



Emovigilanza Rapporto annuale 2015

Emovigilanza

Rapporto annuale

2015

Il rapporto annuale è allestito da
Dott. med. Lorenz Amsler e Dott. med. Markus Jutzi
(Clinical Reviewer)

Swissmedic, Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Divisione Sicurezza dei medicinali
Unità Emovigilanza
Hallerstrasse 7
Casella postale
3000 Berna 9
Svizzera

haemovigilance@swissmedic.ch
www.swissmedic.ch/haemovigilance-report

Ringraziamenti: i contributi principali al presente rapporto annuale sono costituiti dalle notifiche effettuate dagli istituti che eseguono le trasfusioni. Swissmedic ringrazia per il loro contributo al presente rapporto i responsabili dell'emovigilanza che hanno inviato le notifiche e molti altri specialisti attenti e consapevoli dell'importanza della qualità negli ospedali e nei laboratori.

Maggiori informazioni sono
disponibili sul nostro sito Internet
www.swissmedic.ch/haemovigilance

Indice

<u>1.</u> Introduzione	3
1.1 Emovigilanza	3
<u>2.</u> Metodi	4
2.1 Notifica degli eventi	4
2.2 Valutazione	6
<u>3.</u> Risultati	8
3.1 Notifiche pervenute: panoramica	8
3.2 Statistiche trasfusionali e tassi di notifica	9
3.3 Reazioni trasfusionali (RT)	10
3.4 Errori trasfusionali ed eventi Near Miss	16
3.5 Effetti collaterali nei donatori	25
3.6 Difetti di qualità e misure di protezione	26
<u>4.</u> Nozioni e prevenzione	29
4.1 Ipervolemie associate a trasfusione (TACO)	29
4.2 Inattivazione di patogeni nei concentrati piastrinici (CP) mediante il sistema Intercept	29
4.3 Errori trasfusionali e controllo di qualità negli ospedali	32
4.4 Misure di protezione in caso di marker di infezione positivi	32
<u>5.</u> Casi emblematici	35

Abbreviazioni

AC	Anticorpo
Ag	Antigene
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome (sindrome da distress respiratorio acuto)
°C	Gradi centigradi
CE	Concentrato eritrocitario
CH	Svizzera
CJD	Malattia die Creutzfeld-Jakob
CP	Concentrato piastrinico (CPa: concentrato piastrinico d'aferesi; CPb: da sangue intero)
CPc	Concentrato piastrinico convenzionale
CP-PI	Concentrato piastrinico patogeno-inattivato
CRS	Croce Rossa Svizzera
DAT	Test diretto dell'antiglobulina (detto anche: Coombs diretto)
ev	per via endovenosa
GS	Gruppo sanguigno
g/l	Grammo / litro
HBV	Virus dell'epatite B
HCV	Virus dell'epatite C
HEV	Virus dell'epatite E
HIV	Virus dell'immunodeficienza umana (human immunodeficiency virus)
HLA	Antigene leucocitario umano (human leukocyte antigen)
IBCT	Trasfusione di emocomponente non corretto (incorrect blood component transfused) / errore trasfusionale
IgA	Immunoglobulino A
K	Antigene/anticorpo Kell
Kg pc	Chilogrammi di peso corporeo
LDH	Lattato deidrogenasi
ml	Millilitro
mm Hg	Millimetri di mercurio, unità di misura della pressione (arteriosa)
n.	nata
NaCl	Cloruro di sodio
NAT	Test degli acidi nucleici (nucleic acid testing, individuazione del DNA/RNA di un agente patogeno, p.es. PCR)
NM	Near Miss (quasi evento)

