

Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

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

Praca poglądowa/Review

Ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych przez transfuzje w Polsce



Risk of transmission of blood-derived pathogens by transfusion in Poland

Piotr Grabarczyk*, Aneta Kopacz, Ewa Sulkowska, Aleksandra Kalińska

Zakład Wirusologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 07.07.2017

Zaakceptowano: 18.07.2017

Dostępne online: 24.07.2017

Słowa kluczowe:

- HCV
- HBV
- HIV
- HEV
- *Babesia microti*
- patogeny przenoszone przez krew

Keywords:

- HCV
- HBV
- HIV
- HEV
- *Babesia microti*
- Transfusion-transmitted pathogens

ABSTRACT

Blood transfusion in Poland is the safest in history. High virological level of safety has been achieved mainly by improving not only the qualification of donors and methods used for donor screening, but also applying leukoreduction, pathogen reduction technology and grace period for serum.

In this article, we discuss the improvement of the epidemic situation among blood donors for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) and the increasing trend for HIV. Preliminary results of residual risk calculation for these pathogens are presented.

Hepatitis E virus (HEV) and *Babesia microti* were considered as new factors potentially relevant for the safety of blood transfusion in our country. Due to evidence of West Nile virus (WNV) circulation in the ecosystem in Poland, it is also necessary to monitor the infections with this pathogen.

In this article, it was emphasized that the reporting of all possible complications associated with transfusion and meticulous implementation of the look-back procedure play a key role for monitoring the risk of transmission of infectious agents by blood. It is especially important in view of the increasing epidemiological problems associated with emerging infectious agents.

© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Zapewnieniu bezpieczeństwa przetoczeń składników krwi w zakresie czynników zakaźnych służy przede wszystkim

pięć podstawowych działań: badanie lekarskie z wywiadem epidemiologicznym, badanie swoistych markerów zakażenia patogenami przenoszonymi drogą krwi, leukoredukcja, karencja oraz procedury inaktywacji i redukcji patogenów. Dwie pierwsze procedury dotyczą wszystkich donacji,

* Adres do korespondencji: Zakład Wirusologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Chocimska 5, 02-795 Warszawa, Polska. Tel.: +48 22 34 96 685.

Adres email: pgrabarczyk@ihit.waw.pl (P. Grabarczyk).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2017.07.006>

0001-5814/© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

kolejne mają zastosowanie w przypadku niektórych składników. Należy również nadmienić, że istnieje cały zespół procedur mający na celu ograniczenie ryzyka przeniesienia zakażeń bakteryjnych przez transfuzję, jednak nie będą one przedmiotem niniejszego opracowania.

Dzięki ciąglemu udoskonalaniu metodyki pracy centrów krwiodawstwa osiągnięto największe w historii bezpieczeństwo przetoczeń w zakresie chorób zakaźnych. Niemniej Służba Krwi staje w obliczu kolejnych wyzwań. Są one związane m.in. ze zmianami najczęściej występujących ryzykownych zachowań wśród dawców, które mogą sprzyjać rozprzestrzenianiu zakażeń patogenami przenoszonymi przez krew. Odkrywane są nieznane dotychczas patogeny. Konieczne jest także podejmowanie stosownych działań wobec gwałtownych zmian epidemiologicznych, które mogą stanowić potencjalne zagrożenie dla bezpieczeństwa transfuzji.

W niniejszym opracowaniu omówiona została poprawa sytuacji epidemiologicznej w zakresie zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i C (HCV) oraz wzrost częstości zakażeń wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV) wśród dawców w Polsce, a także przedstawiono wstępne wyliczenia tzw. ryzyka resztkowego dotyczące tych patogenów. Przedstawiono również najnowsze doniesienia świadczące o niekorzystnej sytuacji epidemiologicznej zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu E (HEV) oraz pierwotniakiem *Babesia microti* (BM), które mogą potencjalnie mieć istotne znaczenie dla bezpieczeństwa biorców składników krwi oraz produktów krwiopochodnych w naszym kraju. Omówiono także dowody wskazujące na krążenie wirusa Zachodniego Nilu (WNV) w ekosystemie na terenie Polski, co przemawia za koniecznością śledzenia epidemiologii zakażeń tym patogenem.

Ze względu na konieczność zwiększenia efektywności monitorowania ryzyka wystąpienia istotnych powikłań w wyniku przeniesienia przez krew zarówno znanych czynników, jak i tych niedawno poznanych lub dotychczas nie uwzględnianych przypomniano najważniejsze zasady procedur spojrzenia wstecz oraz zgłaszania powikłań potencjalnie związanych z przetoczeniem.

Wirus zapalenia wątroby typu B (HBV)

Od 2005 roku w Polsce istnieje obowiązek badania u wszystkich dawców krwi nie tylko antygeny HBs (HBsAg), ale także DNA HBV. Należy zwrócić uwagę na fakt, że krwiodawstwo prowadzi największe badania przeglądowe z skali całego kraju. Służą one zapewnieniu bezpieczeństwa biorców. Jednocześnie pozwalają na identyfikację osób zakażonych i na kierowanie ich do lekarzy specjalistów w zakresie chorób zakaźnych. Liczba zakażonych krwiodawców kierowanych do lekarzy specjalistów jest znacząca – w latach 2005–2015 HBV wykryto u 10 714 dawców: u 10 519 stwierdzono zakażenia serododatnie, tj. HBsAg(+), a u 195 dawców zidentyfikowano zakażenie seronegatywne (tzw. DNA HBV yield [HBsAg(-)/DNA HBV(+)]), w tym: 44 okienka serologiczne (WP) i 151 ukrytych zakażeń HBV (OBI). Na szczególne podkreślenie zasługuje trend spadkowy częstości wykrywanych zakażeń serododatnich obserwowany w kolej-

nych latach u obu płci – częstość wykrywania HBsAg (na 100 000 dawców) u mężczyzn wynosiła 292,84 w roku 2005 i 61,35 w 2015, u kobiet odpowiednio 188,02 i 35,66. W trakcie analizy 11 lat największy spadek częstości zakażeń zaobserwowano wśród najmłodszych dawców. W 2005 roku najwyższą (449/100 000 dawców) częstość zakażeń HBsAg(+) rejestrowano właśnie w grupie wiekowej ≤ 20 lat, w której w kolejnych latach parametr ten ulegał obniżaniu, aż do 21/100 000 dawców w roku 2015 (OR 2005 vs 2015 = 20,69, $p < 0.05$). W przypadku zakażeń ukrytych ich częstość wzrastała wraz z wiekiem dawców.

