6$  IU/ml felett
- Immunszupprimált betegeknek súlyos tünetek, hemolitikus anaemiában hemolitikus krízis
- OVSZ szűrővizsgálat: NAT bevezetés alatt



# Egyéb virális TTI fertőzések:

- Hepatitis-A-vírus
- Védőoltás
- Transzfúziós átvitel ritka, de jól dokumentált esetek
- TTI poszttranszfúziós HAV
- OVSZ szűrővizsgálat: NAT bevezetés alatt



# A magyarországi hepatitis -A járvány és transzfúziológiai következményei (2012-2014)

- MSM populáció jelentősen érintett, HAV filogenetikai analízis<sup>1</sup>
- Rendszeres aferezis donor utólag bejelentett HAV fertőzése és bizonyított átvitel trombocita készítménnyel
- Recipiens 2 fő, járványos eset 2 fő
- HAV filogenetikai analízis<sup>2</sup>: az esetek összefüggtek, a szekvencia az MSM vírustörzsszel való azonosságot támasztotta alá

- <sup>1</sup>A Hettmann et al.:Molecular investigation of a hepatitis A outbreak among MSM population in Hungary. 30. IUSTI Kongresszus, Bp
- <sup>2</sup>A Hettmann, G Juhász, Á Dencs, B. Tresó, E Rusvai, É Barabás, M Takács.: Phylogenetic analysis of a transfusion-transmitted hepatitis A outbreak. Virus Genes 2016 Sep 23.

