

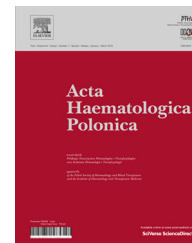


Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Nowo pojawiające się choroby zakaźne w aspekcie bezpieczeństwa krwi



Emerging infectious diseases in the context of blood safety

Ryszard Pogłód*, Aleksandra Rosiek, Magdalena Łętowska

Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Dyrektor: prof. dr hab n.med. Krzysztof Warzocha, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 31.05.2013

Zaakceptowano: 02.07.2013

Dostępne online: 19.07.2013

Słowa kluczowe:

- nowo pojawiające się choroby zakaźne
- choroby zakaźne przenoszone przez krew
- bezpieczeństwo krwi
- ryzyko zakażenia
- dyskwalifikacja dawców
- badania NAT

Keywords:

- Emerging infectious diseases (EIDs)
- Blood transmitted infectious disease
- Blood safety
- Infection risk
- Donor deferral
- Nucleic acid tests (NAT)

ABSTRACT

The risk of transfusion-related infectious diseases, the markers for which are routinely tested, is extremely low. Recently, however, blood transfusion service faces the challenge from emerging infectious diseases (EIDs), mainly zoonotic origin. Pathogens are microorganisms, mostly viruses, that usually require vectors for their transmission to humans. The relation of some EIDs to transfusion has been proved, in other cases it is considered likely. The paper presents views on EIDs etiology and spread and explains the epidemiologic basic terminology. It describes the principles and methods of EIDs risk assessment as well as prioritization of EIDs with regard to transfusion risk. It outlines the principles of international cooperation and rapid response to newly emerging threats. More attention is devoted to such diseases as West Nile fever, malaria, dengue and chikungunya which are recently a real epidemiological threat. Preventive measures to reduce the threat of EIDs transmission have also been discussed as well as their impact on the safety and supply of blood and blood components.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Terminem nowo pojawiające się choroby zakaźne (*emerging infectious diseases*; EID) określa się te choroby zakaźne,

których częstość występowania wzrosła w ciągu ostatnich dwóch dekad i może wzrosnąć w najbliższej przyszłości [1]. Do EID zaliczają się choroby nowe, ponownie pojawiające się lub odporne na leki [2]. Są to zakażenia stanowiące zagrożenie dla zdrowia ludzkiego oraz poważne wyzwanie

* Adres do korespondencji: Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. I. Gandhi 14, 02-776 Warszawa.

Adres email: rpoglod@ihit.waw.pl (R. Pogłód).

dla systemu opieki medycznej. Zakaźne czynniki chorobotwórcze wywołujące EID stanowią co najmniej 12% wszystkich ludzkich zakaźnych patogenów. Od 1980 r. wykryto prawie 90 nowych czynników chorobotwórczych [1-5].

Pojawienie się w środowisku i populacji ludzkiej takiej choroby może być skutkiem ewolucji już istniejącego i znanego czynnika chorobotwórczego albo też rozprzestrzenienia się zupełnie nowego, nieznanego patogenu. Szczególną grupę EID stanowią choroby, które dotychczas za takie nie uchodziły, a zostały obecnie do nich zaliczone dzięki rozwojowi nauki bądź ulepszeniu technik wykrywania patogenów. Przykładami mogą być ludzki wirus opryszczki 8 (HHV-8), niepatogenne wirusy GB (wirus zapalenia wątroby G) i wirusy teno Torque (TTV/SEN-V) [1, 2].

Najbardziej dramatyczne jest pojawienie się zupełnie nowego zakażenia u ludzi, np. wskutek przeniesienia zakażenia odzwierzęcego na populację ludzką. Przykładem tego jest zakażenie HIV powodujące AIDS. Do transmisji wirusa nabytego niedoboru odporności doszło najprawdopodobniej w Afryce w wyniku najpierw międzygatunkowej transmisji wirusa, najpierw z małp na małpy człokształtne, a następnie na ludzi. Takie międzygatunkowe transmisje ułatwiają zmiany genetyczne czynników zakaźnych. Innym przykładem przekroczenia bariery międzygatunkowej jest ciężki ostry zespół oddechowy (*Severe Acute Respiratory Syndrome*; SARS), choroba wywoływana przez zwierzęcego koronawirusa, wcześniej nierozpoznawana u ludzi i też najpewniej przeniesiona z egzotycznych ssaków [1-3].

Do grupy EID należą też znane i wcześniej występujące na danym obszarze choroby, które ponownie pojawiły się tam po okresie znacznego zmniejszenia częstości ich występowania bądź zupełnej eradykacji [1-3]. Nowy zakaźny czynnik chorobotwórczy może też zostać wprowadzony do populacji ludzkiej w wyniku celowego działania człowieka, np. w następstwie aktów bioterroryzmu, które miały już miejsce w 2001 r. przy użyciu laseczki wąglika [1].

Czynniki i mechanizmy wpływające na występowanie i rozprzestrzenianie się EID

Pojawieniu się i rozprzestrzenianiu EID sprzyja wiele czynników. Z jednej strony należy do nich adaptacja drobnoustrojów w wyniku zmian w ich aparacie genetycznym, a z drugiej zmiana ludzkiej podatności na zakażenie, np. w wyniku zmniejszenia odporności w przebiegu chorób czy stosowanego leczenia immunosupresyjnego. I tak np. czynniki chorobotwórcze wywołujące u człowieka zazwyczaj łagodne infekcje mogą w takich sytuacjach stać się groźnymi patogenami, jak ma to miejsce w przypadku wirusów cytomegalii, opryszczki, parwowirusa B19 czy niektórych pierwotniaków (*Babesia*) [1-3]. Istotną rolę odgrywają zmiany klimatyczne, a zwłaszcza ocieplenie klimatu, wybitnie sprzyjające przenoszeniu chorobotwórczych wektorów na nowe, przedtem niedostępne dla nich obszary [6]. Przykładem tego jest rozprzestrzenienie się gorączki Zachodniego Nilu (*West Nile Fever*; WNF), dengi (DEN) i chikunguny (CHIK) w Europie [2-6].

Natomiast do szeroko pojętych czynników środowiskowych, które mogą ułatwiać przeniesienie nowo zagrażających zakażeń, należą nasilone ruchy migracyjne ludności,

deforestacja, budowa tam i systemu nawadniania obszarów upraw rolniczych, urbanizacja, przemieszczanie się drogą lotniczą ludzi i zwierząt hodowlanych na duże odległości. Przyczyną pojawienia się w ostatnich latach w Grecji malarii upatruje się m.in. w przyjęciu przez ten kraj dużej liczby uchodźców z krajów o endemicznym występowaniu tej choroby, tj. z Pakistanu i Afganistanu, a za przykład dość nietypowej transmisji EID może posłużyć przeniesienie wektora dengi w użytych oponach samochodowych [1-3, 5-7]. Sama zresztą podróż zagraniczna, zwłaszcza do innej strefy klimatycznej, plasuje się na czołowej pozycji na liście 10 przyczyn EID [3-5]. Szczególnie interesującym zjawiskiem epidemiologicznym była międzykontynentalna ekspansja wirusa Zachodniego Nilu (WNV) w 1999 na Półkulę Zachodnią. Nie jest jasne, w jaki sposób wirus, który jest przede wszystkim patogenem tandemu ptak-komar i dla którego człowiek jest tylko niezamierzonym, przypadkowym gospodarzem (tzw. „ślepa uliczka”), zdołał przedostać się do USA, a później szybko i skutecznie rozprzestrzenić się prawie po całym kontynencie amerykańskim. Zauważono, że drogi rozprzestrzeniania się wirusa w USA pokrywały się z wędrówkami ptaków [6, 8-10].

Do pojawienia się lub ponownego pojawienia się zakażeń dochodzi też w wyniku załamania środków ochrony zdrowia publicznego na obszarach, gdzie zakażenia te uprzednio były dobrze kontrolowane, najczęściej w wyniku braku szczepionek, utraty skuteczności stosowanych antybiotyków bądź załamania programów kontroli populacji wektora, narastania ubóstwa, niedożywienia, pojawienia się klęsk żywiołowych i wojen [1-3, 6].

