

| Inleiding |

Het TRIP (Transfusie Reacties In Patiënten) Landelijk Hemovigilantie Bureau heeft als doel het inventariseren en registreren van bijwerkingen en ongewenste voorvallen bij de klinische toepassing van kort houdbare bloedproducten. Jaarlijks worden de bevindingen gepubliceerd in het TRIP rapport. In het kader van verplichte meldingen onder de Europese richtlijn 2002/98/EG en de aanvullende richtlijn 2005/61/EG verzorgt TRIP de analyse en anonieme rapportage van ernstige ongewenste bijwerkingen bij bloedproducten ten behoeve van de IGZ.

Op projectbasis heeft TRIP op verzoek van het ministerie van VWS een vergelijkbaar pilot meldsysteem opgezet voor het melden van ongewenste bijwerkingen en voorvallen bij de productie en toepassing van menselijke weefsels en cellen, zoals wettelijk verplicht voor de Europese lidstaten volgens richtlijn 2004/23/EG.

Hemovigilantie

Participatie

In totaal participeerden 96 (92%) van de 104 Nederlandse ziekenhuizen in 2007 aan de TRIP registratie, waaronder 9 ziekenhuizen die aangegeven hebben dat zij geen meldingen hadden in de TRIP categorieën.

Meldingen 2007

De meldingen betreffen de periode 1 januari 2007 tot en met 31 december 2007, waarbij de sluitingsdatum voor inclusie in het rapport 1 april 2008 was. Het totale aantal ontvangen meldingen van transfusiereacties (TR) en incidenten in 2007 bedraagt 1910 afkomstig van 87 ziekenhuizen (in 2006: 2030 uit 94 ziekenhuizen in het rapport en 2127 met inbegrip van laat ontvangen meldingen). Van alle meldingen zijn 739 digitaal ingediend (39%, 28 ziekenhuizen).

In 2007 zijn door Sanquin in totaal 700.980 bloedproducten geleverd aan de ziekenhuizen, bijzondere producten zoals lymfocyten en granulocyten niet meegerekend. Het totale aantal meldingen over 2007 bedraagt 1910. Gemiddeld zijn dit 2,7 meldingen per 1000 bloedproducten (in 2006: 2,9 bij opmaken van het rapport, 3,0 inclusief de late meldingen). Zie *Tabel 1*.

Tabel 1 Meldingen in 2007, per soort bloedproduct

Soort bloedproduct	Meldingen in 2007	Aantal geleverd in 2007	Meldingen per 1000 in 2007
Erytrocytenconcentraat	1404	554.633	2,53
Trombocytenconcentraat	253	53.701	4,71
Vers bevroren plasma	77	92.568	0,84
Autoloog (ery's, predeposit)	1	78 (donaties)	
Autoloog, perioperatief	2		
Overige producten	1		
Combinaties	82		
Niet opgegeven	90		
TOTAAL	1910	700.980	

Het aantal meldingen per categorie in de jaren 2002 t/m 2007 wordt in *Tabel 2* (transfusiereacties) en in *Tabel 3* (incidenten) weergegeven. Een uitgebreide toelichting op de categorieën en de gebruikte definities vindt u in het TRIP rapport 2007 en op de website www.tripnet.nl.

Tabel 2 Aan TRIP gemelde TR* 2002 t/m 2007

Reactie	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Aantal ZH met meldingen in 2007	Aant. ZH alle jaren
Niet-hemolytische transfusiëreactie	240	318	344	435	490	412	76	96
Acute hemolytische transfusiëreactie	12	8	14	9	17	10	8	34
Vertraagde hemolytische transfusiëreactie	21	19	14	12	14	11	11	39
TRALI	7	6	9	17	25	30	19	37
Anafylactische reactie	13	8	21	26	19	50	26	47
Andere allergische reactie	98	132	171	219	222	185	44	85
Volume overbelasting	1	7	6	27	34	27	19	45
Bacteriële contaminatie	12	9	5	10	7	22	13	27
Virale besmetting	1	5	7	8	7	7	5	11
Post-transfusie purpura	1	0	0	0	0	0	0	1
Transfusie-geassocieerde GVHD	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemosiderose	0	0	0	3	5	3	1	2
Nieuwe antistofvorming	117	244	428	571	607	564	47	66
Overige reactie	48	54	64	67	61	50	32	72
Milde koortsreactie (fac.)	247	326	341	375	362	284	67	94
Totaal TR	818	1136	1425	1779	1870	1655	86	100
Totaal meldingen	862	1267	1547	1984	2127	1910	87	100

