

Ηπατίτιδα Ε και ασφάλεια αίματος: τι ξέρουμε μέχρι σήμερα

9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταγγισιοθεραπείας
13-15/05/2016, Καβάλα

Ανθή Χρυσοστόμου
Τμήμα Επιδημιολογικής
Επιτήρησης και Παρέμβασης
ΚΕΕΛΠΝΟ

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχει σημειωθεί ουσιαστική μείωση των λοιμώξεων που μεταδίδονται με μεταγγίσεις εξαιτίας:

- των βελτιώσεων στους ελέγχους δωρητών αίματος
- της αδρανοποίησης των παθογόνων
- της μεθοδολογίας ανίχνευσης νουκλεϊκού οξέος (NAT)

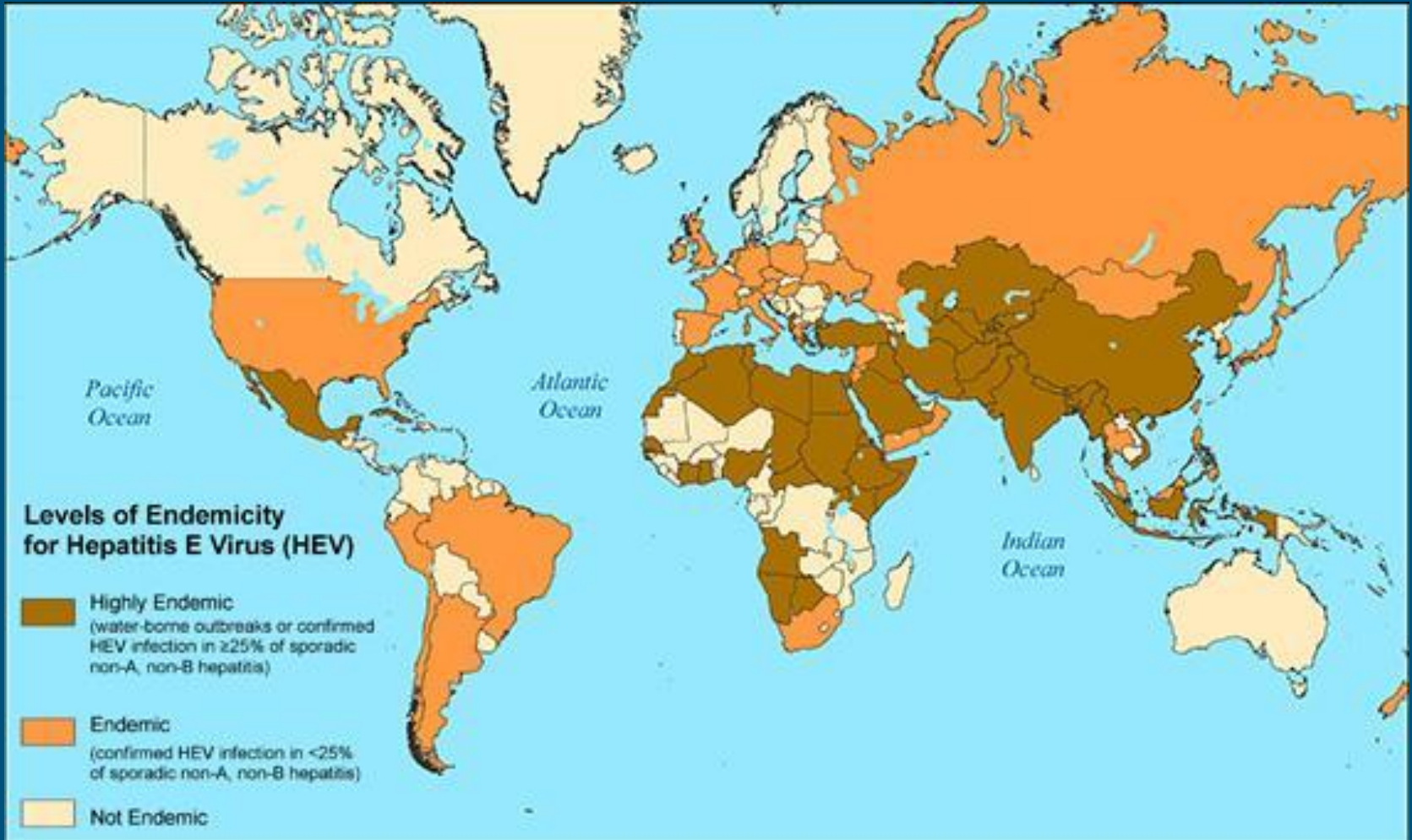
Ωστόσο, τα αποθέματα αίματος παραμένουν ευάλωτα σε αναδυόμενες και επανεμφανιζόμενες λοιμώξεις

