

## Hemovigilanca

### Haemovigilance

**Dragoslav Domanovič**

specialist transfuziolog, Zavod RS za transfuzijo krvi, Štajmerjeva 6, 1000 Ljubljana, domanovic@mf.uni-lj.si

#### Izvleček

Hemovigilanca je nacionalni sistem nadzora in opozarjanja celotne transfuzijske dejavnosti od izbire krvodajalcev do spremljanja prejemnikov krvnih pripravkov, ki zbira in analizira vse neželene učinke transfuzije s ciljem, da bi odklonili vzroke njihovega nastanka in preprečili njihovo ponovno pojavljanje. V državah z ustanovljenim sistemom hemovigilance, je slednja postala temeljni kazalec kakovosti transfuzijske službe. V Sloveniji smo hemovigilanco predpisali z zakonom, prijavljanje neželenih učinkov pa je zakonska obveza. Sistem hemovigilance bomo v celoti zgradili v bližnji prihodnosti.

Ključne besede: *hemovigilanca, transfuzija, neželeni učinki, komponente krvi.*

#### Abstract

Haemovigilance is a national system of surveillance and alarm in transfusion activities from blood donor selection to the follow-up of the blood component recipients, gathering and analysing all untoward effects of blood transfusion in order to correct their cause and prevent recurrence. In countries where haemovigilance has been established, it became the ultimate quality indicator of a transfusion service. In Slovenia haemovigilance was created by law and notification of transfusion incidents is a legal obligation. But the whole system of haemovigilance will be established in the near future.

Key words: *haemovigilance, blood transfusion, untoward effects, blood components.*

#### Uvod

Varnost transfuzije je postala paradigma v transfuzijski medicini na začetku osemdesetih let kot odziv na pojav in posledice prenosa okužb z virusom HIV s transfuzijami krvnih pripravkov. V tem času so medicinski strokovnjaki in zdravstvene oblasti sprožili številne strokovne, organizacijske in tudi konceptualne posege v sistem preskrbe s krvjo in krvnimi pripravki z namenom izboljšanja njihove varnosti. V transfuzijsko dejavnost so, po vzoru na farmakovigilanco, uvedli tudi hemovigilanco, ki je v začetku pomenila sistematičen nadzor nad neželenimi učinki po transfuziji krvnih pripravkov. Pozneje so njen obseg preširili in dopolnili, tako da danes pod pojmom hemovigilanca razumemo sistem organiziranega nadzora transfuzijske dejavnosti od zbiranja krvi in krvnih pripravkov do njihove transfuzije bolnikom z namenom zaznavanja, spremljanja, vodenja in vrednotenja informacij o neželenih učinkih transfuzije ter zato, da bi odklonili vzroke njihovega nastanka in preprečili ali zmanjšali njihovo ponovno pojavljanje (1). Naziv hemovigilanca so prvič uvedli v Franciji leta 1993 (2). Kmalu za tem so koncept hemovigilance sprejele tudi številne druge države. Odbor ministrov Sveta Evrope v 6. izdaji Dodatka k Priporočilu št.R (95) 15 o pripravi, uporabi in zagotavljanju kakovosti komponent krvi, obravnava hemovigilanco kot del sistema zagotavljanja kakovosti v transfuzijski dejavnosti in jo skupaj s farmakovigilanco in materiovigilanco uvršča v sistem zdravstvenovarnostnega nadzora v državi (3).

## Cilj hemovigilance

Glavni cilj hemovigilance je kar najbolj varna, racionalna in učinkovita transfuzija krvnih pripravkov. Poskušamo ga doseči s prospektivnim nadzorom nad neželnimi učinki celotnega transfuzijskega procesa in ukrepi za njihovo preprečevanje ter s pravočasnim opozarjanjem na njihovo pojavljanje.

Dodatni cilj hemovigilance je povečanje zaupanja v sistem preskrbe s krvjo. Hemovigilanca je zanesljiv vir, ki zagotavlja in posreduje zdravstvenim strokovnjakom in oblastem ter širši javnosti objektivne informacije o neželenih učinkih transfuzije, kar omogoča oblikovanje objektivnega mnenja o varnosti in tveganjih transfuzije ter tako povečuje zaupanje v sistem preskrbe s krvjo (4).