*Reacties die volgden op toediening van een verkeerd bloedproduct of overig incident zijn niet meegerekend in *Tabel 2* maar zijn apart vermeld in *Tabel 4*.

Tabel 3 Incidenten per jaar 2002 t/m 2007

Incident	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Aant. ZH met meldingen in 2007	Aant. ZH alle jaren
Verkeerd bloedproduct	17	34	37	60	64	60	30	71
Overig incident (facultatief)	5	5	14	53	87	102	21	40
Bijna ongeluk (facultatief)	12	31	62	79	77	69	16	32
Viraal besmet bloedproduct	2							
Melding pos. bact. screening (facultatief)	10	61	10**	13**	27**	24**	11	31
Totaal	44	131	123	205	257	255	43	78

**Aanvullende informatie ontvangen van Sanquin, zie hoofdstuk 2.3 in het TRIP Rapport 2007.

Er zijn 60 meldingen van toediening van een verkeerd bloedproduct (product bestemd voor een andere patiënt of niet conform de vereiste productkenmerken voor de betreffende patiënt). Slechts in vier gevallen werden hierbij klinische verschijnselen geconstateerd. Bij de 102 meldingen voor de categorie overig incident werd zes maal tevens een transfusiële reactie gemeld. De reacties die zijn waargenomen na toediening van een verkeerd bloedproduct of een overig incident zijn vermeld in *Tabel 4*.

Tabel 4 Overzicht reacties bij incidenten

	Verkeerd bloedproduct toegediend	Overig incident
Niet-hemolytische transfusiële reactie		1
Acute hemolytische transfusiële reactie	1	1
Andere allergische reactie		2
Volume overbelasting		1
Nieuwe antistofvorming		1
Overige reactie	3	

Gradatie en imputabiliteit van de transfusiële reacties

Het aantal ernstige meldingen (graad 2 t/m 4) bedroeg 112 (5,9%) en is vergelijkbaar met 2006. In *Figuur 1* is de ernstgraad weergegeven van de klinische transfusiële reacties van 2002 tot en met 2007. Onder klinische transfusiële reacties worden alle meldingen in de categorieën transfusiële reacties plus de reacties die optreden na een incident verstaan. Bij zes meldingen is ernstgraad 4 (patiënt is overleden) opgegeven; deze worden weergegeven in *Tabel 5*. Bij alle graad 4 meldingen is het overlijden van de patiënt slechts gedeeltelijk of zelfs onwaarschijnlijk toe te schrijven aan de gemelde transfusiële reactie.

Ernstgraad	Definitie
0	<i>Geen morbiditeit</i>
1	<i>Geringe mate van morbiditeit, geen levensgevaar</i>
2	<i>Matige tot ernstige morbiditeit, al dan niet levensbedreigend; of leidend tot ziekenhuisopname of verlenging van ziekte; of gepaard gaande met chronische invaliditeit of arbeidsongeschiktheid</i>
3	<i>Ernstige morbiditeit, direct levensbedreigend</i>
4	<i>Mortaliteit als afloop van een transfusiële reactie</i>