Η ηπατίτιδα Ε είναι ενδημική σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες αλλά τα τελευταία χρόνια έχουν περιγραφεί αυτόχθονα και σποραδικά κρούσματα σε ανεπτυγμένες χώρες

- Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο 20 εκατομμύρια άνθρωποι μολύνονται από τον ΗΕV
- Τα 3 εκατομμύρια από αυτούς εκδηλώνουν συμπτώματα
- 56.600 θάνατοι σημειώνονται κάθε χρόνο σχετιζόμενοι με τη νόσο

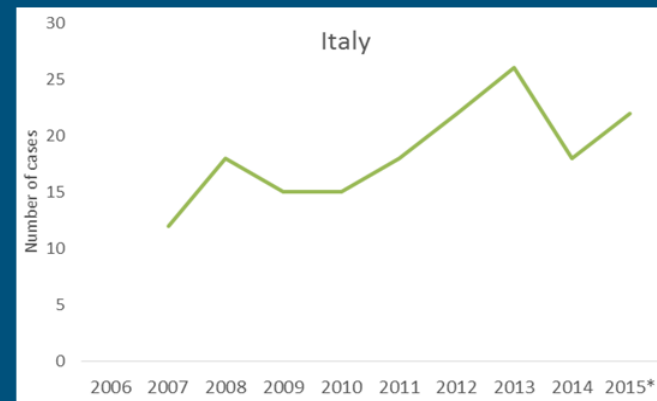
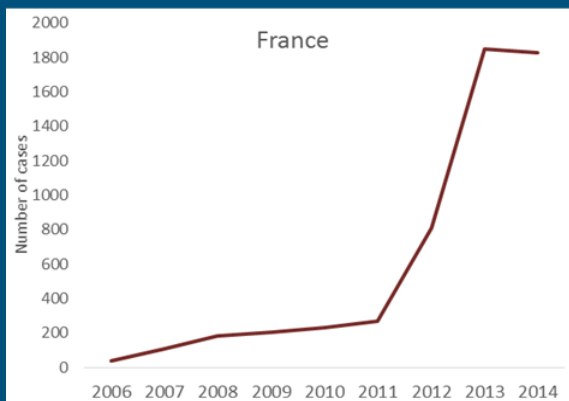
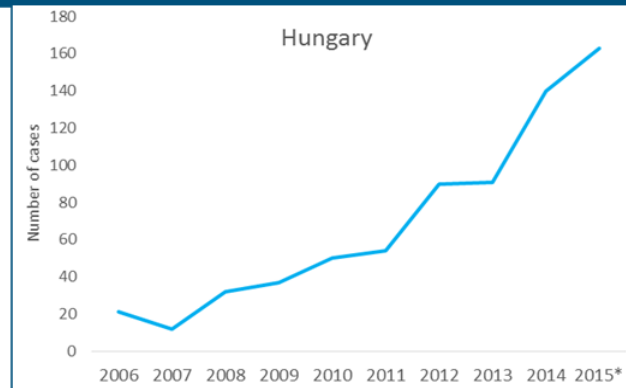
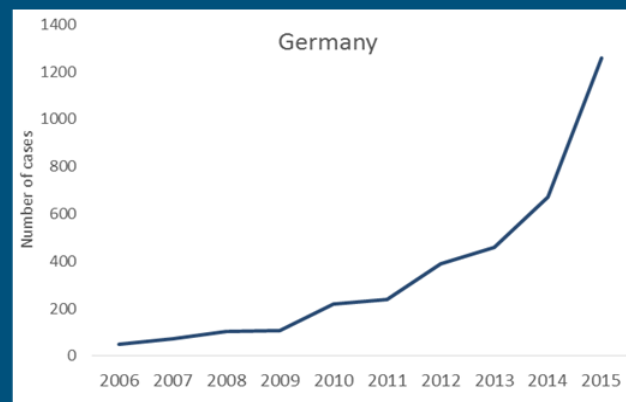
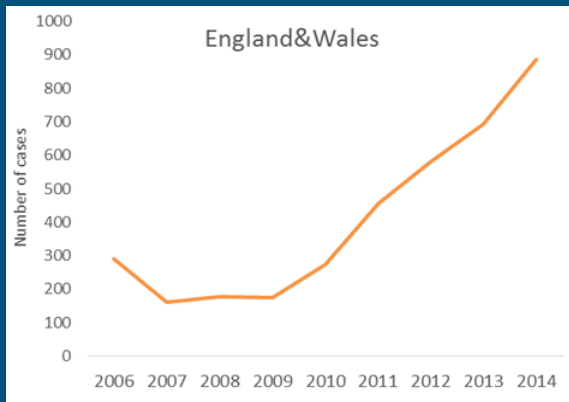
(WHO, Fact Sheet No 280, updated July 2015)