Większość EID stanowią choroby odzwierzęce. Są one ciągle wykrywane, czego przykładem są dwie nowe EID z ostatniej dekady – SARS i ptasia grypa H5N1 [1]. Na szczególną jednak uwagę zasługują choroby przenoszone przez wektory, najczęściej stawonogi, zwłaszcza owady i kleszcze, gdyż właśnie w tej grupie EID znajdują się choroby stanowiące realne zagrożenie dla krwiodawstwa [1-3, 5, 11].

Ryzyko przeniesienia EID z krwią i substancjami pochodzenia ludzkiego (SoHO)

Udowodniono, że część EID przenoszonych jest na drodze transfuzji krwi i jej składników, a w przypadku części z nich przeniesienie tą drogą jest prawdopodobne. Obecnie co najmniej 68 chorób zalicza się do tej grupy, w większości są one wywoływane przez wirusy, ale również przez bakterie, pierwotniaki, nicienie i priony [1-3, 5]. Wiadomo też, że w znakomitej większości czynniki zakaźne przenoszone z krwią są przekazywane także przez przeszczepy komórek, tkanek i narządów. Stąd też w wielu analizach dotyczących transmisji czynników zakaźnych krew, jej składniki i przeszczepy ujmuje się w jedną wspólną grupę tzw. substancji pochodzenia ludzkiego (*substances of human origin*; SoHO) [12].

Niekiedy nie wiadomo, czy patogen może być przeniesiony w wyniku transfuzji lub transplantacji, dopóki nie zostanie zgłoszona taka transmisja, gdyż występujący w naturze sposób rozprzestrzeniania patogenu nie sugeruje tego rodzaju przeniesienia. I tak np. ludzka anaplazmoza

wywoływana przez *Anaplasma phagocytophilum* jest zwykle chorobą przenoszoną przez kleszcze, ale została także opisana transmisja infekcji przez transfuzję krwi [11]. Z kolei zapalenie wątroby typu A i E jest głównie przenoszone na drodze skażenia żywności lub wody, ale możliwa jest także transmisja poprzez transfuzję [1, 2, 4].

Należy mieć świadomość, że każde zakażenie z okresem bezobjawowym może być przeniesione na drodze transfuzji, niezależnie od tego, czy faza zakaźności jest wydłużona, jak np. w przypadku zapalenia wątroby typu B czy HIV, czy też krótka, tak jak w zakażeniu wirusem Zachodniego Nilu (WNV) bądź gorączki denga (DENV). Do podstawowych czynników warunkujących skuteczną transmisję przez transfuzję należy przeżycie czynnika zakaźnego w pobranej krwi lub jej składnikach i jego zdolność do wywołania zakażenia drogą dożylną [1-3]. Aby więc zakwalifikować dany patogen do grupy przenoszonej przez krew czy SoHO, należy dowiedzieć, że taka transmisja ma miejsce, albo uznać, że taki rodzaj transmisji jest biologicznie prawdopodobny (obecność patogenu w osoczu lub w komórkach krwi, możliwość jego replikacji w krwi, tkankach czy narządach, bezobjawowy przebieg zakażenia). Jeśli przeniesiony ze składnikiem krwi czynnik zakaźny nie wywoła u biorcy jawnej i dającej się zidentyfikować choroby, to należy przyjąć, że nie dochodzi do jego przeniesienia na drodze transfuzji. O skuteczności transmisji zakażenia, wywołaniu choroby i jej potencjalnie ciężkim przebiegu będą decydowały okoliczności związane zarówno z samym czynnikiem zakaźnym, jak i stanem genetycznym i immunologicznym biorcy. W przypadku długiego bezobjawowego okresu zakażenia i częstego oddawania krwi przez dawcę możliwe jest wielokrotne przeniesienie patogenu przez krew [1-3, 5].

Systemy szacowania i hierarchizacji ryzyka przeniesienia EID na drodze transfuzji krwi

Ryzyko dla krajów europejskich

Całkowite bezpieczeństwo krwi tzn. otrzymanie składników krwi wolnych od chorobotwórczych czynników zakaźnych przenoszonych drogą transfuzji pozostaje nadal nieosiągniętym celem [1-3]. W przypadku rutynowo badanych patogenów ryzyko ich transmisji jest niezwykle małe dzięki wprowadzonym badaniom przesiewowym, zwłaszcza NAT, dyskwalifikacji dawcy na podstawie szczegółowego wywiadu chorobowego i karencjonowania składników krwi. Pewien problem stanowią fałszywie ujemne wyniki badań, których przyczyną jest wykonanie testu w okresie okienka, zmienność genetyczna szczepów wirusowych i błędy techniczne popełniane przez człowieka. Natomiast w przypadku EID zasadniczym problemem jest to, że nie wykonuje się rutynowo badań przesiewowych w kierunku ich wykrycia – nie jest to zresztą w przypadku większości patogenów możliwe. Konieczne jest zatem przeprowadzenie właściwej oceny ryzyka przeniesienia EID na ludzi przez krew czy SoHO. Nie jest to proste z uwagi na złożoną epidemiologię i mechanizmy transmisji tych chorób, stąd istotne znaczenie ma identyfikacja i odpowiednia hierarchizacja czynników zakaźnych [1-3, 5]. Odpowiednio

wczesne jej przeprowadzenie ułatwi szybkie reagowanie i umożliwi wdrożenie środków prewencji i kontroli zakażenia [1, 2, 12].

Ponieważ sytuacja epidemiologiczna dotycząca występowania EID na określonym obszarze jest zmienna, musi ona podlegać okresowej ocenie [1, 12]. W 2011 r. na Konferencji ECDC (Europejskie Centrum Kontroli i Prewencji Chorób; *European Centre for Disease Prevention and Control*) w Sztokholmie zidentyfikowano EID stanowiące zagrożenie przeniesienia na biorców krwi czy, w ujęciu szerszym, biorców SoHO w Europie [12]. Uznano, że największe zagrożenie dla krajów UE stanowią choroby zakaźne przenoszone przez stawonogi (*arthropod borne diseases*; ABD). Analizie poddano 9 takich chorób, tj. gorączkę Zachodniego Nilu, gorączkę denga, chikungunę, kleszczowe zapalenie mózgu, gorączkę wywołaną przez wirus Usutu, malarię, chorobę Chagasa, leiszmaniozę i babeszjozę. Są one wywoływane przez różne patogeny i przenoszone przez różne wektory. W procesie hierarchizacji zagrożeń pod uwagę brano aktualne, wcześniejsze i potencjalne wybuchy tych chorób, rodzaj zachorowań (rodzime i importowane) oraz obecność ich wektorów w krajach UE. Choroby priorytetyzowano dwuetapowo, najpierw w zależności od tego, jak pilne zagrożenie (*urgency*) epidemiologiczne stanowią one dla krajów UE, a następnie w zależności od ich znaczenia (*significance*) w aspekcie transmisji przez SoHO. Po zsumowaniu uzyskanej liczby punktów dla obu tych parametrów otrzymywano tzw. wskaźnik wpływu (*impact score*), który stanowił o pozycji każdej z analizowanych EID w tym rankingu [12].

Sześć z dziewięciu EID przenoszonych przez stawonogi, tj. WNF, DEN, malarię, chorobę Chagasa, CHIK i leiszmaniozę, uznano za choroby stanowiące pilne zagrożenie dla krajów UE (Tab. 1). W przypadku trzech pozostałych (gorączka wywołana przez wirus Usutu, kleszczowe zapalenie mózgu i babeszjoza) nie stwierdzono takiego zagrożenia. Na późniejszym etapie do listy dodano krymsko-kongijską gorączkę krwotoczną oraz boreliozę, ale nie podlegały one w ogóle priorytetyzacji [12].