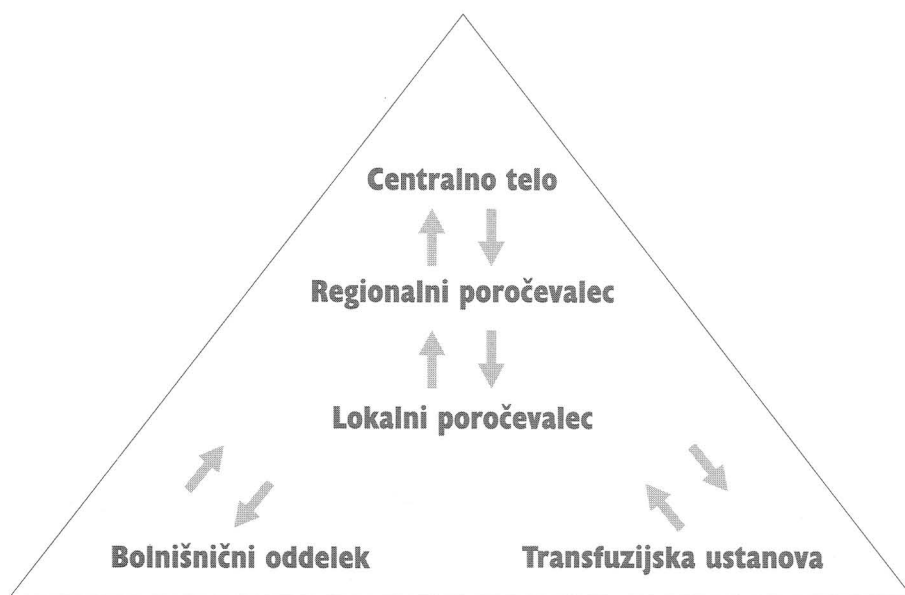
## Organizacija hemovigilance

Organizacija hemovigilance je večinoma prilagojena potrebam in značilnostim preskrbe s krvjo in zdravstvenega varstva v posamezni državi. Poznamo več načinov organiziranosti hemovigilance. V državah, kjer so reorganizirali in centralizirali transfuzijsko službo, so praviloma zasnovali tudi enoten in samostojen sistem hemovigilance (Francija, Velika Britanija, Nizozemska) (5). Drugje pa so hemovigilanco priključili k sistemu farmakovigilance (Švica) (5). Hemovigilanca v ZDA je sestavljena iz več medsebojno povezanih in z zakonom predpisanih sistemov nadzora nad posameznimi neželenimi učinki, ki se medsebojno dopolnjujejo in prekrivajo (6).

Pri uvajanju hemovigilance so največkrat uporabili t.im. "francoski model". Najprej so sprejeli zakon, ki je predpisoval nadzor in prijavljanje neželenih učinkov transfuzije, potem pa so začeli izvajati hemovigilanco v praksi (2). SHOT (serious hazard of transfusion) program je oblika hemovigilance v Veliki Britaniji. Ustanovljen je bil s strani strokovnih medicinskih združenj. Njegovo izvajanje je prostovoljno na podlagi poklicne in strokovne zavezanosti medicinskega osebja. SHOT program so pozneje zdravstvene oblasti sprejele kot ustrezen način izvajanja hemovigilance in narekovale vsem bolnišnicam njegovo izvajanje. Značilnost SHOT programa je anonimnost prijavljanja neželenih učinkov. S tem so poskušali izključiti strah medicinskega osebja pred možnimi zakonskimi ali disciplinskimi sankcijami in tako zmanjšati njihov odpor ali nasprotovanje prijavljanju neželenih učinkov transfuzije, zlasti tistih, ki so posledica napake (4). Ker je sistem hemovigilance zahteven in obsežen, je bilo njegovo uvajanje v prakso večinoma postopno. Največkrat so najprej zasnovali mrežo hemovigilance, ki je delovala z manjšim obsegom, katerega so postopoma povečevali. Na Nizozemskem so hemovigilanco uvajali v treh fazah. V prvi so prijavljali in obravnavali le hude neželene učinke transfuzije (resna obolelost ali smrtni izid) v tretji fazi pa vse neželene učinke celotnega transfuzijskega postopka (5).