Γεωγραφική κατανομή ηπατίτιδας Ε, CDC, 2015



Αριθμός εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων ηπατίτιδας Ε στην Ευρώπη, 2006-2015

(Rapid communication Eurosurveillance, HEV: assessment of the epidemiological situation in Europe 2014/2015)



Σε ανασκόπηση δημοσιεύσεων κατά την οκταετία 2004-12, αναφέρεται ότι υπάρχει έξαρση της λοίμωξης σε πολλές χώρες με ποσοστά επιπολασμού που κυμαίνονται από 2,7%-52,5% (Κουτρομπή και συν., Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 2013)

- Γαλλία: από 3,2-52,5%
- Γερμανία: από 2,0- 16,8%
- Δανία: από 20,6-32,9%
- Αυστρία: 26,57%

Επιπολασμός λοίμωξης (μέσω ανίχνευσης IgG αντισωμάτων)

(Marano *et al.*, Blood Transfus, 2015)

Χώρα	Έτη	Σταθερός επιπολασμός	Χώρα	Έτη	Διακύμανση επιπολασμού
Ιαπωνία	2007-2012	5%	Γερμανία	2010 -> 2013	5.5% -> 15,5%
Βραζιλία	2000-2012	3%	Ελλάδα	1998 -> 2013	0.26% -> 9,4%
Ισπανία	1999-2010	3%	Γαλλία	2008 -> 2011	16.6% -> 52,5%
Ιταλία	1994-2012	3%			
ΗΠΑ	1997-2013	18%			

- Η ηπατίτιδα Ε δεν επιτηρείται σε όλες τις χώρες της ΕΕ
- Ετερογένεια στα συστήματα επιτήρησης, ορισμούς κρούσματος, πληθυσμούς υπό επιτήρηση, διαγνωστικά κριτήρια

Χαρακτηριστικά συστημάτων επιτήρησης ηπατίτιδας Ε στις Ευρωπαϊκές χώρες
(Rapid communication Eurosurveillance, HEV: assessment of the epidemiological situation in Europe 2014/2015)

Country	Is HEV notifiable? (Year)	Surveillance through reference laboratory (period)	Comments
Czech Republic	Yes (2008)		
Denmark	No	Yes	Diagnostics and typing performed at SSI ^d . HEV scheduled to become notifiable in 2016.
Estonia	Yes (1997)		First case notified in 2012.
Finland	Yes (1995)		From the beginning of 2016, the laboratories are encouraged to notify only anti-HEV IgM-positive cases.
France	No	Yes (2002-2014)	
Germany	Yes (2001)		Notifiable are laboratory confirmed cases (IgM or IgG increase in paired samples or PCR) with clinical symptoms
Greece	No		Based on a recent study of laboratory capacity of Greek hospitals, hospital laboratories do not test for HEV. 2003-2015: No reported clusters of HEV infection.
Hungary	Yes (1993)		Reports based on syndromic surveillance. Acute viral hepatitis is notifiable (infectious hepatitis), testing is mandatory to determine aetiology since 1993.
Ireland	Yes (2015 Dec)		
Italy	Yes (2007)		Italian surveillance for HEV is voluntary and currently covers 77% of the Italian population.
Netherlands	No		
Norway	No		
Portugal	Yes (2015)		Most cases are confirmed by serology
Spain	No	Yes (2006-2015)	80% of the territory is covered.
Sweden	Yes (1993)		
England & Wales	Yes (2010)		Viral hepatitis has been notifiable since the 1980's. Hepatitis E has been notifiable since 2010. National guidelines on case definition and testing algorithms are established

Γονότυποι ΗΕΝ

Γονότυπος	Ξενιστής	Περιοχή
1	Άνθρωπος	Ασία-Αφρική
2	Άνθρωπος	Μεξικό, Δυτική Αφρική
3	Άνθρωπος, οικόσιτα και άγρια ζώα	ΗΠΑ, ανεπτυγμένες χώρες Ευρώπης, Νέα Ζηλανδία, Β. Αμερική
4	Άνθρωπος, οικόσιτα και άγρια ζώα	Κίνα, Ταϊβάν, Ιαπωνία, Βιετνάμ

Κατανομή ηπατίτιδας Ε ανά γονότυπο

(Kamar N *et al.*, Lancet, 2012)