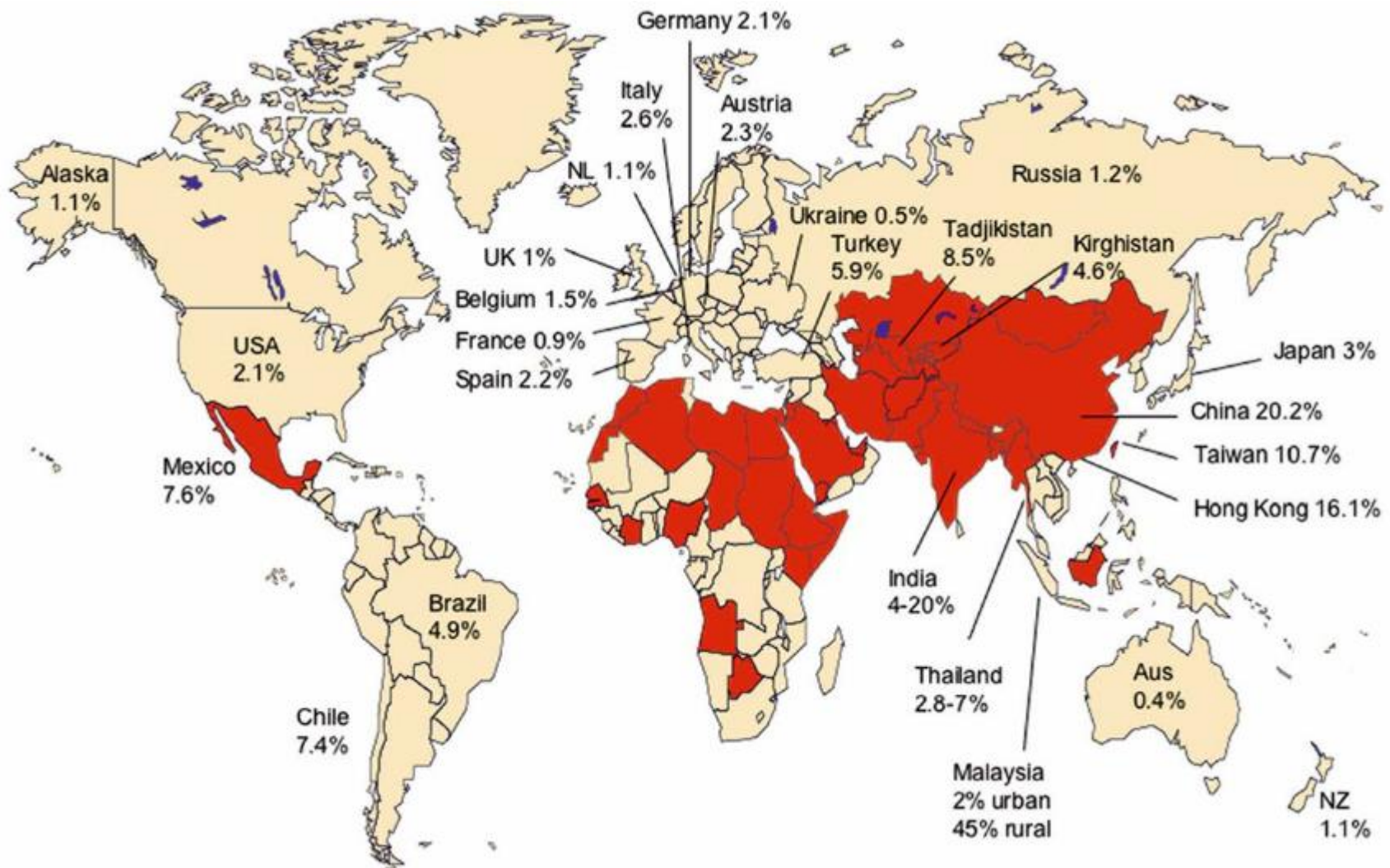


# Egyéb virális TTI fertőzések:

- **Hepatitis-E-vírus**
- Víz, nem kellően átsült sertéstermék, transzfúzió
- Eu: nagy gyakoriság a donációkban (1:800-5000), de kevés megerősített recipiens eset
- Poszttranszfúziós cirrózis immunszupprimált, hematológiai betegekben
- 2017 Hollandia véradók szűrése
- Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? Domanović D, et al. Euro Surveill. 2017;22(16):pii=30514. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.16.30514>