Zauważalne jest zróżnicowanie geograficzne częstości zakażeń (/100 000 dawców – dane skumulowane): najczęściej zakażenia HBV zidentyfikowano w Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (CKiK) w Łodzi (351), Kaliszu (231) i Opolu (222), a najrzadziej w Raciborzu (104), Lublinie (88) i Rzeszowie (52). Dane wskazujące na istotną poprawę bezpieczeństwa przetoczeń w zakresie HBV w ostatnich latach zostały przedstawione w doniesieniu A. Kopacz i wsp. na XXVII Zjeździe PTHiT w Warszawie.

Wobec systematycznej poprawy sytuacji epidemiologicznej oraz czułości NAT należy spodziewać się zmniejszenia resztkowego ryzyka zakażeń HBV związanego z transfuzjami w Polsce. Na uwagę zasługuje fakt, że czułość badania DNA HBV (IU/ml) wzrosła w omawianym okresie z 360 do 13,8IU/ml w przypadku badań pul (MP) oraz z 7,5 do 4,3 IU/ml w przypadku badań prowadzonych w pojedynczych donacjach (IDT) [1, 2]. Wstępne wyliczenia przeprowadzone w IHiT (wg rekomendacji WHO [3];) wskazują, że, biorąc pod uwagę skumulowane dane epidemiologiczne dla całego kraju oraz czułość badań przeglądowych NAT ryzyko resztkowe (na mln donacji), ryzyko zostało zredukowane z 5,68 do 0,16 w przypadku MP oraz z 2,87 do 0,08 dla IDT. Oznacza to, że przy obecnej liczbie przetoczeń zakażenie potransfuzyjne HBV spowodowane zakażeniem dawcy w WP może wystąpić nie częściej niż raz na 5 lat. Przedstawione współczynniki nie uwzględniają jednak ryzyka związanego z OBI. Przypadki takiego rodzaju powikłań potransfuzyjnych są wciąż raportowane w innych krajach mimo prowadzenia badań NAT u dawców [4].

Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV)

Zgodnie z danymi prezentowanymi przez E. Sulkowską i wsp. na XXVII Zjeździe PTHiT, w latach 2005–2015 zakażenie HCV zidentyfikowano u 7126 dawców (0,1%): 7055 zakażeń było serododatnich (5605 anty-HCV+/RNA HCV+ oraz 1450 anty-HCV+ i RNA HCV-/WB+), a 71 w okresie okienka serologicznego (WP). Częstość serododatnich zakażeń (95% przedział ufności – CI) na 100 000 dawców wynosiła 110,1 (CI: 107,5–112,6), zaś zakażeń WP 1,1 (CI: 0,9–1,4). Co ciekawe do 2008 r. częstość zakażeń (/100 000 dawców) wzrosła z 69,2 do 162 (ryzyko względne RR = 2,3; CI: 2,1–2,6, $p < 0,05$). Od roku 2009 odnotowywano systematyczny spadek częstości dodatnich wyników badań w kierunku HCV, aż do poziomu 49/100 000 dawców w roku 2015 (RR = 3,15; CI: 2,8–3,6, $p < 0,05$). W latach 2005–2011 najczęściej zakażenia wykrywano wśród dawców w wieku 18–20 lat (150/100 000 dawców) i to właśnie w tej grupie

wiekowej obserwowano największą dynamikę zmian częstości zakażeń HCV. Ponadto, podobnie do HBV, zakażenia częściej wykrywane były u dawców pierwszorazowych – 288,4/100 000 (CI: 281,4–295,3), niż u wielokrotnych 12,8/100 000 dawców (CI: 11,7–13,9); OR = 22,5 (CI: 20,6–24,5) $p < 0,05$. Obserwowano znaczące różnice w częstości zakażeń (na 100 000 osób) między regionami – od 209 w Kielcach, 206,7 w Łodzi do 46,1 w Rzeszowie oraz 47,8 w Słupsku. Należy spodziewać się, że różnice te będą przekładać się na zróżnicowanie w zakresie ryzyka resztkowego między poszczególnymi regionami kraju. W przypadku HCV przez ostatnie lata do chwili obecnej czułość testów nie ulegała istotnej zmianie: dla MP wynosiła około 40 IU/ml, w przypadku IDT około 3 IU/ml [1, 2].

Ze wstępnych wyliczeń wynika, że ryzyko resztkowe liczone z użyciem danych skumulowanych dla całego kraju zmieniło się od 1,2 (/mln donacji) w 2005 do 0,6 w 2015 dla MP i od 0,4 do 0,3 w odpowiednich latach dla IDT.

Liczba odnotowywanych co roku zakażeń WP HCV wśród dawców krwi w Polsce spadła w ostatnim czasie. Niemniej należy pamiętać, że wcześniejsze analizy wskazywały na dużą liczbę tego typu zakażeń wśród dawców krwi w naszym kraju w porównaniu do pozostałych krajów, które wprowadziły badanie RNA HCV u krwiodawców [5–7]. Ostatnio M. Czerwiński i wsp. dokonali analizy czynników związanych ze „świeżymi” zakażeniami HCV u polskich dawców krwi. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono istotny związek pomiędzy identyfikacją tego rodzaju zakażenia a narażeniami w środowisku opieki zdrowotnej, które nie są rutynowo ujmowane w kwestionariuszu przed donacją. Te ekspozycje obejmowały niewielkie zabiegi medyczne i zabiegi stomatologiczne w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Co istotne, ryzyko zakażeń było także związane z ryzykownymi zachowaniami, które nie zostały zgłoszone w czasie kwalifikacji, takimi jak ryzykowne zachowania seksualne w okresie 6 miesięcy poprzedzających donację lub zażywanie narkotyków. Wyniki analizy skłaniają do podjęcia dyskusji nad skutecznością polityki dyskwalifikacji osób wysokiego ryzyka oraz zasadnością zmiany okresu odroczenia po drobnych zabiegach medycznych oraz leczeniu stomatologicznym w Polsce [8].