Τρόποι μετάδοσης

- Εντεροστοματική
- Τροφιμογενής
- Επαφή με μολυσμένα ζώα
- Κάθετη μετάδοση από μητέρα σε έμβρυο
- Αιματογενής (μετάγγιση μολυσμένων προϊόντων αίματος)
- Μεταμόσχευση
- Μέσω αιμοκάθαρσης

Ομάδες υψηλού κινδύνου

- Ασθενείς με υποκείμενη χρόνια ηπατική νόσο
- Έγκυες γυναίκες
- Ανοσοκατεσταλμένοι (μεταμοσχευμένοι, ασθενείς υπό χημειοθεραπεία, HIV, λήψη στεροειδών)

Συμπτώματα

- Ίκτερος
- Ανορεξία
- Ναυτία, έμετοι
- Πυρετός
- Κοιλιακό άλγος
- Ηπατομεγαλία

Επιπλοκές

- Συνήθως ήπια και αυτοπεριοριζόμενη νόσος
- Υποκεραυνοβόλος ή κεραυνοβόλος ηπατίτιδα σε ασθενείς με υποκείμενη χρόνια ηπατική νόσο
- Εξωηπατικές εκδηλώσεις, όπως νευρολογικά συμπτώματα, νεφρική βλάβη, παγκρεατίτιδα ή θρομβοπενία, απλαστική αναιμία και υψηλότερη θνητότητα λόγω λοίμωξης HEV, ειδικά σε έγκυες γυναίκες
- Χρόνια HEV που μπορεί να προκαλέσει χρόνια ηπατική νόσο, κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί σε ανοσοκατεσταλμένους

Μετάδοση HEV μέσω μετάγγισης αίματος

1. Ιαπωνία, 2004: οξεία ηπατίτιδα μετά από μετάγγιση κατά τη διάρκεια επέμβασης ανοιχτής καρδιάς
2. Ιαπωνία: ασθενής που υποβλήθηκε σε μεταγγίσεις από 84 δότες κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας για λέμφωμα
3. Ιαπωνία: ασθενής με λέμφωμα υπό χημειοθεραπεία υπεβλήθη σε μετάγγιση από δότη που ήταν θετικός σε HEV RNA αλλά ασυμπτωματικός

Μετάδοση HEV μέσω μετάγγισης αίματος

4. Ιαπωνία: ασθενής υπό αιμοκάθαρση έλαβε 2 μονάδες μολυσμένου αίματος και ανέπτυξε λοίμωξη
5. Ηνωμένο Βασίλειο, 2006: ασθενής με καρκίνο υπό χημειοθεραπεία που έλαβε ερυθρά από δότη με συμπτώματα γρίπης και ίκτερο
6. Γαλλία, 2007: 7χρονο αγόρι με καρκίνο νεφρού υπό χημειοθεραπεία που υποβλήθηκε σε 22 μεταγγίσεις
7. Σαουδική Αραβία: 3 / 22 λήπτες αίματος από 4 ασυμπτωματικούς δότες ανέπτυξαν λοίμωξη. Οι δότες ήταν θετικοί για HEV RNA

Ποσοστά αντι-HEV αντισωμάτων σε αιμοδότες

Κίνα	27,4%
Ολλανδία	20,9%
Δανία	20,6%
ΗΠΑ	18,8%
Μ. Βρετανία	13,0%
Γερμανία	6,8-16,8%

Συχνότητα ιαιμίας σε αιμοδότες

(Rapid communication Eurosurveillance, HEV: assessment of the epidemiological situation in Europe 2014/2015)

Γερμανία	1/1.240
Ολλανδία	1/1.761
Γαλλία	1/2.218
Αγγλία	1/2.848
Ισπανία	1/3.333
Σουηδία	1/7.986
Σκωτία	1/14.520

Συχνότητα ιαιμίας 1/2.848 αιμοδότες στην Αγγλία υποδηλώνει:

- ~ 80.000-100.000 κρούσματα οξείας HEV λοίμωξης το 2014
- ~ 1.200 παράγωγα αίματος μολυσμένα με HEV, χρησιμοποιούνται για μετάγγιση κάθε χρόνο

(Hewitt *et al.*, The Lancet, 2014)

Δεδομένα από διεθνή βιβλιογραφία (1)