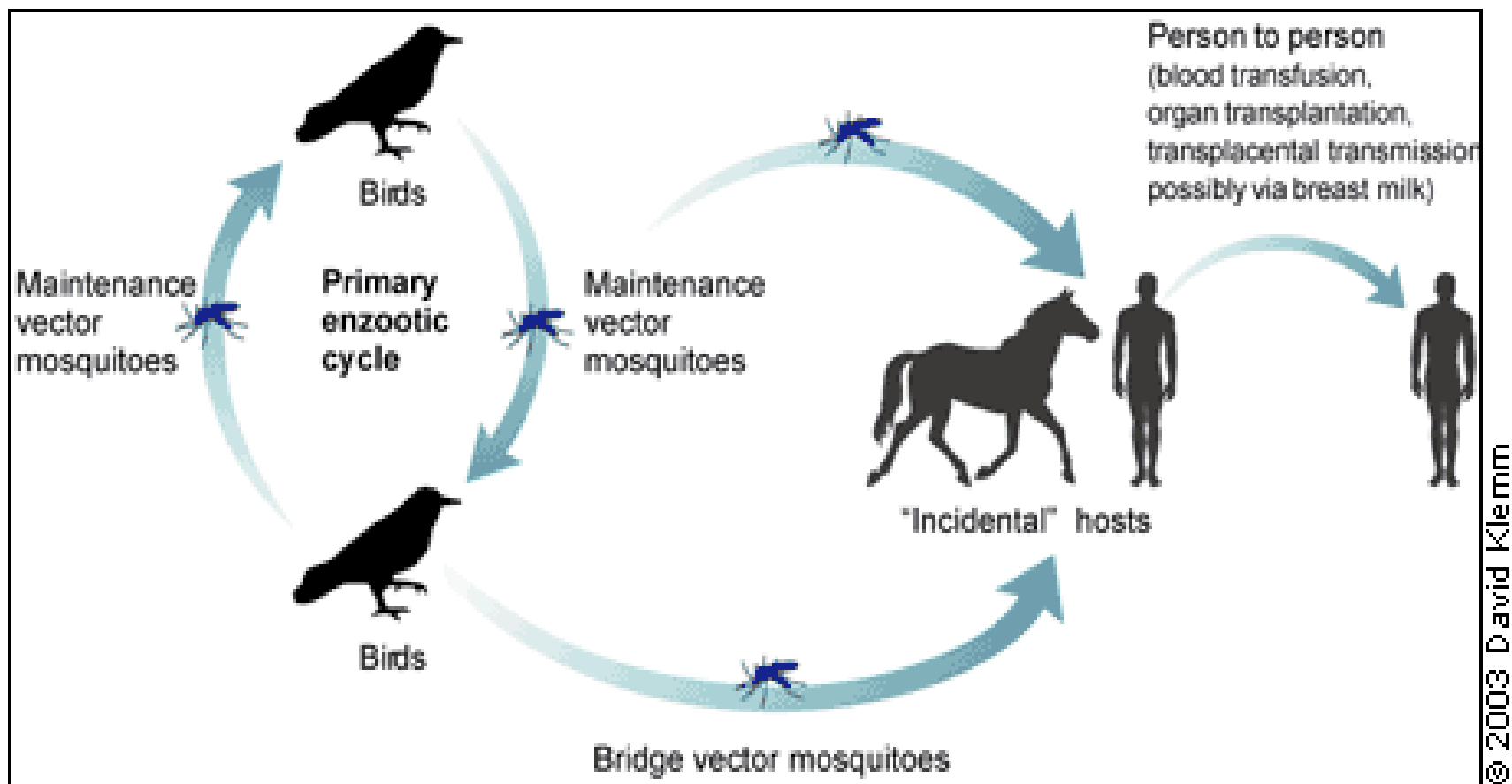


# A hepatitis-E-vírus szeroprevalenciája



# Újonnan feltűnt virális TTI fertőzések:

- Vektorokkal (szúnyog, kullancs) terjedő vírusok: WNV, ZIKV, DENV, CHIKV



# Az ízeltlábú vektorok és a transzfúzió:

Több vektor faj (szúnyog, kullancs) világszerte elterjedt



Éghajlat változás (melegedés) növeli az elterjedési területet



Humán fertőzések száma (incidencia) folyamatosan növekszik



Transzfúziós kockázat nő

Migrációs kockázat!



# A nyugat-nílusi láz vírus (WNV):

- Magyarországon 2003 óta van jelen. **I=44** (2016)
- Vektor: dalos szúnyog, foltos szúnyog (+ több faj)
- Gerinces gazda: madarak (költöző m., varjúfélék)
- Inkubációs idő 2-14 nap
- Tünetmentes: 80%
- Vakcina: nincs
- Transzfúziós esetszám USA: több 10 (100?)
- Szűrőteszt: WNV NAT, több országban szezonálisan



# A nyugat-nílusi láz vírus szeroprevalenciája a magyar véradókban )

- 2016 09/10. 2112 véradó mintája a WNV érintett területekről (OEK bejelentett esetek)
- WNV PCR vizsgálat: minden minta negatív
- WNV IF vizsgálat + vírus neutralizáció: 46 donor IgG pozitív (2,2%), 3 donor IgM pozitív (0,14%). Utóbbiak Fejér és Bács-Kiskun megyéből
- Magyarországon transzfúziós esetet még nem dokumentáltunk
- A donorok 30 napos kizárása
- Érintett területek kizárása
- WEST NILE VIRUS DONOR SURVEILLANCE IN HUNGARY - A PILOT STUDY: É Barabás\* 1 , T Szöllősi<sup>2</sup>, M Takács<sup>2</sup>, A Nagy<sup>2</sup> 1Confirmatory Laboratory, Hungarian National Blood Transfusion Service (HNBTS), 2Division of Virology, National Public Health Institute (NPHI), Budapest, Hungary

ISBT 2018



|                   | ZIKA                                                | DENGUE             | CHIKUNGUNYA                |
|-------------------|-----------------------------------------------------|--------------------|----------------------------|
| Incidencia/év     | 0,5-1,5 millió                                      | 390 millió         | 1,5 millió                 |
| Hazai eset        | 1 behurcolt (2016)                                  | 6 behurcolt (2014) | 2 behurcolt (2015)         |
| Vektor            | <b>Egyiptomi csípőszúnyog, ázsiai tigrisszúnyog</b> |                    |                            |
| Gazda             | Ember (főemlősök)                                   |                    |                            |
| Inkubációs idő    | 2-7 nap                                             | 2-14 nap           | 1-12 nap                   |
| Tünetmentes fert. | 80%                                                 | 75%                | 15%                        |
| Vakcina           | Nincs                                               | Fázis III          | Nincs                      |
| Trafó eset        | <b>BIZONYÍTOTT</b>                                  | <b>BIZONYÍTOTT</b> | <b>NEM<br/>BIZONYÍTOTT</b> |
| Teszt             | NAT                                                 | NAT/antitest       | NAT/antitest               |



# I. A legfontosabb TTI ágensek

1. Vírusok
2. Baktériumok
3. Protozoák
4. Prionok



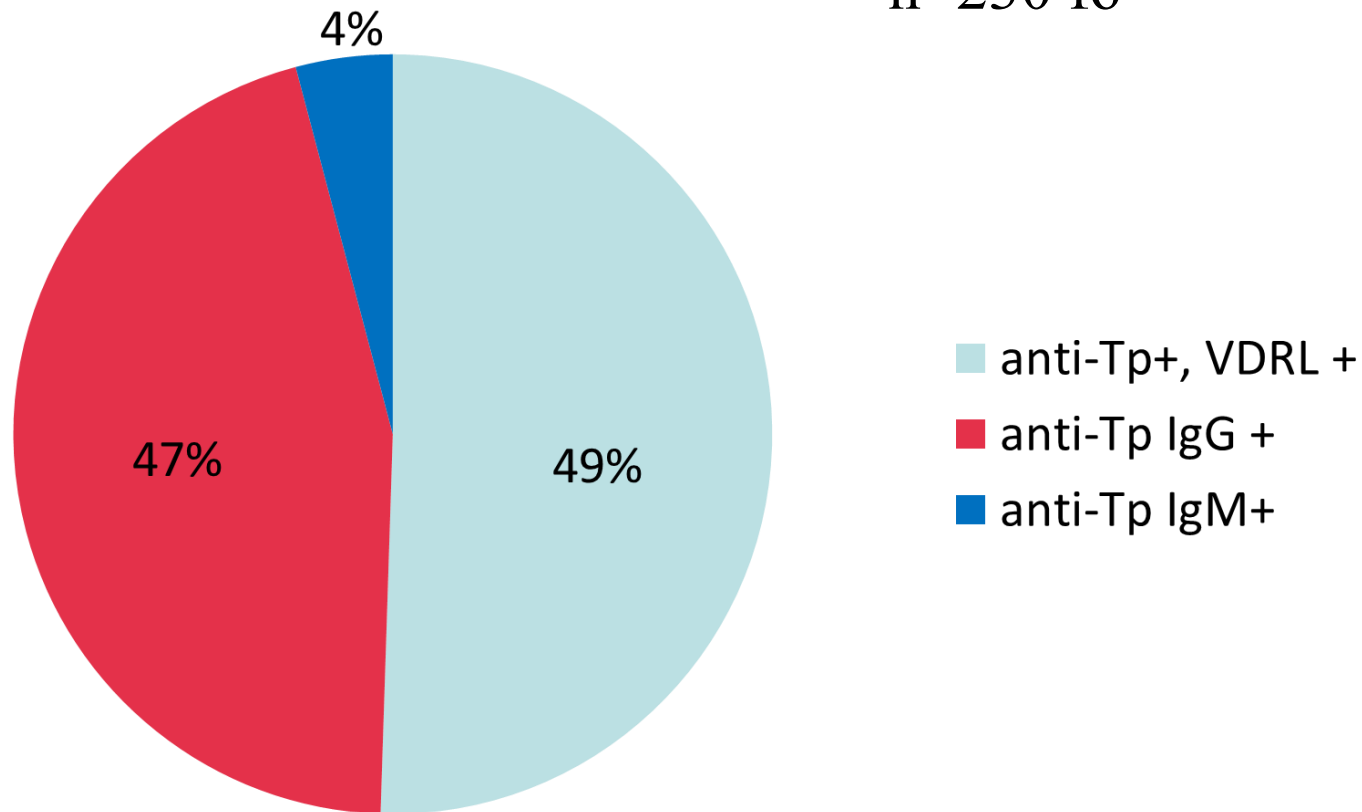
# TTI-baktériumok

| Vérkészítmény                                    | Baktérium                         | A fertőzött készítmény %-a |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Vörösvérsejt<br>koncentrátum<br><br>2-4 E/4000 E | <u>Yersinia enterocolitica</u>    | <u>51.0%</u>               |
|                                                  | Pseudomonas fluorescens           | 26.5%                      |
|                                                  | Pseudomonas putida                | 4.1%                       |
|                                                  | <i>Treponema pallidum</i>         | 4.1%                       |
| Trombocita<br>koncentrátum<br><br>1 E/5000 E     | <b>Staphylococcus epidermidis</b> | <b>25 %</b>                |
|                                                  | Salmonella choleraesuis           | 13.5 %                     |
|                                                  | <b>Serratia marcescens</b>        | <b>9.6 %</b>               |
|                                                  | Staphylococcus aureus             | 9.6 %                      |
|                                                  | Bacillus cereus                   | 3.8 %                      |
|                                                  | Streptococcus viridans            | 5.8 %                      |



