

UDK 615.38.06

ISSN 035-2899, 39(2014) br.1 p.25-30

USPOSTAVLJANJE SISTEMA HEMOVIGILANCE U SRBIJI

ESTABLISHMENT OF HAEMOVIGILANCE SYSTEM IN SERBIA

Marija Romić

INSTITUT ZA TRANSFUZIJU KRVI SRBIJE, BEOGRAD

Sažetak: Uvod/Cilj: Hemovigilanca predstavlja niz organizovanih postupaka nadzora, u vezi sa ozbiljnim neželjenim događajem ili ozbiljnom neželjenom reakcijom kod davalaca ili primalaca krvi i produkata od krvi, kao i epidemiološko praćenje. Ozbiljne neželjene reakcije, ukoliko se javle kod primene hemoprodukata, predstavljaju značajan klinički problem. One utiču na dužinu oporavka primalaca u zdravstvenoj instituciji i/ili na tok bolesti. Cilj rada je da se utvrdi kako primena sistema hemovigilance utiče na povećanje budnosti zaposlenih kod primene hemoprodukata, koji hemoprodukti najviše izazivaju reakcije i koje su reakcije najučestalije. Metode: Za uspostavljanje sistema hemovigilance korišćene su preporuke vodiča pod nazivom „Postupak primene krvnih komponenti i transfuzijske reakcije: nacionalni vodič”. Za komunikaciju je korišćen direktan kontakt: pismo zdravstvenoj ustanovi uz upoznavanje o načinu vođenja evidencije preko formulara koji su usklađeni sa integrisanim sistemom menadžmenta (IMS). Obuhvaćene su sve registrovane ozbiljne neželjene reakcije u periodu od 2008. do 2010. godine koje su se javile u Srbiji, u kojoj radi 47 transfuzioloških službi. Rezultati: U Srbiji je tokom 2008-2010. godine detektovano 436 ozbiljnih neželjenih reakcija, što u odnosu na broj davanja krvi predstavlja incidencu od 1/1699. Broj detektovanja reakcija je trostruko porastao u periodu od 2008. do 2010. godine, što ukazuje na veću budnost pri praćenju reakcija kod primalaca hemoprodukata. Najveći broj neželjenih reakcija je bio na koncentrovane eritrocite. Zaključak: Istraživanje izvršeno u periodu od 2008. do 2010. godine pokazalo je da je od ukupnog broja stanovnika, 3,35% dalo krv, što nalaže i praćenje neželjenih dejstava koja se javljaju prilikom davanja krvi ili produkata od krvi. Zakon o transfuziološkoj delatnosti dao je osnovne definicije među kojima su i one koje se odnose na hemovigilancu. U Evropi su usvojene smernice koje definišu nivo povezanosti transfuzije sa reakcijom i ozbiljnost transfuziološke reakcije. Arhiviranje uzoraka, kao parametara za proveru sledljivosti, obavezno je na osnovu Pravilnika, što unapređuje mogućnost potvrde sumnjivog rezultata.

Ključne reči: Hemovigilanca, ozbiljna neželjena reakcija, sledljivost, verovatnoća, arhiviranje uzoraka

Summary: Introduction/Aim: Haemovigilance presents a series of organized surveillance procedures, in relation to serious adverse events or serious adverse reactions in donors or recipients of blood and blood products, as well as epidemiological surveillance. Serious adverse reactions if they occur in the application of chemoproducts represent a significant clinical problem. They affect the length of the recovery of recipients in a health institution and/or the course of the disease. The aim of this study was to determine how the application haemovigilance system influenced the increasing vigilance of employees in applying chemoproducts, which chemoproducts caused most reactions and which reactions were the most frequent ones. Methods: The recommendations of the Guidelines entitled "The procedure of application of blood components and transfusion reactions: a national guide" were used to establish a haemovigilance system. Communication was done by direct contact: a letter to the health institution introducing the way of keeping records through forms that were compatible with the integrated management systems (IMS). All registered serious adverse reactions in the period 2008-2010 that had occurred in the 47 operational transfusion departments in Serbia were covered. Results: In Serbia during the period 2008-2010, 436 serious adverse events were detected, and in comparison with the number of blood donations made the incidence of 1/1699. The number of detected reaction was three times higher in the period 2008-2010, indicating higher vigilance in monitoring the reactions in the recipients of chemoproducts. The largest number of adverse events referred to concentrated erythrocytes. Conclusion: The survey, conducted in the period 2008-2010 showed that of the total population 3.35% had given blood, which entailed tracking of adverse effects that could occur when giving blood or blood products. The Act on Transfusion states basic definitions including those relating to haemovigilance. Europe has adopted directives defining the level of integration with the transfusion reaction and severity of transfusion reactions. Archiving of samples, as well as parameters for checking traceability, is compulsory according to the Act, which enhances the possibility of confirmation of suspicious results.