## Mreža hemovigilance

Mreža hemovigilance je praviloma centralizirana, piramidalne oblike in državnega pomena. Sestavljena je iz enega centralnega telesa na državni ravni (večinoma urad ali pravna oseba v sklopu ministrstva za zdravstvo) in mreže perifernih (lokalnih ter regionalnih) koordinatorjev (poročevalcev) zadolženih za hemovigilanco ter medicinskega osebja, ki je povezano z izvajanjem transfuzijske dejavnosti v bolnici in v transfuzijski ustanovi (slika 1). Od njihovega medsebojnega sodelovanja je odvisno učinkovito delovanje hemovigilance. Izbor ustrezne mreže hemovigilance je odvisen tudi od velikosti sistema transfuzijsko-bolnišnične oskrbe v državi.



Slika 1. Mreža hemovigilance (shematska slika)

### Glavne naloge

Medicinsko osebje, ki je povezano s transfuzijo krvi zaznava in prijavlja primere neželenih učinkov transfuzije lokalnemu koordinatorju (poročevalcu) in lokalni transfuzijski ustanovi, ki je krvni pripravek zagotovila. Lokalni koordinatorski sam ali v sodelovanju s transfuziologom in bolnišničnim osebjem pripravi poročilo o neželenem učinku transfuzije ter ga posreduje regionalnemu koordinatorju ali neposredno v centralni urad, kjer se primer evidentira in vnese v podatkovno bazo. V transfuzijski ustanovi se ob prijavi opravi tudi sledenje komponente krvi, ki je bila povezana z neželenim učinkom transfuzije. Poročilo se lahko posreduje tudi lokalnim zdravstvenim oblastem, bolnišničnemu transfuzijskemu komiteju in oddelku, kjer se je dogodek zgodil. Ne glede na velikost sistema hemovigilance mora imeti posamezna institucija stalen dostop do svojih podatkov. Javljanje neželenih učinkov transfuzije je posebna odgovornost medicinskega osebja, ki je ločena od odgovornosti za medicinsko oskrbo bolnika.

V primerih neželenih učinkov transfuzije, ki lahko zajamejo več bolnikov ali krvodajalcev in so povezani s prenosom okužb, z uporabo vrečk, hranilnih in drugih raztopin ali z načinom predelave krvi in priprave krvnih pripravkov velja poseben način obveščanja in sporočanja. Najprej se obvesti transfuzijska ustanova, ki je izdala komponento krvi povezano z dogodkom. Tam se takoj opravi sledenje vpletene komponente krvi in se izločijo iz uporabe še preostali pripravki ali material, ki so lahko vzrok neželenega učinka. V primeru prenosa nalezljivih bolezni s pripravkom krvi ali ugotovitve pozitivnih izsledkov presejalnih testiranj na označevalce okužb, ki se prenašajo s krvjo pri krvodajalcih oziroma bolnikih je potrebno okužbe prijaviti ustanovi, ki ima nadzor nad nalezljivimi boleznimi. Zahteve po zaupnosti podatkov morajo biti v skladu z nacionalnimi predpisi.

Centralno zbiranje in analiza podatkov omogoča lažje in hitreje tako odkrivanje in preprečevanje kot tudi raziskovanje neželenih učinkov transfuzije. Podatki se lahko uporabljajo na različnih ravneh: institucionalnih, regionalnih, nacionalnih in internacionalnih. Na podlagi analize shranjenih podatkov se oblikuje poročilo za določeno časovno obdobje (najpogosteje leto dni), ki odseva doseženo raven varnosti transfuzije v državi. Poročilo je osnova za določitev priporočil za preprečevanje nastanka nekaterih neželenih učinkov in nadaljnje delo v transfuzijski dejavnosti kot tudi politiko preskrbe s krvjo. Poročilo in priporočila se potem posredujejo vsem bolnišnicam in transfuzijskim ustanovam v sistemu hemovigilance.

Uspešno delovanje sistema hemovigilance je razvidno iz sledečega primera. Leta 1994 so v Angliji pri treh bolnikih s kronično mieloilčno levkemijo (KML), ki so bili zdravljeni s fludarabinom zabeležili nastanek bolezni presadka proti gostitelju po transfuziji pripravkov krvi. Po uvedbi SHOT programa so naslednjega leta prejeli še 3 poročila o enakih primerih. Zato so priporočali obvezno obsevanje krvnih pripravkov za transfuzijo bolnikom s KML, ki se zdravijo s fludarabinom. (7).

## **Pogoji za učinkovito izvajanje hemovigilance**

Dobro sodelovanje med transfuzijsko ustanovo in bolnišničnimi oddelki je pomembno, da se zagotovi popolna preiskava katerega koli neželenega učinka. Ob tem sodelujeta odgovorna zdravnik ali zdravnik zadolžen za hemovigilanco v transfuzijski ustanovi in bolnišničnem oddelku.

Poročilo o neželenih učinkih mora biti enotno v vseh pogojih in v vseh ustanovah, ki so povezane v sistem hemovigilance. Enotnost poročanja zajema poleg enotnega obrazca za poročanje tudi enotne definicije posameznih neželenih učinkov, enotno ukrepanje pri odkrivanju, potrjevanju in zdravljenju neželenih učinkov, kar lahko dosežemo le s skupnim izobraževalnim programom in politiko. Na ta način dosežemo enotno tolmačenje določenega dogodka.

Vodenja podatkov z računalniškim sistemom v klinični praksi in njihova povezava s računalniškimi sistemi v transfuzijskih ustanovah bo v veliki meri poenostavila in izboljšala zbiranje podatkov in poročanje o neželenih učinkih celotnega transfuzijskega procesa.

Izsledljivost krvodajalcev in bolnikov s sledenjem komponent krvi je zagotovljeno z možnostjo identifikacije bolnika, ki je prejel komponento krvi in obratno z možnostjo identifikacije vseh krvodajalcev, katerih kri je bila udeležena pri transfuzijskem dogodku. Potrebna je tudi aktivna povratna informacija o usodi vsake transfundirane komponente glede na prisotnost ali odsotnost neželenih učinkov transfuzije.

Sodelovanje in podpora države je pomembno za izdelavo legalnih osnov za dostop hemovigilance v bolnišnice, za zagotavljanje potrebnih materialnih sredstev in za aktivno sodelovanje v mreži hemovigilance na nacionalni ravni.

## **Obseg in vrsta podatkov**

Vzroki za nastanek neželenih učinkov lahko nastanejo na katerikoli stopnji celotnega postopka transfuzijske oskrbe. Zato zbiramo podatke o neželenih učinkih, ki se nanašajo tako na bolnika kot tudi na krvodajalca (tabela 1).

**Tabela 1. Vrsta neželenih učinkov transfuzije**

---

Pri prejemniku transfuzije
<ul style="list-style-type: none"><li>• Takojšnja reakcija med ali po transfuziji (hemoliza, vročinska reakcija, rdečica, urtikarija, alergija, anafilaktični šok, bakterijska okužba akutna okvara pljuč)</li><li>• Zapoznili neželeni učinki (hemoliza, bolezen presadka proti gostitelju po transfuziji, potransfuzijska purpura, zvečanje ALT, hemokromatoza)</li><li>• Prenos virusnih okužb</li><li>• Aloimunizacija na antigene eritrocitov, trombocitov in levkocitov</li><li>• Napačno transfundirana krvna komponenta</li></ul>

---

---

 Pri krvodajalcu
 

---

- Neželeni učinki med dajanjem krvi
  - Podatki vezani na izbor krvodajalcev (pogostost dajanja in vzroki odklona)
  - Epidemiološki podatki o krvodajalcih s pozitivnimi izsledki presejalnih testov za določanje označevalcev okužb, ki se prenašajo s krvjo
- 

V hemovigilanci je potrebno, da zbrani podatki dajo čim bolj jasno in nedvoumno sliko o neželenem učinku transfuzije. Zelo obširni podatki lahko vzbujejo odpor za prijavljanje in poročanje o neželenih učinkih. Pomanjkljivi podatki pa onemogočajo ali omejujejo njihovo analizo in oceno ter primerjanje s podatki od drugod. Obseg in vrsta zbranih podatkov so delno določeni z zahtevo po enotnosti poročanja. Priporočilo Sveta Evrope določa najmanjši obseg poročila o neželenih učinkih, ki hkrati opredeljuje najmanjši obseg podatkov za zbiranje (3) (tabela 2).