Wirus nabytego niedoboru odporności (HIV)

Jak wynika z analizy przedstawionej w doniesieniu D. Kubickiej-Russel i wsp. na XXVII Zjeździe PTHiT, w przypadku zakażeń HIV mamy do czynienia z niekorzystnym trendem epidemiologicznym wśród dawców krwi w Polsce. W latach 2005–2015 skumulowana częstość zakażeń seropozytywnych (na 100 000 dawców) wynosiła 6,77 (CI: 6,1–7,4) i wahała się od 4,7 w 2007 r. do 9,4 w 2009 r. W ciągu 11 lat zidentyfikowano łącznie 449 zakażeń, w tym 434 seropozytywnych (96,6%) i 15 seronegatywnych (3,4%). Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że co prawda częstość zakażeń u dawców pierwszorazowych była większa niż u wielokrotnych (ryzyko względne – RR 1,3; 95% CI: 1,1–1,6; $p < 0,05$), jednak różnice te były dużo mniejsze niż w przypadku HBV czy HCV – RR wynosiło odpowiednio 90,9 (95% CI: 79,3–104,4) i 22,5 (95% CI: 20,6–24,5). Zakażenia były także wielokrotnie częstsze wśród mężczyzn niż kobiet

(RR 3,7; 95% CI 2,7–5,2; $p < 0,05$). Najwyższą częstość zakażeń odnotowano w grupach wiekowych 21–30 (9,3) i 31–40 lat (8,7), a najniższą < 20 (3) i > 60 lat (0).

Najczęściej HIV identyfikowano w CKiK-ach pd.-zach. Polski – w Katowicach (11,9), Wrocławiu (11,4), Wałbrzychu (10,5) i Raciborzu (10,2), a rzadziej we wschodniej części kraju – w Białymstoku (3,6) i Lublinie (3,5).

Częstość zakażeń seronegatywnych wyniosła ogółem 0,2/100 000 (CI: 0,1–0,3) i na zauważenie zasługuje fakt, że była wyższa u dawców wielokrotnych – 0,3 (CI: 0,2–0,5) niż pierwszorazowych – 0,04 (CI: 0–0,13) – iloraz szans (OR) wynosił aż 7,7 (CI: 1–59; $p < 0,05$).

Przedstawione trendy epidemiologiczne dotyczące dawców krwi pokrywają się w dużej mierze z danymi nadzoru epidemiologicznego w Polsce. Jednak zapadalność na podstawie nowo zdiagnozowanych przypadków zakażeń HIV w Polsce w 2014 roku oszacowano na 3/100 000 mieszkańców [9]. Wielkość tego parametru należy do jednego z najniższych w Europie [10]. Jest także niska, gdy porównujemy jego wartość z wartością wskaźnika uzyskanego na podstawie wyników badań przeglądowych dawców. Z drugiej strony częstość zakażonych dawców w Polsce należy do wysokich, biorąc pod uwagę dane z krwiodawstwa krajów europejskich [7, 11]. Powyższa rozbieżność w ocenie sytuacji epidemiologicznej na podstawie danych nadzoru epidemiologicznego oraz danych z krwiodawstwa może wskazywać na małą dostępność badania w kierunku HIV w ośrodkach poza krwiodawstwem i jednocześnie na występowanie zjawiska tzw. test seekers wśród dawców w naszym kraju. Mianem tzw. test seeker określa się osoby, dla których najważniejszą motywacją oddania krwi jest uzyskania wyniku badania przeglądowego.

Na szczególne odnotowanie zasługują wyniki analizy ponad 100 ankiet epidemiologicznych wypełnionych przez dawców zakażonych HIV, które wskazują, że dominującą prawdopodobną drogą przenoszenia zakażeń w Polsce były kontakty seksualne (64%, $n = 66$), w tym kontakty homoseksualne podało 61% ($n = 40$) ankietowanych. Van der Laar i wsp. [12], dokonując analizy filogenetycznej sekwencji genomów HIV izolowanych od holenderskich i belgijskich dawców krwi zakażonych HIV, wykazał, że może występować istotne niedoszacowanie kontaktów seksualnych między mężczyznami jako źródło zakażenia. W kontekście tych obserwacji warto zwrócić uwagę na fakt, że częstość tego typu ryzykownych zachowań wśród holenderskich i belgijskich dawców jest mniejsza niż w Polsce (wg ankiet przeprowadzonych wśród dawców po identyfikacji zakażenia – 24 vs 38,8%). Co więcej Schink i wsp. [13] wykazali, że chociaż w większości krajów europejskich istnieją ograniczenia dostępu do krwiodawstwa mężczyzn praktykujących kontakty seksualne z mężczyznami, to średnio 6,3% mężczyzn z tej grupy przyznało, iż miało wykonane badanie w kierunku HIV przy okazji zgłoszenia się jako dawca krwi. Odsetek ten dla naszego kraju jest nawet wyższy (wynosi 10%).

Rosnący trend częstości zakażeń HIV u dawców krwi w Polsce może świadczyć o zwiększonej podatności na zakażenie HIV w grupie potencjalnych dawców, co przekłada się na wzrost ryzyka przeniesienia infekcji. W związku z tym należy rozważyć intensyfikację edukacji dawców w zakresie ryzykownych zachowań sprzyjających przeno-

szeniu zakażeń oraz dokonać przeglądu kryteriów kwalifikacji dawców. Podczas prowadzenia działalności edukacyjnej konieczne jest zwracanie uwagi na fakt, że pomimo stosowania w krwiodawstwie najczulszych metod diagnostycznych, nie wszystkie zakażenia mogą jednak być wykryte, m.in. ze względu na niską wiremę w okresie WP oraz z powodu występowania tzw. mutantów ucieczki. W związku z tym należy podkreślać, że dawca ponosi współodpowiedzialność za zapewnianie bezpieczeństwa biorcy krwi w zakresie zakażeń HIV przez niepodejmowanie ryzykownych zachowań przed donacją, a także rzetelne poddanie się procedurze kwalifikacji, odpowiadając m.in. zgodnie z prawdą na pytania postawione w ankiecie dawcy.

Parvovirus B19 (B19 V)

W Polsce nie dopuszcza się do przetaczania składników krwi od dawców, u których w trakcie badań DNA B19 V w osoczu przeznaczonym do frakcjonowania zidentyfikowano zakażenie. Nie stosuje się również do celów klinicznych donacji DNA B19 V dodatnich do czasu uzyskania wyniku ujemnego w badaniach kontrolnych. Analiza wyników badań B19 V u polskich dawców przeprowadzona przez A. Kalińską i wsp. (doniesienie na XXVII Zjeździe PTHiT) wykazała zwiększoną częstość zakażeń B19 V w 2014 r. Biorąc pod uwagę fakt występowania szczytu zachorowań B19 V w trzy-, czteroletnich cyklach epidemicznych [14], kolejnego roku epidemicznego można spodziewać się w 2017 lub 2018 r. U polskich dawców obserwuje się zakażenie genotypem 1, niekiedy trwające przynajmniej 5 lat. Większość zidentyfikowanych zakażeń B19 V ma charakter przewlekły z towarzyszącymi anty-B19 V klasy IgM nawet przez 38 miesięcy. To ostatnia informacja jest szczególnie istotna dla prawidłowej interpretacji wyników badań diagnostycznych u pacjentów immunokompetentnych.

Dotychczas niewiele wiadomo było na temat zakaźności B19 V drogą transfuzji, uwzględniając stan serologiczny dawcy i biorcy. Dlatego też bardzo trudne było określenie kryteriów przywrócenia do oddawania krwi dawców, u których wykryto zakażenie B19 V. Kolejnych danych dotyczących tego problemu dostarcza publikacja Nagaharu i wsp. [15], w której przedstawiono przypadek przeniesienia zakażenia B19 V z przetoczonym KKCz od dawcy seropozytywnego (IgG+, IgM+) z niską DNA-emią B19 V ($1,1 \times 10^4$ IU/ml). Biorcą był immunokompetentny pacjent bez swoistych przeciwciał, u którego w konsekwencji przeniesienia B19 V doszło do wystąpienia ciężkiej trombocytopenii. Wcześniej Satake i wsp. [16] udokumentowali pięć przypadków przeniesienia zakażenia B19 V ze składnikami krwi z wiremą B19 V od 10^3 do 10^8 IU/ml. Najcięższe powikłanie w konsekwencji przeniesienia B19 V przez transfuzję, aplazję czerwonokrwinkową, obserwowano u biorców z chorobami nowotworowymi i hematologicznymi.

Nowo pojawiające się czynniki zakaźne (emerging pathogens)

Eksperci WHO w raporcie z 2017 roku wymieniają 10 chorób zakaźnych, które stanowią największe potencjalne zagrożenie

nie dla bezpieczeństwa publicznego. W związku z tym istnieje pilna potrzeba intensyfikacji badań w ich zakresie. Na liście znajdują się: gorączki krwotoczne (w tym gorączka Lassa) wywoływane przez arenawirusy, krymsko-kongijska gorączka krwotoczna (CCHF), choroby wywoływane przez filowirusy (w tym przez Ebola i Marburg), zespoły niewydolności oddechowej związane z koronawirusami występujące na Bliskim Wschodzie (MERS-CoV), inne choroby wywoływane przez koronawirusy, takie jak zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (SARS), choroby wywoływane przez wirusa Nipah, gorączki doliny Rift (RVF), ciężkie gorączki z trombocytopenią (SFTS), choroby wywoływane przez wirusa Zika [17]. Wiele patogenów odpowiedzialnych za powyższe choroby uznawane są za potencjalnie przenoszone przez krew i jej składniki. Dotychczas nie stwierdzono rodzimych przypadków zakażeń nimi w Polsce. W kontekście nowych zagrożeń dla bezpieczeństwa przetoczeń w Polsce należy wymienić wirusa zapalenia wątroby typu E oraz pierwotniaka *Babesia microti*, w przypadku których w sposób jednoznaczny stwierdzono przenoszenie przez krew i które identyfikowane są na terenie naszego kraju. W dalszej części artykułu omówiono także doniesienia dotyczące wykrywania markerów zakażenia wirusem Zachodniego Nilu u zwierząt i ludzi w Polsce.

Wirus zapalenia wątroby typu E (HEV)

Do niedawna uważano, że do zakażenia HEV dochodzi przede wszystkim na terenach międzyzwrotnikowych – w środkowej Ameryce, Azji i Afryce, a także w Nepalu oraz Kazachstanie [18]. W związku z tym HEV nie był brany pod uwagę jako potencjalne zagrożenie dla bezpieczeństwa przetoczeń. Znikome prawdopodobieństwo przeniesienia tego wirusa przez transfuzje wiązano jedynie z marginalnym ryzykiem zakażenia dawców podróżujących do relatywnie rzadko odwiedzanych odległych rejonów endemicznego występowania choroby brudnych rąk wywołanej przez HEV. Jednak w ciągu ostatnich lat okazało się, że oprócz genotypu 1 i 2 wywołujących epidemie w Azji, Afryce oraz Ameryce Środkowej istnieją także genotypy 3 i 4. W przypadku genotypów 3 i 4 do zakażeń dochodzi przede wszystkim w wyniku spożycia mięsa zwierząt hodowlanych (głównie wieprzowiny) oraz dzicyzny (mięsa dzików) [19–22].

Zakażenia genotypem 1 zazwyczaj przebiegają objawowo i ulegają samoograniczeniu. W przypadku genotypu 3 większość przypadków ma charakter bezobjawowy lub skąpoobjawowy [23], jednak u części osób z obniżoną odpornością – np. chorych na białaczkę, zakażonych HIV, po przeszczepach narządów i tkanek zakażenie HEV może mieć charakter przewlekły, czemu towarzyszy istotna progresja choroby wątroby (m.in. przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby, piorunujące zapalenie wątroby) [24–28]. Należy zwrócić uwagę na fakt, że objawy zakażenia HEV mogą być błędnie rozpoznawane jako zapalenie wątroby indukowane lekami. Taka mylna diagnoza może w konsekwencji prowadzić do nieprawidłowych decyzji medycznych. Z kolei u biorców krwiotwórczych komórek macierzystych obserwuje się także związek między infekcją HEV a chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) [29].

Tabela I – Potwierdzone molekularnie przypadki przeniesienia zakażenia HEV przez transfuzję w krajach nie-endemicznych za [32] z uzupełnieniami

Table I – Transfusion-transmitted hepatitis E infections in non-endemic countries confirmed by molecular testing and based on [32] update

Przypadek	Przeniesienie (Rok)	genotyp	Przetoczony Składnik	biorca		Max. AIAT (IU/L)	Kraj
				wiek	pleć		
Matsubayashi T et al. 2004	2002	4	FFP	67	m	1595	Japonia (Hokkaido)
Matsubayashi T et al. 2008	2004	4	PLT	69	m	673	Japonia (Hokkaido)
Boxall E et al., 2006	2005	3	FFP	60	m	2050	UK
Colson P et al., 2007	2006	3	RBC	7	m	2001	Francja
Tamura A et al., 2007	-	3	RBC	21	m	-	Japonia (Kanto)
Matsui T et al., 2015	2005	3	PLT	72	m	-	-
Riveira-Barciela M et al., 2016	2015	3	RBC	61	m	1535	Hiszpania

Głównym źródłem zakażenia HEV jest droga pokarmowa, jednak nie można zapominać, że do zakażeń może dochodzić także drogą wertykalną, w okresie okołoporodowym oraz przez transfuzje (więcej szczegółowych informacji przedstawiono w tabeli I) [30–40].

W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby zakażeń genotypem 3 w Europie. Częstość wykrywania swoistych przeciwciał klasy IgG świadczących o przebytych zakażeniu wynosi od 5 do 56% u zdrowych dawców krwi w zależności od stosowanego testu diagnostycznego, regionu i wieku [41, 42].

Wiedza dotycząca zakażeń HEV w Polsce jest fragmentaryczna. W 2005 roku opisano po raz pierwszy w naszym kraju wykrycie markerów ostrego zakażenia HEV. Obserwacja ta dotyczyła pacjenta z zapaleniem trzustki [43]. Dalsze badania poświęcone były m.in. studentom pochodzącym z krajów, gdzie zakażenia HEV mają charakter endemiczny. Markery serologiczne przebytego zakażenia (anty-HEV IgG) wykryto u 12 (26,7%) osób, a u 3 stwierdzono anty-HEV IgM. [44].

Niedawno opublikowano wyniki badań wskazujące na szerzenie się HEV wśród zwierząt dziko żyjących w Polsce. Za takim obrazem sytuacji epidemiologicznej przemawia wykrywanie swoistych przeciwciał anty-HEV w ponad 44% próbek osocza pochodzących od dzików. Odsetek serododatnich dzików różnił się istotnie pomiędzy różnymi regionami Polski i korelował z zagęszczeniem zwierząt i brakiem urbanizacji [45].

Jedne szersze opracowanie dotyczące polskich pacjentów potwierdziło pośrednio hipotezę, że wirus powoduje zakażenie w ostatnich latach nie tylko wśród dzikich zwierząt, ale także u ludzi. W 2013 r. Bura i wsp. [46] przeprowadzili badania markerów serologicznych HEV wśród 182 pacjentów jednego ze szpitali w Wielkopolsce. Częstość przeciwciał anty-HEV w klasie IgG wyniosła 15,9%, a u 3,4% chorych stwierdzono obecność przeciwciał IgM. Większość z badanych nigdy nie podróżowała za granicę, co przemawia za rodzimym źródłem zakażenia.

Przeprowadzono także badania markerów zakażenia HEV w grupie 1021 myśliwych, od których pobierano próbki w latach 2010–2012. Przeciwciała anty-HEV IgG stwierdzono u 227 (22,2%) badanych. Najwyższą częstość przeciwciał anty-HEV IgG obserwowano wśród mieszkańców województwa opolskiego (42,4%), a najniższą w kujawsko-pomorskim (10%) [47]. W trakcie badań anty-HEV oraz RNA HEV

u krwiodawców przeprowadzonych w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii oraz w Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Warszawie po raz pierwszy w sposób bezpośredni udokumentowano rodzime ostre przypadki zakażenia HEV (6 donacji powtarzalnie reaktywnych w badaniu RNA HEV/12 635 próbek przebadanych – częstość ok. 1/2200 donacji). Wykazano także, że zakażenia identyfikowane u dawców krwi w Polsce, to zakażenia zoonotycznym typem 3 wirusa (podtyp 3c i 3i). Na podstawie częstości zakażeń wśród dawców i danych na temat zakaźności HEV przez przetoczenia [39] oszacowano ryzyko przeniesienia wirusa na 1:320 donacji. Ponadto wykazano najwyższą w europejskich ogólnokrajowych badaniach średnią częstość wykrywania przeciwciał skierowanych do HEV (IgG, przebadano ok. 3100 próbek) świadczących o przebytych w przeszłości zakażeniu (45% vs 27% w Holandii, gdzie dotychczas obserwowano najwyższą częstość tego markera [41]). Najniższa częstość IgG występowała na Podlasiu (30%), zaś najwyższa w Wielkopolsce oraz na Pomorzu, gdzie odsetek dawców krwi z anty-HEV IgG (+) przekraczał 50% [48, 49].

Wiele krajów rozwiniętych podjęło badania sytuacji epidemiologicznej, znaczenia klinicznego oraz ryzyka przeniesienia przez transfuzję. Mimo że, jak się szacuje, np. w Holandii tylko 1 z ponad 300 zakażeń HEV następuje w wyniku przetoczenia, niektóre kraje podjęły decyzje

Tabela II – Klasyfikacja endemiczności HEV – propozycja ECDC na podstawie wyników badań dawców R. Demianovic – warsztaty IPFA/PEI, Lizbona maj 2016

Table II – HEV endemicity classification – preliminary ECDC proposal using results of infection marker screening in blood donors – R. Demianovic – IPFA/PEI workshop, Lisbon, May 2016

Endemiczność	częstość przeciwciał (IgG)	zapadalność
Niska	<10%	<1:10.000
Umiarkowana	10%-20%	1:10.000-1:2.500
wysoka	>20%	>1:2.500

POLSKA
IgG–43%
RNA HEV -1:2.200

o rozpoczęciu badań u dawców krwi w pojedynczych donacjach (Irlandia) lub w minipulach (Anglia, Holandia) [50].

Przedstawiona powyżej sytuacja epidemiologiczna HEV w Europie, a zwłaszcza w Polsce (Tab. II) skłania do dokonania lokalnej oceny znaczenia klinicznego HEV w naszym kraju, a także do rozważenia zwiększenia dostępności diagnostyki HEV oraz zasadności wprowadzenia profilaktyki przenoszenia zakażeń przez transfuzje oraz transplantacje.

Babesia microti

Babeszjoza jest chorobą pasożytniczą wywołaną przez pierwotniaki należące do rodzaju *Babesia* przenoszone przez kleszcze *Ixodidae* będące ich żywicielem ostatecznym. Kręgowce, w tym ludzie, są żywicielem pośrednim. Istnieje ponad 100 znanych gatunków *Babesi*, z których od niedawna szczególnym zainteresowaniem w transfuzjologii cieszy się *Babesia microti* (BM). Wykazano, że pierwotniak przenoszony jest przez krew. Dotychczas w samych Stanach Zjednoczonych odnotowano 256 przypadków przetoczenia zakażonych składników, w 165 biorca uległ zakażeniu. Co istotne dla oceny ryzyka związanego z tym pierwotniakiem, 19% zakażonych biorców zmarło w wyniku powikłań babeszjozy, 5% zakażeń potransfuzyjnych było asymptomatycznych, 16% z objawami klinicznymi, ale bez cięższych powikłań i 10% z ciężkimi powikłaniami. Większość przypadków przeniesienia zakażenia nastąpiła w wyniku przetoczenia zakażonego koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) [51].

Konsekwencją analizy ryzyka dla biorców było podjęcie pilotażowego badania przeglądowego krwiodawców w dwóch najbardziej zagrożonych stanach USA. Na obecność markerów serologicznych i molekularnych zbadano blisko 90 tys. donacji, z czego w 0,35% stwierdzono markery zakażenia, z pośród 335 seropozytywnych donacji 20% było dodatnich w badaniu molekularnym (r-t PCR). 1/3 próbek dodatnich w PCR lub z wysokim mianem przeciwciał w AIAF zakażała chomiki, którym je eksperymentalnie podawano. Nie stwierdzono zakażenia BM u biorców składników pochodzących od przebadanych dawców, podczas gdy w tym samym czasie zidentyfikowano 14 przypadków zakażenia BM wśród 253 031 biorców składników krwi z donacji niebadanych na obecność BM [52].

W kontekście tych danych niepokojące są kolejne przypadki identyfikacji zakażeń BM u ludzi w Polsce [53, 54]. Jednak dokładna sytuacja epidemiologiczna pozostaje wciąż nieznana.

Inne czynniki zakaźne potencjalnie zagrażające bezpieczeństwu krwi

Kolejnym czynnikiem zakaźnym, którego ryzyko przeniesienia przez transfuzję powinno być rozważone w Polsce jest wirus odkleszczowego zapalenia mózgu (TBEV). Zakażenia TBEV stało się poważnym problemem w Europie i jest obecnie przyczyną infekcji wirusowych mózgu w wielu krajach. W tym roku ukazała się pierwsza publikacja szczegółowo dokumentująca przeniesienie TBEV przez przeszczepienie narządów unaczynionych. Co istotne, przypadki te miały miejsce w Polsce [55]. U trzech pacjentów, którzy

otrzymali narządy od jednego dawcy (2 otrzymało nerkę i 1 wątrobę), w okresie 17–49 dni po przeszczepieniu rozwinęło się zapalenie mózgu. Wszyscy biorcy w konsekwencji zakażenia zmarli. Obecność TBEV potwierdzono w badaniu RT-PCR u wszystkich biorców i u dawcy, a bezpośrednie sekwencjonowanie produktów amplifikacji potwierdziło obecność tego samego szczepu wirusa. W publikacji polskiego zespołu poprzez analizę sekwencji genomu wirusa od dawcy i biorców potwierdzono transmisję TBEV z przeszczepionymi narządami. Wysoką śmiertelność należy wiązać z farmakologiczną immunosupresją, w jakiej znajdowali się biorcy. Autorzy sugerują, aby dawców narządów badać w kierunku TBEV, zwłaszcza gdy pochodzą oni z obszaru endemicznego występowania wirusa lub przebywali na takim terenie [55].

Wydaje się, że to opracowanie powinno być także przyczynkiem do rozpoczęcia oceny ryzyka przeniesienia TBEV przez transfuzję.

WNV

We wcześniejszych analizach piśmiennictwa zwrócono uwagę na dane [56, 57], które wskazują na wysokie prawdopodobieństwo krążenie wirusa zachodniego Nilu w ekosystemie na terenie Polski. Należy jednak podkreślić, że dotychczas u ludzi nie wykazano jednoznacznie ani jednego rodzimego zakażenia WNV na terenie naszego kraju [58]. Niemniej, ze względu na dynamiczną sytuację na terenie kontynentu europejskiego, prowadzone jest monitorowanie sytuacji epidemiologicznej WNV zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. W ostatnim czasie zespół z Państwowego Instytutu Weterynaryjnego w Puławach opublikował kolejne wyniki badania markerów zakażenia WNV u zwierząt i ludzi [59]. Pozytywny wynik badania anty-WNV stwierdzono w 63 (13,29%) z 474 próbek osocza pochodzących od dzikich ptaków, w jednej (0,26%) próbce od konia (na 378 przebadanych zwierząt). Czternaście (33,33%) spośród 42 surowic pacjentów było dodatnich. Wyniki reaktywne były dodatnie także w teście potwierdzenia [59].

Doskonalenie procedur zapewniających bezpieczeństwo przetoczeń

Mając na względzie dane omówione w niniejszym artykule, zachodzi konieczność zwiększenia efektywności monitorowania ryzyka istotnych powikłań przenoszonych przez krew zarówno wywołanych czynnikami znanymi od dawna, jak i niedawno poznanymi lub dotychczas nie brany pod uwagę. Dlatego w dalszej części przedstawiono najistotniejsze elementy procedury spojrzenia wstecz oraz zgłaszania podejrzeń/powikłań potencjalnie związanych z przetoczeniem, które służą identyfikacji przypadków zakażeń przez transfuzje oraz umożliwiają doskonalenie procedur, które im zapobiegają [60].

Obie procedury zostały szczegółowo opisane w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 9 czerwca 2017 r. w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi [60]. Rozdział 14.6.2.3. Obwieszczenia poświę-

cony jest identyfikacji biorców potencjalnie zakażonej krwi i dalszej procedurze postępowania. Procedurę tę, nazywaną także spojrzeniem wstecz (*look back*), przeprowadza się w sytuacji, gdy u wielokrotnego dawcy wykryto markery wirusów np. HBV, HCV, HIV (otrzymano wynik dodatni, tj. wynik reaktywny badania przeglądowego, potwierdzony w badaniach weryfikacyjnych, a poprzednia donacja mogła odbyć się w okienku diagnostycznym lub w okresie ukrytego zakażenia z DNA-emią). Przeprowadzając procedurę spojrzenia wstecz, centrum informuje na piśmie podmiot leczniczy o wydaniu krwi i/lub jej składników, które mogły przenieść do biorcy zakażenie wirusami. W takiej sytuacji lekarz opiekujący się pacjentem lub lekarz odpowiedzialny za gospodarkę krwią powinien przekazać tę informację pacjentowi. O wynikach przeprowadzonych badań kontrolnych biorcy (w tym również w kierunku obecności markerów chorób zakaźnych) albo o ich niewykonaniu podmiot leczniczy jest zobowiązany poinformować centrum. Po zakończeniu całej procedury spojrzenia wstecz centrum przekazuje sprawozdanie do IHiT.

Drugą równie ważną procedurą pozwalającą zidentyfikować przypadki zakażeń powikłań poprzetoczeniowych jest procedura zgłoszenia zakażenia poprzetoczeniowego do centrum (sekcja 14.7.2.1. Dobrych praktyk). Zgodnie z nią podmioty lecznicze powinny informować centrum o dodatnich wynikach badań laboratoryjnych lub objawach, które wystąpiły u biorcy po przetoczeniu. Dotyczy to przede wszystkim zakażenia HBV, HCV oraz HIV, lecz może także dotyczyć innego czynnika zakaźnego przenoszonego przez krew, a niebadanego rutynowo u dawców, np. malarii, parwowirusa B19 (B19 V), wirusa zapalenia wątroby typu A (HAV), typu E (HEV), babeszjozy i innych. Bardzo istotne jest, aby informacja taka została przekazana jak najszybciej przez podmiot leczniczy do centrum, w celu potwierdzenia/wykluczenia powikłania potransfuzyjnego i uniknięcia wystąpienia zakażenia u innych biorców, dla których przeznaczono składniki krwi z zakażonej donacji. Po otrzymaniu takiego zgłoszenia centrum zobowiązane jest do czasowej dyskwalifikacji wszystkich dawców, z których krwi otrzymano składniki przetoczone zakażonemu biorcy i wdrożenia procedury *look back*. Czasowo wycofywane są wszystkie pozostałe w centrum składniki krwi, pochodzące od tych dawców. Przywrócenie zdyskwalifikowanych dawców do oddawania krwi oraz przywrócenie do użytku klinicznego zatrzymanych składników możliwe jest dopiero po otrzymaniu ujemnych wyników testów weryfikacji w donacji, z której pochodził składnik, wykonanych z próbek archiwalnych i świeżo pobranej próbki krwi. Jeśli testy potwierdzenia zakażenia HBV, HCV, HIV lub w kierunku innego patogenu dadzą wyniki dodatnie u podejrzanego dawcy, centrum powinno go niezwłocznie zdyskwalifikować na stałe i rozpocząć drugi etap procedury *look back* w stosunku do pozostałych składników wytworzonych z jego krwi i przetoczonych innym biorcom. W przypadku podejrzenia przeniesienia zakażenia czynnikiem chorobotwórczym niebadanym rutynowo u dawców dąży się do wykonania badań markerów tego czynnika w próbce archiwalnej i w próbce świeżo pobranej od dawcy. Postępowanie z dawcą ustalane jest indywidualnie w porozumieniu z IHiT i uzależnione jest od natury czynnika chorobotwórczego, który został wykryty [60].

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] Grabarczyk P, van Drimmelen H, Kopacz A, et al. Head-to-head comparison of two transcription-mediated amplification assay versions for detection of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus Type 1 in blood donors. *Transfusion* 2013;53:2512-2524.
- [2] Grabarczyk P, Koppelman M, Boland F, et al. Inclusion of human immunodeficiency virus Type 2 (HIV-2) in a multiplex transcription-mediated amplification assay does not affect detection of HIV-1 and hepatitis B and C virus genotypes: a multicenter performance evaluation study. *Transfusion* 2015;55(9):2246-2255.
- [3] WHO Guideline on Estimation of Residual Risk of HIV, HBV or HCV Infections via Cellular Blood Components and Plasma. http://www.who.int/biologicals/Residual_Risk_Guidel_draft_JUNE_2016_10f.pdf.
- [4] Candotti D, Assennato S, Laperche S, Allain J, Levicnik-Stežinar S. HBV Transfusion-transmission despite the use of highly sensitive. *HBV NAT Vox Sanguinis* 2017;112(Suppl. 1). 3A-S03-03.
- [5] Brojer E, Gronowska A, Medyńska J, et al. The hepatitis C virus genotype and subtype frequency in hepatitis C virus RNA-positive, hepatitis C virus antibody-negative blood donors identified in the nucleic acid test screening program in Poland. *Transfusion* 2004;44(12):1706-1710.
- [6] Brojer E. Badania serologicznych i molekularnych markerów HCV u dawców krwi w Polsce. *Przeg Epidemiol* 2005;59:511-517.
- [7] Roth WK, Busch MP, Schuller A, et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang* 2012;102(1):82-90.
- [8] Czerwinski M, Grabarczyk P, Stepień M, et al. What weighs more-low compliance with self-deferral or minor medical procedures? Explaining the high rate of hepatitis C virus window-period donations in Poland. *Transfusion* 2017 May 28. <http://dx.doi.org/10.1111/trf.14163> [Epub ahead of print].
- [9] Niedźwiedzka-Stadnik M, Pielacha M, Rosińska M. HIV and AIDS in Poland in 2014 *Przeg Epidemiol* 2016;70(2):249-259.