W profilaktyce EID obok właściwej oceny ryzyka przeniesienia choroby z krwią bardzo istotne jest istnienie systemu szybkiego reagowania [1-3, 5, 7]. Wyzwania globalne dotyczące EID dobitnie uświadomiły konieczność ścisłej współpracy między poszczególnymi krajami oraz pomiędzy narodowymi systemami nadzoru i organizacjami międzynarodowymi. W tym celu, na podstawie decyzji komisji 2000/57/WE z 22 grudnia 1992 r. dotyczącej systemu wczesnego ostrzegania dla zapobiegania i kontroli chorób zakaźnych (*Official Journal* L 21, 6.1.2000), na obszarze Wspólnoty Europejskiej utworzono System Wczesnego Ostrzegania i Reakcji (*Early Warning and Response System*; EWRS), a w 2004 r. – ECDC. EWRS i ECDC powiadamiają o ogniskach nowych zachorowań i podjętych działaniach prewencyjnych. Komputerowy system EWRS został już z powodzeniem użyty w przypadku epidemii SARS, grypy AH1N1 i innych chorób zakaźnych. Ponadto w razie pojawienia się zagrożenia dla bezpieczeństwa krwi tworzone są *ad hoc* odpowiednie grupy robocze i przygotowane są tzw. plany gotowości (*preparedness plans*). Są one opracowywane przez odpowiednich ekspertów z różnych krajów przed okresem oczekiwanego pojawienia się EID i uwzględniają doświadczenie w zakresie zapewnienia bezpieczeństwa krwi

Tabela I – Ocena ryzyka przeniesienia nowo pojawiających się chorób zakaźnych (EID) z substancjami pochodzenia ludzkiego (SoHO) w Europie na podstawie analizy hierarchizacji
Table I – Assessment of the risk of emerging infectious diseases transmission through substances of human origin (SoHO) in Europe according to prioritization analysis

Choroba (EID)	Czynnik chorobotwórczy	Wektor	Ogniska występowania w Europie [*] (liczba przypadków)	Wskaźnik ryzyka transmisji ^{**} (impact score)	Miejsce w hierarchii ryzyka ^{**}
Gorączka Zachodniego Nilu	Wirus WNV	Komar	2012 (907): Rosja, Grecja, Tunezja, Izrael, Serbia Włochy, Rumunia, Ukraina, Macedonia, Chorwacja, Kosowo, Czarnogóra	151	1
Denga	Wirus DENV	Komar	Madera 2012 (2164)	127	2
Malaria	Pierwotniak: <i>zarodziec Plasmodium</i>	Komar	Grecja 2009 (7); 2010 (4); 2011 (42); 2012 (16)	94	3
Choroba Chagasa (trypanosomoza amerykańska)	Pierwotniak: świdrowiec amerykański (<i>Trypanosoma cruzi</i>)	Pluskwiak	Tylko u imigrantów z Ameryki Łacińskiej i Południowej	91	4
Chikungunya	Wirus CHIKV	Komar	Włochy 2007 reg. Emilia Romagna (217)	80	5
Leiszmanioza	Pierwotniak (wiciowce) <i>Leishmania spp.</i>	Muchówka	Zakażone owady i bezobjawowi nosiciele na południu Europy; jako koinfekcja towarzysząca AIDS w Płd. Francji [49]	57	6

* kraje Europy i w jej najbliższym jej sąsiedztwie w malejącej kolejności liczby zachorowań

** ocena ilościowa ryzyka i hierarchizacja chorób wg raportu konferencji ECDC w Sztokholmie w 2011 r. [12]

z poprzedniego roku. Plany takie, obok oceny ryzyka danej choroby dla krwiodawstwa i krwiolęcznictwa, zawierają zalecenia prewencji i kontroli choroby. Ostatnio plan gotowości wobec epidemii WNF opracowano dla Europy i zastosowano dwukrotnie w Grecji w 2011 i 2012 r. Obecnie można już ocenić, że plan gotowości był skuteczny [13]. Tworzone są także narodowe programy bezpieczeństwa wobec zagrażającej choroby (np. we Włoszech w przypadku WNF) bądź też w odniesieniu do kilku zagrożeń (w 2012 r. w Grecji opracowano projekt MALWEST, tj. program nadzoru i kontroli obu stwierdzanych w tym kraju EID, tj. WNF i malarii) [14]. Również szybko podjęte środki ostrożności w odpowiedzi na wybuch zachorowań na DEN na Maderze w 2012 r. pozwoliły na skuteczną kontrolę choroby na wyspie [15]. Nie mniej istotny jest wczesny przepływ informacji o powstającym zagrożeniu [1, 3, 12]. Do tego typu prewencji należą systematyczne meldunki EWRS i ECDC/CDC oraz sporządzanie i częsta aktualizacja, najlepiej cotygodniowa, map z zaznaczonymi ogniskami zachorowań. Od dawna mapy takie istnieją w odniesieniu do malarii, a poczynając od czerwca 2011 r., ECDC zaczęło publikować cotygodniowo mapę obszarów występowania WNV w Europie, dostępną na stronie ECDC [16].

Obszary ryzyka mające znaczenie dla przeniesienia EID z krwią

W ocenach ryzyka zagrożenia epidemiologicznego zwraca się uwagę na bezwzględność ścisłego zdefiniowania i przestrzegania pojęć obszarów epidemicznych oraz właściwą kalkulację ryzyka. Służy to utrzymaniu właściwej równowagi między dążeniem do zachowania bezpieczeństwa krwi, a dążeniem do uniknięcia strat zasobów krwi w wyniku wprowadzenia nadmiernych, niekiedy niepotrzebnych środków prewencyjnych. Ocena taka ma także wpływ

na racjonalne wykorzystanie środków finansowych [3, 5, 13]. Kluczowym punktem klasyfikacji obszarów ryzyka epidemiologicznego jest założenie, że każdy obszar, na którym szansa przeniesienia ABD na ludzi jest większa niż zero, stanowi już obszar ryzyka. Rzeczywisty poziom ryzyka zależy od czynników środowiskowych, obecności wektorów (stawonogów) i patogenu, wcześniejszych przypadków przeniesienia ABD na ludzi i sezonowych nawrotów choroby na tych obszarach. Dokładna geograficzna kategoryzacja epidemiologiczna takiego obszaru w połączeniu ze ścisłym wytyczeniem jego granic powinna być następstwem przeprowadzonych badań biologicznych i epidemiologicznych z uwzględnieniem podziału administracyjnego kraju, tak aby możliwe było utworzenie map z ogniskami zachorowań. Już w początkowej ocenie ryzyka należy zachować szczególną ostrożność w zakreślaniu szerszych, niż to konieczne, granic, aby uniknąć niepotrzebnej dyskwalifikacji krwiodawców. Podane niżej obszary ryzyka zostały zdefiniowane w odniesieniu do ABD, a zwłaszcza WNF i malarii, wg planu gotowości dla WNF [13]. Obszary kategoryzowano w kolejności rosnącego ryzyka. I tak, najniżej sklasyfikowany obszar predysponowany jest obszarem ryzyka, gdzie istniejące warunki mogą ułatwić transmisję WNV u ludzi, ale odpowiedni patogen nie został wykryty. Obszar zagrożony jest to obszar, na którym wykryto obecność patogenu w wektorach bądź wykryto przypadki przeniesienia WNV na zwierzęta albo też transmisja WNV na człowieka nastąpiła wcześniej niż w okresie ostatnich 5 lat. Obszar dotknięty chorobą stanowi obszar ryzyka związanego z bieżącą, trwającą transmisją WNV na ludzi. Oznacza to, że co najmniej jeden rodzimy przypadek przeniesienia WNV na człowieka został potwierdzony na tym obszarze, tzn. zostały spełnione kryteria laboratoryjne rozpoznania choroby. I wreszcie obszar endemiczny jest to obszar ryzyka, gdzie transmisja WNV na ludzi ma miejsce w ciągu 5 sezonowych cykli.

Podkreśla się, że ryzyko przeniesienia WNV na ludzi powinno być oceniane w każdym sezonie [13].

Narzędzia oceny ryzyka przeniesienia zakażenia z krwią

Do regularnej oceny ryzyka niezwykle pomocne są odpowiednie modele matematyczne, stwarzające możliwość rozsądnej kalkulacji średniego ryzyka przeniesienia choroby na drodze transfuzji krwi. Dotychczas opracowano kilka takich modeli. Okazały się one użytecznym narzędziem dla pragmatycznej oceny ryzyka i zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w sytuacjach, gdy podejmowane środki prewencyjne musiały zostać zmienione lub wycofane, a pobieranie krwi wznowione. Jednym z takich narzędzi jest wzór Biggerstaffa i Petersena, który już 2002 r. okazał się przydatny w ocenie ryzyka przeniesienia WNV od dawcy w czasie epidemii WNF w Nowym Jorku w USA, jak i w czasie ostatnich epidemii WNF w Grecji [8, 13]. Średnie ryzyko transmisji choroby wyliczone dla dzielnicy Queens w Nowym Jorku wyniosło wtedy 1,8 na 10 000 dawców, a największe – 2,7.