**Tabela 2. Najmanjši obseg poročila**

Informacije o prejemniku
Datum rojstva
Spol
Enotna številka
Informacije o komponenti
Enotna številka komponente
Vrsta komponente
Način priprave
Druge značilnosti (filtracija, obsevanje)
Pogoji in čas shranjevanja pred transfuzijo
Informacije o stopnji neželenih učinkov
(0) ni znakov
(1) takojšnje pojavljanje brez znakov življenjske ogroženosti in polne razvitosti
(2) takojšnje pojavljanje znakov z življenjsko ogroženostjo
(3) dolgotrajna obolelost
(4) smrt pacienta
Informacije o povezanosti
(0) ni povezave
(1) možna povezava
(2) verjetna povezava
(3) zanesljiva povezava
Informacije o naravi dogodka
Napaka v procesu
Nepričakovani medicinski učinek
Neželeni učinek brez napake
Povzetek
Opis dogodka in ukrepi

V poročilu morajo biti podatki o prejemniku kot je datum njegovega rojstva, spol in identifikacijska številka bolnika in podatki o uporabljeni komponenti krvi, njena enotna številka, oznaka vrste krvne komponente, načina priprave, pogojev in časa hranjenja pred transfuzijo ter drugih značilnosti priprave. Sistem hemovigilance praviloma pokriva neželene učinke po transfuziji labilnih komponent krvi. Neželeni učinki zdravil iz krvi pa so nadzorovani s sistemom farmakovigilance. Jakost neželenih učinkov je razdeljena po stopnjah od 0-4. Odsotnost kliničnih znakov po transfuziji je označena s stopnjo 0. S stopnjo 1 je označen takojšnji pojav znakov brez življenjske ogroženosti in polne razvitosti. Takojšnji pojav znakov z življenjsko ogroženostjo pa je označen s stopnjo 2. Stopnja 3 predstavlja dolgotrajno obolelost in stopnja 4 pa smrt pacienta. Za oceno

vzročne povezanosti med neželenimi učinki in transfuzijo je predlagana gradacija od 0 – 3. Z oznako 0 – “ni povezave” - so označeni neželeni učinki povezani s transfuzijo vendar ni dokazov, da bi bila transfundirana komponenta vzrok njihovega nastanka. Če so učinki povezani s transfuzijo se lahko posledica transfuzije ali kakšnega drugega vzroka označijo z oznako 1 – “možna povezava”. Učinki, ki se pojavijo z zakasnitvijo in jih ne moremo razložiti z drugim vzrokom se označijo z oznako 2 – “verjetna povezava”. Z oznako 3 – “zanesljiva povezava” se označijo učinki, ki so dokazano posledica transfuzije. Po vzroku nastanka so neželeni učinki razdeljeni na nepričakovane in tiste, ki so posledica napake v postopku transfuzije oziroma tiste, kjer napake ni bilo. Na koncu poročila je predviden tudi kratek povzetek, ki opisuje dogodek in potrebne ukrepe.

Ob načrtovanju hemovigilance je treba upoštevati predvideni najmanjši obseg poročila in specifične značilnosti sistema preskrbe s krvjo, bolnišničnega zdravljenja ter zakonodaje v posamezni državi.

## **Omejitve hemovigilance**

Raziskave so pokazale, da ostane določeno število neželenih učinkov transfuzije neprijavljeno (8). Vzrok temu je lahko napaka pri delu (namerno ali nenamerno neprijavljanje) ali pa so bili neželeni učinki brez kliničnih znakov (npr. transfuzija napačne vendar s prejemnikom skladne krvne komponente, imunizacija na antigene krvnih celic). Pogosto so pomanjkljivi tudi podatki o porabi krvnih pripravkov in o številu prejemnikov transfuzije, ki so potreben imenovalc pri izračunu pogostnosti neželenih učinkov.

## **Stanje pri nas**

Že leta 1968 smo v Sloveniji imeli Strokovno navodilo o ravnanju s krvjo na bolnišničnih oddelkih in o pripravi na transfuzijo, ki je določalo postopke ob neželenih učinkih transfuzije pa tudi način njihovega prijavljanja in poročanja v transfuzijsko ustanovo, ki je krvni pripravek izdala (9). Obstajal je tudi poseben obrazec za poročanje o izidu transfuzijskega zdravljenja, ki je zajemal tudi neželene učinke. Navodila za delo v transfuzijski dejavnosti iz leta 1992 tudi obravnavajo prijavljanje in poročanje o neželenih učinkih transfuzije (10). Kljub temu sistem poročanja o neželenih učinkih transfuzije ni zaživel v praksi najverjetneje zato, ker ni bil zasnovan kot enoten sistem na državni ravni in ni bil zakonsko obvezen. V praksi smo zasledili le posamezne sporadične primere poročanja o hudih neželenih učinkih in nekatere retrospektivne raziskave ali poročila. Tako so med letom 1989 in 1992 v eni bolnišnici ugotovili 4 primere neskladne transfuzije, ki so se končali brez smrtnega izida, po transfuziji 12.394 enot pripravkov eritrocitov 3846 bolnikom (11).

Uvajanje hemovigilance v transfuzijsko dejavnost se je začelo šele leta 1997 s Projektom reorganizacije transfuzijske službe v Sloveniji. V njem je bilo načrtovano uvajanje hemovigilance v sklopu sistema zagotavljanja kakovosti (12). Po vzoru na Francijo in na podlagi lastnih izkušenj smo hemovigilanco uredili z Zakonom o preskrbi s krvjo (2). Naslednji korak je izbor najustreznejše organizacijske mreže, načina prijavljanja in poročanja kot tudi določitev dinamike uvajanja glede na obseg podatkov, ki jih bomo zbirali. Hkrati pa je potrebno zagotoviti v sklopu Ministrstva za zdravstvo centralno vodenje, hranjenje podatkov in poročanje o neželenih učinkih transfuzije. Določiti je treba tudi katero strokovno telo bo analiziralo poročila in pripravilo ustrezne ukrepe in priporočila za nadaljnje delo. Izvajanje hemovigilance bomo tudi uredili s pravilnikom, ki bo določal tudi enoten obrazec za poročanje o neželenem učinku transfuzije.

## Zaključki

Sistem hemovigilance se je v praksi uveljavil kot sestavni del sistematičnih ukrepov zagotavljanja kakovosti, ki imajo za cilj povečanje varnosti transfuzije pripravkov krvi.

Tudi pri nas smo na podlagi izkušenj drugih držav z zakonom določili oblikovanje enotnega, centraliziranega sistema hemovigilance.

V nadaljevanju je treba izbrati najustreznejši način poročanja in organizacije hemovigilance, ustanoviti njeno mrežo in zagotoviti centralno vodenje ter določiti načine in organe za strokovno ukrepanje.

Ob načrtovanju hemovigilance je treba upoštevati strokovna priporočila in specifične značilnosti sistema preskrbe s krvjo, bolnišničnega zdravljenja ter zakonodaje v državi. Posebej je treba proučiti možnosti uporabe računalniškega sistema za njeno izvajanje.

## Literatura

1. Salmi LR, Azanowsky JM, Prez P et al. Haemovigilance in France: where we stand in 1995. Proceedings of the ISBT 5<sup>th</sup> Regional Congress, Venezia. 1995. 946-11.
2. Rouger Ph, Noizat-Pirenne F, Le Penne P-Y. Haemovigilance and Transfusion safety in France. Vox Sang 2000;78 (suppl2):287-9.
3. Council of Europe Publishing. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components 6th ed. Appendix to the Recommendation No.(95) 15. Strasbourg 2000.211-5.
4. Williamson L, Cohen H, Lovev E, Jones H, Todd A, Soldan K. The serious hazard of transfusion (SHOT) initiative: The UK approach to haemovigilance. Vox Sang 2000;78(suppl2):291-5.
5. Engelfriet CP, Reesink HW. Haemovigilance systems. Vox Sang 1999;77:110-20.
6. Busch M, Chamberland M, Epstein J, Kleinman S, Khabbaz R, Nemo G. Oversight and Monitoring of blood safety in the United States. Vox Sang 1999;77:67-76.
7. Williamson L, Heptonstall J, Soldan K. A SHOT in the arm for safer blood transfusion. BMJ 1996;313:1221-2.
8. Zakon o preskrbi s krvjo (ZPKRV). Uradni list Republike Slovenije, 13.6.2000. št.52; 6943-8.
9. Svet republiškega zdravstvenega centra. Strokovno navodilo o ravnanju s krvjo na bolnišničnih oddelkih in o pripravi za transfuzijo. Republiški Zdravstveni Center 1968.
10. Zavod RS za transfuzijo krvi. Navodila za delo v transfuzijski dejavnosti. Ljubljana 1992;30-2.
11. Domanović D, Zalokar Z. Administration of blood and components-questionary trial of medical staff in two hospitals. First international symposium "Alpe-Adria" Maribor 1993;(Abstract) 15.
12. Rožman P, Lukić L, Domanović D. Načrt sodobne organiziranosti preskrbe s krvjo in krvnimi pripravki v Sloveniji. Projektna naloga, Zavod RS za transfuzijo krvi 1997; 31-2.