# A szifilisz markerek gyakorisága anti-Tp konfirmáltan pozitív véradókban 2013-2016

n=230 fő

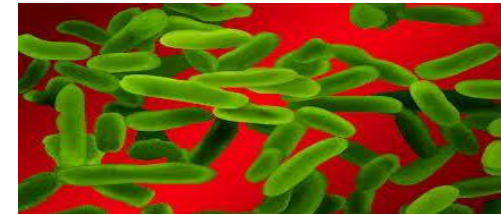


# Az utólagosan vizsgált trombocita készítmények OVSZ Bact/ALERT

## Az identifikált baktériumok



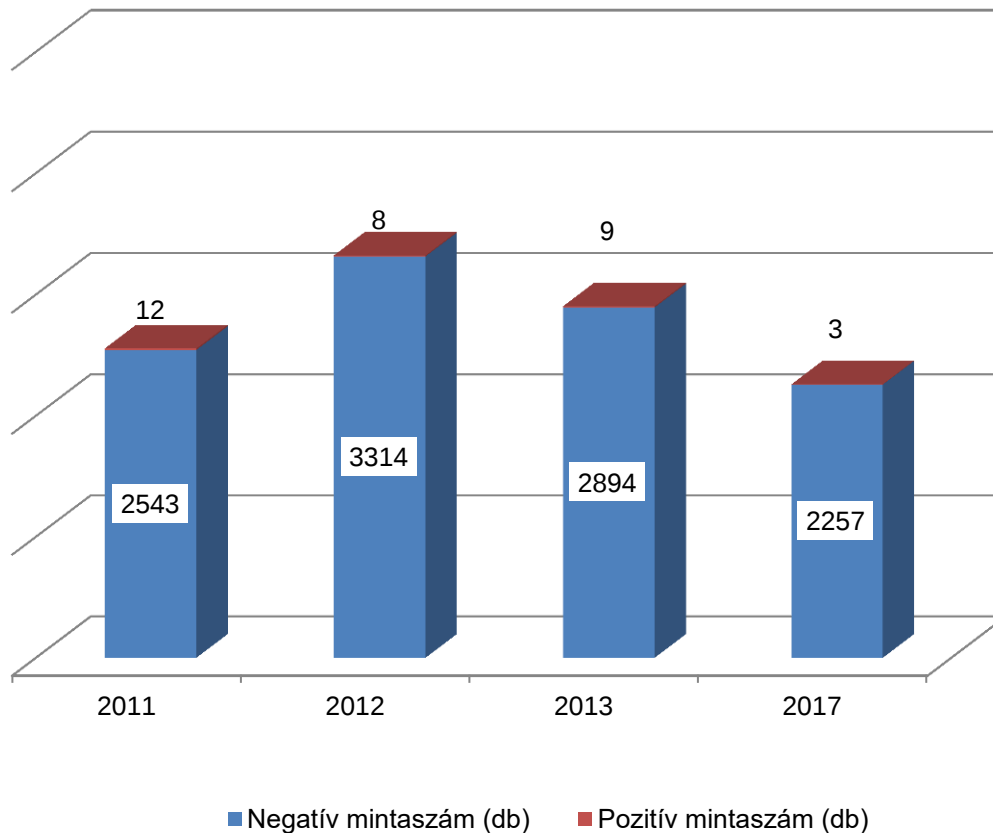
*Staphylococcus epidermidis*  
> 50%



*Propionibacter* sp.



Aerob spórás pálca



# I. A legfontosabb TTI ágensek

1. Vírusok
2. Baktériumok
3. Protozoák
4. Prionok



## Protozoon parazita TTI fertőzések (vektorok):

- **Malária**, (P. falciparum, P. vivax, P. knowlesi). *Anopheles szúnyog*. 350-500 millió megbetegedés évente. Görögország 2016-ban 12 területet zárt ki a véradásból-migráció. [Mo: néhány importált eset.](#)
- **Babéziózis** (B. microti, B. divergens): *Kullancs*. Mérsékelt öv, USA. Eu kevésbé érintett.
- **Chagas-kór** (Trypanosoma cruzi): *Poloska*. D-Amerika. USA szűrés a bevándorlók miatt.
- **Leishmaniasis** (L. donovani): *Lepkeshúnyog és homoklégy* csípés. Trópusi szubtrópusi terület. Földközi-tenger! [Mo: néhány importált eset](#)



# I. A legfontosabb TTI ágensek

1. Vírusok
2. Protozoák
3. Baktériumok
4. Prionok



# Prion TTI fertőzések:

**Fehérjetermészetű fertőző ágens**

**CJD** (Creutzfeld-Jacob betegség, szubakut szivacsos agysorvadás)

Ok: Genetikai? Fertőzés?

Mo I=15 (2014) sporadikus előfordulás

**vCJD** (a szarvasmarhák szubakut szivacsos agysorvadásának humán formája)

EK: 1993. a járvány csúcsa. Szigorú megelőző intézkedések

Ok: fertőzés táplálék útján

8 TTI eset EK

Nincs megfelelő érzékenységű szűrőteszt.