NT-pro-BNP	Peptide natriuretico cerebrale (Brain Natriuretic Peptide) N-terminale
O ₂	Ossigeno
PA	Pressione arteriosa
PCR	Reazione a catena della polimerasi (polymerase-chain-reaction – determinazione del DNA/RNA di un agente patogeno)
P.es.:	Per esempio
PFC	Plasma fresco congelato (anche FFP, fresh frozen plasma)
Pos.	Positivo, (p.es. GS Opos = gruppo sanguigno O, fattore Rh positivo)
Post-	dopo la trasfusione
pre-	prima della trasfusione
PubMed	Banca dati degli US National Institutes of Health
Rh	Rhesus
RT	Reazione trasfusionale
RTE	Reazione trasfusionale emolitica
RTFNE	Reazione trasfusionale febbrile non emolitica
RVV	Reazione vasovagale
ST	Servizio trasfusionale
SO	Sala operatoria
SOP	Standard Operating Procedure (direttiva, istruzioni di lavoro, ecc.)
TACO	Ipervolemia (transfusion associated circulatory overload)
TAD	Dispnea associata a trasfusione (transfusion associated dyspnoea)
TBE	Tick-borne encephalitis
Tc	Tomografia computerizzata
TC	Test di compatibilità
TCS	Trapianto di cellule staminali
TI	Reparto di terapia intensiva
TLB	Tecnica/o di laboratorio biomedico
TRALI	Insufficienza respiratoria acuta associata a trasfusione (transfusion related acute lung injury)
T&S	Type and Screen (determinazione del gruppo sanguigno e ricerca di AC irregolari)
UFSP	Ufficio federale della sanità pubblica
U / l	Unità / litro

1. Introduzione

1.1 Emovigilanza

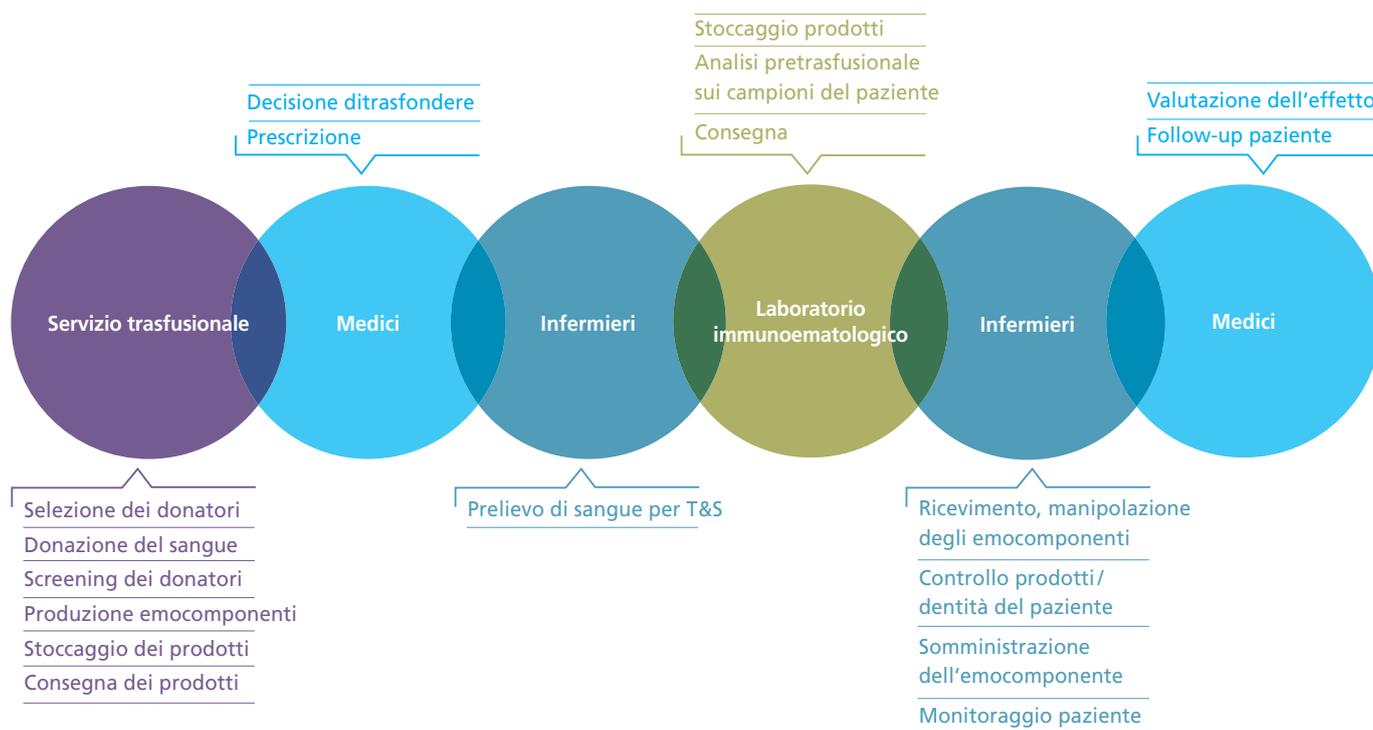
L'emovigilanza è un sistema di sorveglianza sistematica teso a registrare gli eventi indesiderati durante l'ottenimento, la produzione o la somministrazione di trasfusioni di sangue. L'obiettivo è da un lato riconoscere precocemente i nuovi rischi e i difetti di qualità; dall'altro, il sistema nazionale di emovigilanza serve ad avviare e valutare misure preventive. Negli ospedali, l'emovigilanza è strettamente collegata al controllo della qualità nell'utilizzo degli emoderivati labili.