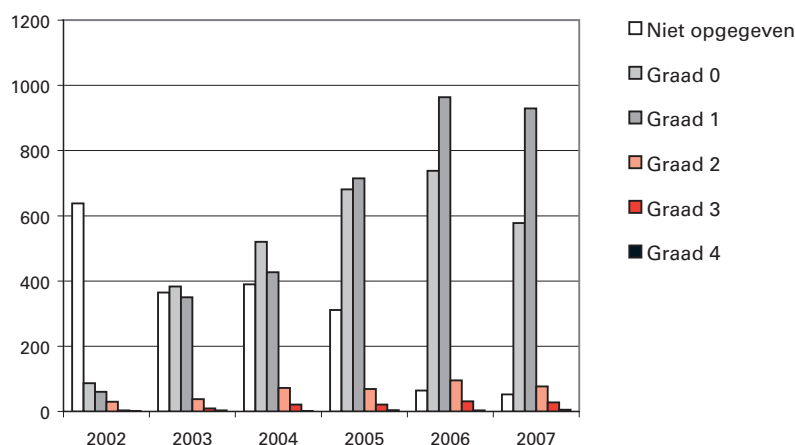


Fig. 1 Ernstgraad van klinische transfusiële reacties

Tabel 5 Meldingen waarbij ernstgraad 4 (patiënt is overleden) is opgegeven

Categorie reactie	Leeftijd, geslacht	Opgegeven imputabiliteit	Aard onderliggende pathologie
TRALI	66 M	Waarschijnlijk	Palliatief beleid bij gemetastaseerde maligniteit
TRALI	76 M	Waarschijnlijk	Reoperatie ivm bloedingscomplicatie bij sigmoidresectie ivm diverticulitis
TRALI	9 M	Mogelijk	Ernstig buiktrauma en darmperforatie, diffuse intravasculaire stolling
Volume overbelasting	53 M	Onwaarschijnlijk	Chronisch leverfalen, bloeding uit oesophagusvarices
Overige reactie	61 M	Zeker niet	Hypotensieve reactie bij loslating hartklepplastiek
Verkeerd bloedproduct toegediend	52 V	Mogelijk	Ernstige trombopenie, geen transfusi-reactie, overleden aan hersenbloeding

De imputabiliteit is de mate van waarschijnlijkheid waarmee de reactie aan de transfusie kan worden toegeschreven. In 2007 zijn 1643 (86,0%) transfusi-reacties door de melder ingedeeld naar imputabiliteit. Hiervan zijn 308 meldingen (18,7%) beoordeeld als 'zeker' gerelateerd aan de transfusie, 596 (36,3%) als 'waarschijnlijk', 578 (35,2%) als 'mogelijk', 140 (8,5%) als 'onwaarschijnlijk' en 21 (1,3%) als 'zeker niet'. In *Figuur 2* wordt de imputabiliteit van de klinische transfusi-reacties van 2002 tot en met 2007 grafisch weergegeven.

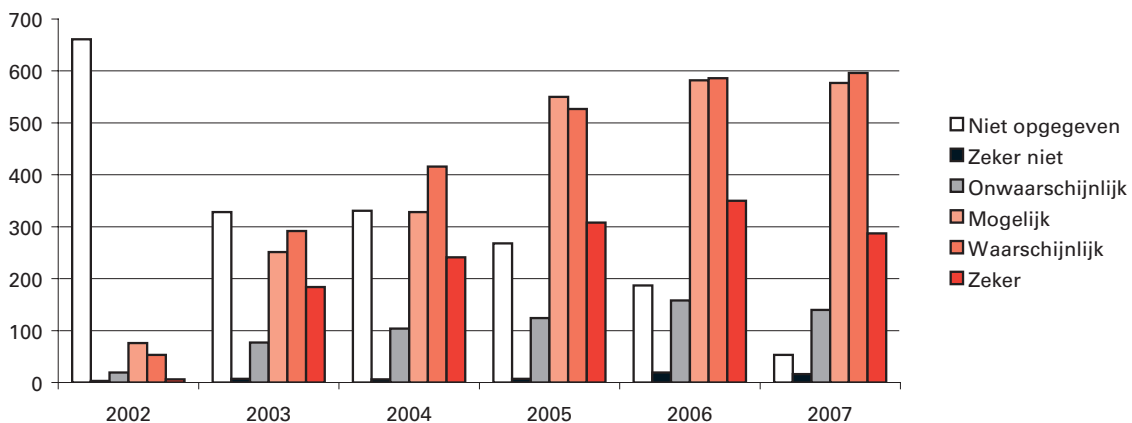


Fig. 2 Imputabiliteit van transfusi-reacties

Conclusies

1. Participatie vanuit de ziekenhuizen blijft hoog. Met het oog op de rapportage is het van belang dat alle ziekenhuizen de meldingen insturen voor de sluitingsdatum van het rapport.
2. Het aantal meldingen is gestabiliseerd. Het aantal fouten wordt niet groter, maar ook niet kleiner. Dit betekent dat het TRIP meldingssysteem goed gebruikt kan worden om nog te nemen maatregelen ter vermindering van fouten in de transfusieketen te monitoren. In 2007 waren er 60 meldingen van toediening van een verkeerd bloedproduct. Dit is ontoelaatbaar hoog en geeft aan dat de veiligheid van de transfusieketen verder verbeterd moet worden.
3. Het digitale meldsysteem functioneert goed. In 2007 hebben 28 ziekenhuizen actief digitaal gemeld. Bij de digitale meldingen is er over het algemeen meer informatie aanwezig over bevindingen, zodat de meldingen sneller en beter verwerkt kunnen worden.
4. Het aantal niet-hemolytische transfusiereacties en milde koortsreacties in dit rapport is lager dan in 2006. TRIP vindt het belangrijk dat deze reacties toch gemeld blijven worden. Registratie kan onverwachte oorzaken aan het licht brengen; daarnaast fungeren deze relatief frequente, niet-ernstige reacties als graadmeter voor het functioneren in de gehele keten van het meldsysteem.
5. Er zijn in 2007 meer meldingen ontvangen waarbij aan bacteriële contaminatie gedacht is. Niet in alle gevallen zijn echter kweken afgenomen om te komen tot een definitieve diagnose.
6. Meldingen van virale of bacteriële besmetting door een bloedproduct (met hoge imputabiliteit) zijn niet talrijk: in 2007 waren er drie ernstige meldingen van vermoedelijke (imputabiliteit zeker of waarschijnlijk) bacteriële contaminatie en één van virale besmetting; geen transmissies van ziekten waarvoor alle donaties gescreend worden. Pathogeen inactivatie zal derhalve in de huidige situatie weinig bijdragen aan de toename van de veiligheid van bloedproducten.
7. Het aantal meldingen met verdenking TRALI is toegenomen, echter het niveau van diagnostisch onderzoek blijft achter. Ook ingeval de leukocyten-serologie volledig is onderzocht, zijn er weinig gevallen waarbij de serologie positief is. Zeker tegen de achtergrond van het gestegen aantal meldingen kan nog niet gezegd worden of er TRALI's vermeden zullen worden door het invoeren van 'male-only plasma'.
8. Evenals in 2006 zijn er meldingen van (ernstige) ongewenste bijwerkingen bij de toepassing van bloedbesparende technieken. Wegens onderrapportage is de omvang van dit probleem onduidelijk.
9. Het melden van bijna-ongelukken in de transfusieketen is nuttig. Tot dusverre betreffen de ontvangen meldingen vooral die delen van de keten die gemakkelijk overzien worden vanuit het bloedtransfusielaboratorium en door de bloedtransfusiecommissie.

Aanbevelingen

A. Aanbevelingen op basis van het TRIP Rapport 2007

1. Initiatieven om fouten in de transfusieketen te voorkomen en de veiligheid van bloedtransfusie te verhogen, dienen nu ontplooid te worden. De effecten van deze maatregelen zijn met het huidige stabiele TRIP meldsysteem goed te meten.
2. Het gebruik van het digitale meldsysteem dient verder uitgebouwd te worden. Het digitaal versturen van verplichte meldingen vanuit het ziekenhuis naar de bevoegde autoriteit is een prioriteit.
3. In gevallen waar door het inzendende ziekenhuis aan bacteriële contaminatie (post-transfusie bacteriëmie) gedacht wordt, is het noodzakelijk een bacteriële kweek van patiënt en product uit te voeren.
4. Waakzaamheid op de transfusiecomplicaties TRALI en volume overbelasting dient gehandhaafd te worden. In alle gevallen waar een melding aan de definitie van TRALI voldoet dienen zowel Sanquin als het ziekenhuis (door het leveren van een vers patiëntenmonster voor de kruisproef) onderzoek naar een immuungemedieerde oorzaak te doen. Dit is van belang om effectiviteit van de ingevoerde "male-only plasma" maatregel te kunnen vaststellen.
5. TRIP moet een duidelijke rol krijgen bij de inventarisatie van ongewenste bijwerkingen bij de toepassing van bloedbesparende technieken.

B. Algemene aanbevelingen

1. Het aantal verkeerde bloedproducten dat wordt toegediend is onaanvaardbaar hoog. Electronische technieken die de identificatie van de patiënt en het bloedproduct controleren dienen zo snel mogelijk ingevoerd te worden ten einde levensbedreigende transfusiereacties te voorkomen.
2. Om de veiligheid van bloedtransfusie daadwerkelijk te verhogen dient ieder ziekenhuis te beschikken over een hemovigilantie medewerker. Een belangrijke taak van de hemovigilantie medewerker is het scholen van artsen en verpleegkundigen die betrokken zijn bij het voorschrijven en toedienen van bloedproducten.
3. In het curriculum van de opleidingen tot medisch specialist dient meer aandacht aan bloedtransfusie en hemovigilantie gegeven te worden.

| Weefselvigilantie |

Over het jaar 2007 ontving TRIP 23 meldingen van bijwerkingen en incidenten bij transplantatie van cellen en weefsels. De meldingen waren afkomstig van drie weefselinstellingen buiten ziekenhuizen en drie ziekenhuizen.

Van deze meldingen zijn negen (39%) te benoemen als "Ernstige ongewenste bijwerking of ernstig ongewenst voorval". Informatie over de aard van deze ernstige ongewenste bijwerkingen en voorvallen wordt samengevat in *Tabel 6*.

Tabel 6 Overzicht van de gemelde ernstige bijwerkingen en voorvallen in 2007

Aantal	Aard melding
3	Bacteriële contaminatie bij sclera- en corneatransplantaties met een imputabiliteit van onwaarschijnlijk tot waarschijnlijk.
2	Neurologische verschijnselen bij autologe perifere bloedstamcel-transplantaties. De imputabiliteit is hier nog onzeker. In de literatuur is echter vaker melding gedaan van epileptische verschijnselen bij stamceltransplantaties.
1	Genetische afwijking bij het gebruik van donorsperma, waarbij het kind een gebalanceerde translocatie heeft. Imputabiliteit is zeker.
1	Overige reactie; het klinisch beeld liet volume-overbelasting zien bij een autologe perifere bloedstamceltransplantatie. De imputabiliteit is zeker.
2	Twee overige incidenten waarvan één een fout betreft bij een donor die ten onrechte i.v.m. malariaprofylaxe was vrijgegeven voor donatie. Het andere incident betreft het overlijden van de patiënt na een hartkleptransplantatie, waarvoor een andere doodsoorzaak is vastgesteld.

Conclusies

1. In 2007, het eerste volledige meldjaar van de pilot, zijn meer meldingen ontvangen. Negen van de 23 meldingen (38%) betreffen ernstige ongewenste bijwerkingen of ernstige ongewenste voorvallen.
2. Vanuit een derde van de ziekenhuizen is informatie ontvangen over de omvang van het gebruik van weefsels bij de behandeling van patiënten. In veel ziekenhuizen is er echter nog geen centraal aanspreekpunt voor de weefselvigilantie.

Aanbevelingen

1. Om het aantal weefselvigilantiefunctionarissen verder te laten toenemen zal nog meer aandacht moeten worden gegeven aan voorlichting aan ziekenhuizen en ondersteuning bij de implementatie van weefselvigilantie.
2. Het opzetten van de online meldingsprocedure dient snel te gebeuren om het melden van bijwerkingen en incidenten te vergemakkelijken en zo een toename van het aantal meldingen te bevorderen.