

Heeft hemovigilantie effect op de veiligheid in de transfusieketen?

Is hemovigilance making a difference to safety in the transfusion chain?

dr. J.C. Wiersum-Osselton¹

Samenvatting

Op 19 maart 2013 promoveerde mw. drs. J.C. Wiersum-Osselton aan de Universiteit van Leiden op haar proefschrift, getiteld 'Hemovigilantie: heeft het een effect op de veiligheid in de transfusieketen?' Het promotieonderzoek is begeleid door promotor mw. prof. dr. A. Brand en copromotores dhr. dr. M.R. Schipperus en mw. dr. J.G. van der Bom. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weergegeven.

(*Ned Tijdschr Hematol 2014;11:83-5*)

Summary

On 19th March, 2013, J.C. Wiersum-Osselton defended her thesis, entitled 'Hemovigilance: is it making a difference to safety in the transfusion chain?' at the University of Leiden. The research was performed under supervision of promotor prof. A. Brand, MD, PhD, and copromotors M.R. Schipperus, MD, PhD, and J.G. van der Bom, MD, PhD. The main findings of the study are summarised in this report.

Inleiding

Het doel van hemovigilantie is door het verzamelen van meldingen van ongewenste transfusiële reacties en van fouten of incidenten in de transfusieketen, de veiligheid van bloedtransfusie te monitoren en aanbevelingen te doen voor verbetering van de veiligheid van bloedproducten of van praktijken in de transfusieketen. In het proefschrift wordt de vraag gesteld of de hemovigilantie-activiteit in Nederland het beoogde gunstige effect heeft op de veiligheid in de transfusieketen. Hiertoe werd onderzoek verricht aangaande enerzijds de veiligheid van donoren van bloed en van perifere bloedstamcellen, en anderzijds de veiligheid van ontvangers van bloedtransfusies, gebaseerd op bevindingen van de landelijke hemovigilantieregistratie door Transfusie- en Transplantatie- reacties in Patiënten (TRIP).¹

Europese hemovigilantiesystemen

In de Europese Unie (EU) moeten lidstaten volgens de Richtlijn 2002/98/EG een systeem hebben voor het melden van ernstige ongewenste reacties of van incidenten die mogelijk een relatie hebben met kwaliteit en/of veiligheid van bloedproducten. Van 23 van de 27

EU-lidstaten werd een respons ontvangen op een korte beschrijvende survey.² Negen landen hadden een nieuw systeem opgezet om aan de wetgeving te voldoen. In meerdere landen was het niet bekend of alle bloedinstellingen en/of ziekenhuizen daadwerkelijk deelnamen aan het melden (dit gold voor respectievelijk 3 en 9 van de 23 responderende landen). In 12 responderende landen werd ten minste bij de ernstige meldingen het type reactie gevalideerd. Dit betekent dat (10 jaar na publicatie van de richtlijn) de mate van volledigheid en de kwaliteit van de gegevens uit sommige landen verbetering behoeft.

Vigilantie bij donoren van bloed en perifere bloedstamcellen

Donorhemovigilantie, het verzamelen en analyseren van informatie over nadelige reacties bij bloeddonoren, is als onderdeel van de hemovigilantie later opgekomen (hoofdstuk 2).³ Ondanks dat er geen EU-meldverplichting bestaat, worden in bijna alle landelijke meldsystemen in de EU ook deze gegevens verzameld. Hoofdstuk 3 presenteert een analyse van routinematig door Sanquin Bloedvoorziening geregistreerde gegevens over donor-

¹arts M&G, TRIP nationaal bureau voor hemo- en biovigilantie, Postbus 40551, 2504 LN Den Haag, tel.: 070 308 31 20, e-mailadres: j.wiersum@trijpnet.nl. Tevens senior donorarts, Sanquin Bloedvoorziening.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: van Sanquin Bloedvoorziening onder subsidie PPOC 08-008 voor de studie naar veiligheid van toepassing van G-CSF bij gezonde donoren. Bijdragen voor de drukkosten van het proefschrift zijn ontvangen van TRIP, Sanquin Bloedvoorziening en het HagaZiekenhuis.

Trefwoorden: bloedtransfusie, donor, hemovigilantie, incident, melden, patiëntveiligheid, transfusiële reactie

Keywords: blood transfusion, donor, hemovigilance, incident, patient safety, report, transfusion reaction

complicaties bij volbloeddonatie.⁴ Evenals in buitenlandse studies werd gevonden dat vrouwelijke en de jongere donoren, en alle groepen van donoren bij hun allereerste donatie vaker onwel worden of flauwvallen. De frequentie van flauwvallen is ongeveer 1 op 1.000 donaties. Na vasovagale reacties, maar ook na misprikken, hematoom of pijnklachten in de arm, is er een verminderde kans dat de donor zal terugkeren. Na een reactie bij een eerste donatie verloopt de volgende donatie bij meer dan 80% ongecompliceerd; bij bekende donoren is dit bij meer dan 90% het geval. Deze analyses zijn toepasbaar voor voorlichting aan donoren en besluitvorming omtrent mogelijk te nemen preventieve maatregelen, zoals het drinken van water kort voor donatie.^{3,4} Donoren van perifere bloedstamcellen ontvangen gedurende 4 dagen granulocytkolonie-stimulerende factor per subcutane injectie, waardoor hematopoëtische stamcellen zich vermeerderen, vrijkomen in het perifere bloed en door middel van langdurige aferese kunnen worden afgenomen. Een analyse van procedureproblemen en follow-upinformatie in een cohort van 268 verwante perifere bloedstamceldonoren (hoofdstuk 4) toonde 2% incidentie van acute bijwerkingen waarvoor aanvullende medische zorg, onderzoek of ziekenhuisopname noodzakelijk was; dit percentage is vergelijkbaar met internationale gegevens.⁵ Follow-upinformatie (respons 162/264 donoren (61%); 4 overleden donoren) betreffende 1.278 persoonsjaren over het ontstaan van maligniteiten en van cardiovasculaire problemen liet geen verhoging zien ten opzichte van algemene bevolkingsgegevens bij het Centraal Bureau voor de Statistiek; 'standardised morbidity ratios' werden berekend om te corrigeren voor de leeftijds- en geslachtsopbouw van het cohort. Wel was er een significant hogere incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen in de subgroep donoren die niet voldeden aan alle keuringscriteria voor onverwante stamceldonatie (44,9 gebeurtenissen per 1.000 persoonsjaren (pj); 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 17,4-85,2) vergeleken met donoren die wel als onverwante donor zouden zijn goedgekeurd (6,5 gebeurtenissen per 1.000 pj; 95%-BI 2,5-12,3). Dit toont dat de screeningscriteria voor onverwante stamceldonatie effectief zijn in het selecteren van donoren die een lager cardiovasculair risico hebben en onderbouwt een aanbeveling deze criteria ook te volgen bij de keuring van verwante donoren. De gerapporteerde cardiovasculaire gebeurtenissen traden op met een mediaan interval van 3,5 jaar ('range' 6 weken tot 10,5 jaar).

Transfusiereacties en -incidenten

In het domein van hemovigilantie bij ontvangers van bloedtransfusies werd een case-controlestudie uitgevoerd, uitgaande van gemelde nieuw gevormde erythrocyten allo-antistoffen in 2 ziekenhuizen. Analyses bij 87 patiënten met een (eerste) nieuwe antistof en 101 controlepatiënten toonden niet eerder beschreven associaties met solide tumoren ten tijde van de betreffende transfusie (oddsratio 2,13; 95%-BI 1,02-4,44) en met diabetes mellitus (oddsratio 2,66; 95%-BI 1,07-6,63; hoofdstuk 5).⁶ Een hogere incidentie bij patiënten met een solide tumor zou kunnen worden verklaard door een staat van verhoogde immunologische activatie wegens de aanwezigheid van weefsel dat als niet-eigen wordt herkend. Voor de associatie met diabetes mellitus (type 1 en type 2 werden bij elkaar genomen) is er geen voor de hand liggend mechanisme; bij de kleine aantallen en het onderzoeken van multiële factoren zou deze statistisch significante associatie op toeval kunnen berusten. Naast het genereren van hypothesen voor grotere studies, bewees deze studie het nut en de haalbaarheid van gebruik van hemovigilantie.

De bij TRIP geregistreerde hemovigilantiegegevens konden worden toegepast om de afname van het risico op TRALI ('transfusion-related acute lung injury') te berekenen na een wijziging in een type bloedproduct, te weten de implementatie van vers bevroren plasma afkomstig van mannelijke, nooit-getransfundeerde donoren (hoofdstuk 6).⁷ In deze analyse werden de gemelde TRALI's waarbij geen plasma was getransfundeerd, gebruikt om te corrigeren voor wijzigingen in het melden van deze complicatie. De afname van het totale aantal gemelde TRALI's bedroeg volgens deze methode ongeveer eenderde (populatie-attributief risico voor plasma vóór de maatregel 0,33; 95%-BI 0,09-0,51). Sinds het begin van het Nederlandse hemovigilantiesysteem is dit het enige voorbeeld van afname van het risico op een type bijwerking als gevolg van een interventie.

Op grond van meldingen binnen het Engelse hemovigilantiesysteem SHOT ('Serious Hazards of Transfusion') werd beweerd dat een succesvol hemovigilantiesysteem resulteert in een toename van niet-ernstige meldingen, terwijl de ernstige meldingen dalen. In Nederland liet een analyse van meldingen aan TRIP van 2006 tot 2010 op ziekenhuisniveau dit (helaas) niet zien. Ziekenhuizen met een relatief groot aantal voornamelijk niet-ernstige meldingen van transfusiereacties meldden ook meer transfusiefouten (hoofdstuk 7).⁹ Het melden van een transfusiefout kan worden beschouwd als teken van on-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Screening van verwante donoren voor perifere bloedstamcellen door middel van dezelfde criteria als voor onverwante donoren selecteert donoren met een lager cardiovasculair risico.
2. Dankzij landelijke registratie door Transfusie- en Transplantatiereacties in Patiënten (TRIP) bestaat er beter zicht op de risico's van bloedtransfusie in Nederland.
3. Sinds het gebruik van vers bevroren plasma afkomstig van uitsluitend mannelijke (nooit-getransfundeerde) donoren is het voorkomen van 'transfusion-related acute lung injury' met ongeveer eenderde afgenomen.
4. Uit de door TRIP geregistreerde gegevens is er tot dusverre geen aanwijzing voor afname van fouten in de transfusieketen waarbij een verkeerd bloedproduct aan een patiënt werd toegediend.

veiligheid in de transfusieketen. Landelijk is het totale aantal meldingen per jaar, na snelle stijging in de eerste meldjaren, in die periode geleidelijk doorgestegen bij een ongeveer stabiel aantal ernstige transfusiereacties en meldingen verkeerd bloedproduct toegediend. Het is nog onbekend of ziekenhuizen met meer meldingen van transfusiereacties ook meer fouten te melden hadden of dat de fouten beter werden gedetecteerd en gemeld aan TRIP. Er was in de TRIP-gegevens tot en met 2010 geen dalende tendens van fouten, noch van ernstige transfusiereacties met uitzondering van TRALI. Jaarlijks worden door TRIP 50-60 meldingen ontvangen van toediening van een verkeerd bloedproduct aan een patiënt.

Conclusie

Hemovigilantie heeft inzicht gegeven in het optreden van ongewenste reacties en van incidenten, zowel bij bloeddonoren als bij ontvangers van bloedproducten in Nederland, en maakt tot op beperkte hoogte vergelijking met het buitenland mogelijk. De informatie aan en zorg voor donoren en van patiënten kan nu mede worden gebaseerd op Nederlandse gegevens. Het is echter niet aangetoond dat door hemovigilantie de risico's zijn afgenomen. Langeretermijnrisico's van zowel donatie als transfusie worden niet in kaart gebracht door de standaard gegevensverzameling van hemovigilantie. Meer internationale samenwerking en het combineren van hemovigilantiegegevens met aanvullende uitkomstmaten zijn noodzakelijk om vooruitgang te boeken op het gebied van onderzoek over transfusieveiligheid. Hemovigilantie moet worden gezien in de bredere context van bewaking en kwaliteitsverbetering van de transfusieketen. Volgende stappen - in afstemming met alle stakeholders - zijn ten eerste het verbeteren van het meldsysteem ter bevordering van kwaliteit van belangrijke informatie zonder toename

van de werklast van het melden en ten tweede het zoeken naar wegen om de bevindingen en aanbevelingen actiever uit te dragen.

De auteur stelt met plezier exemplaren van het proefschrift ter beschikking aan belangstellenden.

Referenties

1. TRIP-rapport 2011 Hemovigilantie, uitgebreide versie, 2012. Te raadplegen via www.tripnet.nl/pages/nl/documents/TRIPHemovigilantie201122-1webversie.pdf (bekeken op 17 augustus 2013).
2. Wiersum-Osselton JC, Faber JC, Politis C, et al. Quality validation of data in national hemovigilance systems in Europe: report of a survey of current state of practice. *VoxSanguinis*(shortpaper),2012.DOI:10.1111/j.1423-0410.2012.01659.x.
3. Wiersum-Osselton JC, Marijt-van der Kreek T, De Kort WL. Donor vigilance: what are we doing about it? *Biologicals* 2012;40(3):176-9.
4. Wiersum-Osselton JC, Van Walraven SM, Bank I, et al. Clinical outcomes after peripheral blood stem cell donation by related donors: a Dutch single-center cohort study. *Transfusion* 2013;53(1):96-103.
5. Wiersum-Osselton JC, Marijt-van der Kreek T, Brand A, et al. Risk factors for complications in donors at first and repeat whole blood donation: a cohort study with assessment of the impact on donor return. *Blood Transfus* 2014;12(Suppl 1):s28-36.
6. Bauer MP, Wiersum-Osselton J, Schipperus M, et al. Clinical predictors of alloimmunization after red blood cell transfusion. *Transfusion* 2007;47(11):2066-71.
7. Wiersum-Osselton JC, Middelburg RA, Beckers EA, et al. Male-only fresh-frozen plasma for transfusion-related acute lung injury prevention: before-and-after comparative cohort study. *Transfusion* 2011;51(6):1278-83.
8. Taylor C (ed.), Cohen H, Mold D, et al. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion Steering Group. SHOT Annual Report 2009; 2010. Te raadplegen via www.shotuk.org/wp-content/uploads/2010/07/SHOT2009.pdf (bekeken op 17 augustus 2013).
9. Wiersum-Osselton JC, Van Tilborgh-de Jong AJW, Zijker-Jansen PY, et al. Variation between hospitals in rates of reported transfusion reactions: is a high reporting rate an indicator of safer transfusion? *Vox Sanguinis* 2013;104(2):127-34.

Ontvangen 2 september 2013, geaccepteerd 6 november 2013.