- [10] HIV/AIDS surveillance in Europe 2015, ECDC: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/HIV-AIDS-surveillance-Europe-2015.pdf>.
- [11] Bruhn R, Lelie N, Custer B, Busch M, Kleinman S, International NAT Study Group. Prevalence of human immunodeficiency virus RNA and antibody in first-time, lapsed, and repeat blood donations across five international regions and relative efficacy of alternative screening scenarios. *Transfusion* 2013;53:2399–2412.
- [12] van de Laar TJ, Bezemer D, van Laethem K, et al. Phylogenetic evidence for underreporting of male-to-male sex among human immunodeficiency virus-infected donors in the Netherlands and Flanders. *Transfusion* 2017;57(5):1235–1247.
- [13] Schink SB, Offergeld R, Schmidt AJ, Marcus U. Blood donor deferral policies across Europe and characteristics of men who have sex with men screened for human immunodeficiency virus in blood establishments: data from the European Men-who-have-sex-with-men Internet Survey (EMIS). *Blood Transfus* 2017 Mar 23;1–10. http://dx.doi.org/10.2450/2017_0109-16 [Epub ahead of print].
- [14] Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(3):485–505.
- [15] Nagaharu K, Sugimoto Y, Hoshi Y, et al. Persistent symptomatic parvovirus B19 infection with severe thrombocytopenia transmitted by red blood cell transfusion containing low parvovirus B19 DNA levels. *Transfusion* 2017;57(6):1414–1418.
- [16] Satake M, Hoshi Y, Taira R, et al. Symptomatic parvovirus B19 infection caused by blood component transfusion. *Transfusion* 2011;51:1887–1895.
- [17] [2017] Annual review of diseases prioritized under the Research and Development Blueprint, Informal consultation. 24-25 January 2017, Geneva, Switzerland <http://www.who.int/blueprint/what/research-development/2017-Prioritization-Long-Report.pdf?ua=1>.
- [18] Khuroo MS. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res* 2011;161:3–14.
- [19] Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 2006;16:5–36.
- [20] Tei S, Kitajima N, Takahashi K, et al. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003;362:371–373.
- [21] Colson P, Borentain P, Queyriaux B, et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis* 2010;202:825–833.
- [22] Berto A, Grierson S, Hakze-van der Honing R, et al. Hepatitis E virus in pork liver sausage, France. *Emerg Infect Dis* 2013;19:264–266.
- [23] Dalton HR, Stableforth W, Thurairajah P, et al. Autochthonous hepatitis E in southwest England: Natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:784–790.
- [24] Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009;361:1025–1027.
- [25] Dalton HR, Hazeldine S, Banks M, et al. Locally acquired hepatitis E in chronic liver disease. *Lancet* 2007;369:1260.
- [26] Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;358:811–817.
- [27] Pfefferle S, Frickmann H, Gabriel M, et al. Fatal course of an autochthonous hepatitis E virus infection in a patient with leukemia in Germany. *Infection* 2012;40:451–454.
- [28] Halac U, Beland K, Lapiere P, et al. Cirrhosis due to chronic hepatitis E infection in a child post-bone marrow transplant. *J Pediatr* 2012;160:871–874.
- [29] Willemse SB, Bezuur DL, Blom P, et al. Hepatitis E virus infection and hepatic GvHD in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(4):622–624.
- [30] Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion* 2004;44:934–940.
- [31] Matsubayashi K, Kang JH, Sakata H, et al. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion* 2008;48(7):1368–1375.
- [32] Matsui T, Kang JH, Matsubayashi K, et al. Rare case of transfusion-transmitted hepatitis E from the blood of a donor infected with the hepatitis E virus genotype 3 indigenous to Japan: Viral dynamics from onset to recovery. *Hepatology* 2015;45(6):698–704.
- [33] Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T, et al. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatology* 2007;37:113–120.
- [34] Boxall E, Herborn A, Kochethu G, et al. Transfusion transmitted hepatitis E in a “nonhyperendemic” country. *Transfus Med* 2006;16:79–83.
- [35] Colson P, Coze C, Gallian P, et al. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis* 2007;13(4):648–649.
- [36] Coilly A, Haïm-Boukobza S, Roche B, et al. Posttransplantation hepatitis E: transfusion-transmitted hepatitis rising from the ashes. *Transplantation* 2013; 27(9):e4–e6.
- [37] Haïm-Boukobza S, Ferey MP, Vétillard AL, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a misleading context of autoimmunity and drug-induced toxicity. *J Hepatol* 2012;57:1374–1378.
- [38] Huzly D, Umhau M, Bettinger D, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in Germany, 2013. *Euro Surveill* 2014;19(21). pii. 20812.
- [39] Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in Southeast England. *Lancet* 2014;384(9956):1766–1773.
- [40] Riveiro-Barciela M, Sauleda S, Quer J, et al. Red blood cell transfusion-transmitted acute hepatitis E in an immunocompetent subject in Europe: a case report. *Transfusion* 2017;57(2):244–247.
- [41] Petrik J, Lozano M, Seed CR, et al. Hepatitis E. *Vox Sang* 2016;110(1):93–103.
- [42] Lapa D, Capobianchi MR, Garbuglia AR. Epidemiology of Hepatitis E Virus in European Countries. *Int J Mol Sci* 2015 27;16(10):25711–25743.
- [43] Jaroszewicz J, Flisiak R, Kalinowska A, Wierzbicka I, Prokopowicz D. Acute hepatitis E complicated by acute pancreatitis: a case report and literature review. *Pancreas* 2005;30(4):382–384.
- [44] Jaroszewicz J, Rogalska M, Kalinowska A, et al. [Prevalence of antibodies against hepatitis E virus among students from India living in Bialystok, Poland]. *Przegl Epidemiol* 2008;62 (2):433–438.
- [45] Larska M, Krzysiak MK, Jabłoński A, et al. Hepatitis E virus antibody prevalence in wildlife in Poland. *Zoonoses Public Health* 2015;62(2):105–110.
- [46] Bura M, Michalak M, Chojnicki M, et al. Seroprevalence of anti-HEV IgG in 182 Polish patients. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2015;8(69):320–326.
- [47] Sadkowska-Todys M, Baumann-Popczyk A, Wnukowska N, et al. Occurrence and prevalence of selected zoonotic agents: *Echinococcus multilocularis*, *Trichinella spiralis* and hepatitis E virus (HEV) in the population of Polish

- hunters—results of the study conducted in 2010–2012. *Przeegl Epidemiol* 2015;69(4):673–678.
- [48] Sulkowska E, Kubicka-Russel D, Liszewski G, et al. Molecular and serological markers of hepatitis E virus infection (HEV) in Polish blood donors. 34th International Congress of the ISBT Dubai, United Arab Emirates, September 3–8, 2016. *Vox Sanguinis* 2016;111(S1):308.
- [49] Gdowska J, Sulkowska E, Grabarczyk P, et al. Efficiency of transcription-mediated amplification (TMA) in detecting hepatitis E in blood donors from Regional Centre of Transfusion Medicine and Blood Bank in Warsaw – a new risk in transfusion. *Vox Sanguinis* 2016;111(S1):264.
- [50] Domanović D, Tedder R, Blümel J, et al. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? *Euro Surveill* 2017;22(16). <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.16.30514>. pii=30514.
- [51] Fang DC, McCullough J. Transfusion-Transmitted Babesia microti. *Transfus Med Rev* 2016;30(3):132–138.
- [52] Moritz ED, Winton CS, Tonnetti L, et al. Screening for Babesia microti in the U.S. Blood Supply. *N Engl J Med* 2016 8;375(23):2236–2245.
- [53] Welc-Falęciak R, Pawełczyk A, Radkowski M, et al. First report of two asymptomatic cases of human infection with Babesia microti (Franca, 1910) in Poland. *Ann Agric Environ Med* 2015;22(1):51–54.
- [54] Moniuszko-Malinowska A, Swiecicka I, Dunaj J, et al. Infection with Babesia microti in humans with non-specific symptoms in North East Poland. *Infect Dis (Lond)* 2016;48 (7):537–543.
- [55] Lipowski D, Popiel M, Perlejewski K, et al. A Cluster of Fatal Tick-borne Encephalitis Virus Infection in Organ Transplant Setting. *J Infect Dis* 2017;215(6):896–901.
- [56] Tkaczuk K, Sulkowska E, Lachert E, et al. Wirus Zachodniego Nilu a bezpieczeństwo przetoczeń krwi i jej składników. *Journal of Transfusion Medicine* 2013;6(3). 1–XX.
- [57] Moniuszko-Malinowska A, Czupryna P, Dunaj J, et al. West Nile virus and USUTU—a threat to Poland. *Przeegl Epidemiol* 2016;70(1):7–10. 99–102.
- [58] Jabłońska J, Popiel M, Bukowska-Ośko I, et al. No evidence of West Nile virus infection among Polish patients with encephalitis. *Cent Eur J Immunol* 2016;41(4):383–385.
- [59] Niczyporuk JS, Samorek-Salamonowicz E, Lecollinet S, et al. Occurrence of West Nile virus antibodies in wild birds, horses, and humans in Poland. *Biomed Res Int* 2015;2015:234181. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/234181>.
- [60] obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi. <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2017/63/>.