- Gotanda *et al.* (J Med Virol, 2007):
από τους 6.700 δότες με υψηλά επίπεδα ALT στην Ιαπωνία:
οι 479 (7.1%) ήταν οροθετικοί για HEV, 6 από αυτούς είχαν
ανιχνεύσιμα επίπεδα HEV RNA
3 δότες, οροαρνητικοί, είχαν επίσης ανιχνεύσιμα επίπεδα HEV
RNA
- Sakata *et al.* (Transfusion, 2008): παρουσία HEV RNA σε δότες
με υψηλά επίπεδα ALT
- Feray *et al.* (Lancet, 2014): 5 / 367 λήπτες μοσχεύματος
ήπατος (1,4%) εμφάνισαν HEV

Δεδομένα από διεθνή βιβλιογραφία (2)

- Khuroo *et al* (J Gastroenterol Hepatol, 2004):
οι πολυμεταγγιζόμενοι ασθενείς είχαν υψηλότερο επιπολασμό δεικτών οξείας ηπατίτιδας E (anti IgM, HEV RNA) (13/145) σε σύγκριση με μάρτυρες (2/250).
- Arankalle και Chobe (Vox Sang, 2000):
1.5% (3/200) των δωρητών αίματος είναι θετικοί για HEV RNA
Ο επιπολασμός δεικτών οξείας ηπατίτιδας E ήταν υψηλότερος στους μεταγγιζόμενους ασθενείς

Η ηπατίτιδα Ε θεωρείται κίνδυνος για την ασφάλεια των μεταγγίσεων ιδίως γιατί:

- Η σοβαρότητά της είναι μεγαλύτερη για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου
- Οι οροθετικοί δότες μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί με φυσιολογικά επίπεδα AST και ALT

Ο μεγαλύτερος κίνδυνος είναι η αιμοληψία από αιμοδότες που βρίσκονται στην περίοδο του “παραθύρου”.

Η περίοδος του παραθύρου ευθύνεται για το 90% των περιπτώσεων μετάδοσης λοίμωξης με τη μετάγγιση

(International Organization Task Force on NAT Testing of Blood Donors, 2000)

Στρατηγικές πρόληψης μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων μέσω μετάγγισης (1)

1. Εργαστηριακός έλεγχος του αίματος για δείκτες της λοίμωξης στις ενδημικές περιοχές και για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου

Ενδιασμοί ερευνητών:

- Να προηγηθούν μελέτες κόστους-οφέλους
- Να δοθούν τα χρήματα σε άλλους τομείς υγείας

Στρατηγικές πρόληψης μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων μέσω μετάγγισης (2)

2. Επιλογή αιμοδότη

Αποκλεισμός αιμοδοτών με:

- ιστορικό λοιμώξεων ή τρέχουσα λοίμωξη,
- συμπεριφορά επικίνδυνη για μετάδοση λοιμωδών νοσημάτων (χρήση τοξικών ουσιών, απροφύλακτες σεξουαλικές επαφές),
- ιστορικό ταξιδιού σε ενδημικές χώρες

-> μειώνεται ο κίνδυνος των ψευδώς αρνητικών εργαστηριακών εξετάσεων αίματος

-> μειώνεται η πιθανότητα ο αιμοδότης να βρίσκεται σε περίοδο «παραθύρου»

Στρατηγικές πρόληψης μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων μέσω μετάγγισης (3)

3. Μέθοδοι για την ανίχνευση αντισωμάτων με αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα
4. Καταγραφή αληθούς επιπολασμού και επίπτωσης της λοίμωξης στο γενικό πληθυσμό και στους αιμοδότες και διεξαγωγή εκτεταμένων μελετών επιπολασμού σε κάθε χώρα

Στρατηγικές πρόληψης μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων μέσω μετάγγισης (4)

5. Διαρκής εκπαίδευση του προσωπικού για την εφαρμογή Κανόνων Ορθής Κλινικής και Εργαστηριακής Πρακτικής σε όλες τις διαδικασίες της Αιμοδοσίας-Μετάγγισης
6. Ενίσχυση του υπάρχοντος Εθνικού Δικτύου Αιμοεπαγρύπνησης σε συνεργασία με το Συντονιστικό Κέντρο Αιμοεπαγρύπνησης (ΣΚΑΕ)
7. Ευρύτερη συμμετοχή των νοσοκομείων της χώρας για τη συλλογή και την ανάλυση πληροφοριών σχετικά με τις μεταγγίσεις αίματος

Η απαίτηση για μηδενικό κίνδυνο της μετάγγισης δημιουργεί την ανάγκη για συνεχή προσαρμογή των Υπηρεσιών Αιμοδοσίας παγκόσμια ούτως ώστε να εφαρμόζονται νέες τεχνικές και μέθοδοι που επιτρέπουν τον περιορισμό των επιπλοκών.



Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας