

Inhoudsopgave

Woord vooraf		4
Samenvatting		5
Executive summary		8
Hoofdstuk 1	Inleiding	11
Hoofdstuk 2	Participatie	12
Hoofdstuk 3	De meldingen 2004	14
Hoofdstuk 4	Toelichting op enkele categorieën meldingen	18
Hoofdstuk 5	Overzicht van de ernstige meldingen en een blik vooruit naar verplichte meldingen onder de EU richtlijn	25
Hoofdstuk 6	Conclusies	26
Hoofdstuk 7	Acties en ontwikkelingen n.a.v. aanbevelingen TRIP rapport 2003	28
Hoofdstuk 8	Aanbevelingen	30
 Bijlagen www.tripnet.nl		
Bijlage 1	Bespreking van de meldingen per categorie	
Bijlage 2	Lijst definities en afkortingen	
Bijlage 3	Activiteiten TRIP in 2004	
Bijlage 4	Literatuurverwijzingen	

meldingen werden 259 (24%) beoordeeld als 'zeker' aan de transfusie toe te schrijven, 415 (39%) als 'waarschijnlijk', 315 (29%) als 'mogelijk' en 108 (10%) als 'onwaarschijnlijk' of 'zeker niet'.

Soorten reacties en incidenten

De meldingen zijn als volgt verdeeld over de categorieën reacties: niet-hemolytische koortsreactie 287, acute hemolytische transfusiereactie 12, vertraagde hemolytische transfusiereactie 14, transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI) 9, anafylactische reactie 21, andere allergische reactie 164, volumeoverbelasting 6, virale besmetting 6, bacteriële contaminatie 5, overige reacties 97, nieuwe antistofvorming 425 en milde koortsreactie 331 (facultatieve categorie). Onder de gemelde incidenten zijn er 32 meldingen van toediening van een verkeerd bloedproduct (product bestemd voor een andere patiënt of niet conform de vereiste productkenmerken of transfusieprocedures voor de betreffende patiënt) met in zes gevallen een klinische reactie (drie keer graad 2 of ernstiger) tot gevolg. Voorts ontving TRIP 14 meldingen over overige incidenten, 62 meldingen over bijna-ongelukken en 9 meldingen van een reeds toegediend product waarbij later door Sanquin een positieve bacteriële screening was gevonden (facultatieve categorieën).

Aantal meldingen in relatie tot het aantal geleverde bloedproducten

In 2004 werden door de bloedvoorzieningsorganisatie Sanquin in totaal 745.401 bloedproducten geleverd aan de ziekenhuizen. Het totaal aantal meldingen was 1494. Gemiddeld zijn dit 2,0 meldingen per 1000 geleverde bloedproducten, in vergelijking met 1,4 per 1000 geleverde bloedproducten in 2003. In 2004 waren er 89 meldingen met een ernstgradatie van 2 of meer, oftewel 0,12 per 1000 bloedproducten (1 op 8375). In 2003 waren er 50 meldingen van graad 2 of meer, oftewel 0,06 per 1000 bloedproducten (1 op 16.000 geleverde bloedproducten).

Bespreking en conclusies

Participatie en aantal meldingen in vergelijking met 2004

De participatie door 89% van de ziekenhuizen in 2004 is hoger dan in 2003 en zeer hoog te noemen in vergelijking met andere landen. Het aantal meldingen is met ongeveer één derde toegenomen, deels door deelname van meer ziekenhuizen en deels door stijging van het aantal meldingen per instelling (gemiddeld ruim 2 meldingen meer). Er bestaat evenals in 2003 variatie tussen ziekenhuizen in het aantal meldingen in verhouding tot het gebruikte aantal bloedproducten.

Kwaliteit van de meldingen verbeterd maar is nog niet optimaal

Niet in alle gevallen wordt voldoende informatie ingestuurd om de soort, de ernst en de imputabiliteit van een transfusiereactie te kunnen verifiëren. Bij ernstige beelden en bij alle soorten transfusiereacties die potentieel ernstig kunnen zijn is dit wel van belang voor de waarde van de rapportage. De kwaliteit van de meldingen kan verder toenemen door een web-based elektronisch meldsysteem waarbij snellere terugkoppeling mogelijk is tussen TRIP en de melder.

Aard van de meldingen en relevantie voor verbetering van de transfusieveiligheid in Nederland.

Onder de ernstige soorten reacties is het aantal meldingen alleen gestegen in de categorie anafylaxie. Onduidelijk is wat deze toename heeft veroorzaakt. Het zou zinvol zijn nader onderzoek te doen naar de oorzaak van deze categorie. Bij de meldingen van TRALI blijkt niet altijd voldoende basale diagnostiek te zijn verricht om de diagnose te kunnen stellen. Hieraan dient aandacht besteed te worden evenals aan de vraag wanneer het zinvol is uitgebreide serologische

1. | Inleiding |

Werkwijze TRIP

Goede kennis van de aard en omvang van bijwerkingen van bloedtransfusie is noodzakelijk om tot op heden onbekende bijwerkingen bij huidige of nieuwe bloedproducten tijdig te signaleren. Door middel van het centraal registreren van transfusie reacties is het mogelijk de transfusieketen te bewaken en zo zwakke schakels hierin op het spoor te komen.

Stichting TRIP (Transfusie Reacties In Patiënten) is opgericht in 2001 door vertegenwoordigers van de verschillende professionele verenigingen, actief op het gebied van bloedtransfusie. In 2002 is een startsubsidie ontvangen van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Eind 2002 is het landelijk hemovigilantie bureau TRIP zijn activiteiten begonnen met als eerste doel het tot stand brengen van een landelijke registratie van bijwerkingen van bloedtransfusies. Het melden aan TRIP is anoniem en in principe vrijwillig. Wel beschouwt de Inspectie voor de Gezondheidszorg het melden aan TRIP als norm, evenals de in 2004 uitgebrachte CBO Richtlijn voor Bloedtransfusie.

Ieder ziekenhuis heeft in 2003 een meldcode gekregen. Tevens ontvingen de contactpersonen het landelijk uniforme meldformulier en een handleiding voor het melden. Uitgangspunt is dat de instelling die een reactie of incident constateert, de melding aan TRIP doet. Indien nodig vraagt TRIP aanvullende gegevens op bij de oorspronkelijke melder. Het melden aan TRIP staat los van het verlenen van zorg en eveneens van de overige (niet-vrijwillige) meldtrajecten: aan de Inspectie voor Gezondheidszorg bij calamiteiten, aan Sanquin in geval van mogelijke consequenties voor de veiligheid van het bloedproduct of gerelateerde producten, en binnen het ziekenhuis aan de commissie voor Meldingen van Incidenten in de Patiëntenzorg.

Alle gebruikte definities zijn beschikbaar op de TRIP website www.tripnet.nl. Gevraagd wordt om bij de melding de ernstgraad van de klinische verschijnselen op te geven. Tevens wordt een beoordeling gegeven van de imputabiliteit, de mate van waarschijnlijkheid waarmee een reactie aan een toegediende bloedtransfusie kan worden toegeschreven.

Alle ingezonden meldingen zijn beoordeeld door een 'expert committee' (EC) dat geformeerd is vanuit het Algemeen Bestuur. Pas na goedkeuring door het EC zijn de meldingen opgenomen in de database. In een aantal gevallen leidde de beoordeling, na overleg met de melder, tot een gewijzigde indeling van de soort transfusie reactie of de relatie van de reactie tot de transfusie: in totaal 31 maal overleg met de melder, en 25 aanpassingen van categorie of imputabiliteit (1,7%: 13x soort reactie, 12x imputabiliteit). Soms is nog onvoldoende informatie beschikbaar over het klinische beeld en aanvullende (laboratorium) bevindingen, maar er is een duidelijke verbetering ten opzichte van 2003.

In het voorjaar van 2005 is telefonisch contact gezocht met ziekenhuizen waarvan geen meldingen waren ontvangen, om te vragen of er daadwerkelijk geen reacties waren geweest, of dat die er mogelijk waren maar (nog) niet aan TRIP gemeld.

2. Participatie

De waarde van een landelijke registratie en evaluatie van transfusiële reacties (TR) wordt bepaald door het aantal actief deelnemende ziekenhuizen (participatie graad) en door de kwaliteit van de ingezonden informatie. In dit hoofdstuk beschrijven wij de participatie van de Nederlandse ziekenhuizen aan de TRIP registratie.

Over 2004 hebben 92 van de 103 (89%) ziekenhuizen deelgenomen aan de registratie. Hiervan hebben 90 ziekenhuizen transfusiële reacties gemeld en twee ziekenhuizen gaven aan dat er geen transfusiële reacties te melden waren.

Vijf ziekenhuizen hebben aangegeven dat zij in 2004 niet aan het melden aan TRIP konden meedoen. Uit zes ziekenhuizen werd geen informatie over transfusiële reacties vernomen. De sluitingsdatum voor meldingen over 2004 voor dit rapport was 1 mei 2005.

Van de regionale divisies van Sanquin Bloedbank werden 3 meldingen ontvangen. Tevens stelden centrale afdelingen van Sanquin overzichten aan TRIP beschikbaar over meldingen van TRALI's en over toegediende bloedproducten waarvan later een positief bacterieel screeningsresultaat werd verkregen (zie verder hoofdstuk 4).

In 2004 is na de sluitingsdatum voor het rapport van 2003 een aantal meldingen (175) ontvangen. Deze meldingen zijn inmiddels formeel beoordeeld door het EC en de verschillende categorieën reacties zijn verwerkt in de relevante tabellen van het rapport van 2004. De late meldingen waren echter over het algemeen minder volledig. Om deze reden zijn bij vergelijkingen tussen de ernst en imputabiliteit van de meldingen van 2003 en 2004, steeds de gegevens gebruikt uit het rapport van 2003, zonder correctie voor de late inzendingen.

Figuur 1 toont de participatiegraad over de jaren 2002 (nulmeting) tot en met 2004. Tabel 1 geeft de participatie naar soort ziekenhuis (academisch, topklinisch, overige ziekenhuizen). Tevens is het aantal formeel benoemde hemovigilantiemedewerkers in de tabel opgegeven, voor zover aan TRIP bekend.

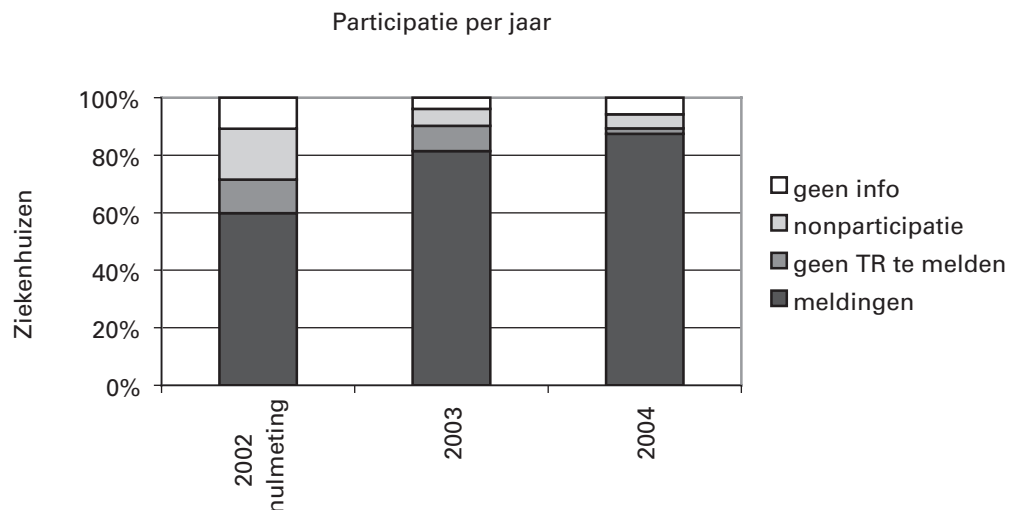


Fig. 1 Participatiegraad 2002 t/m 2004

3. | De meldingen 2004 |

Voor het meldjaar 2004 werden dezelfde definities en categorieën transfusiële reactie gebruikt als in 2003 (zie de lijst op www.tripnet.nl, Rapport 2003 en 2004, bijlagen).

Ontvangen meldingen

Het totale aantal ontvangen meldingen van transfusiële reacties in 2004 bedraagt 1494 afkomstig van 90 ziekenhuizen, waarvan 404 facultatieve meldingen (59 ziekenhuizen). Het aantal meldingen per categorie in de jaren 2002 t/m 2004 wordt in Tabel 2 weergegeven. De meest rechtse kolom toont per categorie het aantal meldingen uit 2004 van graad 2 of meer en die zeker of waarschijnlijk aan de transfusie gerelateerd zijn. Met ingang van dit rapport worden reacties die gevolg waren van het toedienen van een verkeerd bloedproduct niet een tweede keer meegerekend bij de aantallen per soort reactie maar uitsluitend vermeld in de categorie van de fouten en daar apart besproken.

Gezien het grote aantal ontvangen meldingen in de facultatieve categorieën, is ook in 2004 ervoor gekozen om in dit rapport alle meldingen gezamenlijk te bespreken. De gerapporteerde berekeningen gebaseerd op het aantal meldingen zijn ter verificatie ook gemaakt uitgaande van uitsluitend de hoofdcategorieën van meldingen (zie bijlage 1 op www.tripnet.nl) en geven dezelfde trends te zien.

Tabel 2 Aan TRIP gemelde transfusiereacties en incidenten

Reactie	2002	2003*	2004	Aant. ZH	Aantal ≥ gr.2 en zeker/ waarsch.
Niet-hemolytische koortsreactie	198	304	287	74	10
Acute hemolytische transfusie- reactie	10	8	12	9	5
Vertraagde hemolytische transfusie- reactie	21	19	14	10	5
TRALI	6	6	9	8	3
anafylactische reactie	17	8	21	16	8
andere allergische reactie	94	132	164	36	10
volume overbelasting	0	7	6	6	2
bacteriële contaminatie	12	9	5	5	1
virale besmetting	1	5	6	4	0
post-transfusie purpura	1	0	0	0	0
transfusie-geassocieerde GVHD	0	0	0	0	0
hemosiderose	0	0	0	0	0
nieuwe antistofvorming	117	244	425	37	1
overige reacties	68	69	97	38	5
milde koortsreactie (fac.)	238	326	331	58	2
Incident					
verkeerd bloedproduct	18	34	32	23	3
overig incident	5	5	12	9	0
Look-back Sanquin			2	3	0
bijna ongeluk (fac.)	12	31	62	11	Nvt
Melding pos. bact. screening (fac.)	10	60	9 **	7	0
TOTAAL (incl. facultatieve meldingen)	828	1268	1494	90	56

*inclusief late inzendingen

**zie verder hoofdstuk 4

Gradatie van de transfusiereacties

Conform de internationale richtlijnen zijn de transfusiereacties naar mate van ernst ingedeeld. Tabel 3 geeft de gebruikte definities en de verdeling weer.

Van de meldingen in 2004 is 69% (1035 meldingen) door de melder naar ernst ingedeeld. Hiervan zijn 538 (52%) graad 0; 408 (39%) graad 1, 67 (6%) graad 2, 21 (2%) graad 3 en 1 (0%) graad 4.

Tabel 3 Ernst van de transfusiereacties voor zover opgegeven door melder

Graad	Definitie	% van de meldingen	
		2004 (n=1035)	2003 (n=773)
0	geen morbiditeit	52	50
1	geringe mate van morbiditeit, geen levensgevaar	39	44
2	matige tot ernstige morbiditeit, al dan niet levensbedreigend	6	5
3	ernstige morbiditeit, direct levensbedreigend	2	1
4	mortaliteit als afloop van een transfusiereactie	0	0

Relatie tot de bloedtransfusie ('imputabiliteit')

De transfusiereacties werden tevens ingedeeld naar imputabiliteit, de mate van waarschijnlijkheid waarmee de reactie aan de transfusie kan worden toegeschreven.

In 2004 zijn 1097 (73%) transfusiereacties door de melder ingedeeld naar imputabiliteit. Hiervan zijn 259 meldingen (24%) beoordeeld als 'zeker' gerelateerd aan de transfusie, 415 (38%) als 'waarschijnlijk', 315 (29%) als 'mogelijk', 101 (9%) als 'onwaarschijnlijk' en 7 (1%) als 'zeker niet'. Tabel 4 geeft de indeling van de imputabiliteit weer.

Tabel 4 Verdeling van de transfusiereacties naar imputabiliteit voor zover opgegeven door de melder

Waarschijnlijkheid	Definitie	% van de meldingen	
		2004 (n=1097)	2003 (n=793)
Zeker	klinisch beeld aanwezig <u>en</u> <ul style="list-style-type: none"> • duidelijke beloop en tijdsrelatie met transfusie 	24	24
Waarschijnlijk	klinisch beeld aanwezig, maar <ul style="list-style-type: none"> • geen duidelijk beloop of tijdsrelatie met transfusie of • geen bijbehorende laboratoriumbevindingen of • andere oorzaak mogelijk 	38	35
Mogelijk	klinisch beeld aanwezig, maar <ul style="list-style-type: none"> • geen tijdsrelatie en • geen bijbehorende laboratoriumbevindingen en • mogelijk andere oorzaak aanwezig 	29	31
Onwaarschijnlijk	klinisch beeld aanwezig, maar <ul style="list-style-type: none"> • geen tijdsrelatie en • geen bijbehorende laboratoriumbevindingen en • een andere meer waarschijnlijke verklaring aanwezig 	9	9
Zeker niet:	duidelijk aanwijsbare andere oorzaak	1	1

Aantal transfusiereacties in relatie tot het aantal geleverde bloedproducten

Het door Sanquin in 2004 geleverd aantal bloedproducten bedraagt in totaal 745.401 eenheden. Het landelijk aantal meldingen van transfusiereacties over 2004 bedraagt 1494. Gemiddeld zijn dit 2,0 meldingen per 1000 geleverde bloedproducten. Het aantal door Sanquin geleverde bloedproducten dient hierbij als een benadering van het aantal toegediende eenheden.

De landelijke incidentie van transfusiereacties in 2004 per soort bloedproduct is in tabel 5 weergegeven. Bij 175 meldingen (12%) is het soort bloedproduct niet opgegeven en bij 83 (6%) heeft de patiënt verschillende soorten bloedproducten ontvangen, zodat de reactie niet met zekerheid kan worden toegeschreven aan één soort bloedproduct. Hierdoor geeft de berekening in de tabel een onderschatting van het werkelijke aantal reacties per 1000 bloedproducten. Bij sommige soorten meldingen is het type bloedproduct niet van toepassing, zoals bij bijna ongelukken. (In de totalen zijn alle meldingen meegerekend.)

Tabel 5 Meldingen in 2004, per soort bloedproduct

Soort bloedproduct	Meldingen in 2004	Aantal geleverd 2004	Aantal meldingen 1000/geleverde bloedproducten (95% b.i. 1)	Aantal/1000 in 2003 (95% b.i. 1)
Erythrocytenconcentraten	1005	595.090	1,69 (1,58 - 1,79)	1,12 (1,05 - 1,21)
Trombocytenconcentraten	158	52.685	3,00 (2,53 - 3,47)	3,79 (3,25 - 4,33)
Vers bevroren plasma	70	97210	0,72 (0,55 - 0,89)	0,33 (0,22 - 0,44)
Autoloog (ery's)	1	416	2,40 (0 - 7,11)	9,98 (1,27 - 18,68)
Combinaties	83			
Overige producten ²	2			
Niet opgegeven	174			

¹b.i. = betrouwbaarheidsinterval

²De 'overige producten' zijn een perifere bloedstamceltransplantaat en een onverwante beenmergtransplantatie.

Variatie tussen ziekenhuizen

Van de 88 participerende ziekenhuizen die tevens informatie hebben ingestuurd over het aantal gebruikte bloedproducten, bedraagt het aantal meldingen gemiddeld 2,25 transfusiereacties per 1000 bloedproducten. Het aantal per 1000 bloedproducten per ziekenhuis varieert van 0 tot 10,53 (maximum in 2003 bedroeg 7,18). Bij de ziekenhuizen zie zowel in 2003 als 2004 meldingen instuuren is het aantal meldingen in 2004 gemiddeld 2,4 hoger (range -47 tot +62 met een standaarddeviatie van 14,3). Acht ziekenhuizen hebben in 2004 voor het eerst één of meer meldingen ingestuurd.

Tabel 6 meldingen t.o.v bloedgebruik per soort ziekenhuis

Soort ZH (aantal*)	Aantal (%) die tevens info over bloedgebruik hebben gegeven	Meldingen/1000 bloedproducten (range per ZH /mediaan)	2003
Academisch (9)	8 (89%)	2,10 (0,13 - 3,99; 1,77)	2,56
Topklinisch (21)	17 (81%)	2,82 (0,25 - 6,48; 1,87)	2,42
Overige ZH (73)	62 (86%)	1,98 (0,00 - 10,35; 1,44)	1,51
TOTAAL (103)	87 (85%)	2,25 (0,00 - 10,35; 1,52)	2,02

*Dit aantal kan afwijken van bekende lijsten van soorten ziekenhuizen omdat in fusiesituaties de contactpersonen voornamelijk de voorkeur aangeven gescheiden te rapporteren.

4. | Toelichting op enkele categorieën meldingen |

Nieuwe antistofvorming

In 2004 was de grootste categorie meldingen (425 meldingen, 28,5%) die van de nieuw gevormde antistoffen. Weliswaar is antistofvorming een bekende bijwerking van transfusie die altijd zal blijven optreden, maar het is belangrijk om de door het CBO aanbevolen richtlijnen consequent toe te passen om het aantal te beperken. Er waren 103 meldingen van anti-Kell, waarvan zeven bij vrouwen jonger dan 45 jaar. Nog één melding van vorming van anti-Kell werd gemeld in de categorie verkeerd bloedproduct, omdat per vergissing het profylactisch Kell-negatief beleid niet was gevolgd. Anti c en/of anti-E werden in die groep 20 keer gemeld. Bij patiënten jonger dan 18 jaar is 10 keer nieuwe antistofvorming gemeld: vijf keer anti-E, twee keer anti-Kidd(a), twee keer anti-Kell en één keer anti-Cw.

Opvallend waren de 13 meldingen van anti-D, waarvan vijf keer na trombocytentransfusies, en 16 van anti-D en C (waarvan negen keer na trombocytentransfusies). Onder de patiënten die een anti-D ontwikkelden na trombocyten waren geen vrouwen jonger dan 45 jaar, die volgens de CBO-richtlijn Rhesus D compatibele trombocyten moeten krijgen. Twee van de dertien gevallen van nieuw gevonden anti-D berustten op passieve overdracht van anti-D doordat het erythrocytenconcentraat afkomstig was van een donor die een hoge titer anti-D bleek te hebben.

Niet-hemolytische koortsreacties (NHKR) en milde koortsreacties

De NHKR is opnieuw een grote categorie (19%) van de meldingen. Als de milde koortsreacties worden opgeteld bij de NHKR maken deze meldingen 41% van het totaal uit. In totaal zijn 16 reacties opgegeven als graad 2 of ernstiger (12 door de melder als 'zeker' of 'waarschijnlijk' gerelateerd aan de transfusie). Waar het bloedproduct is opgegeven is dit in respectievelijk 88% en 95% een rode bloedcelconcentraat. Het betreft ongeveer even vaak mannelijke als vrouwelijke patiënten. De behandelindicatie is opgegeven bij resp. 55% en 40% van de meldingen. Deze betreft in 38% een acute indicatie, 25% hemato-oncologie, 17% overige of niet nader omschreven oncologie, 14% chronische indicaties, 5% verloskunde.

Acute hemolytische transfusiëreactie (AHTR)

Twaalf AHTR zijn gemeld, buiten gevallen van toediening van een verkeerd bloedproduct (zie verder). Het betreft derhalve een relatief zeldzame bijwerking (1,6 meldingen per 100.000 geleverde bloedproducten). Bij de beoordeling van de meldingen door het EC bleek dat vaak biochemische uitslagen van hemolyse op de melding ontbraken, waardoor slechts in zes gevallen de beoordeling 'waarschijnlijk' of 'zeker' bevestigd kon worden (2x ernstgraad 1, 3x ernstgraad 2 en één ernstgraad 3). In vier gevallen kon ondanks uitvoerig onderzoek de oorzaak niet worden vastgesteld. In de overige twee gevallen vond men koude anti-M antistoffen en anti-Wr(a); dit antigeen is niet standaard aanwezig op het screeningspaneel voor antistofscreening.

Vertraagde hemolytische transfusiëreactie (VHTR)

Veertien meldingen van vertraagde hemolytische transfusiëreacties werden in 2004 ontvangen. De meeste meldingen zijn goed gedocumenteerd en 13 van de 14 zijn als 'zeker' of 'waarschijnlijk'

beoordeeld. In zeven van deze reacties was een anti-Kidd (a) of (b) in het spel, alleen of in combinatie met antistoffen tegen Kell of Rhesus c, C, of E. Zoals bekend heeft een gevormde Kidd-antistof de neiging om geleidelijk onder de detectiegrens van de antistofscreening te dalen, waardoor risico bestaat op een boostering en VHTR.

TRALI

TRALI (transfusion-associated acute lung injury, transfusiegerelateerde acute longbeschadiging) is een zeldzame maar potentieel dodelijke longcomplicatie die optreedt tijdens of binnen 6 uur na toediening van een plasmahoudend bloedproduct, en gepaard gaat met afwijkingen op de thoraxfoto. TRIP ontving negen meldingen van TRALI in 2004. Bij beoordeling door TRIP kon vastgesteld worden dat drie meldingen volledig aan de definitie voldeden en er nog één waarschijnlijk een geval van TRALI was (mogelijke andere oorzaak voor de verschijnselen aanwezig). Twee meldingen, één met normale X-thorax en één met andere longpathologie, voldeden niet. Bij drie is een X-thorax niet gemaakt of is daar geen informatie over opgegeven, dus kan de diagnose niet bevestigd worden. De informatie over de TRALI-meldingen wordt in Tabel 7 weergegeven.

De zekere/ waarschijnlijke TRALI's zijn opgegeven met ernst 3 (éénmaal), 2 (tweemaal) en 1 (éénmaal). De bijbehorende bloedproducten waren bij één melding erythrocyten, bij één melding trombocyten, bij één melding vers bevroren plasma en bij één zowel een erythrocytenconcentraat als plasma.

Aanbevolen wordt om bij verdenking op een TRALI onderzoek te doen naar leukocyten-serologie. Als positieve uitslag geldt een positieve kruisproef met leukocyten van de patiënt of aanwezigheid van anti-leukocytenantistoffen die gericht zijn tegen bij de patiënt vastgestelde HLA-antigenen. Van de TRALI's die als zeker/waarschijnlijk beoordeeld werden, waren er bij één melding positieve bevindingen van het leukocyten-serologisch onderzoek en wel bij twee donoren. Bij één onderzoek waren de bevindingen negatief. Eénmaal was het onderzoek niet volledig omdat patiëntmateriaal niet was ingezonden en éénmaal is het onderzoek in het geheel niet verricht.

Bij één melding van acute hemolytische transfusiële reactie (na erythrocyten-transfusie) werden tevens verschijnselen geconstateerd passend bij een (waarschijnlijke) TRALI. Bij deze melding waren er leukocytenantistoffen in de donoreenheid maar ontbrak een patiëntmonster om een kruisproef uit te voeren.

Tabel 7 TRALI meldingen in 2004

n	TRALI volgens definitie?	Leukocyten-serologie	graad reactie	Soort bloedproduct
3	Ja	1 negatief 1 positief 1 niet onderzocht	3 1 2	Plasma Trombo's Ery's
1	Waarschijnlijk	Geen patiëntmateriaal	2	Ery's en plasma
2	Geen TRALI	Niet verricht	2	2x Trombo's
3	Niet te beoordelen	Niet verricht	2 en 3 (2x)	1x Ery's, 1x Plasma, 1x Ery's en Plasma
1	AHTR en waarschijnlijk TRALI	Geen patiëntmateriaal	3	Ery's

TRIP heeft bij de ziekenhuizen aanvullende informatie over de gemelde TRALI's uit de periode 2002 – 2004 opgevraagd. Hierover zal TRIP binnenkort elders rapporteren.

Volume overbelasting

Opvallend is opnieuw het lage aantal van deze meldingen in vergelijking met de rapportage in andere landen die deze categorie registreren zoals Frankrijk en Ierland. Eén melding (graad 2) betrof een neonaat en één (graad 3) een pas bevallen vrouw. Veel clinici beschouwen volume-overbelasting niet als een transfusiereactie en zijn daarom minder geneigd deze te melden. De meldingen zijn mede van belang in verband met de noodzaak om deze reacties door lichamelijk en aanvullend onderzoek (X-thorax!) te onderscheiden van TRALI's.

Anafylactische transfusiereactie

Met 21 meldingen, waarvan 14 graad 2 of 3, is dit een belangrijke categorie. Negen traden op in associatie met een trombocytentransfusie, zeven bij plasma, vier bij erythrocytenconcentraten en twee bij combinaties van soorten bloedproducten. Bij 11 meldingen uit deze categorie zijn voldoende klinische gegevens aanwezig om de (klinische) diagnose te kunnen bevestigen. Twee meldingen betroffen patiënten van jonger dan 18 jaar.

Over het algemeen wordt aanbevolen om onderzoek te doen naar een eventuele IgA-deficiëntie en/of IgA (eventueel IgA subklasse) antistoffen bij patiënten die een anafylactische transfusiereactie hebben gehad. Bij 8 van de 21 meldingen is hierover informatie meegestuurd. Het onderzoek was in alle gevallen negatief. Waarschijnlijk hebben andere oorzaken een rol gespeeld, zoals bijvoorbeeld een geneesmiddel of ander allergeen in de donoreenheid.

Andere allergische reacties

Evenals bij de anafylactische reacties valt het op dat de andere allergische reacties relatief vaker optreden na trombocyt- en plasmatransfusies dan na erythrocyten transfusies. In deze categorie was het merendeel niet-ernstig (graad 0-1) maar er waren dertien meldingen van graad 2 of 3, veelal met bronchospasme en/of tensiedaling. Evenals in 2003 waren er patiënten (n=13) die twee of meer keer een allergische reactie vertoonden, en hieronder waren er drie van jonger dan 18 jaar.

Bacteriële contaminatie

Vijf meldingen zijn ontvangen in de categorie bacteriële contaminatie, en daarvan is na analyse één als 'zeker' bevestigd. Een *Bacillus Cereus* werd hierbij gevonden zowel in de bloedkweek van de patiënt als in het restant van het toegediende trombocytconcentraat. Bij deze (oncologische) patiënt ontstond lende pijn, buikpijn en hypotensie (graad 2). Evenals in twee vergelijkbare meldingen in 2003 werd bij Sanquin in de bacteriologische screening een negatieve uitslag gevonden. Door de betreffende instellingen dient kritisch gekeken te worden zowel naar de mogelijkheid van een vals-negatieve uitslag in de bacteriologische screening, als naar mogelijke andere besmettingsbronnen voor het bloedproduct.

Informatie over meldingen van bloedproducten met positieve bacteriële screening

Op facultatieve basis hebben een aantal ziekenhuizen informatie ingestuurd (negen meldingen)

over patiënten waarbij later door Sanquin is bericht dat het bloedproduct na uitgifte een positieve uitslag heeft gegeven in de bacteriologische screening, die routinematig wordt uitgevoerd op alle trombocytenproducten. Slechts in één geval werden klinische verschijnselen gemeld, t.w. een niet-hemolytische koortsreactie. De patiënt, die reeds antibiotica ontving, had een negatieve bloedkweek. Bij deze melding werd door Sanquin een propionibacterium gevonden. Het merendeel van micro-organismen gevonden na recalls (terugroepen) vanwege de bacteriële screening zijn huidbacteriën, die over het algemeen weinig klinische gevolgen hebben (de Kort et al, "in press").

Tevens werd van Sanquin een overzicht ontvangen over bloedproducten (n=92) die toegediend zijn en waarop recall is verricht in verband met een positief resultaat in de bacteriële screening. Het betreft hier cumulatieve data, zonder specifieke informatie over het product of de toediening van het product. Derhalve zijn deze gegevens niet opgenomen in de TRIP database als zijnde meldingen. Over vier van deze bloedproducten was reeds door de ziekenhuizen een melding aan TRIP gestuurd. Eén van deze meldingen (ingestuurd in de categorie niet-hemolytische koortsreactie, trombocytenconcentraat) betrof een tweede geval waarbij een transfusiële reactie is gemeld na toediening van een bloedproduct met achteraf positieve bacteriële screening. Opvallend aan deze melding was het feit dat de temperatuurstijging pas acht uren na transfusie werd gesignaleerd (buiten de officiële definitie voor koortsreacties). De bij Sanquin gekweekte bacterie was de huidbacterie propionibacterium acnes.

In 2003 werd specifiek door TRIP naar deze categorie van meldingen geïnformeerd en werden 60 meldingen ontvangen. Het lagere aantal in 2004 is grotendeels te verklaren door het feit dat TRIP in dit jaar niet speciaal opgeroepen heeft om positieve screeningen te melden.

Virale besmetting

Er zijn zes meldingen over mogelijke transfusiegerelateerde virale infecties, maar in geen geval is er bewijs voor besmetting door transfusie. Vier meldingen betroffen CMV-infecties, waarbij in één geval uitgebreid donoronderzoek is verricht door Sanquin omdat er sprake was van een pasgeborene die ook intrauteriene transfusies heeft ontvangen. Ruim tien donoren zijn twee keer getest en zo is transfusie-overdracht uitgesloten. Bij twee andere neonaten evenals bij een volwassen vrouw is ingeschat dat andere besmettingsbronnen mogelijk waren, en is in overleg met Sanquin geen donoronderzoek uitgevoerd.

Donoronderzoek is ook verricht na melding van een diagnose van hepatitis C-infectie bij een patiënt van ongeveer 60 jaar, evenals na een melding van hepatitis B-infectie die werd geconstateerd enkele maanden na transfusie. In beide gevallen is bij het onderzoek door Sanquin geen aanwijzing gevonden voor overdracht door transfusie.

Overige transfusiële reacties

Uit de 97 reacties in deze categorie waren er vijftien waarbij de ernstgraad is opgegeven als graad 2 of hoger, waaronder twaalf met imputabiliteit 'mogelijk' of hoger. Onder de ernstige meldingen worden verschijnselen genoemd als dyspnoe en/of bloeddrukdaling, tensiestijging, rilling met braken en tachycardie of onwel/ niet aanspreekbaar. Sommige van deze reacties zouden mildere vormen van TRALI of anafylaxie geweest kunnen zijn, die niet aan de definitie voldeden.

In 2004 werd het optreden van koude rillingen zonder temperatuurstijging nog in deze categorie

gemeld (29 keer). Vanaf januari 2005 vormen koude rillingen (ook zonder temperatuurstijging van 2°C en meer) samen met niet-hemolytische febriële transfusiëreacties de categorie niet-hemolytische transfusiëreacties.

Verkeerd bloedproduct toegediend en overige incidenten

In de categorie toediening van een verkeerd bloedproduct registreert TRIP het transfunderen van een bloedproduct indien dit voor een andere ontvanger bestemd was, of de vastgestelde procedures voorafgaand aan transfusie niet juist zijn uitgevoerd. De categorie is van toepassing ongeacht of de verkeerde transfusie nadelige gevolgen had voor de patiënt. De gemelde nadelige gevolgen in 2004 bij in totaal zes van de meldingen worden in tabel 8 gepresenteerd.

Tien van de 32 meldingen van verkeerd bloedproduct betreffen toediening van een bloedproduct dat voor een andere patiënt bestemd was waarvan 3 ABO incompatibel (één keer graad 3 reactie) en één incompatibel voor een aangetoonde irregulaire antistof. Incorrecte procedures binnen de bloedtransfusielaboratoria van ziekenhuizen (in totaal twaalf meldingen) leidden drie keer tot transfusie van zakken met onjuiste etiketten en vier keer tot transfusie na niet of onjuist verwerkte screeningsuitslag (één keer graad 3 acute hemolytische transfusiëreactie t.g.v. anti-Kell). Eén keer werd een incompatibele eenheid getransfundeerd na foutieve afname van het pretransfusiemonster en inleveren van twee buizen als onafhankelijke monsters; de verpleging reageerde adequaat bij het waarnemen van temperatuurstijging (ernst als graad 3 opgegeven). Eén keer was bloed vanuit een ander ziekenhuis meegegeven bij overplaatsing van een patiënt en werd dit zonder wetenschap van het laboratorium toegediend nadat de eenheid 4,5 uur zonder maatregelen voor opslag op de afdeling had gelegen (een milde koortsreactie werd bij de patiënt geconstateerd). In een andere melding werd de eenheid eveneens pas na meerdere uren in onbewaakte condities aangesloten. In vier gevallen werd een onbestraald product gegeven terwijl bestraling geïndiceerd was. In twee gevallen is melding gedaan van toediening van Kell-positief bloed aan een vrouw van jonger dan 45 jaar, terwijl het ziekenhuis conform de CBO-richtlijn voor deze groep preventief Kell-negatief beleid voert.

Tabel 8 Klinische verschijnselen na toediening van een verkeerd bloedproduct

Aard reactie	Aantal	Graad van ernst
Niet-hemolytische koortsreactie	1	3
Milde koortsreactie	1	1
Acute hemolytische TR	2	1x 2, 1x 3
Nieuwe antistofvorming	2 (anti-Kell)	0

Onder de 'overige incidenten' is één keer toediening buiten protocol gemeld (na verkeerd begrepen mondelinge opdracht overgegaan tot toediening van eenheid die in reserve gehouden had moeten worden) en twee keer een niet-traceerbare transfusie: het begeleidende formulier was niet terug te vinden en op geen enkel document was traceerbaar dat het bloed aan de patiënt was toegediend. Een tweetal meldingen betroffen bestemde HLA-gematchte trombocyteneenheden die aan andere ontvangers werden toegediend (na overigens correcte procedures). Eénmaal lag de fout bij het ziekenhuis, éénmaal bij Sanquin omdat de eenheden bij een verkeerd ziekenhuis werden geleverd.

Onder de andere meldingen vanuit de ziekenhuizen waren er een vijftal productincidenten waarbij het ziekenhuis na toediening vernam van Sanquin dat op basis van nagekomen donorinformatie (beschikbaar maar niet vermeld bij de donorkeuring en bloedafname) de donor achteraf niet aan

De derde en veruit de grootste groep betreft reacties zoals koorts, allergische reacties en TRALI die verondersteld (en in enkele specifieke gevallen ook aangetoond) worden te berusten op de wisselwerking tussen het bloedproduct (al dan niet van een specifieke donor) en het afweersysteem van de patiënt. Om het aantal van deze transfusiereacties in de toekomst mogelijk terug te kunnen dringen dient per keer de diagnose gesteld en met relevant onderzoek onderbouwd te worden. Tevens is inzicht nodig in de patiëntengroep die 'at risk' is. Dan pas kunnen op goede gronden preventieve maatregelen genomen worden.

5. | Overzicht van de ernstige meldingen en een blik vooruit naar verplichte meldingen onder de EU Richtlijn |

In Tabel 9 worden de ernstige meldingen weergegeven met de bijbehorende imputabiliteit. In deze tabel zijn klinische reacties na toediening van een verkeerd bloedproduct opgenomen bij de aantallen per soort reactie.

Tabel 9 Aantal en imputabiliteit van meldingen van Graad 2 of meer in 2004

Soort reactie	Aantal graad 2 of meer	Niet te beoordelen (niet opgegeven)	Uitgesloten Onwaarschijnlijk Mogelijk	Waarschijnlijk	Zeker
Acute hemolytische transfusiereactie ¹	10	1	2	3	4
Vertraagde hemolytische transfusiereactie	5	0	0	1	4
TRALI	8	3	2	1	2
Anafylactische reactie	13	1	4	3	5
Andere allergische reactie	11	0	1	7	3
Volume overbelasting	4	0	2	1	1
Bacteriële contaminatie	1	0	0	0	1
Virale besmetting	2	0	2	0	0
Post-transfusie purpura	0	0	0	0	0
Transfusie-geass. GVHD	0	0	0	0	0
Overige ernstige reacties	30	1	11	9	9

¹ In de tabel zijn eveneens reacties na toediening van een verkeerd bloedproduct meegerekend

Door de EU wordt in de toekomst een vergelijkbaar overzicht gevraagd (opgesplitst per soort bloedproduct). Ook dienen sterfgevallen apart als aparte rijen in het overzicht uitgesplitst te worden. De enige melding van Graad 4 in 2004 was in de categorie overige reacties en de imputabiliteit was 'onwaarschijnlijk'.

6. | Conclusies |

1. Participatie nagenoeg volledig

De participatie door ziekenhuizen was tijdens het eerste TRIP meldjaar 2003 al heel goed met 80% deelname. In het meldjaar 2004 heeft 89% van de ziekenhuizen informatie ingestuurd, waaronder een aantal die in 2003 nog niet meededen. Het aantal meldingen ligt in 2004 in bijna alle categorieën hoger dan in 2003.

2. Kwaliteit van de meldingen verbeterd maar nog niet optimaal

Niet in alle gevallen wordt voldoende informatie ingestuurd om de soort, de ernst en de imputabiliteit van een transfusiereactie te kunnen verifiëren. Bij ernstige beelden en bij alle soorten transfusiereacties die potentieel ernstig kunnen zijn is dit wel van belang voor de waarde van de rapportage. Bij de TRALI-meldingen valt het op dat het benodigde onderzoek niet altijd volledig is verricht.

3. Zeer laag besmettingsrisico als gevolg van bloedtransfusie in Nederland.

De kans op een virale of bacteriële infectie als gevolg van een bloedtransfusie is ook in 2004 erg laag gebleken. Eén gemeld geval van bacteriële contaminatie werd 'zeker' gerelateerd aan een met *Bacillus Cereus* besmet trombocytconcentraat. In geen geval is transmissie van een virale infectie aannemelijk (waarschijnlijk of zeker).

4. Hoeveel ernstige transfusiereacties?

Het aantal van ernstgraad 2 of hoger is in 2004 toegenomen ten opzichte van 2003: 11,9 meldingen per 100.000 ofwel ongeveer 1:8400 toegediende eenheden. Dit reflecteert toename van de deelname van het hemovigilantie systeem. Onder de ernstige soorten reacties is het aantal meldingen alleen gestegen in de categorie anafylaxie. Het zou zinvol zijn nader onderzoek te doen naar de oorzaak hiervan.

5. Fouten en bijna ongelukken.

Het aantal meldingen is in 2004 iets hoger dan in 2003, maar vermoedelijk is er nog steeds sprake van onderrapportage. Gedacht kan worden aan een gedetailleerde checklist met vragen ter ondersteuning van de analyse en rapportage. Vooral nog is TRIP hier niet aan toegekomen.

Onder de bijna-ongelukken wijzen de meldingen van bloedgroepdiscrepanties ten opzichte van eerdere bepalingen bij de patiënt op het belang van twee keer apart bepalen van de bloedgroep conform de CBO Richtlijn. Mogelijk verklaart dit voorschrift in Nederland een deel van het verschil in aantallen verkeerde bloedproducten, dat bij ons lager is dan bijvoorbeeld in Ierland of het Verenigd Koninkrijk.

Een zwakke schakel in de transfusieketen (driemaal verkeerd getransfundeerd, vier bijna ongelukken) blijkt het verwerken van uitslagen van de antistofscreening vóór de uitgifte van bloedproducten te zijn. Tevens onderstrepen deze meldingen evenals in 2003 het belang van een landelijke database van aangetoonde antistoffen (TRIX).

6. Toename van meldingen van nieuwe antistoffen

De meldingen in deze categorie onderstrepen het belang van aanbevolen preventieve maatregelen op het gebied van productselectie voor bepaalde patiëntgroepen. Opvallend waren de meldingen betreffende Kell antistoffen, waaronder één keer bij vrouwen van onder 45 jaar bij wie ten onrechte het Kell-negatief beleid niet was gevolgd. Tevens was er een opmerkelijk aantal meldingen van anti-Rhesus D na trombocytentransfusie.

7. Zin van meldingen met lage imputabiliteit

In een aantal categorieën zoals bacteriële contaminatie, virale besmetting en TRALI zijn sommige meldingen van lage imputabiliteit. Men heeft gedacht aan een door transfusie veroorzaakte ernstige reactie maar na onderzoek de diagnose niet meer waarschijnlijk gevonden. TRIP juicht deze groep meldingen toe. Als men bij een passend beeld aan een diagnose denkt en daar onderzoek naar doet zullen zoveel mogelijk gevallen ontdekt worden en zal de kennis toenemen. Hieruit kunnen criteria ontwikkeld worden voor het aanvullend onderzoek en hoe (eventueel) preventieve maatregelen getroffen kunnen worden.

7. Acties en ontwikkelingen n.a.v. aanbevelingen TRIP rapport 2003

1. *“Het vrijwillige hemovigilantie meldingssysteem, zoals dat nu in Nederland via TRIP functioneert, blijkt levensvatbaar te zijn en dient gehandhaafd te worden. Om de continuïteit te waarborgen wordt een vaste financieringsstructuur van TRIP aanbevolen.”*

In 2005 zijn gesprekken gevoerd met het Ministerie van VWS. Voortzetting van de financiering is verzekerd. Na implementatie van Europese wetgeving over een systeem met verplichte meldingen van transfusiereacties zal TRIP de taken van analyse en rapportage blijven verrichten.

2. *“Om de kwaliteit van de meldingen te verhogen dient meer informatie verzameld te worden over het klinische beeld en de aanvullende (laboratorium) bevindingen, alsmede de aard van het toegediende bloedproduct. Hiervoor dient ieder ziekenhuis over een hemovigilantie consulent te beschikken.”*

Nieuwe definities zijn ingevoerd met ingang van rapportagejaar 2005, mede met het oog op kwaliteitsverbetering. De nieuwe definities zijn te vinden op de TRIP website www.tripnet.nl (definities januari 2005). Elektronisch melden zal verdere ondersteuning bieden, en zal volgens planning eind 2005 functioneel zijn. Volgens een TRIP enquête in het voorjaar van 2005 en latere mondelinge informatie hebben minimaal 36 ziekenhuizen een formeel benoemde hemovigilantie medewerker. In nogeens 22 ziekenhuizen is bekend wie de HV medewerker is. In 25 gevallen is formeel werktijd toegekend voor de taken (gemiddeld 0,4 FTE).

3. *“Er dient meer aandacht besteed te worden aan het melden van bijna ongelukken en fouten in de transfusieketen.”*

Het aantal meldingen is enigszins toegenomen in 2004, maar dit aandachtspunt blijft staan.

4. *“Onderzocht dient te worden of het aantal en soort meldingen per ziekenhuis een indicator is voor de kwaliteit van het hemovigilantie systeem van een ziekenhuis. Dit onderzoek dient in nauwe samenwerking met de IGZ plaats te vinden in het kader van het zoeken naar prestatie-indicatoren.”*

Gesprekken hebben plaatsgevonden over de prestatie-indicatoren, maar de IGZ heeft besloten daar voor indicatorjaar 2004 nog niets mee te doen. Mogelijk wordt de opzet gewijzigd voor indicatorjaar 2005. In het Inspectierapport ‘Het resultaat telt’ (2005) wordt gesteld dat het melden aan TRIP als veldnorm geldt.

5. *“De veiligheid van autologe bloedtransfusies dient nader onderzocht te worden.”*

Bij Sanquin wordt de keten doorgelicht. In 2004 waren er (bij een iets lager aantal autologe pre-donaties via Sanquin) geen meldingen over verkeerde toedieningen van autologe bloedproducten. Eén milde koortsreactie (graad 1) bij transfusie van een autoloog erythrocytenconcentraat is gemeld.

6. *“Ter voorkoming van hemolytische transfusie reacties bij patiënten met bekende erythrocyten-antistoffen dient een landelijke database voor irregulaire antistoffen operationeel gemaakt te worden.”*

Landelijk vordert de ontwikkeling van deze database goed. In het TRIP rapportagejaar 2004 waren er opnieuw meldingen (vooral bijna-ongelukken) die het belang van een dergelijk systeem onderstrepen.

7. *“Het vóórkomen en de pathogenese van TRALI dienen nader onderzocht te worden.”*

TRIP heeft in kalenderjaar 2005 retrospectief aanvullende informatie opgevraagd bij ziekenhuizen over de gemelde TRALI's, en dit vergeleken met de onderzoeksbevindingen bij Sanquin Diagnostiek. De bevindingen zijn deels verwerkt in dit rapport, en zullen elders uitgebreider beschreven worden.