Adresa autora: Marija Romić, Institut za transfuziju krvi Srbije, Svetog Save 39, 11000 Beograd; Srbija;

E-mail: m.romic@nbtj.org.rs

Rad primljen: 4. 3. 2014. Rad prihvaćen: 9. 4. 2014. Elektronska verzija objavljena: 20. 6.2014.

www.tmg.org.rs

Key words: haemovigilance, serious adverse reactions, traceability, probability, archiving samples

UVOD

Hemovigilanca predstavlja niz organizovanih postupaka nadzora, u vezi sa ozbiljnim neželjenim događajem ili ozbiljnom neželjnom reakcijom kod davalaca ili primalaca krvi i produkata od krvi, kao i epidemiološko praćenje.

Potiče od reči *hemo-* (od grčke reči „haima”, što znači „krv“) i *vigilantia* (lat. „vigilantia”, što znači budnost, pažljivost), i odnosi se na budnost neophodnu pri primeni krvi i krvnih produkata. S obzirom na to da se krv primenjuje kada je stanje pacijenta već ugroženo, dodatni problemi nastaju ukoliko pacijent neadekvatno odreaguje na primljenu krv ili komponente krvi, što može da stvara probleme u terapiji osnovne bolesti. Zbog toga je potrebno smanjiti sve moguće rizike koji mogu da se jave u:

- Proceni zdravstvenog stanja davaoca i njegovoj identifikaciji,
- Uzimanju krvi od davaoca,
- Transportu krvi,
- Analiziranju, ispitivanju na markere transfuzijom prenosivih bolesti i
- Izdvajanju krvnih komponenti.

Posredstvom Evropske agencije za rekonstrukciju i Ministarstva zdravlja Republike Srbije, 2005. godine su uvedeni određeni pojmovi u sistemu hemovigilance. Naime, Republička stručna komisija za transfuziologiju pripremila je i distribuirala svim zdravstvenim ustanovama vodič pod nazivom „Postupak primene krvnih komponenti i transfuzijske reakcije: nacionalni vodič” [1]. U njemu su navedene i opisane reakcije koje se mogu javiti kod primene krvi i krvnih komponenti. Usvajanjem Zakona o transfuziološkoj delatnosti [2] definisani su osnovni pojmovi u transfuziološkoj delatnosti, kao i za hemovigilancu.

Ozbiljna neželjena reakcija definiše se kao neočekivana reakcija kod davaoca ili primaoca, u vezi sa davanjem krvi ili transfuzijom krvi, ili komponenata krvi, koja je opasna po život, ugrožava život, onesposobljava ili dovodi do hospitalizacije ili njenog produžetka.

Ozbiljan neželjeni događaj jeste svaki neželjeni događaj u vezi sa prikupljanjem,

testiranjem, preradom, čuvanjem, distribucijom i izdavanjem krvi i komponenti krvi, koja može da dovede do smrti ili životne ugroženosti, stanja nesposobnosti, nemoći primaoca krvi ili komponente krvi, koja dovodi do hospitalizacije ili njenog produžetka.

Da bi se detektovala neželjena reakcija ili neželjeni događaj, prati se identifikacioni broj. On se nalazi na signaturi hemoprodukta i odnosi se na svakog pojedinačnog davaoca – to je njegov identifikacioni broj (cela krv, eritrociti, trombociti, plazma i drugo). Na osnovu njega tačno se zna šta je i kome primenjeno, a upisivanjem u formular, i vrsta reakcije koju je imao primalac. Na taj način, moguće je preko sledljivosti detektovati uzrok, gde, kada i zašto je on nastao.

METODE

Kao metodologija za komunikaciju koristio se direktan kontakt, odnosno pismeno obaveštavanje vezano za postupak uključivanja u sistem hemovigilance. U Institutu za transfuziju krvi Srbije počeli smo pripremu dokumenata koji su morali da se usaglase sa integrisanim sistemom menadžmenta 2007. godine, da bismo mogli kvalifikovano da ih koristimo od 2008. godine.

U Nacionalnom vodiču Republičke stručne komisije za transfuziologiju „Postupak primene krvnih komponenti i transfuzijske reakcije”, nalazi se opis reakcija koje se mogu javiti kod primene krvi i krvnih komponenti (akutne i kasne).

Pored prikaza svih karakteristika ozbiljnih neželjenih reakcija kod primaoca krvi/krvnih komponenti, koje se nalaze na kraju Vodiča, umetnuti su i pojedinačni listovi (slika 1) pod nazivom: „Prijava transfuzijske reakcije [1]”. U prijavi se, pored podataka o pacijentu, vrsti komponente, nalaze i definisana polja u koja se upisuju reakcije primaoca podeljene prema vrstama manifestacija (bol, jeza, porast telesne temperature, anurija i drugo), što predstavlja početak za upućivanje uzorka primaoca u laboratoriju za kontrolu gde se proverava pre-transfuzijski uzorak, kao i post-transfuzijski uzorak. „Prijava transfuzijske reakcije [2]” služi da se upiše nalaz koji se dobije u formular.

Prilog str. 55. „Postupak primene krvnih komponenti i transfuzijske reakcije” – Nacionalni vodič.
Slika 1. Izgled umetnutih listova za prijavu transfuzijske reakcije [1, 2].

The image shows two forms for reporting transfusion reactions. The left form is titled 'PRIJAVA TRANSFUZIJSKE REAKCIJE (I)' and the right form is titled 'IZVEŠTAJ SLUŽBE ZA TRANSFUZIJU'. Both forms contain fields for patient information, transfusion details, and a list of symptoms to be reported. The right form also includes a section for laboratory tests performed on the blood samples.

Na osnovu popunjenih Prijava transfuzijske reakcije [1,2], transfuziolog procenjuje i definiše o kojoj vrsti ozbiljne neželjne reakcije se radi. Ozbiljne neželjne reakcije razvrstane su u formularu F1-ONRP – Ozbiljna neželjna reakcija primaoca na krv/komponente krvi kod primaoca (slika 2), koji ima svoju numeričku verifikaciju uvođenjem Integrisanog sistema menadžmenta Instituta za transfuziju krvi Republike Srbije (ITKF 540) gde se upisuje o kojoj se ozbiljnoj neželjenoj reakciji kod primaoca radi.

Pored ovog obrasca za primaoca, uvedeni su i Ozbiljan neželjeni događaj i Ozbiljna neželjna reakcija kod davaoca. U formularu postoje tri poglavlja. Osim tipa reakcije (I), podataka o pacijentu i kliničkom ishodu (II), nalazi se i deo u kome se navode istovremeno korišćeni lekovi (III) što upotpunjuje sud o verovatnoći šta bi mogao da bude uzrok nastanka transfuzijske reakcije kod primaoca.


Tip reakcije (I) obuhvata vrste reakcija koje se mogu javiti kod primaoca i tu spadaju sledeće navedene u formularu F1-ONRP:

- Imunološka hemoliza posledica ABO inkompatibilije,
- Imunološka hemoliza posledica prisutnih drugih alo-antitela,
- Neimunološka hemoliza,
- Transfuzijski-transmisivne bakterijske infekcije,
- Anafilaksa/hipersenzitivnost,
- Transfuzijom izazvano plućno oštećenje (TRALI),
- Transfuzijom prenesena virusna infekcija (HCV),
- Transfuzijom prenesena virusna infekcija (HBV),
- Transfuzijom prenesena virusna infekcija (HIV 1/2)
- Transfuzijom prenesena druga virusna infekcija, navesti koja _____,

- Transfuzijom prenesena parazitna infekcija (malaria),
- Transfuzijom prenešena druga parazitna infekcija, navesti koja _____,
- Post-transfuziona purpura,
- Bolest „Kalem protiv domaćina”,
- Druge reakcije, navesti koje _____.

Lekar transfuziolog, popunjavanjem formulara, daje svoj zaključak koji prosleđuje Institutu za transfuziju krvi Srbije koji vodi evidenciju na republičkom nivou. Sprovedeno Istraživanje obuhvatilo je sve registrovane ozbiljne neželjene reakcije u periodu od 2008. do 2010. godine koje su javile u Srbiji u kojoj radi 47 transfuzioloških službi.

Slika 2. Izgled Formulara ONRP – ozbiljna neželjena reakcija na krv/komponente krvi kod primaoca.

 Institut za transfuziju krvi Srbije, Svetog Save 39, Beograd tel:2 440337 fax:2458 328 e-mail: m.romic@nbtj.org.rs	
F1-ONRP-OZBILJNA NEŽELJENA REAKCIJA NA KRV / KOMPONENTE KRVI KOD PRIMAOCA	
Datum transfuzije _____ Vreme početka transfuzije _____ Početak reakcije-vreme _____ Prestanak reakcije-vreme _____ Razlog prijave reakcije: _____	Reakcija na: <input type="checkbox"/> Celu krv <input type="checkbox"/> Eritrocite <input type="checkbox"/> Trombocite <input type="checkbox"/> Plazmu <input type="checkbox"/> Drugo Br. jedinice hemoprodukta _____
Prijavio: _____	Institucija: _____ Kontakt: _____
I TIP REAKCIJE <input type="checkbox"/> Imunološka hemoliza posledica ABO inkompatibilije. <input type="checkbox"/> Imunološka hemoliza posledica prisutnih drugih alo-antitela <input type="checkbox"/> Neimunološka hemoliza <input type="checkbox"/> Transfuzijski-transmisivne bakterijske infekcije <input type="checkbox"/> Anafilaksa/hipersenzitivnost <input type="checkbox"/> Transfuzijom izazvano plućno oštećenje (TRALI) <input type="checkbox"/> Transfuzijom prenešena virusna infekcija (HCV) <input type="checkbox"/> Transfuzijom prenešena virusna infekcija (HBV) <input type="checkbox"/> Transfuzijom prenešena virusna infekcija (HIV 1/ 2) <input type="checkbox"/> Transfuzijom prenešena druga virusna infekcija, navesti koja _____ <input type="checkbox"/> Transfuzijom prenešena parazitna infekcija (Malaria) <input type="checkbox"/> Transfuzijom prenešena druga parazitna infekcija, navesti koja _____ <input type="checkbox"/> Post-transfuziona purpura <input type="checkbox"/> Bolest "Kalem protiv domaćina" <input type="checkbox"/> Druge reakcije, navesti koje _____	
II. PODACI O PACIJENTU Datum rođenja (dd/mm/gggg) _____ Klinika: _____ Pol: _____ Dg: _____ M Z KLINIČKI ISHOD: <input type="checkbox"/> Kompletan oporavak <input type="checkbox"/> Manje posledice <input type="checkbox"/> Ozbiljne posledice <input type="checkbox"/> Smrt <input type="checkbox"/> Nepoznato DA LI JE REAKCIJA PRESTALA NAKON OBUSTAVE TRANSFUZIJE <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> nepoznato	
III PODACI O ISTOVREMENO KORIŠĆENIM LEKOVIMA ISTOVREMENO KORIŠĆENI LEKOVI, REŽIM DOZIRANJA I DATUMI PRIMENE DRUGA RELEVANTNA STANJA (npr. drugi nalazi, alergije, itd.):	

ITKF 541

REZULTATI

U posmatranom trogodišnjem periodu, podaci o ozbiljnim neželjenim reakcijama kod primaoca su dobijeni iz 47 transfuzijskih centara u Srbiji. Izveštaji su dobijeni nakon pisma koje je prosleđeno svim centrima gde je objašnjeno na koji način se izvodi evidencija. Pošto se u proseku od svakog davaoca dobiju tri komponente-hemoprodukta (koncentrovani eritrociti, trombociti i plazma), posebno se insistiralo na obaveznom popunjavanju dela koji se odnosi na numeraciju

hemoprodukta koji je važan zbog mogućnosti utvrđivanja gde su ostale komponente određenog davoca bile primenjene. Na taj način je moguće, u slučaju bilo kog rizika, brzo odreagovati. Ukoliko su u pitanju virusi, antivirusnom terapijom, ili u slučaju bakterijske infekcije, adekvatnom upotrebom antibiotika.

Od 47 zdravstvenih ustanova, prve godine je uključeno 25,5 %, druge 38,3%, dok je treće godine uključeno 63,8% od ukupnog broja transfuzioloških službi.

Tabela 1. Odnos broja stanovnika u Srbiji, broja davalaca krvi i ozbiljnih neželjenih reakcija kod primaoca.

Parametar	N (godine broj)	\bar{x}	$\pm Sd$	Kv%
Broj stanovnika 11	3	7.383.161,7	81303	1,10
Broj davalaca	3	246.943,6	1744,7	0,626
Broj ozbiljnih neželjenih reakcija	3	145,33	77,05	53
Broj neželjenih događaja	3	64,25	46,123	71,786

Tabela 2. Prikaz ozbiljnih neželjenih reakcija kod primalaca u periodu 2008-2010. godina.

Vrsta reakcije	Godina		
	2008.	2009.	2010.
Imunološka hemoliza posledica ABO inkompatibilije	2	-	-
Imunološka hemoliza posledica prisutnih drugih alo-antitela	1	-	2
Neimunološka hemoliza	3	-	3
Transfuzijski-transmisivne bakterijske infekcije	16	-	-
Anafilaksa/hipersenzitivnost*	1	54	124
Transfuzijom izazvano plućno oštećenje (TRALI)	-	-	1
Post-transfuziona purpura	3	-	3
Druge reakcije	58	44	121
Ukupno (436)	84	98	254

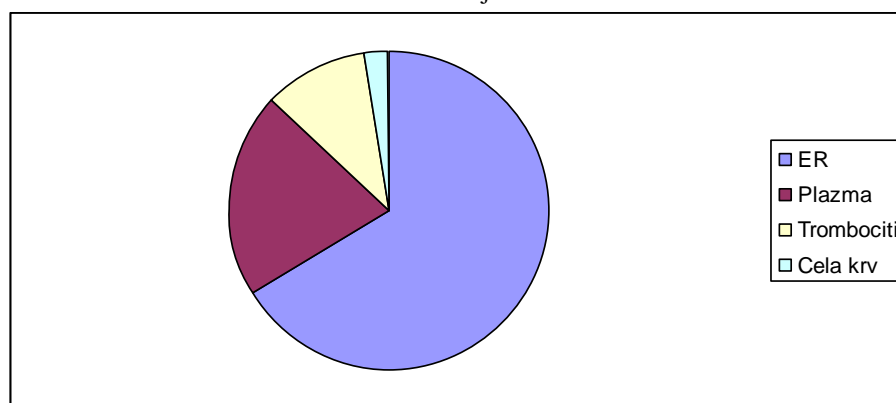
* Uključene su reakcije FNHTR (febrilne nehemolizne transfuzijske reakcije)

Tokom perioda praćenja, ukupan broj prijavljenih neželjenih reakcija u Srbiji je bio 436. U odnosu na prijave, svaka 1700-ta jedinica krvi ili krvne komponente izazvala je reakcije kod primaoca. U odnosu na 2008. godinu, u 2010. godini broj detektovanih reakcija kod primaoca hemoprodukata povećan je trostruko, što ukazuje na veću opreznost u praćenju neželjenih reakcija i revnosniju prijavu. Interesantno je da je broj „drugih reakcija – navesti kojih...” konstantno visok u toku sve tri godine, što otvara mogućnost

proširivanja broja naziva neželjenih reakcija radi kompletnije evidencije (sada neklasifikovane neželjene reakcije).

Kao što se vidi na slici 3, najveći broj ozbiljnih neželjenih reakcija je povezan sa primenom koncentrovanih eritrocita (65,63%), nakon čega sledi plazma (21,18%), trombociti (10,64%), a najređe su povezane sa celom krvi (2,54%), što je i bilo očekivano, jer se krv obrađuje i pripremaju se produkti koji se primenjuju kao komponentna terapija.

Slika 3. Prikaz odnosa upotrebljnih komponenti krvi na koje su primaoci reagovali tokom 2008-2010. godine u Srbiji.



DISKUSIJA

U Evropi „ključ hemovigilance” [3] je osiguran kroz zakonodavni okvir za hemoprodukte preko četiri smernice:

2002/98/EC (Smernice o načelima i organizaciji) [4],

2004/33/EC (Smernice o donacijama i donatorima krvi i krvnih produkata) [5],

2005/61/EC (Sledljivost i smernice o obaveštavanju – hemovigilanca) [6]

2005/62/EC (Direktiva o upravljanju kvalitetom) [7]

Direktiva 2005/61/EC izdata u septembru 2005. godine od strane Evropskog parlamenta odnosi se na sistem sledljivosti (engl. traceability) i verovatnoćom (engl. imputability) gde je moguća procena povezanosti neželjene reakcije i transfuzije hemoprodukta:

- Nema povezanosti (NP),
- Isključeno/manje verovatno (O),
- Moguće (1),
- Moguće-verovatno (2) i
- Sigurno (3).