Donor kizárás



## II. A TTI kockázat csökkentése

### **OVSZ többlépcsős stratégia:**

1. Egységes szervezet és működés
2. Donorszelekció
3. Laboratóriumi szűrővizsgálatok
4. Vérkészítmények kockázat csökkentése
5. Donorállomány egészségmegőrzése és pótlása



# OVSZ gyógyszergyári szabályozás

- 1998. július 1. – OVSZ megalakulás, centralizáció
- 2001-től GMP (Helyes Gyártási Gyakorlat)
- Központi eljárási utasítások és helyi szabványos műveleti utasítások (SOP rendszer)
- Standardizált technológiák, automatizált rendszerek
- Jártassági körvizsgálatok
- Auditok: belső, külső



# Egységes informatikai rendszer

- 2008: eProgesa bevezetése
- EU irányelveknek megfelel
- Országos hálózatba integrálja a beteg- és donor- adatok nyilvántartását
- Támogatja az egységes elvek mentén megvalósuló
  - vérkészítmény előállítás
  - vérgazdálkodást
  - betegellátást



## II. A TTI kockázat csökkentése

### **OVSZ többlépcsős stratégia:**

1. Egységes szervezet és működés
2. Donorszelekció
3. Laboratóriumi szűrővizsgálatok
4. Vérkészítmények kockázat csökkentése
5. Donorállomány egészségmegőrzése



# Donorszelekció: alapelvek

- Önkéntes, térítésmentes véradás az átvihető fertőzések megelőzésére miatt.
- A véradás célja ne a szűrővizsgálat és a lelet legyen.
- *Bevezethetők-e szankciók a hamis válaszok miatt?*



## II. A TTI kockázat csökkentése

### **OVSZ** többlépcsős stratégia:

1. Egységes szervezet és működés
2. Donorszelekció
3. Laboratóriumi szűrővizsgálatok
4. Vérekészítmények kockázat csökkentése
5. Donorállomány egészségmegőrzése és pótlása



# Laboratóriumi szűrővizsgálatok:

## Megfontolások:

- Nagy költségvonzat
- Véradók szűrővizsgálatára kifejlesztett immunteszteket alkalmazunk
- A véradók számára kifejlesztett nukleinsav alapú szűrés bevezetés alatt



