



De relatie tussen bloedtransfusie en bacteriële infecties bij patiënten: nadere analyse van aan TRIP gemelde reacties en incidenten

Auteur mw. drs. A.J.W. van Tilborgh-de Jong¹, mw. dr. J.C. Wiersum-Osselton²,
mw. drs. P.Y. Zijlker-Jansen³, dr. J.H. Marcelis⁴ en dr. M.R. Schipperus⁵

Trefwoorden bacteriële infectie, bloedtransfusie, hemovigilantie, sepsis, transfusiereactie, TRIP-meldsysteem

Samenvatting

Betere registratie moet het mogelijk maken om meer inzicht te krijgen in zowel product als patiënt gerelateerde factoren die invloed hebben op het ontwikkelen van een bacteriëmie/sepsis na een bloedtransfusie. Naast door bloedtransfusie overgedragen bacteriële infecties (Transfusion Transmitted Bacterial Infection) kan er ook sprake zijn van een transfusie gerelateerde bacteriëmie/sepsis waarbij bacteriële overdracht door het bloedproduct niet kan worden aangetoond. Tevens zijn er transfusies met bloedproducten waarvan achteraf blijkt dat ze gecontamineerd zijn, maar waarbij na transfusie geen bacteriëmie/sepsis bij de ontvanger wordt geconstateerd. Doordat er vóór 2008 slechts één officiële meldcategorie bestond voor transfusie gerelateerde bacteriële problemen werden deze voorvallen vaak niet, onvolledig of in de verkeerde categorie gemeld. Vanaf 2008 is een digitaal meldsysteem operationeel met naast nieuwe meldcategorieën en definities ook de mogelijkheid een nevencategorie en klinische gegevens, zoals kweekuitslagen te vermelden. Aanleveren

van aanvullende informatie over de patiënt en het verloop van de reactie is verbeterd sinds de invoer hiervan. Dit leidt tot meer inzicht in deze groep reacties en incidenten. De incidentie van Transfusion Transmitted Bacterial Infection in Nederland blijft onveranderd laag, het aantal meldingen in de categorieën betreffende bacteriële problemen is sinds 2008 wel toegenomen. Daarbij blijkt dat er onderrapportage is in de meldcategorie bacteriële contaminatie bloedproduct (op basis van door Sanquin verstrekte gegevens). Tevens zijn er aanwijzingen dat er in de meldcategorie posttransfusie bacteriëmie/sepsis sprake zou kunnen zijn van onderrapportage. Voor het verhogen van de patiëntveiligheid is het nuttig om nader te onderzoeken wat de relatie is tussen transfusie en ontwikkeling van bacteriëmie/sepsis bij de ontvanger bij gevallen waarbij er geen sprake is van overdracht van bacteriën door het bloedproduct.

(Tijdschr Bloedtransfusie 2013;6:47-50)

Inleiding

In 2001 is Stichting Transfusie Reacties in Patiënten (TRIP) opgericht door vertegenwoordigers van de verschillende professionele verenigingen betrokken bij bloedtransfusie. Het TRIP Nationaal bureau voor Hemo- en

biovigilantie beheert sinds 2003 een registratie van transfusiereacties en -incidenten. Sinds 2008 is registratie van ernstige reacties en incidenten verplicht voor alle landen van de Europese Unie. Van oudsher wordt overdracht

¹senior hemovigilantie-arts, ²landelijk coördinator, ³hemo- en weefselvigilantie-arts, ⁴arts-microbioloog, St.Elisabeth Ziekenhuis, afdeling Microbiologie, ⁵internist-hematoloog, voorzitter Stichting TRIP. Trip Nationaal bureau voor hemo- en biovigilantie, Postbus 40551, 2504 LN Den Haag. Tel.: 070 308 31 20, e-mailadres: a.v.tilborgh@tripnet.nl.

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Correspondentieadres

Tabel 1. Overzicht TRIP-beoordeling Transfusion Transmitted Bacterial Infections.

	2008		2009		2010		2011	
imputabiliteit en totaal aantal 2008-2011	ernstgraad en product	in product en in bloedkweek patiënt aangetoond*	ernstgraad en product	in product en in bloedkweek patiënt aangetoond*	ernstgraad en product	in product en bij bloedkweek patiënt aangetoond*	ernstgraad en product	in product en in bloedkweek patiënt aangetoond*
zeker (n=1)			ernst 4 ery	<i>yersinia enterocolitica</i>				
waarschijnlijk (n=3)					ernst 1 trombo	<i>acinetobacter ursinii</i>	ernst 2 trombo	salmonella groep B
					ernst 2 trombo	<i>streptococcus dysgalactiae</i>		
mogelijk (n=3)	ernst 2 trombo	staphylococcus species (CNS)			ernst 1 trombo	<i>staphylococcus warneri</i>	ernst 1 ery	<i>staphylococcus epidermis</i>
onwaarschijnlijk (n=1)	ernst 1 ery	<i>staphylococcus epidermidis</i>						

* Product gekweekt door ziekenhuis na reactie bij patiënt, in geen van de gevallen was er een positieve BacT/ALERT.
trombo = trombocytenconcentraat, ery = erythrocytenconcentraat.

van bacteriële infecties als een van de grotere risico's van bloedtransfusie beschouwd. In Nederland is een aantal maatregelen bij bloedafname, bewerking van bloed en productbewaking ingevoerd waardoor het risico op (Transfusion Transmitted Bacterial Infection; TTBI), relatief klein is. Desondanks registreert TRIP jaarlijks één tot enkele gevallen waarbij het aannemelijk wordt geacht dat het toegediende bloedproduct een rol heeft gespeeld bij de infectieoverdracht (zie *Tabel 1*). Diverse factoren, zoals reisgedrag van donoren, ontwikkeling van resistentie voor antibiotica door bepaalde bacteriesoorten en opkomst van nieuwe pathogene bacteriën, maken dat alertheid op bacteriële infectie overdracht geboden blijft. Niet alleen overdracht van ziektekiemen is een transfusie gerelateerd probleem, er moet ook worden gedacht aan een remmende invloed van transfusie op het immuunsysteem van de ontvanger en aan een mogelijk stimulerende invloed van transfusie op groei van reeds bij de ontvanger aanwezige ziektekiemen.

In 2008 zijn door TRIP nieuwe meldcategorieën voor het melden van bacteriële problemen bij transfusie in gebruik genomen. Doel hiervan was om op transparante wijze te registreren bij welke meldingen een bacteriële besmetting/infectie een rol gespeeld kon hebben. Dit behelst dus zowel TTBI, waarbij de aangetoonde bacteriën in de bloedkweek van de patiënt en in de productkweek identiek moeten zijn, als reacties waarbij alleen de bloedkweek van de patiënt na transfusie positief werd bevonden evenals reacties en transfusies waarbij alleen de kweek van het bloedproduct positief was.

Betere registratie moet het mogelijk maken om meer inzicht te krijgen in zowel product als patiënt gerelateerde factoren die invloed hebben op het ontwikkelen van een bacteriëmie/sepsis na een bloedtransfusie. Dit artikel bespreekt de meldingen met betrekking tot bacteriële problemen gedaan in de periode 2008 t/m 2011 na implementatie van een digitaal meldsysteem en wijzigingen in meldcategorieën en definities.

Wijzigingen in meldcategorieën en definities

Van 2003 tot 2008 werden in de categorie bacteriële contaminatie (zie *Tabel 2A*, op pagina 49) zowel gevallen van TTBI ingediend als transfusiereacties waarbij uitsluitend bacteriëmie na transfusie werd geconstateerd, evenals gevallen van bacteriële contaminatie van een bloedproduct toegediend bij een patiënt waarbij de bloedkweek negatief bleef. Daarnaast werden in andere meldcategorieën, zoals niet-hemolytische transfusiereactie (NHTR), overige reactie en overig incident soortgelijke meldingen geregistreerd. Het gebruik van de categorie NHTR was hierbij strijdig met de TRIP-definitie omdat bij deze categorie een bacteriële oorzaak uitgesloten moet zijn. Tevens werd bij de facultatieve meldcategorie melding positieve bacteriologische screening (zie *Tabel 2A*) bijgehouden in hoeveel gevallen er door Sanquin een 'recall' was gedaan op reeds toegediende bloedproducten wegens achteraf positieve bacteriële screening. Hierbij werd geen onderscheid gemaakt tussen gevallen waarbij alleen een kleuromslag in de testfles werd gezien en gevallen waarbij er daadwerkelijk een positieve kweek werd verkregen. Door versnippering over diverse meld-

**Tabel 2A. TRIP-meldcategorieën bacteriële problemen 2003-2008.****Bacteriële contaminatie**

Bacteriëmie aansluitend aan een bloedtransfusie. Klinische verschijnselen soms niet te onderscheiden van een hemolytische transfusiereactie. Indien dezelfde bacterie gevonden wordt bij de patiënt en in de zak (mits deze onder de juiste condities is bewaard) is contaminatie 'zeker'; bij voorkeur wordt onderzoek verricht naar dezelfde identiteit van de stammen.

Melding positieve bacteriologische screening (facultatief)

Geen omschrijving

Tabel 2B. TRIP-meldcategorieën bacteriële problemen vanaf 2008.**Post-transfusie bacteriëmie/sepsis**

Het ontstaan van klinische symptomen van bacteriëmie/sepsis tijdens, aansluitend aan of enige tijd na een bloedtransfusie, waarbij een relevante positieve bloedkweek van de patiënt wordt verkregen en al dan niet een oorzakelijk verband met een toegediend bloedproduct kan worden gelegd.

Melding positieve bacteriologische screening

Signalering door de producent dat er een positieve bacteriologische screening is gevonden, maar bacteriële contaminatie is niet geconfirmeerd door een positieve kweek van het betreffende materiaal of van andere producten uit dezelfde donatie.

Bacteriële contaminatie bloedproduct

Het volgens de regelen der kunst aantonen van een relevante hoeveelheid bacteriën in een (restant van) bloedproduct of de bacteriologische screeningsfles van trombocytenproducten, dan wel materiaal van dezelfde donatie, met behulp van laboratorium-technieken en bij voorkeur met uittypering van de betreffende bacteriestam(men).

categorieën was het niet mogelijk om op eenvoudige wijze inzicht te krijgen in reacties waarbij bacteriële problemen een rol speelden.

In 2006/2007 werd een digitaal meldsysteem ontworpen met in de online meldformulieren meer velden dan in de papieren meldformulieren, bijvoorbeeld voor een nevencategorie en voor het invullen van kweekuitslagen. Tegelijkertijd ontwikkelde TRIP nieuwe meldcategorieën en definities (zie *Tabel 2B*) om de registratie van transfusiereacties te verbeteren.

Post-transfusie bacteriëmie/sepsis

In de meldcategorie post-transfusie bacteriëmie/sepsis behoren gevallen waarbij wordt voldaan aan de klinische criteria voor bacteriëmie/sepsis, en er na transfusie een positieve bloedkweek van de patiënt wordt verkregen terwijl de bloedkweek voor transfusie negatief is of ontbreekt. Een gangbare omschrijving van bacteriëmie/sepsis is: aanwezigheid van een infectie bij de patiënt in combinatie met twee of meer 'Systemic Inflammatory Response Syndrome' (SIRS)-criteria (zie *Tabel 3*).¹⁻⁶

Melding positieve bacteriologische screening

De meldcategorie melding positieve bacteriologische screening is bedoeld voor gevallen waarbij de screeningsfles van een trombocytenconcentraat een kleuromslag ver-

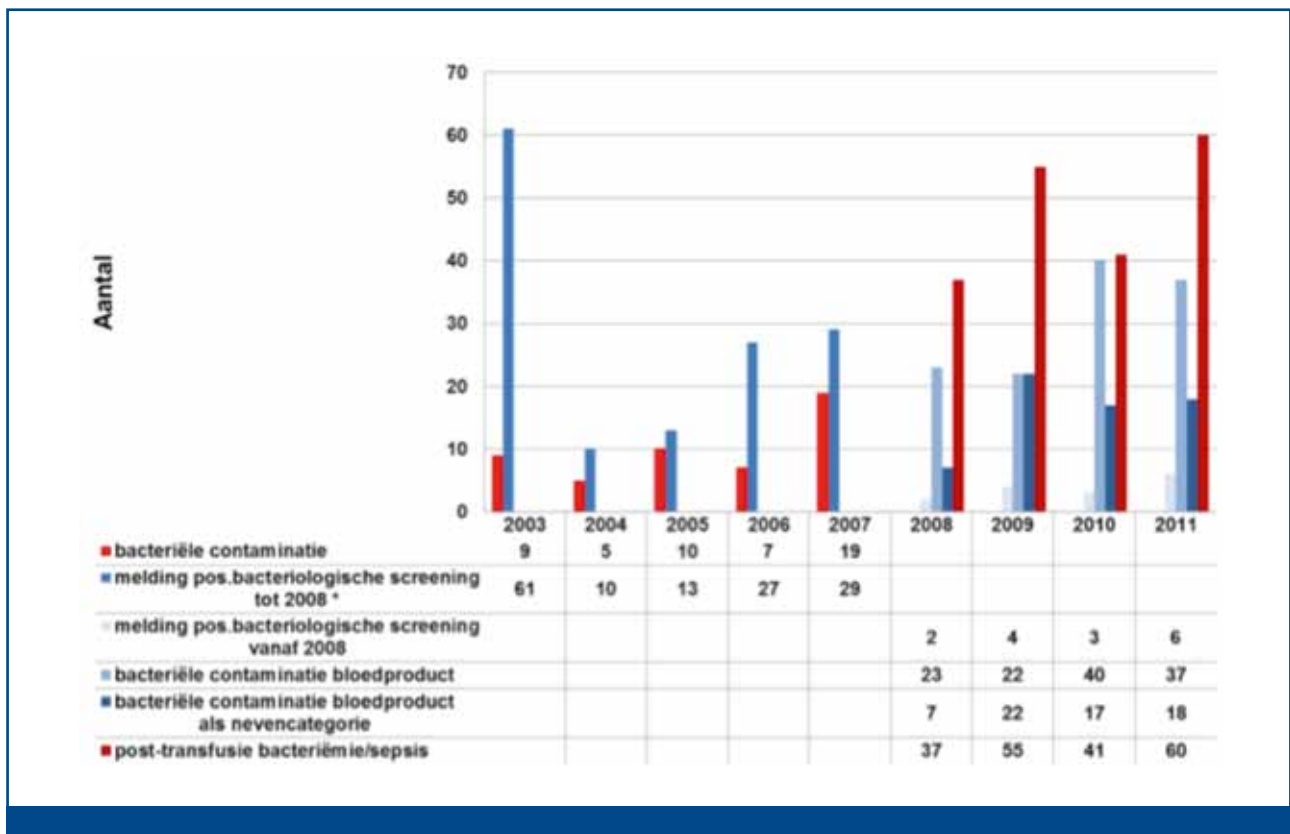
Tabel 3. SIRS-criteria.

- temperatuur hoger dan 38°C of lager dan 36°C
- hartslag hoger dan 90 per minuut
- ademhalingsfrequentie hoger dan 20 per minuut
- witte bloedcellen: meer dan 12.000 of minder dan 4.000 per mm³ of meer dan 10% staafkernige witte bloedcellen
- hypocapnie (PaCO₂ < 4.3 kPa) of de noodzaak tot mechanische beademing

toont (positieve BacT/ALERT), maar waarbij in de hierop volgende kweken geen bacteriegroei wordt aangetoond. De productkweek van de producent blijft dus negatief.

Bacteriële contaminatie bloedproduct

Onder de definitie bacteriële contaminatie bloedproduct vallen ten eerste meldingen over (afgeleide producten van) bloedproducten die achteraf bij Sanquin een positieve kweekuitslag opleverden. Deze gevallen worden uitsluitend door TRIP geregistreerd indien transfusie van het product heeft plaatsgevonden. Hierbij zijn meestal geen verschijnselen van een transfusiereactie bij de patiënt waargenomen. Wanneer er bij controle van de patiënt, na bekend worden van de positieve bacteriologische



Figuur 1. TRIP-meldingen met betrekking tot bacteriële problemen.

*Na 2008 worden in deze categorie uitsluitend meldingen waarbij de confirmatiekweek bij Sanquin negatief bleef, geregistreerd.

screening, wel verschijnselen blijken te zijn geweest die aangeduid kunnen worden als transfusiële reactie, dan wordt de reactie van de patiënt benoemd in de nevencategorie. Ten tweede zijn er gevallen waarbij het ziekenhuis zelf een relevante positieve kweekuitslag van het bloedproduct heeft verkregen. De reden voor kweken van het bloedproduct is in die gevallen vrijwel altijd een transfusiële reactie bij de ontvanger. De reactie bij de ontvanger bepaalt dan de meldcategorie waarin de reactie wordt geregistreerd bij TRIP, de bacteriële contaminatie van het bloedproduct wordt geregistreerd middels de nevencategorie.

Resultaten en discussie

Effect van de nieuwe meldcategorieën

Sinds 2008 zijn er jaarlijks gemiddeld 48 meldingen post-transfusie bacteriëmie/sepsis ingediend (2,3% van het totaal aantal transfusiële reacties 2008-2011, n=8495). Dit is ongeveer vijfmaal meer dan in de oude meldcategorie bacteriële contaminatie (0,6% van het totaal aantal transfusiële reacties 2003-2007, n=8020), terwijl de participatiegraad van ziekenhuizen ten opzichte van 2006 niet is toegenomen (zie *Figuur 1*).⁷

In de aantallen melding positieve bacteriologische screening en bacteriële contaminatie bloedproduct samen, is een lichte toename te zien van circa 25 meldingen per

jaar t/m 2009 naar ruim 40 meldingen per jaar in 2010 en 2011. Uit overzichtgegevens van Sanquin, bij TRIP gerapporteerd sinds 2007, blijkt dat het totaal aantal toegediende bloedproducten waarop later een positieve bacteriologische screening en/of kweek is verkregen jaarlijks ongeveer 100 bedraagt. Dus twee- tot viermaal groter dan het door de ziekenhuizen aan TRIP gemelde aantal. Meldingen vanuit ziekenhuizen zijn in dergelijke gevallen nuttig omdat alleen hiermee informatie over de betrokken patiënten wordt verkregen. Tevens zijn er in zowel 2010 als 2011 bijna 20 meldingen waarbij bacteriële contaminatie bloedproduct als nevencategorie is vermeld (zie *Tabel 2A en B*).⁷

Er is dus sinds de invoering van de nieuwe meldcategorieën een toename van het aantal meldingen waarbij duidelijk gemeld wordt dat bacteriële problemen een rol spelen. Details over de afname van de kweken worden niet gevraagd in de meldformulieren en zijn dus meestal niet bij TRIP bekend. De betrouwbaarheid en relevantie van de kweekuitslagen wordt aan het oordeel van het meldende ziekenhuis overgelaten. De nieuwe TRIP-definitie, post-transfusie bacteriëmie/sepsis en bacteriële contaminatie bloedproduct, laten om deze reden een relevante uitslag en een afname van het aantal gevallen zien. In geval van twijfel, bijvoorbeeld wanneer er een positieve bloedkweekuitslag van de patiënt is vermeld



Tabel 4. Pre-existente symptomen en kweekuitslag bloedproduct. TRIP-meldingen post-transfusie bacteriëmie/sepsis 2008-2011.

Pre-existente symptomen →	Infectie	Leucocytose	Koorts	KR**	Neutropenie	Geen of niet vermeld	Totaal
Kweekresultaten ziekenhuis* ↓							
uitslag bloedproduct niet vermeld of kweek niet verricht	10		8			36	54
bloedproduct negatief	16	1	11	1	3	90	122
bloedproduct positief niet identiek met bloedkweek patiënt	2		3			5	10
bloedproduct positief micro-organismen niet uitgetypeerd	1					1	2
bloedproduct positief identiek met bloedkweek patiënt						5	5
Totaal	29	1	22	1	3	137	193

*In geen van de gevallen werd een positieve bacteriologische screening door Sanquin gemeld (ziekenhuizen ontvangen alleen bericht bij positieve BacT/ALERT), **KR=koude rilling.

maar er zonder nadere toelichting voor meldcategorie NHTR is gekozen, dan vraagt TRIP dit expliciet na. TRIP adviseert melders om de microbioloog de relevantie van de kweekuitslagen te laten beoordelen.

Beoordeling Transfusion Transmitted Bacterial Infection

Het aantal echte TTBI's, waarbij niet alleen post-transfusie bacteriëmie/sepsis en bacteriële contaminatie bloedproduct als meld- en nevencategorie van toepassing moeten zijn maar waarbij tevens de aangetoonde bacteriën in de bloedkweek van de patiënt en in de productkweek identiek moeten zijn, is gelijk gebleven (zie *Tabel 1*, op pagina 48). Invoering van een nevencategorie en splitsing van de oude meldcategorieën in de drie nieuwe meldcategorieën heeft geleid tot eenduidiger registratie van reacties en voorvallen waarbij bacteriële problemen meespelen en maakt het duidelijker in welke gevallen beoordeling op TTBI daadwerkelijk aan de orde is.

Post-transfusie bacteriëmie/sepsis: wat is er gemeld?

Over de periode 2008 t/m 2011 zijn er 193 meldingen post-transfusie bacteriëmie/sepsis. In de verhouding tussen de vermelde bloedproducten (zie *Tabel 5*) valt op dat de verhouding erythrocyten: trombocyten bij het totaal aantal meldingen post-transfusie bacteriëmie/

sepsis ongeveer 9:1 is, terwijl dat bij de geleverde bloedproducten ongeveer 10:1 is. Bij de meldingen post-transfusie bacteriëmie/sepsis die op TTBI beoordeeld zijn, is de verhouding erythrocyten: trombocyten 3:5. Dit past bij het feit dat trombocytenproducten een groter risico op overdracht van bacteriën vormen.

Het percentage van de leeftijdscategorie 21-60 jaar lijkt, voor wat betreft de post-transfusie bacteriëmie/sepsis na toediening van erythrocyten, iets lager en na toediening van trombocyten iets hoger te liggen dan op basis van de geschatte verdeling getransfundeerde bloedproducten te verwachten was. Bij de jongste en de oudste leeftijdsgroep speelt mee dat prematuriteit evenals hoog bejaard zijn door de hiermee gepaard gaande toestand van verminderde weerstand, een risicofactor vormt voor het ontstaan van sepsis. Opvallend is dat het totaal aantal mannen en het aantal mannen per leeftijdsgroep, met uitzondering van de oudste leeftijdsgroep, hoger is dan het aantal vrouwen. Dit past bij een hogere prevalentie van sepsis bij mannen die ook in de literatuur is beschreven.^{3,8} Uit TRIP-rapporten 2010 (682 mannen; M en 686 vrouwen; V) en 2011 (748M en 737V) blijkt dat er, wanneer nieuwe antistofvorming buiten beschouwing wordt gelaten voor wat betreft de geslachtsverdeling over het totaal aan gemelde transfusiereacties, geen verschil is. Bloedkweken van de patiënt waarmee een post-transfusie

Tabel 5. Verdeling over geslacht, leeftijdsgroep en bloedproduct. TRIP-meldingen post-transfusie bacteriëmie/sepsis 2008 – 2011.

			<1 jaar	1 t/m 20 jaar	21 t/m 60 jaar	61 t/m 80 jaar	>81 jaar
man	109	ery's*	3	4	18	50	18
		trombo's**	1	1	5	5	
		combi*** EC en TC			3	1	
		subtotaal M	4	5	26	56	18
vrouw	84	ery's	2	2	14	38	21
		trombo's					
		subtotaal V	2	2	21	38	21
Totaal	193		6	7	47	94	39
subtotaal ery's		170	5(3%)	6(4%)	32(19%)	88(52%)	39(23%)
subtotaal trombo's		19	1(5%)	1(5%)	12(63%)	5(26%)	
subtotaal combi		4			3	1	
Landelijk toegediende eenheden, schatting¹							
Ery's			1.5%	2.9%	30.5%	50.6%	14.4%
Trombo's			4.4%	12.4%	46.2%	34.4%	2.8%
¹ The Proton study: profiles of transfusion recipients in The Netherlands in 1996-2006. Borkent-Raven et al. Vox Sang. 2010 Jul 1;99(1):54-64. *ery's=erythrocytenconcentraten (EC), **trombo's=trombocytenconcentraten (TC), ***combi=combinatie ery's en trombo's.							

bacteriëmie/sepsis kan worden vastgesteld, worden over het algemeen afgenomen als er sprake is van temperatuurstijging of een koude rilling (KR) tijdens of kort na transfusie. Het spreekt voor zich dat daarom temperatuurstijging (n=178) en KR (n=103) de meest vermelde symptomen voor deze meldcategorie zijn. Daarnaast wordt veelvuldig melding gemaakt van tachycardie (n=29) en veranderingen in de tensie: daling (n=19) en stijging (n=11). Een overzicht van de combinaties van voornoemde symptomen staat in *Tabel 6*, op pagina 50c. Hierbij is een uitsplitsing gemaakt naar de mate van temperatuurstijging en aan- of afwezigheid van ook andere verschijnselen.

Opvallend is dat er in ruim 25% van de meldingen post-transfusie bacteriëmie/sepsis slechts milde symptomen zijn. Het is aannemelijk dat het werkelijke aantal patiënten met een post-transfusie bacteriëmie/sepsis in deze periode veel groter is geweest dan de gemelde 193, omdat in veel ziekenhuizen het protocol voor het afnemen van bloedkweken een temperatuurstijging van minimaal 2°C of het waarnemen van een KR, hanteert. Denkbaar is dat een deel van de gemiste post-transfusie bacteriëmie/sepsis gevallen zijn gemeld als milde niet-hemolytische koortsreactie (milde NHKR). Volgens het TRIP-rapport 2011 wordt bij milde NHKR bij bijna 50% van de

gevallen geen uitslag van bloedkweken van de patiënt vermeld. Een ander deel zal echter helemaal buiten beschouwing zijn gebleven, namelijk de reacties die zich hebben voorgedaan in ziekenhuizen waar milde temperatuurstijging zonder bijkomende verschijnselen niet onder het protocol transfusiëreactie valt.

In de meldingen post-transfusie bacteriëmie/sepsis 2008 t/m 2011 zijn geen casus voorgekomen waarbij temperatuurdaling is waargenomen, terwijl volgens SIRS-criteria temperatuurdaling een belangrijk verschijnsel van sepsis is. In de meldcategorieën NHTR, overige reactie en anafylactische reactie zijn in dezelfde periode in totaal 16 gevallen waarbij temperatuurdaling is gemeld: negenmaal niet nader gespecificeerd, viermaal beschreven als lager dan 36°C en driemaal bleef de temperatuur wel boven de 36°C. In vijf van deze gevallen is vermeld dat de bloedkweek van de patiënt negatief was, in zes (ten dele andere) gevallen is de uitslag van de productkweek als negatief vermeld. Ook hiervoor zou de verklaring kunnen zijn dat er in de richtlijnen voor Nederlandse ziekenhuizen over het algemeen wel een bepaalde mate van temperatuurstijging, maar geen temperatuurdaling is vastgelegd waarbij bloedkweken van een patiënt moeten worden afgenomen. De vraag doet zich voor



Tabel 6. Symptomen bij TRIP-meldingen post-transfusie bacteriëmie/sepsis 2008-2011.

Meldingen met uitsluitend de genoemde symptomen ¹					Meldingen met genoemde symptomen in combinatie met andere symptomen ²						
>2 °C	>1<2 °C	<1 °C	onbekend	geen	← 1	2 →	geen	onbekend	<1 °C	>1<2 °C	>2 °C
16	33	4	2		*temp.stijging		4	2	1	4	4
1	2	1			temp.stijging + tachycardie						1
1	4				temp.stijging + tensiedaling						1
	1				temp.stijging + tensiedaling + tachycardie						2
1	1				temp.stijging + tensiestijging						
2					temp.stijging + tensiestijging + tachycardie					1	1
24	24	2	2	10	temp.stijging + KR**		1	2		4	8
4			1		temp.stijging + KR + tachycardie				1	5	1
3					temp.stijging + KR + tensiedaling					4	2
	1				temp.stijging + KR + tensiedaling + tachycardie				1	1	
1					temp.stijging + KR + tensiestijging				1		1
	1				temp.stijging + KR + tensiestijging + tachycardie					2	

1. Bij de reactie werden de onderstaande symptomen waargenomen, links de mate van temperatuurstijging met de aantallen meldingen waarin dit werd opgegeven
2. Bij de reactie werden naast de onderstaande symptomen ook andere verschijnselen waargenomen, rechts de mate van temperatuurstijging met de aantallen meldingen waarin dit werd opgegeven. Als andere symptomen werden dyspnoe 28x; misselijkheid en/of braken 9x; klinische achteruitgang 7x; pijn op de borst 3x, pijn rug/lende 2x, hemoglobininurie 2x, urticaria 2x en pijn in buik; pijn in schouder; algehele malaise; verwardheid; roodheid; transpireren; oligurie; duizeligheid; gezwollen gevoel gelaat ieder 1x genoteerd.

*temp.stijging=temperatuurstijging,** KR=koude rilling.

of en in welke mate dit leidt tot onderrapportage in de categorie post-transfusie bacteriëmie/sepsis.

Post-transfusie bacteriëmie/sepsis: samenhang met reeds voor transfusie aanwezige symptomen

Bij ongeveer 30% van de meldingen is door het meldende ziekenhuis aangegeven of er al voor transfusie sprake was van een infectie of van verschijnselen die kunnen wijzen op infectie (zie Tabel 4, op pagina 50a). In de TRIP-meldformulieren wordt echter niet structureel gevraagd naar deze informatie waardoor het onzeker is of dit bij alle gevallen als toelichting wordt vermeld.

Bij ruim 15% van de gevallen post-transfusie bacteriëmie/sepsis wordt vermeld dat er een bewezen (kweken)

pre-existente bacteriële infectie is, hierbij is 26 keer een erythrocytenconcentraat, twee keer een trombocytenconcentraat en éénmaal zowel een erythrocytenconcentraat als een trombocytenconcentraat toegediend. Bij nog eens 12% van de gevallen zijn er symptomen vermeld die kunnen passen bij een pre-existente infectie, bij deze 24 gevallen is 22 keer een erythrocytenconcentraat en twee keer een trombocytenconcentraat toegediend. Er lijken naar verhouding meer gevallen van post-transfusie bacteriëmie/sepsis bij een patiënt met een pre-existente infectie op te treden na toediening van een erythrocytenconcentraat, dan na toediening van een trombocytenconcentraat. De aantallen zijn echter klein en er is sprake van onderrapportage, waardoor er nog geen conclusies kunnen worden getrokken.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Toepassing SIRS-criteria kan een hulpmiddel zijn bij de beoordeling of bloedkweken van de patiënt afgenomen moeten worden bij een transfusiereactie, bijvoorbeeld bij temperatuurdaling onder 36°C.
2. Informatie over aanwezigheid van een pre-existente infectie met vermelding van datum en kweekuitslagen is relevant bij het melden van transfusiereacties.
3. Aanvullende gegevens bijvoorbeeld over basislijden van patiënt, temperatuurverloop, verloop reactie en ingestelde behandeling, zijn belangrijk voor een beter begrip van een casus.

Post-transfusie bacteriëmie/sepsis: problemen en overwegingen bij de keus voor deze categorie

De symptomen zoals die door CBO-richtlijn bloedtransfusie en TRIP beschreven worden voor post-transfusie bacteriëmie/sepsis, zijn niet specifiek. Er is grote overlap met de verschijnselen die passen bij diverse andere categorieën transfusiereacties. Mede toepassen van de SIRS-criteria, onder andere voor de mate van temperatuurstijging (>38 °C) of temperatuurdaling (< 36 °C); tachycardie (>90 p/min) en tachypnoe (>20 p/min) als klinische verschijnselen, zou zinvol kunnen zijn bij het beoordelen van transfusiereacties. Het verkrijgen van een positieve bloedkweek kan een belangrijke aanwijzing zijn voor het bestaan van sepsis.⁹ Het is echter goed om stil te staan bij het feit dat het vinden van uitsluitend een positieve bloedkweek slechts een bewijs is voor bacteriëmie, terwijl bij patiënten met sepsis de bloedkweek ook negatief kan zijn. Sepsis wordt immers veroorzaakt door een immunoreactie op micro-organismen en/of de uitgescheiden toxinen van micro-organismen in het bloed.¹⁻⁶ De situatie bij patiënten die een post-transfusie bacteriëmie/sepsis krijgen, is enigszins verschillend van andere vormen van sepsis. Bij mensen met een goed functionerend immuunsysteem zal geringe bacteriëmie over het algemeen passagère zijn en geen of weinig verschijnselen veroorzaken. Bij toediening van een bacterieel gecontamineerd bloedproduct kunnen echter hogere concentraties bacteriën en/of toxines in relatief korte tijd in de bloedbaan komen en bij een patiënt zonder voorafgaande infectie aanleiding geven tot een zich snel ontwikkelend beeld passend bij sepsis. Daarnaast is er het aspect van immunomodulatie door bloedtransfusie. Het is denkbaar dat dit een rol speelt bij het feit dat er aanwijzingen zijn voor een verhoogde kans op het ontwikkelen van een infectie bij patiënten na bloedtransfusie.¹⁰⁻¹³ Ook het opkomen van een reeds bij de patiënt aanwezige sluimerende infectie onder invloed van bepaalde stoffen, zoals hoog ijzergehalte in transfusiebloed, behoort tot de hypothesen.¹⁴⁻¹⁹ Voor het verbeteren van de patiëntveiligheid is het uitsluitend

focussen op de TTBI's in de ziekenhuizen minder relevant. Maatregelen om overdracht van bacteriële infecties van donor naar ontvanger te voorkomen, vallen vooral binnen het werkerterrein van de bloedvoorzieningsorganisatie. Mogelijkheden voor verbetering binnen de ziekenhuizen kunnen gezocht worden in onder andere het aanscherpen van de indicaties voor bloedproducten (transfusietriggers) in bepaalde omstandigheden of het stellen van aanvullende eisen aan bloedproducten voor bepaalde patiënten (bij patiënten met een pre-existente infectie vermijden van transfusie van erythrocytenconcentraten met hoog vrij-ijzergehalte). Meer onderzoek naar de samenhang tussen aanwezige risicofactoren bij patiënten (verminderde weerstand, pre-existente-infectie) en toediening van bloedproducten voor wat betreft de invloed op het ontstaan van post-transfusie bacteriëmie/sepsis is wenselijk.²⁰⁻²³

Conclusie

- Vervangen van de meldcategorie bacteriële contaminatie door de meldcategorieën post-transfusie bacteriëmie/sepsis en bacteriële contaminatie bloedproduct is nuttig gebleken. Door toepassing van de nieuwe definities zijn er vrijwel geen onterechte registraties meer in meldcategorieën zoals NHTR of overige reactie en is er beter zicht op gevallen waar bacteriële problemen meespelen.
- Voortzetten van deze manier van registreren van transfusiereacties, waarbij positieve kweken zijn verkregen, is zinvol. Aanleveren van aanvullende informatie over de patiënt en het verloop van de reactie is toegenomen sinds de invoer van het digitale meldsysteem. Dit leidt tot meer inzicht in deze groep reacties en incidenten. Het landelijk en gedurende meerdere jaren verzamelen van deze gegevens zorgt ervoor dat de aantallen groot genoeg worden om te analyseren en conclusies te kunnen trekken.
- Er is onderrapportage in de meldcategorie bacteriële contaminatie bloedproduct en het is aannemelijk dat er tevens onderrapportage is in de meldcategorie post-transfusie bacteriëmie/sepsis.
- Adequaat onderzoek bij transfusiereacties die op bac-



teriëmie/sepsis kunnen wijzen en nauwgezette registratie, kunnen leiden tot meer inzicht in de verschillende mechanismen die bij post-transfusie bacteriëmie/sepsis betrokken zijn.

- Onderzoek naar de vraag of bloedtransfusie, zonder dat er sprake is van overdracht van een bacteriële infectie via het bloedproduct, het risico op bacteriëmie/sepsis verhoogt, is wenselijk.

Referenties

1. Siner JM. *Sepsis Definitions Epidemiology Etiology and Pathogenesis*. PCCSU Volume 23 2009.
2. Calvano SE, Coyle SM. *Experimental Human Endotoxemia: A Model of the Systemic Inflammatory Response Syndrome?* *Surg Infect (Larchmt)* 2012;16.
3. Hodgkin KE, Moss M. *The epidemiology of sepsis*. *Curr Pharm Des* 2008;14(19):1833-9.
4. Klein Klouwenberg PM, Ong DS, Bonten MJ, et al. *Classification of sepsis, severe sepsis and septic shock: the impact of minor variations in data capture and definition of SIRS criteria*. *Intensive Care Med* 2012;38(5):811-9.
5. Mato A, Fuchs BD, Heitjan DF, et al. *Utility of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria in predicting the onset of septic shock in hospitalized patients with hematologic malignancies*. *Cancer Biol Ther* 2009;8(12):1095-100.
6. *Sepsis, diagnostic criteria*. *BMJ evidence center Best practice*. 2012.
7. *TRIP rapport 2011, uitgebreide versie*. 2013.
8. Moss M. *Epidemiology of Sepsis: Race, Sex, and Chronic Alcohol Abuse*. 2012;15-12.
9. Elzi L, Babouee B, Vogeli N, Laffer R, et al. *How to discriminate contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci: a prospective study with 654 patients*. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(9):E355-61.
10. Hendrickson JE, Hillyer CD. *Noninfectious serious hazards of transfusion*. *Anesth Analg* 2009;108(3):759-69.
11. Zhu XF, Xia R. [Research advance on transfusion-related immunomodulation]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2010;18(1):268-72.
12. Buddeberg F, Schimmer BB, Spahn DR. *Transfusion-transmissible infections and transfusion-related immunomodulation*. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008;22(3):503-17.
13. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, et al. *Blood transfusions are associated with increased risk for development of sepsis in severely burned pediatric patients*. *Crit Care Med* 2007;35(2):579-83.
14. Rooijackers SH, Rasmussen SL, McGillivray SM, et al. *Human transferrin confers serum resistance against Bacillus anthracis*. *J Biol Chem* 2010;3;285(36):27609-13.
15. Hod EA, Zhang N, Sokol SA, et al. *Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation*. *Blood* 2010;115(21):4284-92.
16. Hod EA, Brittenham GM, Billote GB, et al. *Transfusion of human volunteers with older, stored red blood cells produces extravascular hemolysis and circulating non-transferrin-bound iron*. *Blood* 2011;118(25):6675-82.
17. Bullen JJ, Rogers HJ, Spalding PB, et al. *Iron and infection: the heart of the matter*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005;43(3):325-30.
18. Zwang TJ, Gormally MV, Johal MS, et al. *Enhanced iron availability by protein glycation may explain higher infection rates in diabetics*. *Biometals* 2012;25(1):237-45.
19. Lopez G, Latorre M, Reyes-Jara A, et al. *Transcriptomic response of Enterococcus faecalis to iron excess*. *Biometals* 2012;25(4):737-47.
20. Istaphanous GK, Wheeler DS, Lisco SJ, et al. *Red blood cell transfusion in critically ill children: a narrative review*. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(2):174-83.
21. Josephson CD, Wesolowski A, Bao G, et al. *Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants?* *J Pediatr* 2010;157(6):972-8.
22. Heddle NM, Cook RJ, Arnold DM, et al. *The effect of blood storage duration on in-hospital mortality: a randomized controlled pilot feasibility trial*. *Transfusion* 2012;52(6):1203-12.
23. Lacroix J, Hebert P, Fergusson D, et al. *The Age of Blood Evaluation (ABLE) randomized controlled trial: study design*. *Transfus Med Rev* 2011;25(3):197-205.

Ontvangen 10 december 2012, geaccepteerd 29 maart 2013.

Achtergrondinformatie over de meldingen van posttransfusie infecties leest u in het editorial van mw. dr. M.G.J. van Kraaij op: [www.aries.nl/search/articles/tijdschrift voor bloedtransfusie/edition 2013-Nr.3/editorial](http://www.aries.nl/search/articles/tijdschrift%20voor%20bloedtransfusie/edition%202013-Nr.3/editorial)