

Hemovigilantie, meer dan papier alleen

Auteur E.A.M. Beckers, M.R. Schipperus en P.A.W. te Boekhorst

Trefwoorden bloedtransfusie, hemovigilantie, transfusiereacties

Samenvatting

Met het begrip hemovigilantie (bloedwaakzaamheid) wordt het systeem aangeduid waarmee (ernstige) bijwerkingen, bijna-ongelukken en fouten, die samenhangen met de praktijk van bloedtransfusie, worden geregistreerd.

Aan de hand van een aantal korte ziektegeschiedenissen wordt het belang van hemovigilantie toegelicht bij het vaststellen van een bacteriële besmetting van bloedproducten, bij de diagnose

van acute longschade door transfusie en bij de toediening van incorrecte bloedproducten.

Een uniforme meldingsprocedure en een centrale registratie van transfusie-incidenten dragen bij aan een snelle herkenning van de zwakkere schakels in de bloedtransfusieketen, waarmee de veiligheid van bloedtransfusie verder kan worden verbeterd.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2006;3:18-23)

Inleiding

Met het begrip hemovigilantie wordt het kwaliteitssysteem aangeduid waarmee bijwerkingen, bijna-ongelukken en fouten, die samenhangen met de praktijk van bloedtransfusie, worden opgespoord. Het doel van hemovigilantie is het zichtbaar maken van bijwerkingen en risico's van de transfusie van korthoudbare bloedproducten zoals erythrocytenconcentraten, trombocytenconcentraten en plasma. Belangrijke oorzaken van bijna-ongelukken en fouten kunnen hiermee worden achterhaald en zeldzame bijwerkingen kunnen sneller worden onderkend. Daarnaast bevordert hemovigilantie de bewustwording van de risico's van bloedtransfusie door middel van scholing en informatievoorziening. De twee belangrijkste effecten waarnaar wordt gestreefd, zijn het verbeteren van de kwaliteit van de bloedproducten door de bloedbanken en het verminderen van transfusierisico's in ziekenhuizen.

In 1997 verscheen het rapport Aanbeveling hemovigilantie in Nederland van het College voor de bloedtransfusie, waarin de noodzaak van een landelijk hemovigilantiesysteem werd benadrukt.¹ Het in 2001 verschenen inspectierapport Sanguis Sanus Sanat (gezond bloed heelt), benadrukte opnieuw de noodzaak van dit systeem.² In hetzelfde jaar werd vervolgens de nationale stichting Transfusie Reacties in Patiënten (TRIP) opgericht. Vanaf 1 januari 2001 werd, op ini-

tiatief van de ziekenhuizen in de regio van de Sanquin Bloedbank ZW in Rotterdam, een regionaal hemovigilantiesysteem geïntroduceerd vooruitlopend op een landelijk systeem.³ TRIP heeft naar dit voorbeeld een landelijk uniform meldingsformulier ontwikkeld, waarop vanaf 2003 transfusie-incidenten anoniem en op vrijwillige basis kunnen worden gemeld.⁴ Sinds februari 2004 is een EU-richtlijn van kracht, die de implementatie van een hemovigilantiesysteem voor zorginstellingen verplicht stelt.⁵

De ervaringen die met de implementatie van hemovigilantie zijn opgedaan, laten zien dat transfusie-incidenten vaker voorkomen dan aanvankelijk werd gedacht.³ Uit de praktijk van de hemovigilantie worden een aantal casussen gepresenteerd, die illustreren hoe de veiligheid van bloedtransfusie kan worden verbeterd.