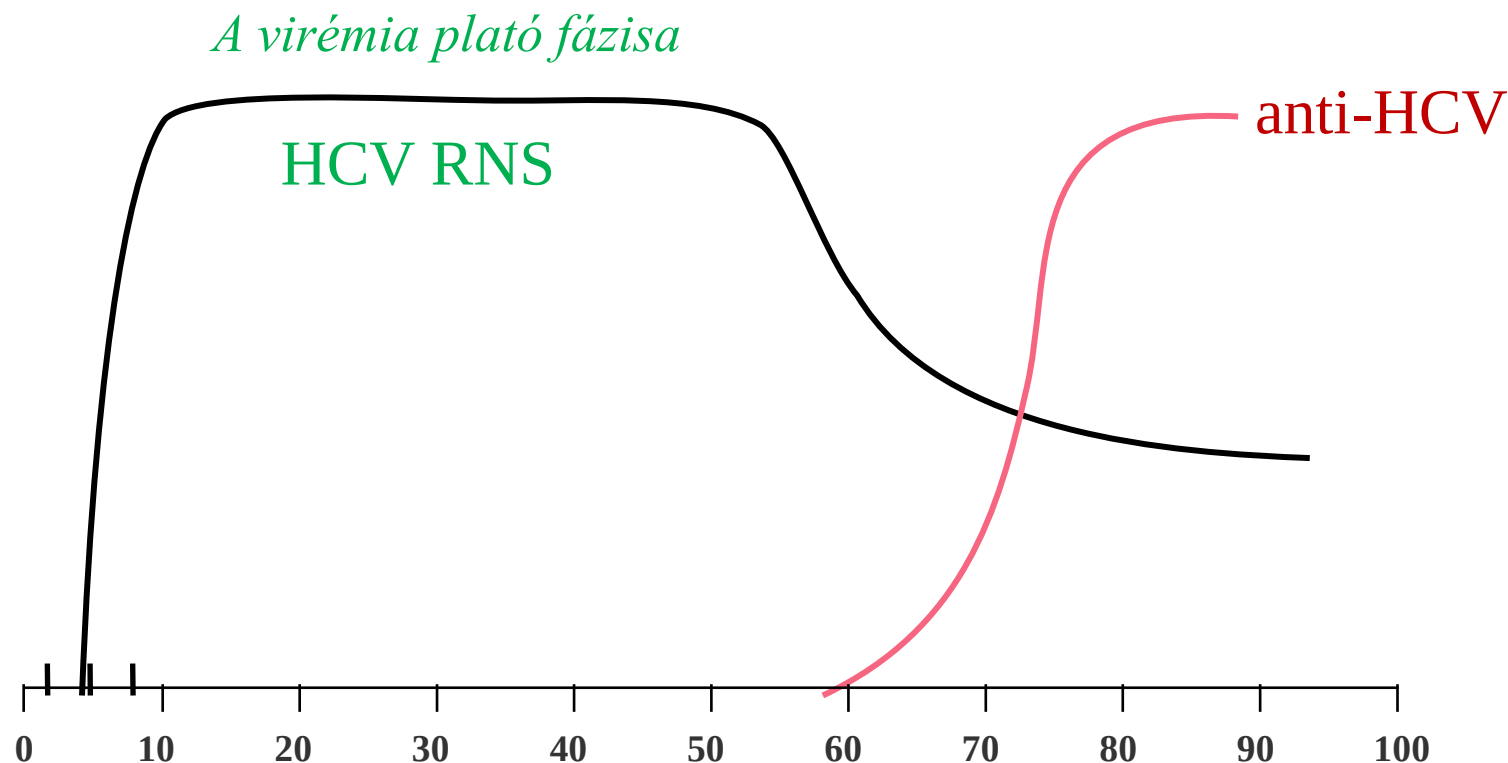
# Szűrővizsgálati tesztek

|     | EU előírás             | OVSZ alkalmazza                            | Ablak periódus<br>hossza (nap) |
|-----|------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|
| HIV | HIV-1/2<br>ellenanyag  | HIV-1/2 ellenanyag, p24<br>antigén (kombi) | 16                             |
| HCV | anti-HCV<br>ellenanyag | ellenanyag                                 | 60                             |
| HBV | HBsAg                  | HBsAg, anti-HBc ellenanyag                 | 42                             |
| +   | Vizsgálni kell         | T. pallidum: anti-Tp<br>ellenanyag         | 21-28                          |



# HCV markerek a fertőzés korai szakaszában

Vírus: gyors replikáció, rövid kétszereződési idő, meredek log fázis. Hamar kimutatható.