Z kolei Liumburno i wsp. w czasie epidemii CHIK we Włoszech stworzyli model oceny ryzyka donacji wiremicznej krwi [17]. I również ten model ten udowodnił swą użyteczność. ECDC we współpracy z Grupą d.s. Oceny Technologii Transfuzjologicznych z Uniwersyteckiego Centrum Medycznego w Utrechcie opracowało oryginalne narzędzie, które pozwala na ocenę ryzyka nabycia EID na drodze transfuzji krwi [13, 18]. Nosi ono nazwę *European Up-Front Risk Assessment Tool* (EUFRAF) i obejmuje ocenę 5 kolejnych parametrów w łańcuchu transfuzji krwi, tj. prevalencji zakażeń w populacji dawców, ryzyka otrzymania zakażonej donacji, otrzymania zakażonych składników krwi i zakażonych produktów krwiopochodnych oraz ryzyka przeniesienia zakażenia na biorców. Przykładowo, w przypadku wystąpienia zachorowania na chikengunę we Włoszech w 2007 r. zastosowanie tego modelu pozwoliło na oszacowanie ryzyka prevalencji choroby w populacji dawców na 1,07:100 000, a następnie ryzyka zakażonych donacji (0,04), otrzymania zakażonych składników krwi (0,13), zakażonych produktów krwiopochodnych (0,13) oraz ryzyka ciężkich zakażeń u biorców krwi (0,0001). Wykazano też, że ryzyko może się zmniejszyć do zera po zastosowaniu siedmiodniowej lub dłuższej kwarantanny składnika krwi [18]. Wyniki otrzymane przy użyciu programu EUFRAT w trakcie epidemii CHIK we Włoszech były zbieżne z wynikami uzyskanymi przez Liumburno i wsp. [17, 18]. Zdecydowaną przewagą systemu EUFRAT w stosunku do innych modeli jest możliwość oceny ryzyka już we wstępnym okresie wybuchu choroby [18]. Opracowane są także inne modele oceny ryzyka nabycia zakażenia EID drogą transfuzji składników krwi. Niektóre z nich pozwalają na kalkulację typu *cost-effectiveness*, zwłaszcza w sytuacji bardziej katastroficznego przebiegu epidemii, a także umożliwiają ocenę wpływu wdrożenia działań interwencyjnych zwiększających bezpieczeństwo krwi, a zwłaszcza wprowadzenia technik redukcji czynników chorobotwórczych w składnikach krwi [19]. Zwraca się jednak uwagę, że istnieją pewne ograniczenia takich modeli, m.in. w odniesieniu do oceny prevalencji EID u krwiodawców [18]. Wyliczone przy użyciu równania Biggerstaffa i Petersona ryzyko zakażonej donacji we Włoszech

w trakcie ostatniej epidemii WNFw 2012 r. wyniosło 1,4:10 000 donacji, a w Grecji – 2,95 [13].

Zapewnienie bezpieczeństwa krwi

Podejmowane działania w zależności od stopnia ryzyka

Kraje europejskie mają już spore doświadczenie w zapewnieniu bezpieczeństwa krwi w sytuacji zagrożeń epidemiologicznych, nabyte przy sposobności podejmowania działań prewencyjnych i kontroli choroby w odniesieniu do WNF, a ostatnio wobec malarii i DEN. W planie gotowości wobec WNV [13] położono nacisk na konieczność odroczenia potencjalnie zakażonych dawców krwi i odrzucenia donacji zakaźnych, wprowadzenie laboratoryjnych badań przesiewowych, a zwłaszcza badania molekularnego NAT i wykorzystanie procedur redukcji czynników chorobotwórczych w składnikach krwi. Podkreślono także istotne znaczenie zgłaszania przez krwiodawców wszelkich objawów, a zwłaszcza gorączki, które wystąpiły po donacji, oraz potransfuzyjnego czuwania nad bezpieczeństwem krwi. Postępowanie szczegółowe powinno być uzależnione od rodzaju obszaru epidemiologicznego. I tak, pobierając krew na obszarach niedotkniętych chorobą, tj. obszarach bez ryzyka, obszarach predysponowanych i zagrożonych, należy przestrzegać czasowej dyskwalifikacji potencjalnych dawców krwi na okres 28 dni po opuszczeniu przez nich obszaru dotkniętego chorobą i na okres 120 dni od czasu powrotu do zdrowia po przebyciu choroby. Należy też zapewnić dostęp do aktualizowanej cotygodniowo mapy występowania WNV w centrach krwiodawstwa. Natomiast w przypadku obszarów dotkniętych chorobą i endemicznych należy ściśle wyznaczyć geograficzne granice takiego obszaru i we współpracy z krajowymi władzami ds. zdrowia określić długość okresu odroczeń krwiodawców na tych obszarach w sezonie transmisji WNV. Działanie takie można pominąć, o ile alternatywnie zastosuje się jako badanie przesiewowe badania NAT [13, 20].

Okres dyskwalifikacji krwiodawcy na 28 dni jest stosunkowo bezpieczny nie tylko w odniesieniu do WNF, ale też większości EID [20]. Poza kilkoma wyjątkami, np. leiszmaniozą czy malarią, wydaje się on obejmować okres inkubacji większości tych chorób.

Znaczenie badań NAT w prewencji EID na przykładzie WNV

Zakażenie WNV można wykryć w pobranej krwi przy użyciu metody NAT lub badań serologicznych. W przypadku WNV przeciwciała nie są wykrywalne w najwcześniejszych okresach zakażenia i mogą pozostać długo po eliminacji wirusa z ustroju, dlatego za istotne diagnostycznie w badaniu przeglądowym dawców uznano jedynie badania NAT. Wykrywanie RNA WNV może być wykonywane albo w minipulach złożonych z 6 lub 8–16 próbek lub w indywidualnych donacjach [21]. Oba stosowane obecnie testy WNV charakteryzują się wysoką czułością i swoistością i są w stanie wykryć obie krążące obecnie w Europie linie wirusa, tj. 1 i 2 [13, 20]. Jednak łączenie w pulę może zmniejszyć czułość testu i zwiększyć możliwość niewykrycia dawców z wiramią na

niskim poziomie [21]. Jeśli badanie danej puli wypadnie dodatnio, to każdy dawca jest badany indywidualnie.

Badanie przesiewowe NAT w kierunku WNV jest rutynowo stosowane w USA i Kanadzie jako badanie przesiewowe pul. Pojawienie się WNV w USA w 1999 r. i szybkie rozprzestrzenienie się na obszarze całego kraju doprowadziło do wybuchu tysięcy zachorowań na WNF. Gdy stało się jasne, że wirus może być przenoszony przez transfuzję krwi, do połowy 2003 roku wszystkie donacje były już badane przy użyciu badań NAT w próbkach od indywidualnego dawcy albo w minipulach z 16 donacji [21]. Tak szybkie wprowadzenie NAT umożliwiło wykrycie 519 dawców dodatnich wobec RNA WNV i usunięcie ponad 1000 składników krwi potencjalnie zakaźnych. Od czasu wprowadzenia NAT nie stwierdzono przypadków zakażenia przeniesionego drogą transfuzji krwi [21]. W Europie badania NAT zostały wprowadzone w ograniczonym zakresie i tylko na niektórych obszarach pojedynczych krajów, np. Francji i Włoch [13]. We Włoszech wprowadzanie techniki NAT w badaniach przesiewowych zapoczątkowano w 2008 r. w celu wyrównania zmniejszonego oddawania krwi na krajowym poziomie.

Alternatywną strategię zapewnienia bezpieczeństwa składników krwi stanowią techniki redukcji czynników chorobotwórczych w składnikach krwi. Niektóre z systemów wykazały skuteczność inaktywacji wobec DENV, CHIKV, *Babesia microti* i *Plasmodium falciparum* czy WNV. Wstępne badania wskazują, że system wykorzystujący fotoaktywność chlorowodoru amotosalenu wykazuje skuteczność w odniesieniu do DENV w koncentratkach krwinek płytkowych [1, 2, 22]. Również metoda rozpuszczalnik/detergent (solvent/detergent) jest skuteczna wobec DENV w pulach osocza. Dodatkową zaletą jest również skuteczność tego systemu wobec innych wirusów, które mogą być przenoszone przez krew [23]. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że techniki redukcji patogenów nie były przebadane w stosunku do wszystkich patogenów znanych EID, a ponadto nie można ich zastosować do wszystkich składników krwi [1, 22, 23]. Należy także brać pod uwagę wysokie koszty tych technik.