Ova procena važan je parametar u analizi povezanosti neželjenih reakcija i primene produkata od krvi. Pored toga, francuska agencija (AFSSAPS) [8, 9] i ISBT Proposals [10] je u svrhu bolje procene uvela odrednicu ozbiljnost (engl. severity) reakcije. Gradacija u ovom slučaju je:

- Labilni produkti nisu povezani sa reakcijom (Nivo 0),
- Odsustvo trenutnog ili dugotrajnog vitalnog tretmana (Nivo 1),
- Dugotrajna bolest (Nivo 2),
- Hitan vitalni tretman (Nivo 3),
- Smrt (Nivo 4).

U Srbiji, izdavanjem Nacionalnog vodiča u decembru 2005. godine i njegovom distribucijom svim zdravstvenim ustanovama, postigla se ujednačenost u informacijama o vrsti ozbiljnih neželjenih reakcija i događaja. Arhiviranje uzoraka je obavezno, kao parametar za proveru sledljivosti, i regulisano je pravilnikom [12], što unapređuje mogućnost potvrde i provere sumnjivog rezultata.

ZAKLJUČAK

Sistem hemovigilance [13, 14] uspostavljen u Srbiji zasniva se na preporukama Nacionalnog vodiča i Zakona o transfuziološkoj delatnosti, usvojenom 2009. godine, koji je dao osnovne definicije, među kojima su i one koje se odnose na hemovigilancu. U isto vreme u Evropi su usvojene smernice koje definišu i nivo povezanosti transfuzije sa reakcijom i ozbiljnost transfuziološke reakcije. Ovi parametri su jako bitni i za procenu težine ozbiljnosti reakcije kod primaoca. Samim tim, omogućava se i brzo reagovanje na pojavu neželjene reakcije. Značajno pomenje u kvalitetu rada transfuzioloških službi, zahvaljujući hemovigilanci, je arhiviranje uzoraka plazme dobrovoljnih davalaca krvi – što omogućava praćenja i istraživanja sigurnosti kod svih davalaca u različitim vremenskim periodima.

LITERATURA

1. Milosavljević T. Postupak primene krvnih komponenti i transfuzijske reakcije: nacionalni vodič. Republička stručna komisija za transfuziologiju, Beograd 2005.
2. Anonimus. Zakon o transfuziološkoj delatnosti. Sl. glasnik R Srbije 2009; 72.
3. Toby LS, Dzik WH, Snyder EL, Stowell CP, Strauss RG. Rossi's Principles of Transfusion Medicine (Simon, Rossi's Principles of Transfusion Medicine). Wiley-Blackwell, Oxford 2009.
4. The European Parliament and the Council of the European Union. DIRECTIVE 2002/98/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, Official Journal of the European Union 2003: L33/30-40.
5. The Commission of the European Communities. COMMISSION DIRECTIVE 2004/33/EC. Official Journal of the European Union 2004: L 91/25-39.
6. The Commission of the European Communities. COMMISSION DIRECTIVE 2005/61/EC. Official Journal of the European Union 2005: L256/32-40.
7. The Commission of the European Communities. COMMISSION DIRECTIVE 2005/62/EC. Official Journal of the European Union 2005: L256/41-48
8. Afssaps. Progress of haemovigilance in 1995-2001. In: 2001 Annual report Haemovigilance 2003: 13-24.
9. Afssaps[http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0ac0be00c8ded674ad9ce60ce421d6cd.pdf]
10. ISBT-definitions-for-non-infectious-transfusion-reactions.pdf <http://www.ihn-org.com/wp-content/uploads/2011/06/>
11. Regionalni poslovni portal[www.rs.seebiz.eu]
12. Anonimus. Pravilnik o pokazateljima kvaliteta zdravstvene zaštite. Sl. glasnik R Srbije 2007; 57.
13. Nedeljković N. Sistem hemovidžilans u Jugoslaviji. Bilten za transfuziologiju 1997; 43: 1-2.
14. Romić M. Bigining of Hemovigilance System in Serbia, Vox Sangunis 2012; 103(Supp. 1): 250.

Zahvalnost:

Zahvaljujemo svim kolegama koji su učestvovali u uspostavljanju sistema hemovigilance u Srbiji.