- HCV MP-NAT: 10 nap

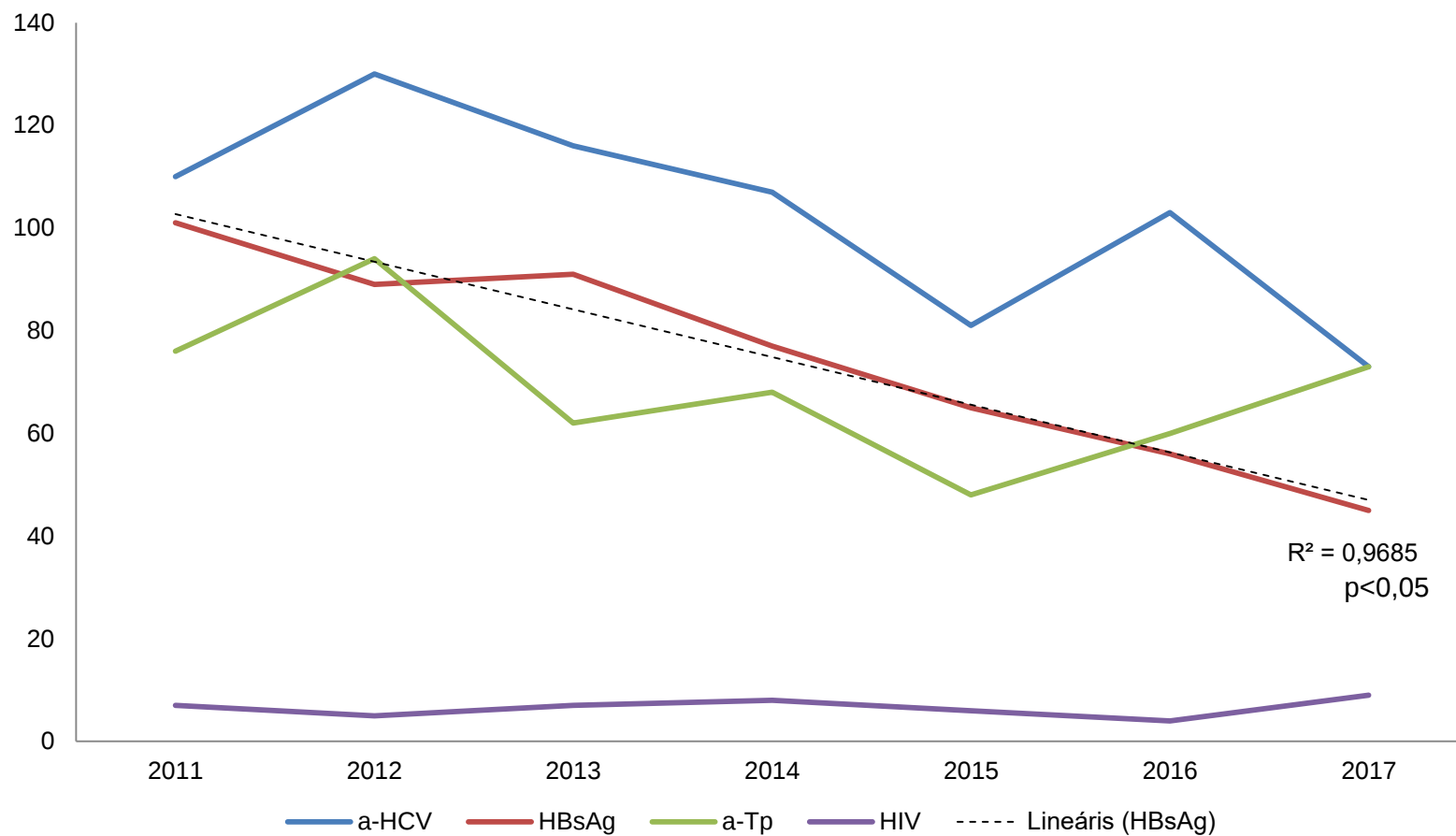
- HCV ID-NAT 5 nap

From "Relative yield and efficacy of MP vs ID NAT" Busch, Michael presentation



# Konfirmáltan pozitív donorok száma 2011-2017

Véradók száma (fő)



## II. A TTI kockázat csökkentése

### **OVSZ többlépcsős stratégia:**

1. Egységes szervezet és működés
2. Donorszelekció
3. Laboratóriumi szűrővizsgálatok
4. Vérvérvételmentes kockázat csökkentése
5. Donorállomány egészségmegőrzése és pótlása



# Vérkészítmények kockázat csökkentése

## I. Patogén inaktiválás

Régi: lipidburokkal rendelkező vírusok ellen

- OLDÓSZER-DETERGENS módszer: plazma
- VIII-as faktor és fibrinogén aktivitást csökkentette

Új: patogének széles spektruma ellen (burkos és burok nélküli vírusok, Gram negatív, Gram pozitív baktériumok, Spirochaeták, Protozoák. Prionok ellen nem alkalmas)

- INTERCEPT Blood System: trombocita + plazma
- MIRASOL: trombocita + plazma + teljes vér
- THERAFLEX: trombocita + plazma + vvs
- S-303: vvs



# Vérkészítmények kockázat csökkentése:

- II. Karantén:** A donor ismételt véradásáig a plazmák karanténban vannak (*plazma frakcionálók*)
- III. Fehérvérsejt-mentesítés (99,9%):** A fehérvérsejthez kötött vírusokat redukálja. OVSZ indikációk alapján alkalmazza.
- IV. Készítmény-monitorozás (Bact/ALERT):** Baktérium, gomba, mycobaktérium kimutatására. Trombocita készítmények retrospektív vizsgálata. OVSZ rendszeresen alkalmazza.



## II. A TTI kockázat csökkentése

### **OVSZ többlépcsős stratégia:**

1. Egységes szervezet és működés
2. Donorszelekció
3. Laboratóriumi szűrővizsgálatok
4. Vérkészítmények kockázat csökkentése
5. Donorállomány egészségmegőrzése és pótlása



# A donorállomány egészségmegőrzése és pótlása

Közös feladat:

népegészségügy, OVSZ, Magyar Vöröskereszt

**EDUKÁCIÓ = donorra nevelés**



# Összefoglalás:

1. Az OVSZ többlépcsős kockázat csökkentő stratégiája következtében a transzfúzióval átvihető fertőzések kockázata minimalizálható.
2. Az OVSZ szabályozása és gyakorlata mindenben megfelel az EU és a hazai előírásoknak.



# KÖSZÖNÖM A MEGTISZTELŐ FIGYELMET