EID stwarzające największe zagrożenie dla bezpieczeństwa krwi w Europie

Gorączka Zachodniego Nilu (WNF)

Choroba wywoływana jest przez wirus Zachodniego Nilu, który jest otoczkowym wirusem RNA należącym do rodziny *Flaviviridae*. Jego naturalnym rezerwuarem są ptaki (ok. 250 gatunków), a istotną rolę w przenoszeniu odgrywają migrujące ich gatunki. Wirus zakaża także inne zwierzęta np. konie i psy, a także ludzi. Wektorem WNV są liczne gatunki komarów, głównie *Culex spp.*, a zwłaszcza *Culex pipiens* oraz *Anopheles spp.*, ale wydaje się, że istotne znaczenie dla transmisji WNF mają te gatunki, które mogą przetrwać zimę w stanie hibernacji. Do zakażenia dochodzi w następstwie ukłucia komara, natomiast nie dochodzi do bezpośredniego przeniesienia choroby z człowieka na człowieka ani ze zwierzęcia na człowieka. Ograniczona profilaktyka w postaci szczepień jest dostępna tylko dla zwierząt (koni); próbuje się

też szczepić ptaki szczepionką podaną w pokarmie [1, 2, 5, 9, 10, 13, 24, 25].

Większość zakażeń WNV u ludzi przebiega bezobjawowo. Jedyne w części, tj. 20–40% przypadków, zakażenie WNV wywołuje łagodną, trwającą 3–6 dni chorobę gorączkową zwaną gorączką Zachodniego Nilu. Ciężką neuroinwazyjną postacią spotyka się u mniej niż 1% zakażonych. Jest ona niebezpieczna dla osób w starszym wieku i z obniżoną odpornością ustroju. Rozpoznanie opiera się na ocenie klinicznej oraz badaniach laboratoryjnych. Okres wylegania WNF wynosi 3–14 dni, a wiremia pojawia się w ciągu 1–3 dni po zakażeniu i trwa 1–11 dni. W ten sposób osoba zakażona może być wiremiczna przed wystąpieniem objawów klinicznych albo w trakcie bezobjawowego przebiegu zakażenia. Przeciwciała IgM pojawiają się 7–8 dni po infekcji [1, 2, 9, 13].

WNV został po raz pierwszy wyizolowany w 1937 r. od pacjenta w Regionie Zachodniego Nilu w Ugandzie, skąd z czasem rozprzestrzenił się poza Afrykę i zajął nowe obszary świata, tj. Europę, obie Ameryki i Australię [1, 2, 9, 13, 25]. W Europie WNV po raz pierwszy wykryto w delcie Wołgi w Rosji i we Francji w latach 60. ubiegłego wieku, ale zachorowania na WNF o istotnym znaczeniu epidemiologicznym zaczynają się od 1996 r. tj. od czasu wybuchu epidemii w Rumunii. Objęła ona 527 przypadków, z których 10% było śmiertelnych [2, 6, 9, 13]. Od połowy lat 90. zauważono zwiększenie częstości zachorowań i cięższy ich przebieg [13]. W Europie zachorowania najczęściej występują w okresie pomiędzy końcem lipca i września, ale sezon występowania choroby zbiega się z okresem aktywności komarów i trwa od końca czerwca do końca października [6, 9, 13, 20]. Po roku 2000 epidemie WNF zarejestrowano w Rosji i Izraelu, a w ostatnich latach w Portugalii, Hiszpanii, Francji, we Włoszech, Czechach, Rumunii, na Węgrzech i Grecji [1–3, 6, 13, 24, 25].

Obecnie WNV występuje w Europie w dwóch liniach filogenetycznych. Linia 1 występuje w większości ognisk zakażeń u koni i ludzi w Europie, natomiast linia 2 została zidentyfikowana na Węgrzech w 2004 roku u ptaków, a w 2008 r. stwierdzono ją po raz pierwszy także we wschodniej Austrii oraz południowej Rosji [13]. Ostatnio nowy szczep tej linii wykryto u komarów *Culex pipiens* podczas epidemii Grecji w 2010 r. Najprawdopodobniej jest to szczep wirusa linii 2 z Węgier, który przedostał się na południe w kierunku Półwyspu Bałkańskiego i dotarł do północnej Grecji. Obecność dwóch krążących linii wirusa na obszarach występowania choroby jest niepokojącym zjawiskiem [13, 24, 25]. W 2012 r. w Europie i najbliższych krajach zarejestrowano 907 przypadków zachorowań na WNF [16]. Największą ich liczbę stwierdzono w Rosji (447 przypadków), następnie w Grecji (161), Serbii (70), Włoszech (50), Rumunii (14), Ukrainie (12), a w krajach najbliższych Europy – najwięcej w Izraelu (59) i Tunezji (63). Wzrost zachorowań wystąpił także na terenie innych krajów byłej Jugosławii [16]. W tym czasie w USA zarejestrowano 5387 przypadków, a w sąsiedniej Kanadzie – 433 [26, 27]. USA i Kanada, w myśl zaleceń Rady Europy, są obszarami, po powrocie z których obowiązuje 28-dniowa dyskwalifikacja krwiodawców. W Europie w okresie 2010–2012 szczególnie niepokojąca sytuacja epidemiologiczna miała miejsce w Grecji [24]. W raporcie z misji ECDC do tego kraju z 2012 r. podano, że w 2010 r. okresie od lipca do połowy

października zarejestrowano 262 zachorowań, w 2011 – 100, a w 2012 r. – 161 zachorowań. Występowały one w różnych rejonach kraju i stosunkowo duży był udział przypadków neuroinwazyjnych (w lipcu i sierpniu 2011 r. zarejestrowano ich 31) [25].

W USA z chwilą pojawienia się WNF rejestrowano liczne przeniesienia choroby przez krew [1, 2, 28, 29]. W 2003 r. i 2004 r. w USA w 540 donacjach wykryto obecność WNV RNA, przy czym aż u 67% zakażonych krwiodawców nie wykrywano IgM. Z kolei u 27% dawców możliwe było wykrycie RNA WNV jedynie w indywidualnych donacjach. W 2003 r. wskaźnik zakażonych WNV donacji wyniósł 1,49:10 000 donacji, a w 2004 – 0,44:10 000 [30]. Jednak w wyniku wprowadzenia badań NAT w USA już od 2007 r. nie rejestruje się przeniesienia choroby z krwią [1, 2, 21, 30]. W aktualnym dokumencie *Annual epidemiological report West Nile virus infection, Greece, 2012* wydanym przez Hellenic Centre for Disease Control and Prevention (HCDCP-KEELPNO) podano, że w Grecji w 2012 r. doszło do jednego przypadku przeniesienia WNV na drodze transfuzji krwi. Biorcą była osoba w stanie immunosupresji. WNV stanowi również zagrożenie dla biorców przeszczepu. Szczególnie spektakularny jest przypadek przeniesienia choroby na 4 biorców narządów pochodzących od jednej dawczyni, która w przebiegu leczenia rozległych zmian pourazowych otrzymała 53 j. różnych składników krwi [31].

W Polsce nie zarejestrowano dotychczas rodzimych ani importowanych przypadków WNV [32]. Należy jednak pamiętać, że zakażenia WNV u ludzi wykryto w najbliższym sąsiedztwie Polski, tj. w Czechach, Rosji, na Ukrainie i Węgrzech. Wyrzykowe badania przeciwciał wykonane na różnych obszarach Polski u koni, ptaków dzikich i domowych wykazały seropozytywność u 5,2% ptaków. Były to głównie ptaki migrujące do Polski z terenów subtropikalnych i tropikalnych [33]. Wystąpienie zakażeń u ludzi jest prawdopodobne i zostało wzięte pod uwagę w przypadku pacjentki przyjętej do Kliniki Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku w 2005 r. z powodu ogólnych objawów infekcji. Była ona jedną z 39 gorączkujących pacjentów badanych w kierunku WNV i tylko w jej przypadku stwierdzono obecność przeciwciał IgM przeciw WNV [34].

