

## **Infekční rizika transfuze krve**

(Current and Emerging Infectious Risks of Blood Transfusions)

Busch M P, Kleinman S H., Nemo G J.  
JAMA, Vol. 289, 2003, č. 8, s. 959-961  
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Ještě nikdy nebyla zásoba krve v USA a v jiných vyspělých zemích tak zdravotně nezávadná jako je tomu dnes. V několika posledních desetiletích se prudce snižovalo riziko přenosu klinicky významných infekcí transfuzemi krve. Přispěl k tomu rozsáhlý výzkum agens přenášených při transfuzi, vypracování strategie k odhadu rizika přenosu infekce mezi dárce a příjemci krve, charakterizace dynamiky počáteční viremie, zavedení přísnějších hledisek výběru dárců krve i používání stále citlivějších skriningových laboratorních testů.

Úspěšné byly metody snižování množství patogenů ve směsných (pool) derivátech plasmy jako jsou preparáty albuminu, koncentráty faktorů srážlivosti, nebo imunoglobuliny. Nyní se snaží vyvinout obdobné metody pro buněčné složky krve a čerstvou mraženou plasmu. Projdou-li tyto metody všemi kontrolami a budou-li užívány ve velkém měřítku mohlo by se v průmyslově vyspělých státech prakticky zcela eliminovat riziko přenosu dnes krví známých, ale i nově se objevivších patogenů.

### **Význam testování nukleových kyselin nejčastějších virů přenášených při transfuzích**

Během posledních dvaceti let bylo v USA a ve většině vyspělých států dosaženo velkého snížení rizika potransfuzních nákaz, na čemž se podílela hlavně tato opatření:

- 1983 – zpřísnění kritérií pro výběr dárců krve
- 1985 – zahájení skriningu anti-HIV
- 1987 – nespecifické testy k zachycení osob s non-A, non-B hepatitidami
- 1990 – zahájení skriningu anti-HCV
- 1996 - testování antigenu p24 HIV
- 1999 – textování nukleových kyselin HCV a HIV

Zatím co v roce 1983 se riziko přenosu HIV krví pohybovalo kolem 1:100 podaných transfuzních jednotek (TJ), v roce 2001 kleslo na hodnotu 1: 1 800 000. Riziko přenosu HBV kleslo z hodnoty 1:1000 v roce 1985 na hodnotu 1:220 000 TJ v roce 2001. Přenos HCV se odhadoval v roce 1985 v poměru 1:200, v roce 2001 klesl na hodnotu 1:1 600 000 TJ. Krev je dnes tak „bezpečná“, že klasické způsoby hodnocení rizika potransfuzní nákazy (prospektivní i retrospektivní studie u příjemců krve) riziko prakticky neprokážou. Dnešní odhady rizika přenosu HIV, HBV a HCV vychází z matematických modelů, které zohledňují čtyři možnosti vzniku nákazy: a) období „okna“ u dárce při odběru krve ; b) antigenní variantu kmene, kterou současné sérologické metody spolehlivě neprokážou, ; c) nosič viru, který je trvale bez protilátek ; d) chybný postup při vyšetření krve. Nápadně menší snížení rizika přenosu HBV (1:220 000 TJ) proti snížení rizika přenosu HIV (1:1 800 000 TJ) či HCV (1: 1 600 000 TJ) je dán tím, že pro detekci HBV není dosud test průkazu přítomnosti nukleové kyseliny HBV.

Technologie průkazu nukleových kyselin (NAT) byla v USA zavedena do praxe roku 1998. Slouží k vyšetřování krve všech dárců na přítomnost RNA HCV a HIV-1. Tento postup umožňuje časnější průkaz viru v době „imunitního okna“ (od jeho vniknutí do těla až po detekci viru samotného, nebo protilátek).

Anti-HIV-1 lze sérologickými testy prokázat až asi ve 22.dnu nákazy. Toto okno lze pomocí detekce antigenu p24 HIV-1 zkrátit asi na 16 dnů. V současnosti se z organizačních a

finančních důvodů vyšetřují pomocí NAT směsi (pool) plasmy od 16-24 dárců, čímž se „okno“ zkrátí až na 11 dnů. Detekce anti-HCV byla pozitivní zhruba až po 70 dnech nákazy. Pomocí NAT HCV se „imunitní okno“ zkrátilo na pouhých 8-10 dnů.