Bacteriële contaminatie

Casus 1

Een 40-jarige man met chronische myeloïde leukemie (CML) in de eerste chronische fase, was opgenomen voor een chemotherapeutische behandeling volgens het HOVON-51-protocol. Gedurende de pancytopenische periode werd bij een trombocytenaantal van $9 \times 10^9/l$ een profylactische transfusie toegediend met een onbestraald 5-donortrombocyten-

concentraat in 'platelet additive solution II' (PASII). Na het inlopen van het bloedproduct vertoonde de patiënt een heftige reactie in de vorm van jeuk, exantheem, koude rillingen, hoofdpijn en een lage tensie. Aanvankelijk werd dit geduid als een mogelijke anafylactische reactie, die behandeld werd met 2 mg i.v. clemastine en 25 mg i.v. prednisolon. In de uren hierna trad er een temperatuurstijging op tot 40,3°C. Omdat de 'corrected count increment' (CCI) 1 uur na inlopen van het trombocytenconcentraat te laag bleek, werd de diagnostiek naar HLA-antistoffen en trombocyt-specifieke antistoffen ingezet (de plaatjesimmunofluorescentietest en de HLA-'enzyme linked immunosorbent assay' waren negatief). Volgens het protocol werden bloedkweken van de patiënt afgenomen en werd de lege trombocyteneenheid eveneens voor kweek naar het laboratorium teruggebracht. Een dag later bleken beide kweken positief voor *Bacillus cereus*. Vervolgens werd een antibiotische therapie met imipenem gestart, waarna een probleemloos herstel volgde.

Casus 2

Een 18-jarige man met acute myeloïde leukemie (AML; FAB-classificatie AML-M4eo) werd behandeld volgens het HOVON-42-protocol. Bij een trombocytenaantal van $8 \times 10^9/l$ werd een profylactische transfusie toegediend met een bestraald 5-donortrombocytenconcentraat in PASII. Ten tijde van de transfusie was er sprake van een diepe granulocytopenie. Tijdens het inlopen van het bloedproduct werd de patiënt onwel en werden er lagere tensies tot 80/50 mmHg gemeten. Na het onderbreken van de transfusie herstelde de patiënt binnen enkele minuten.

Op verdenking van een allergische reactie werd 2 mg clemastine i.v. toegediend. Vervolgens werd de toediening in een lagere snelheid hervat. Vrijwel onmiddellijk raakte de patiënt wederom onwel met een evidente tensiedaling. De toediening werd onmiddellijk gestaakt, niettemin ontwikkelde de patiënt koude rillingen en koorts tot 41,6°C.

Na de protocollaire afname van bloedkweken, werd op verdenking van sepsis bij granulocytopenie gestart met imipenem en amikacine. De patiënt maakte een septische periode door die gepaard ging met nierfunctiestoornissen en diffuse intravasale stolling, die op de hematologische afdeling kon worden behandeld. Het restant van het trombocytenconcentraat werd geretourneerd naar het transfusielaboratorium en bij de patiënt werden monsters voor kweek afgenomen. Uit zowel de bloedkweken

als uit de kweek van het product werd *Bacillus cereus* geïdentificeerd. Hierop werd het antibiotisch regime veranderd in clindamycine gedurende 10 dagen. Uiteindelijk herstelde de patiënt volledig.

Bespreking

Volgens cijfers van de 'Food and Drug Administration' is een bacteriële contaminatie van bloedproducten, samen met een acute hemolytische reactie en 'transfusion related acute lung injury' (TRALI), één van de meest voorkomende doodsoorzaken tengevolge van transfusie.⁶ Een door transfusie veroorzaakte bacteriële besmetting vindt naar schatting plaats bij 1:2.000 toegediende trombocytenconcentraten en 1:50.000 toegediende producten is mogelijk betrokken bij een transfusiegerelateerde doodsoorzaak.⁶

Sinds 1 januari 2002 vindt er bij de bloedbank een routinematige screening plaats van alle geproduceerde trombocytenconcentraten, waarbij op zowel aërobe als anaërobe micro-organismen wordt getest.⁷ De maximale kweektijd is zeven dagen. Er is echter geen minimale kweekduur vastgesteld en de producten worden in verband met de beperkte houdbaarheid van vijf dagen op een 'negative-to-date'-basis uitgegeven. Het kan voorkomen dat reeds uitgegeven en toegediende producten alsnog een positieve screening krijgen en achteraf mogelijk gecontamineerd blijken te zijn.

Opvallend is dat in beide ziektegeschiedenissen de ingezette screening op bacteriële contaminatie (fout) negatief bleef. Het operationele bacteriële screeningssysteem faalde daarmee voor wat betreft de bacteriële veiligheid van bloedproducten in deze twee casussen. *Bacillus cereus* is een aërobe spoorvormende gram-positieve staaf, die in het gebruikte kweekflesje onder testcondities een snelle groei vertoont (binnen 12-24 uur een positief signaal). Mogelijk zijn tengevolge van een fout in het nemen van een monster onvoldoende levensvatbare bacteriekiemen in het kweekflesje terecht gekomen. Een andere mogelijkheid is dat het kweekmedium onvoldoende nutriënten bevatte voor een te hoge bacteriële load, waardoor onvoldoende groei optrad. Een derde mogelijke verklaring is dat er een beschadiging van de bewaarzak was opgetreden na de monsterafname, waardoor er een mogelijkheid tot contaminatie ontstond.

Om zoveel mogelijk de kans op contaminatie te beperken, heeft Sanquin een nieuwe desinfectiemethode ingevoerd. Sanquin is per 1 juli 2004 gestart met de toepassing van het zogenaamde monsterdeviatiezakje, waarin bij de donatie de eerste 35 ml

bloed wordt verzameld. Hierna wordt het volbloed, dat gebruikt wordt voor de verschillende bloedproducten, afgenomen in de opvangzak. Uit de eerste analyses blijkt dat met beide verbeteringen een contaminatiereductie van 50% wordt bereikt.⁸

Voor wat betreft de klinische afhandeling van beide transfusiereacties kan worden vastgesteld dat, hoewel met name in de eerste casus bacteriële contaminatie niet werd overwogen en de behandeling gericht was op een mogelijke allergische reactie, de protocollaire afhandeling van transfusiereacties leidde tot de juiste diagnose en therapie.

'Transfusion related acute lung injury'

Casus 3

Een 43-jarige vrouw werd opgenomen voor een operatieve behandeling van een locoregionaal recidief van een coloncarcinoom. In het verleden is zij operatief behandeld in combinatie met adjuvante chemotherapie (5-fluorouracil/leukovorine). Tijdens de operatie werd het aangedane deel van het colon samen met de vagina-achterwand verwijderd. Perioperatief werden 6 leukocytenarme erythrocytenconcentraten en 4 versbevoren plasma-eenheden toegediend.

Na de toediening van de laatste plasma-eenheid, ongeveer 4 uur na het begin van de operatie, traden er beademingsproblemen op, waarbij hoge beademingsdrukken noodzakelijk waren en uit de tube wit-roze sputum omhoog kwam. Daarnaast was het de operateurs opgevallen dat de darmen een zeer oedemateus aspect vertoonden. Er was geen sprake van hemodynamische instabiliteit. Toediening van diuretica en inotropica had geen effect. Hierop werd de patiënte intravasaal gevuld met colloïdale oplossingen en albumine, waarna zij stabiliseerde en naar de intensive care kon worden overgeplaatst. Op de thoraxfoto werden biliaire inhomogene beschaduwings, passend bij infiltratieve afwijkingen, geconstateerd.

Op de intensive care trad er een opmerkelijk snel herstel op. De patiënte kon dezelfde dag worden getubeerd en een dag later worden overgeplaatst naar de gewone verpleegafdeling. Omdat er een duidelijke relatie werd gelegd tussen de acute beademingsproblemen en de toediening van de plasma-eenheid, rees de verdenking op TRALI. Alle donoren werden getest op de aanwezigheid van antistoffen tegen lymfocyten en granulocyten (lymfocyten-toxiciteitstest, lymfocytenimmunofluorescentietest, leukocytenagglutinatie-test en granulocytenimmunofluorescentietest). Bij één plasmadonor werden

HLA-antistoffen aangetroffen, waarmee een positieve kruisproef met de lymfocyten van de patiënte werd verkregen. De klinische diagnose TRALI werd door deze positieve laboratoriumbevindingen bevestigd.

Bespreking

TRALI is een levensbedreigende complicatie van bloedtransfusie, die meestal binnen 6 uur na de start van de toediening ontstaat en die wordt veroorzaakt door een lokale ontstekingsreactie in het longvaatbed.⁹ De meest gepubliceerde oorzaak van TRALI is de aanwezigheid van leukocytenreactieve antistoffen bij donoren. Er kunnen echter ook andere leukocytenactiverende factoren zijn die mogelijk ontstaan tijdens het bewaren van bloedproducten.¹⁰ De geactiveerde leukocyten van de patiënte worden in het longvaatbed gesequestreerd. Tengevolge van het vrijkomen van cytokines en zuurstofradicalen treedt endotheelschade en capillaire lekkage op.

TRALI is een klinische diagnose die met name per exclusionem wordt gesteld, met als belangrijkste symptomen dyspnoe, hypoxie, saturatiedaling, koorts en hypotensie. Op de X-thorax zijn karakteristieke bilaterale afwijkingen zichtbaar, die sterk lijken op wat bij 'acute respiratory distress syndrome' (ARDS) wordt waargenomen. Andere oorzaken, zoals cardiogene shock, sepsis, pneumonie of overvulling, dienen te zijn uitgesloten of onaannemelijk gemaakt.

Doordat men onvoldoende bekend is met deze complicatie, wordt TRALI onvoldoende herkend. Een prospectieve studie en het Britse hemovigilantiestelsel 'Serious hazards of transfusion' (SHOT) hebben aangetoond dat TRALI vaker voorkomt dan eerder werd gedacht.^{10,11} In de prospectieve analyse werd een gemiddelde incidentie gemeten van 1:1.323 producten. Voor Nederland zou dit betekenen dat er ongeveer 500 patiënten per jaar met TRALI zijn. In de praktijk zijn er in Nederland maar 7 patiënten in 2002 en 8 patiënten in 2003 met TRALI geconstateerd (TRIP-rapport 2003). Van slechts 3 van de 12 TRALI-patiënten die aan TRIP zijn gemeld, is voldoende klinische informatie beschikbaar om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen. Onbekendheid met het ziektebeeld speelt hierbij een belangrijke rol. De eerste TRALI-casus is immers pas zeer recent in de Nederlandstalige literatuur beschreven.¹²

Voor het instellen van een adequate behandeling is het noodzakelijk om een onderscheid te maken tussen TRALI, waarbij diuretica niet geïndiceerd zijn, andere vormen van acute longschade en circulatoire overvulling door transfusie. Adviezen ter preventie

van TRALI omvatten de exclusie van donoren die TRALI hebben veroorzaakt en het gebruik van alleen plasma-arme bloedproducten die afkomstig zijn van risicodonoren.

Er bestaat echter geen enkele wetenschappelijke onderbouwing voor de productie van TRALI-veilige bloedproducten. Hemovigilantie maakt prospectief klinisch onderzoek naar de klinische en causale epidemiologie van TRALI mogelijk. Door patiëntenkenmerken zorgvuldig te registreren kunnen patiëntgebonden risicofactoren worden gedefinieerd. Daarnaast wordt de veiligheid van bloedproducten bevorderd door bij patiënten met TRALI de specificaties van toegediende bloedproducten (type, versheid, hoeveelheid, tijdstip van toediening, et cetera) te analyseren.

Incorrecte bloedcomponenttransfusie

Casus 4

Bij een baby van 10 weken werd een thoraxchirurgische ingreep uitgevoerd, waarvoor 3 leukocytenarme erythrocytenconcentraten moesten worden gereserveerd. Analist A had de kruisproeven uitgevoerd met serum van de moeder en de geselecteerde eenheden klaargelegd. Analist B nam de, in zijn overtuiging, 3 gekruiste erythrocytenconcentraten mee om deze in de computer te reserveren, maar pakte 3 andere, ongekruiste, producten mee. Analist C verzorgde de uitgifte, waarbij hij alleen de nummers controleerde op de reserveerlijst en niet op de kruislijst, waardoor de foutieve eenheden naar de operatiekamer werden meegenomen. Analist B ontdekte hierna de fout en haalde de ongekruiste eenheden terug, waarvan er reeds 1 was toegediend. Een achteraf ingezette kruisproef bleek negatief. Er waren geen nadelige gevolgen voor de baby.

Bespreking

Er wordt van een incorrecte bloedcomponenttransfusie (IBCT) gesproken, wanneer een bloedproduct wordt toegediend bij een patiënt dat niet voldoet aan alle vereisten van een goed product voor de betreffende patiënt of dat bedoeld was voor een andere patiënt.¹¹ Voorbeelden hiervan zijn ondermeer: ABO-incompatibele verwisselingen (en ook ABO-compatibele verwisselingen), onbestraalde producten, maar ook onjuiste transfusie indicaties of het niet toepassen van de richtlijnen ter voorkoming van allo-immunisatie. IBCT-incidenten behoeven geen directe nadelige gevolgen te hebben, maar registratie is van belang om zwakke schakels in de transfusieketen op te sporen.

Uit de Britse SHOT-gegevens blijkt dat het consequent niet uitvoeren van juiste identificatieprocedures, in het laboratorium en in de kliniek ('bedside check'), de belangrijkste oorzaken zijn voor fouten.¹¹

De veelheid van geconstateerde IBCT-incidenten toont de complexiteit van de klinische bloedtransfusiepraktijk en pleit voor een aparte scholing van analisten, verpleegkundigen en artsen die betrokken zijn bij de transfusie.

Alle handelingen in het laboratorium en kliniek dienen in 'standard operating procedures' (SOP's) te worden beschreven en iedere medewerker die betrokken is bij het toedienen van bloedproducten, dient te worden opgeleid om de taken volgens de procedure uit te voeren.

Beschouwing

Vanuit klinisch oogpunt start de bloedtransfusieketen bij de patiënt en eindigt bij de bloeddonor. Hier tussenin kunnen ziekenhuisschakels, zoals controle op neveneffecten, toediening, indicaties en dosering, bloedgroepbepalingen en screening op allo-antistoffen, worden onderscheiden. Ook bij de producent worden diverse kritische schakels omschreven zoals donorkeuring, donorscreening, productie van bloedcomponenten, etikettering, voorraadbeheer, vervoer en uitgifte.

De laatste twee decennia zijn, met de rampzalige gevolgen van de bloeioverdraagbare HIV-infectie als belangrijkste voorbeeld voor ogen, terecht hoge eisen gesteld aan de veiligheid van bloedproducten die vooral betrekking hebben op de wijze van produceren. Als gevolg hiervan is een kwalitatief hoge standaard bereikt, die volledig voldoet aan de eisen van de Europese richtlijnen. De laatste jaren is door de hemovigilantieprogramma's duidelijk geworden dat een grotere veiligheid van een bloedtransfusie eerder kan worden bereikt door een juist gebruik en toepassing van de producten in de kliniek, dan door de invoering van een nieuwe (dure) screeningstest voor bloeioverdraagbare infectieziekten.^{11,13}

Alhoewel de transfusie van korthoudbare bloedproducten in Nederland als veilig kan worden beschouwd, laat het TRIP-registratiesysteem zien dat er in 2003 ongeveer 2 transfusiereacties op de 1.000 toegediende bloedproducten zijn opgetreden, waarvan 6,5% matig-ernstig tot ernstig van aard waren. Hierbij is het van belang dat onverwachte complicaties tijdens of na de transfusie worden onderzocht, waarbij differentiaaldiagnostisch verschillende transfusiereacties overwogen dienen te worden. Een actief hemovigi-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Een actief hemovigilantiebeleid binnen de Nederlandse ziekenhuizen kan mogelijk bijdragen aan het verder terugdringen van soms ernstig verlopende transfusiecomplicaties.
2. De toediening van bloedproducten dient op protocollaire wijze te worden uitgevoerd door gekwalificeerde medewerkers.
3. Onverwachte reacties tijdens en/of na de transfusie dienen nader te worden onderzocht, waarbij differentiaaldiagnostisch verschillende transfusiecomplicaties overwogen dienen te worden.
4. Het melden van bijna-ongelukken ('near-accidents') aan de stichting Transfusie Reacties in Patiënten is waardevol en dient te worden gestimuleerd.
5. Door een centrale registratie van transfusie-incidenten door de stichting Transfusie Reacties in Patiënten, kunnen zwakke schakels in de transfusieketen worden opgespoord en verbeterd.

lantiebeleid binnen de Nederlandse ziekenhuizen kan mogelijk bijdragen aan het verder terugdringen van soms ernstig verlopende transfusiecomplicaties. In de recent gepubliceerde Richtlijn Bloedtransfusie worden de eisen vermeld waaraan een adequaat ziekenhuishemovigilantiesysteem dient te voldoen. Een belangrijke rol is weggelegd voor de transfusiecommissie van het ziekenhuis, die de intramurale transfusieketen dient te bewaken.¹⁴ Door een centrale registratie van de transfusiereacties (of incidenten) door TRIP, kunnen geconstateerde tekortkomingen in de gehele transfusieketen nog beter in kaart worden gebracht en worden aangepakt. Hemovigilantie zal dan, net als de al jaren bestaande farmacovigilantie van de stichting Lareb, zijn praktische nut blijken te hebben.

Referenties

1. *Aanbeveling hemovigilantie in Nederland (rapport)*. College voor de Bloedtransfusie van het Nederlandse Rode Kruis. Oktober 1997.
2. *Sanguis sanus sanat: Veiligheid van bloedverstrekking en bloedgebruik in de Nederlandse ziekenhuizen (rapport)*. Inspectie voor de gezondheidszorg. November 2001.
3. Beckers EA, Dinkelaar RB, Te Boekhorst PA, Van Ingen HE, Van Rhenen DJ. *Meldingen over transfusie-incidenten: ervaringen in het eerste jaar van hemovigilantie in de regio van de voormalige bloedbank ZWN Rotterdam*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1508-12.
4. TRIP: Landelijk Bureau voor Hemovigilantie. Te vinden op <http://www.tripnet.nl>.
5. *EU-publicatieblad L033;08/02/2003:0030-0040*.
6. Blajchman MA, Goldman M, Baeza F. *Improving the bacteriological safety of platelet transfusions*. *Transfus Med Rev* 2004;18:11-24.
7. Te Boekhorst PA, Beckers EA, Vos MC, Vermeij H, Van Rhenen DJ. *Clinical significance of bacteriologic screening in platelet concentrates*. *Transfusion* 2005;45:514-9.
8. De Korte D, Curvers J, De Kort WL, Hoekstra Y, Van der Poel CL, Beckers EA, et al. *Effects of skin disinfection, deviation bag, bacterial screening and look back procedures: observations in relation to clinical safety of platelet transfusion*. *Transfusion* (in press).
9. Kopko PM, Popovsky MA. *Pulmonary injury from transfusion-related acute lung injury*. *Clin Chest Med* 2004;25:105-11.
10. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L, et al. *Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors*. *Blood* 2003;101:454-62.
11. SHOT annual report, 2001-03. Te vinden op: <http://www.shot-uk.org>.
12. Kessels LW, Visser OJ. *Acute kortademigheid na transfusie van plasmabevattende bloedproducten*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:369-71.
13. Andreu G, Morel P, Forestier F, Debeir J, Rebibo D, Janvier G, et al. *Hemovigilance network in France: organization and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998*. *Transfusion* 2002;42:1356-64.
14. *Richtlijn Bloedtransfusie*. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2004:289-92.

Ontvangen 19 september 2005, geaccepteerd 8 november 2005.