Malaria

Malaria (MAL) jest obecnie jedną z trzech najważniejszych, oprócz AIDS i gruźlicy, chorób zakaźnych na świecie. Liczbę nowych zachorowań szacuje się na 300–500 milionów rocznie. Ocenia się, iż aktualnie 40–45% ludności ziemi żyje na terenach endemicznych w ponad 100 krajach położonych na obszarach tropikalnych i subtropikalnych [1–3, 6]. Polska od 1963 r. jest krajem wolnym od MAL, a liczba importowanych przypadków nie przekracza 50 rocznie (w 2012 r. 21 przypadków) [32]. Chorobę wywołuje pierwotniak zwany zarodźcem (*Plasmodium*), który występuje w 5 gatunkach: *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. knowlesi*. Choroba przenosi się poprzez ukąszenie komarów, ale również na drodze transfuzji krwi. Ryzyko zakażenia na drodze transmisji przez krew zależy od częstości występowania zakażenia u dawców. I tak np. w Beninie, w kraju endemicznym dla MAL, u około jednej trzeciej badanych dawców stwierdza się we krwi *P. falciparum* [1–3, 6]. Na obszarach, gdzie

MAL występuje rzadko, źródłem przeniesienia zakażenia na drodze transfuzji krwi są osoby powracające lub imigranci z krajów endemicznego występowania choroby. W USA rocznie rejestruje się 2–3 przypadków przeniesienia MAL w wyniku transfuzji, a w ciągu 40 lat w okresie 1958–98 CDC zarejestrowała 103 takie przypadki [2, 3]. W Polsce osoby, które przebyły MAL, są dyskwalifikowane do oddawania krwi na 3 lata od chwili ustąpienia objawów, a powracające z krajów endemicznych są odradzane na 1 rok po powrocie.

Europa zasadniczo stanowi obszar wolny od MAL. Stwierdzenie to może już jednak nie być aktualne, gdyż na naszych oczach w ciągu ostatnich kilku lat dochodzi do reaktywacji choroby w Grecji [35]. W 1974 r. kraj ten, w wyniku przeprowadzenia w latach 1946–1960 programu intensywnego zwalczania choroby, uznany został za wolny od MAL. Od tego czasu corocznie rejestrowano w Hellenic Control Disease Centre około 30–50 przypadków importowanych choroby [35]. Sporadycznie odnotowywano przypadki MAL bez zgłoszonych historii podróży w latach 1991, 1999, 2000. Jednak sytuacja epidemiologiczna tego kraju zmieniła się w 2009 r., kiedy to zarejestrowano 7 mikroskopowo potwierdzonych rodzimych przypadków choroby wywołanej przez *Plasmodium vivax* [7, 14, 35–37]. W 2010 r. odnotowano cztery takie przypadki, ale już w 2011 r. w Grecji zarejestrowano 42 przypadki MAL u osób bez wywiadu podróży do kraju endemicznego występowania [35, 37]. Pod koniec października 2012 r. stwierdzono w Grecji 76 przypadków MAL, z których 16 można uznać za rodzime [14]. Na terenie całego kraju wdrożono środki prewencyjne o charakterze ogólnym, a terenach objętych chorobą – środki szczególne. Należało do nich m.in. zawieszenie na okres 6 miesięcy pobierania krwi na obszarach dotkniętych chorobą i okolicznych obszarach wiejskich w promieniu 10 km od aktualnych miejsc zachorowań (odległość, która stanowi to kryterium, oparta jest na zasięgu lotu komara wynoszącym ok. 5 km). Odroczenie takie dotyczyło przede wszystkim dawców bezobjawowych mieszkających lub pracujących na obszarze dotkniętym chorobą, o ile nie były dostępne badania NAT i serologiczne. Czasowo także wyłączono z donacji mieszkańców Grecji z wywiadem rodzinnym wskazującym na zagrożenie MAL. Tak jak w przypadku WNF krwiodawców proszono o informację podonacyjną (zgłoszenie wystąpienia gorączki nieznanego pochodzenia). Należy podkreślić, że w wyniku wdrożenia programu prewencji w 2012 r. w Grecji nie doszło do przeniesienia MAL w wyniku przetoczenia krwi [14, 36, 37].

Denga

DEN wywoływana jest przez wirusa dengi (DENV) z rodziny *Flaviviridae*, który przenoszony jest przez dwa gatunki komarów z rodzaju *Aedes*, tj. *Aedes aegypti* i *Aedes albopictus*. Komary te mają charakterystyczne białe cętkowanie odwłoka. Do rodziny wirusów *Flaviviridae* należy również wirus gorączki Zachodniego Nilu i kleszczowego zapalenia mózgu. DEN stanowi duży problem dla zdrowia publicznego w krajach tropikalnych i subtropikalnych – choruje na nią 50 mln ludności rocznie, a 40% populacji świata żyje w 110 krajach, gdzie istnieje ryzyko przeniesienia choroby. Większość zakażeń przenoszonych jest przez komara *Aedes aegypti* [1–3, 5, 6].

Obecnie nie ma dowodów na występowanie populacji tego gatunku komara na terenie kontynentalnej Europy, jednak jego obecność stwierdzono na Maderze 2005 r. i potwierdzono w trakcie epidemii DEN na tej wyspie w 2012 r. Nie można wykluczyć rozprzestrzenienia się tego komara na wyspy sąsiadujące z Maderą i kraje basenu Morza Śródziemnego [15].

W Europie DEN występowała sporadycznie. W 1927 i 1928 r. zarejestrowano bardzo liczne zachorowania w Grecji. W 2010 r. pojedyncze przypadki rodzimych zachorowań na DEN zarejestrowano w Chorwacji (2) i we Francji (1). Również w 2012 r. w Grecji u pacjenta podejrzanego o zakażenie WNV wykryto wysokie miano przeciwciał klasy IgM anty-DENV [1, 3, 13, 15, 38, 39]. W okresie 03.10.2012–03.02.2013 zarejestrowano wśród mieszkańców Archipelagu Madery 2164 przypadki DEN, jednak nie było przypadków śmiertelnych. W okresie epidemii zgłoszono też 78 przypadków przeniesienia objawowej choroby z Madery do 12 krajów europejskich, najwięcej do Zjednoczonego Królestwa, Niemiec i Portugalii [15]. Jednak od lutego 2013 r. nie stwierdzono żadnego przypadku zachorowania na DEN na Maderze. W Polsce w okresie 01.01.2012–15.12.2012 zarejestrowano, podobnie jak w 2011 r., 5 przypadków tej choroby. Wszystkie przypadki były importowane [32]. Istnieje również zagrożenie zawleczenia DEN do Francji z jej terytoriów zamorskich, a zwłaszcza z wyspy Reunion [40].

Do zakażenia ludzi dochodzi w wyniku ukłucia komara zarażonego DENV. Istnieją 4 serotypy wirusa (DENV 1–4), ale zakażenie jednym typem wirusa daje jedynie słabą ochronę immunologiczną przeciwko innym typom [1, 2, 6, 41]. Długość okresu inkubacji waha się 3–10 dni, zwykle 5–6 dni, a wiremia trwa przez 1 tydzień. Wyróżnia się trzy postaci kliniczne DEN: postać klasyczną (*classical, simple Dengue Fever*), postać gorączki krwotocznej przebiegającej z objawami małopłytkowej skazy krwotocznej (*dengue haemorrhagic fever; DHF*) i zespół wstrząsu gorączki denga (*Denga Shock Syndrom; DSS*). Denga klasyczna stanowi samoograniczającą się postać choroby, bez przypadków śmiertelnych. Pozostałe postaci (DHF i DSS) mogą okazać się śmiertelne, jeśli nie zostanie wdrożone natychmiastowe leczenie [1, 2, 6].

Bezobjawową wiramię DENV wykryto u dawców krwi w różnych krajach tropikalnych [42]. Dotychczas zarejestrowano co najmniej 4 przypadki przeniesienia DENV w wyniku transfuzji krwi: 2 w Singapurze, 1 w Hongkongu i 1 w Puerto Rico [42–44]. Wszystkie wystąpiły na szczycie epidemii choroby w tych krajach. DEN ujawniła się klinicznie w okresie kilku dni od transfuzji składnika krwi. W ostatnim zarejestrowanym przypadku choroba miała postać gorączki krwotocznej [42]. U dwóch biorców krwi wystąpił zespół przesiąkania włósniczkowego, natomiast u jednego biorcy, który otrzymał KKP, zaobserwowano jedynie serokonwersję, bez objawów klinicznych. Wszyscy biorcy składników krwi przeżyli zakażenie nabyte drogą transfuzji. Wydaje się jednak, że liczba przypadków transmisji jest niedorejestrowana, gdyż wiele zakażeń może przebiegać w sposób łagodny lub bezobjawowy, co sprawia, że pozostają one nierozpoznane i nie wiąże się ich wystąpienia z niedawnym przetoczeniem składnika krwi [1, 2, 6, 42–44].

Metody prewencji zakażenia DEN obejmują zarówno czasową dyskwalifikację biorców powracających z obszarów objętych chorobą jak i badania przesiewowe NAT. Obiecujące

są też opublikowane kilka miesięcy temu wczesne wyniki badań nad bezpieczeństwem i skutecznością szczepionki przeciwko DEN [45].

Podobnie jak w przypadku innych zakażeń wywołanych przez *Flaviviridae*, np. WNF, 28-dniowy okres dyskwalifikacji krwiodawcy, licząc od dnia wyjazdu z obszarów objętych chorobą, powinien zapewniać odpowiednio duży margines bezpieczeństwa w odniesieniu do zakaźnych dawców z wiramię. W grudniu 2012 r. ECDC zaleciło wszystkim państwom członkowskim UE wprowadzenie takiego właśnie okresu czasowej dyskwalifikacji dla osób powracających z Regionu Autonomicznego Madery [15].

Chikungunya

Chikungunya jest ostrą chorobą tropikalną rozpoznawaną od 1953 r., tj. od czasu opisanego pierwszych przypadków zachorowań w Tanzanii. Występuje w różnych rejonach świata – wielu regionach Afryki, Azji Południowo-Wschodniej, na wyspach zachodniego Pacyfiku i w Indiach. Choroba wywołana jest przez arbowirusa *Chikungunya* (CHIKV) z rodziny *Togaviridae* przenoszony przez komary *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* lub *Aedes polynesiensis*. Nie występuje transmisja pomiędzy ludźmi. Rezerwuarem zarazka są m.in. małpy, gryzonie, ptaki [1, 2, 6, 17, 46].

CHIKV wywołuje ostre zakażenie charakteryzujące się nagłym początkiem, wysoką gorączką, bólami stawów, mięśni i głowy, obrzękami. Obserwuje się także wysypkę skórą, krwawienia z nosa i dziąseł, nudności, wymioty i światłowstręt. Objawy zazwyczaj rozpoczynają w 4–7 dni po ukąszeniu przez komara, są zwykle krótkotrwałe i powrót do zdrowia jest najczęściej całkowity. Objawem bardzo charakterystycznym dla tej choroby jest poliartralgia, od której zresztą choroba wzięła swą nazwę, gdyż w narzeczach Tanzanii termin *chikungunya* oznacza „pogiętego człowieka”. Gorączka zwykle ustępuje w ciągu kilku dni, rzadko tygodni, ale zdarzają się przedłużające się miesiącami bóle i zapalenia stawów. Nie ma dowodów na występowanie zakażeń letalnych ani krwotocznych i neuroinwazyjnego przebiegu choroby. Potwierdzenie rozpoznania CHIKV uzyskuje się po wykryciu wirusowego RNA testem NAT lub swoistych przeciwciał IgM w surowicy pacjenta [1, 2, 6, 17, 46].

W Europie co roku rejestruje się kilka importowanych przypadków tej choroby. Jeden z głównych wektorów CHIKV został wprowadzony do kilku krajów europejskich, a także do Ameryki Środkowej i Brazylii. Jak dotąd jedynym miejscem wystąpienia zachorowań ludzi na chikungunę w Europie był rejon Emilia Romagna we Włoszech, gdzie w okresie pomiędzy lipcem i końcem września 2007 r. zidentyfikowano 217 przypadków infekcji CHIKV [17]. Pomimo braku udokumentowanych przypadków przeniesienia choroby na drodze transfuzji krwi, transmisja CHIKV jest wiarygodna i ryzyko zakażenia wirusem donacji zostało uznane za istotne [1, 46, 47].

Koszty profilaktyki EID i jej wpływ na zasoby krwi

Każda decyzja o wprowadzeniu środków prewencyjnych przeciw przeniesieniu EID drogą krwi, najczęściej w postaci czasowej dyskwalifikacji dawców w okresie zagrożenia

epidemiologicznego, może prowadzić do znacznego ograniczenia zasobów krwi i dostaw osocza dla przemysłu farmaceutycznego [1-3, 5]. Jest to szczególnie dotkliwie, jeśli okres dyskwalifikacji jest długi, jak to ma miejsce w przypadku MAL i w mniejszym stopniu WNF [1, 2]. Sytuacja taka miała miejsce na Węgrzech w 2008 r., gdzie pojedyncze przypadki 19 zachorowań na WNV wystąpiły w 12 różnych regionach administracyjnych, co spowodowało czasową dyskwalifikację krwiodawców na dużym obszarze kraju [13]. Natomiast w przypadku epidemii CHIK w 2007 r. we Włoszech w wyniku wprowadzenia 21-dniowego okresu dyskwalifikacji krwiodawców doszło do 12% zmniejszenia zasobów krwi na obszarze epidemicznym. Niewielki 2,1% wzrost pobierania krwi na obszarach niedotkniętych epidemią nie rekompensował poniesionych strat na obszarze dotkniętym chorobą [17].

Próbowano również oszacować koszty prowadzenia badań przesiewowych w różnych wariantach w odniesieniu do ich skuteczności (*cost-effectiveness*) w przypadku jednej z EID, tj. choroby Chagasa. Analiza 7 strategii badań zakażenia *Trypanosoma cruzi* dawców wykazała, że selektywne badanie przesiewowe miało prawie taką samą skuteczność jak badanie wszystkich dawców, a koszty tego rodzaju profilaktyki były zdecydowanie mniejsze [48].

Dyskwalifikacja krwiodawców, najczęściej 28-dniowa, może być szczególnie dotkliwa dla zasobów krwi w miesiącach letnich. Analizowano kwestię dyskwalifikacji krwiodawców powracających do Holandii, najczęściej po wyjazdach wakacyjnych, z krajów, gdzie stwierdzono przypadki zachorowań na różne EID. Badanie wykazało, że współczynnik zagrożenia zakażeniem dawców powracających z obszarów dotkniętych jedną z 6 różnych EID wyniósł, np. w przypadku WNF (u dawcy powracającego z Macedonii) 0,32 na rok, a więc nie był zbyt duży [5].

Reasumując, pojawienie się EID w Europie stało się zagrożeniem epidemiologicznym i wyzwaniem dla krwiodawstwa. Może doprowadzić do istotnego zmniejszenia zasobów krwi w krajach dotkniętych EID, a zwłaszcza w przypadku, gdy na obszarze określonego kraju występują ogniska zachorowań na różne EID [35]. Dlatego tak istotne staje się zachowanie równowagi pomiędzy troską o bezpieczeństwo krwi i wynikającą z niej nadmierną niekiedy dyskwalifikacją dawców, a zachowaniem bezpiecznych zapasów składników krwi. W przypadku znacznego zmniejszenia zasobów krwi w krajach dotkniętych konieczna może okazać się współpraca i pomoc międzynarodowa [35].