V posledních třech letech bylo v USA vyšetřeno NAT díky půlům plasmy více než 30 milionů vzorků darované krve. Nalezeno bylo víc jak 120 HCV infikovaných ale anti-HCV negativních krvinek (záchytnost 1 na 260 00 TJ) a 9 seronegativních dárců ve viremickém období (záchytnost 1 na 3 miliony TJ). Prošetřením bylo pak zjištěno, že selhání sérologických testů bylo především způsobeno odběrem krve v době před vznikem sérokonverze a jen malý podíl měly na něm chybné provedení testu, nebo nosiči viru bez protilátek.

### **Další infekce**

Přes obrovský pokrok neustále trvá tlak veřejnosti, zákonodárců a úřadů na další zlepšování bezpečnosti krevních převodů. Jediný případ přenosu HIV po podání erytrocytů, u nichž nebyla současným vyšetřováním v minipůlu detekována HIV RNA, opět vyústil do požadavku zavést ještě citlivější skríníng nukleových kyselin v jednotlivých vzorcích krve. Je pravděpodobné, že v nejbližší době bude krev dárců vyšetřována na přítomnost nukleových kyselin HBV, HAV a parvoviru B19. Epidemický výskyt viru West Nile roku 2002 vedl ke zjištění prvních dokumentovaných případů přenosu tohoto viru transfuzemi i transplantáty. Je proto namístě snaha o vývoj a zavedení testu nukleové kyseliny viru West Nile již v r. 2003.

Po té, co testování podstatně snížilo riziko přenosu HIV a HCV, obrátila se pozornost také na dříve nedoceňované neviróvé komplikace krevních převodů, jako je bakteriální kontaminace krevních složek, akutní potransfuzní poškození plic a potransfuzní imunomodulace. Dnes se usilovně pracuje na vývoji nových metod skríníngu dárců a preventivních opatření (např. snížení počtu leukocytů ve všech krevních derivátech a bakteriologická kultivace všech složek trombocytů).

Objevila se také představa globální bdělosti, odpovídající na fakt, že agens schopné přenosu krví, pocházející z kterékoli části světa, může být zavlečeno na území USA či jiného státu během 24 hodin. Zvýšila se pozornost věnovaná přenosu parazitárních nemocí, jako je malárie, *Trypanosoma cruzi* (původce Chagasovy nemoci) a arbovirózy. Prevence přenosu malárie krví je založena na dotazníku, zjišťujícím dárcovu anamnézu a jeho pobyty. Od r.1982 všechny tyto prošetřované případy potransfuzních případů malárie zavinili dárce, kteří se přistěhovali, nebo bydlí v endemických oblastech. Zpravidla dárce neuvedl při anamnéze pravdivé informace. Zatím není žádný schválený test ke skríníngu malárie u dárců krve. Stejná situace je s potransfuzním přenosem Chagasovy nemoci. Nově vyvíjené metody proti přenosu malárie a jiných parazitárních infekcí jsou založeny na redukci počtu parazitů.

V roce 1996 bylo v Anglii prvně odhaleno nové smrtelné neurodegenerativní onemocnění, varianta Creutzfeldt-Jakobovy nemoci (vCJD). Do prosince r.2002 hlásila Anglie 129 prokázaných nebo suspektních případů vCJD. Další tři nemocní odjinud se asi nakazili v Anglii, jiných šest ve Francii a jeden v Itálii. Původce vCJD (asi prion) je stejný jako původce bovinní spongiformní encefalopatie (BSE). Ten se stal v poslední dekádě velkým problémem zdravotního stavu zvířat na celém světě, i když v USA dosud nebyl ohlášen ani jeden případ BSE.

Přenos původce BSE od krav na člověka a nález prionu vCJD v lymfatické tkáni lidí signalizuje možný přenos vCJD transfuzí krve. Přenos obdobných prionových nemocí při transfuzích byl prokázán na několika zvířecích modelech. Až dosud však nebyl nikde na světě hlášen případ vCJD po transfuzi. Ale protože vCJD je novou nemocí a jiné transmisivní spongiformní encefalopatie mají, jak je známo, dlouhou inkubaci, je současné šestileté období sledování potransfuzní vCJD příliš krátké na to, aby bylo možné dojít k nějakým věrohodným závěrům.

Byť riziko přenosu vCJD transfuzí krve je jen teoretické, je výběr dárců stále přísnější, přihlíží k délce jejich pobytu v Anglii nebo v Evropě. Lze očekávat, že tento postup významně sníží počty dárců (o 3-5 %) a povede k potížím se zajištěním dostatku krve pro transfusní účely. Nebyl dosud vynalezen žádný test schopný u asymptomatických nosičů prokázat v jejich krvi abnormální priony. Vyvíjené způsoby snižování nukleových kyselin a virových obalů v krvi se vůči prionům neuplatní.

Varianta CJD je příkladem mezidruhového (zoonotického) přenosu infekčního agens, které se může adaptovat na lidi a následně šířit mezi dárci a příjemci krve. Nechybí ani příklady podobného mezidruhového přenosu HIV-1 či HIV-2 a SIV od šimpanzů, nebo T-lymfotropních virů primátů a mezi lidmi HTLV-1 a HTLV-2. Výzkum je zaměřen na hledání nových postupů molekulární technologie. I když nedávné případy přenosu krví viru hepatitidy typu G (GBV-C) a TT-viru neprokázaly jejich patogenitu, vyžaduje každé nově objevené agens pečlivé prošetření zda není rizikem pro krevní převody.

### **Následky bezpečnostních opatření**

Každé zjištění nového, pro lidi patogenního agens, vede k úvahám o jeho možném přenosu krví a často také k dalšímu zpřísnění výběru dárců, nebo zavedení nového skríningu. Každé další zpřísnění však ohrožuje dostatek krve pro zdravotní účely. Je také třeba držet pod kontrolou stále rostoucí náklady na zdravotnictví všeobecně a na krevní převody především. Možnost zkrácení „okna“ při sérologickém vyšetřování krve pomocí nových metod vede sice k větší bezpečnosti převodů, ale také k velmi vysokým finančním nákladům. Byť je současný sérologický skrínink dárců na HBV, HIV a HCV v podstatě finančně rovnocenný nákladům, které by vznikly při onemocněních po převodu krve neodhaleného nosiče těchto agens, cena za vyšetření testy prokazujícími jejich nukleové kyseliny by o milion USD převýšily náklady na vzniklá onemocnění. Proto každé rozhodování o rozsahu vyšetřování krve dárců musí přihlížet nejen ke zvýšení bezpečnosti krevních převodů, ale i k ceně a k možnému dalšímu úbytku dárců.

### **Závěry**

Praktická eliminace závažných potransfuzních infekcí je výsledkem spolupráce lékařů, výrobců testů a legislativců. Snaha o naprostou bezpečnost (nulové riziko při převodu krve) však není zadarmo. Státní správa a zdravotnictví ve Spojených státech a v jiných vyspělých zemích přistoupila k zavedení velmi nákladných opatření, která však přináší jen malé zvýšení bezpečnosti. Týká se to např. vyšetřování směsí krve technologiemi prokazujícími přítomnost nukleových kyselin infekčních agens a vylučování z dárcovství krve osob, které nějakou dobu pobývaly v Evropě. Uvažuje se o dalších nákladných bezpečnostních opatřeních, jako je vyšetřování nikoli směsí krví, ale každého vzorku krve samostatně, nebo o postupech redukce buněčných složek krve. Byla také zavedena přísná kritéria výběru dárců krve ke snížení rizika přenosu někdy jen teoretické hrozby dalších patogenů. Tato opatření mohou být potřebná k obnově důvěry veřejnosti v bezpečnost krevních zásob a dozor nad transfuzní službou. Je však třeba najít rovnováhu mezi bezpečností a zajištěním přiměřené a pohotové zásoby krve.

Konečně je nezbytné starat se o podporu soustavného odběru, zpracování a využití krve i v rozvojových zemích. Tím bude pomoheno těm, kteří v těchto zemích potřebují transfuze a z dlouhodobého hlediska dosaženo lepší bezpečnosti krevních převodů i ve vyspělých státech. Mezinárodní doprava může rozšířit nová infekční agens z kteréhokoli místa na zemi. Proto aktivní spolupráce na surveillanci bezpečnosti krevních převodů se může stát účinnou bariérou.