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion* 2009;49:15-29S.
- [2] Alter HJ, Stramer SL, Dodd RY. Emerging infectious diseases that threaten the blood supply. *Semin Hematol* 2007;44:32-41.
- [3] Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood Transfusions. *JAMA* 2003;289:959-962.
- [4] Woolhouse M, Gowtage-Sequeira S. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis* 2005;1:1842-1847.
- [5] Lieshout-Krikke RW, Zaaijer HL, Prinsze FJ. The yield of temporary exclusion of blood donors, exposed to emerging infections abroad. *Vox Sang* 2013;104:12-18.
- [6] Semenza JC, Menne B. Climate change and infectious diseases in Europe. *The Lancet Infectious Disease* 2009;9:365-375.
- [7] Danis K, Baka A, Lenglet A, et al. Autochthonous *Plasmodium vivax* malaria in Greece, 2011. *Euro Surveill* 2011;16:19993.
- [8] Biggerstaff BJ, Petersen LR. Estimated risk of West Nile virus transmission through blood transfusion during an epidemic in Queens, New York City. *Transfusion* 2002;42:1019-1026.
- [9] Knap JP, Beata Kubica-Biernat B. Czy gorączka Zachodniego Nilu (WNF) dotarła do Polski? Stanowisko zespołu ekspertów powołanych przez Głównego Inspektora sanitarnego. *Przeegl Epidemiol* 2003;57:399-404.
- [10] Płoneczka K, Winiewicz E, Karczmarczyk R. Choroby transmisyjne – zakażenie wirusem Zachodniego Nilu. *Acta Sci Pol Medicina Veterinaria* 2005;4:153-159.
- [11] Centers for Disease Control and Prevention. *Anaplasma phagocytophilum* transmitted through blood transfusion – Minnesota, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1145-1148.
- [12] European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the risk of communicable diseases transmissible through substances of human origin. Stockholm, 20-21 September 2011 Meeting report. doi: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/diseases-communicable-by-substances-of-human-origin-soho.pdf>
- [13] West Nile virus and blood safety introduction to a preparedness plan in Europe. Based on the EU Satellite Meeting of the Working Group on Blood Safety and WNV. Final working document 2012 v.2.1. doi: http://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/docs/wnv_preparedness_plan_2012.pdf
- [14] European Centre for Disease Prevention and Control. Mission report Joint WHO-ECDC mission related to local malaria transmission in Greece, 2012 5-7 November 2012. Dostępny na stronie: http://www.afpmb.org/bulletin/vol27/071020_CHK_report.pdf
- [15] European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Outbreak of dengue in Madeira, Portugal. Dostępny na stronie: <http://www.ecdc.europa.eu/>

- en/press/news/Lists/News/ECDC_DisForm.aspx?List=32e43ee8-e230-4424-a783-85742124029a&ID=845.
- [16] European Centre for Disease Prevention and Control. West Nile fever maps. Dostępny na stronie: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/West-Nile-fever-maps/Pages/index.aspx.]
- [17] Liunbruno GM, Calteri D, Petropulacos K, et al. Chikungunya epidemic in Italy and its repercussion on the blood system. *Blood Transfus* 2008;6:199-210.
- [18] Oei W, Janssen MP, van der Poel CL, et al. Modeling the transmission risk of emerging infectious diseases through blood transfusion. *Transfusion* 2012 Nov1. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03941.x>. Epub ahead of print.
- [19] Kleinman S, Cameron C, Custer B, et al. Modeling the risk of an emerging pathogen entering the Canadian blood supply. *Transfusion* 2010;50:2592-2606.
- [20] European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC mission related to West Nile virus infection in Greece, 2012. Dostępny na stronie: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DisForm.aspx?ID=1067.
- [21] Custer B, Busch MP, Marfin LR, Petersen LR. The cost effectiveness of screening the US blood supply for West Nile Virus. *Ann Intern Med* 2005;143:486-492.
- [22] Rock G. A comparison of methods of pathogen inactivation of FFP. *Vox Sang* 2011;100:169-178.
- [23] Burnouf T, Chou ML, Cheng LH, et al. Dengue virus inactivation by minipool TnBP/Triton X-45 treatment of plasma and cryoprecipitate. *Vox Sanguinis* 2013;104:1-6.
- [24] Politis C, Tsoukala A, Hatzitaki M, et al. West Nile Virus (WNV) outbreak in Greece and blood safety measures. *Vox Sang* 2011;42.
- [25] European Centre for Disease Prevention and Control mission related to West Nile virus infection in Greece, 2012. Dostępny na stronie: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/west-nile-fever-ecdc-mission-in-greece-november-2012.pdf>
- [26] Center for Disease Control (USA) 2012 West Nile Virus Human Infections in the United States. Dostępny na stronie: http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/surv&controlCaseCount12_detailed.htm
- [27] Public Health Agency (Canada). West Nile Virus, National Surveillance Report - October 21 to October 27, 2012. (Week 43) Dostępny na stronie: http://www.phac-aspc.gc.ca/wnv-vwn/nsr-rms_2012/w43/index-eng.php.
- [28] Montgomery SP, Brown JA, Kuehnert M, et al. Transfusion associated transmission of West Nile Virus, US 2003-2005. *Transfusion* 2006;46:2038-2046.
- [29] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). West Nile virus transmission through blood transfusion - South Dakota, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:76-79.
- [30] Stramer SL, Fang CT, Foster GA, et al. West Nile virus among blood donors in the United States, 2003 and 2004. *N Engl J Med* 2005;353:451-459.
- [31] Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, et al. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;348:2196-2203.
- [32] Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2012 r. oraz w porównywalnym okresie 2011 r. Liczba zachorowań i zapadalność na 100 tys. ludności. doi: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2012/INF_12_12B.pdf.
- [33] Hubálek Z, Wegner E, Halouzka J, et al. Serologic survey of potential vertebrate hosts for West Nile virus in Poland. *Viral Immunol* 2008;21:247-253.
- [34] Hermanowska-Szpakowicz T, Grygorczuk S, Kondrasiuk M, et al. Zakażenia wirusem Zachodniego Nilu. *Przegl Epidemiol* 2006;60:93-98.
- [35] Danis K, Lenglet A, Tseroni M, et al. Malaria in Greece: historical and current reflections on a re-emerging vector borne diseases. *Travel Med Infect Dis* 2013;11:8-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2013.01.001>. Epub 2013 Feb 22.
- [36] Chariclia V, Loupa CV, Tzanetou K, et al. Autochthonous. *Plasmodium vivax* malaria in a Greek schoolgirl of the Attica region. *Malar J* 2012;11:52.
- [37] European Centre for Disease Prevention and Control. Joint ECDC/WHO mission related to local malaria transmission in Greece in 2011. Dostępny na stronie: http://ecdc.europa.eu/en/press/news/Lists/News/ECDC_DisForm.aspx?List=32e43ee8%2De230%2D4424%2Da783%2D85742124029a&ID=573
- [38] Gjenero-Margan I, Aleraj D, Krajcar D, et al. Autochthonous dengue fever in Croatia, August-September 2010. *Rapid communications. Eurosurveillance* 2011;16(9).
- [39] European Centre for Disease Prevention and Control Epidemiological update: Possible local transmission of dengue virus in Greece, 6 September 2012. Dostępny na stronie: http://ecdc.europa.eu/en/press/news/Lists/News/ECDC_DisForm.aspx?List=32e43ee8%2De230%2D4424%2Da783%2D85742124029a&ID=720
- [40] Larrieu S, Dehecq JS, Balleydier E, et al. Eurosurveillance. Re-emergence of dengue in Réunion, France, January to April 2012. *Rapid communications* 17 May 2012;17(20).
- [41] Johnson BW, Russell BJ, Lanciotti RS. Serotype-specific detection of dengue viruses in a fourplex real-time reverse transcriptase PCR assay. *J Clin Microbiol* 2005;43:4977-4983.
- [42] Linnen JM, Vinelli E, Sabino EC, et al. Dengue viremia in blood donors from Honduras, Brazil, and Australia. *Transfusion* 2008;48:1355-1362.
- [43] Tambyah PA, Evelyn SC, Koay ESC, et al. Dengue hemorrhagic fever transmitted by blood transfusion. *N Engl J Med* 2008;359:1526-1527.
- [44] Chuang VW, Wong TY, Leung YH, et al. Review of dengue fever cases in Hong Kong during 1998 to 2005. *Hong Kong Med J* 2008;14:170-177.
- [45] Larsson CJ, Lindow JC, Tibery C, et al. A single dose of any of four different live attenuated tetravalent dengue vaccines is safe and immunogenic in Flavivirus-naive adults: A randomized, double-blind clinical trial. *J Infect Dis* 2013;207:957-965.
- [46] Knap JP, Świątecka A, Kucharska I, et al. Postępowanie w przypadku podejrzenia zakażenia wirusem Chikungunya - nowego zagrożenia dla Europy. *Pol Merk Lek* 2010;28:331-335.
- [47] Appassakij H, Khuntikij P, Kemapunmanus M, et al. Viremic profiles in asymptomatic and symptomatic chikungunya fever: a blood transfusion threat? *Transfusion* 2012 Nov 26. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03960.x> [Epub ahead of print].
- [48] Agapova M, Busch MP, Custer B. Cost-effectiveness of screening the US blood supply for Trypanosoma cruzi. *Transfusion* 2010;50:2220-2232.
- [49] Ready PD. Leishmaniasis in Europe. *European Centre for Disease Prevention and Control. Eurosurveillance. March* 2010;15.(10). pii=19505, 29-39.