Tramite il sistema di emovigilanza svizzero vengono sorvegliati i seguenti eventi relativi a emoderivati labili:

- reazioni trasfusionali (RT)
- errori trasfusionali; trasfusione di emoderivato non corretto (IBCT)
- eventi Near Miss (quasi eventi)
- effetti collaterali nei donatori
- difetti di qualità e misure di protezione.

Le cause di questi eventi sono distribuite su tutta la catena trasfusionale (Grafico 1). Il grafico illustra quali gruppi professionali sono coinvolti nell'effettuare una trasfusione e, quindi, nella prevenzione degli eventi.

Grafico 1:
Catena trasfusionale



2. Metodi

2.1 Notifica degli eventi

Dove e a chi si invia la notifica?

Il sistema nazionale di notifica di emovigilanza copre tutta la Svizzera. Tutti gli istituti che eseguono trasfusioni con emoderivati («utilizzatori») sono soggetti all'obbligo di notifica all'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici Swissmedic previsto dalla legge sugli agenti terapeutici. Quest'obbligo vale anche per i fabbricanti di emoderivati, incluse le banche del sangue.

Chi invia la notifica?

Sia per gli utilizzatori che per i fabbricanti di emoderivati labili la legge prescrive la nomina di un responsabile dell'emovigilanza che assicura il corretto accertamento degli eventi e la collaborazione fra l'utilizzatore e la banca del sangue o il fabbricante e di conseguenza consente di aumentare la qualità delle singole notifiche.

Come avviene la notifica?

I moduli di notifica si trovano sul sito internet Swissmedic sotto [Sorveglianza del mercato > Emocomponenti > Formulare](#). Le notifiche vengono inviate direttamente a Swissmedic dagli utilizzatori, oppure arrivano inizialmente al fabbricante, che le inoltra a Swissmedic integrandole con i suoi dati relativi alla storia del prodotto e con l'anamnesi del donatore nonché eventualmente con i risultati di altri accertamenti svolti. In caso di necessità, i reviewer di Swissmedic richiedono maggiori informazioni dai notificatori ed effettuano la valutazione conclusiva. In presenza di discrepanze importanti rispetto alla valutazione dello specialista notificatore si procede a un colloquio con il responsabile locale dell'emovigilanza.

Definizioni:

Le **reazioni trasfusionali** sono effetti trasfusionali indesiderati verificatisi durante o dopo la trasfusione di un emoderivato labile. Sono in genere caratterizzati da sintomi a carico del paziente. Le reazioni trasfusionali comprendono inoltre anche le alloimmunizzazioni, che spesso sono scoperte successivamente in laboratorio. I casi dubbi di malattie infettive trasmesse mediante trasfusione vanno anch'essi notificati come reazioni trasfusionali.

Devono inoltre essere notificati sul modulo per le reazioni trasfusionali i casi di scarsa efficacia degli emoderivati, a condizione che si ipotizzino come cause fattori specifici legati ai prodotti o che il mancato effetto non sia spiegabile in altro modo.

La gravità delle reazioni trasfusionali è definita come segue.

Grado 1: **non grave**

Grado 2: **grave**, ossia è soddisfatto uno dei seguenti criteri:

- prolungamento del ricovero in ospedale dovuto alla reazione
- compromissione permanente (o rischio permanente in caso di alloanticorpi)
- la reazione è da valutarsi come importante dal punto di vista medico per altri motivi (p.es. se è stato possibile prevenire una compromissione permanente o un decorso potenzialmente letale grazie all'intervento tempestivo)

Grado 3: **potenzialmente letale**

Grado 4: **decesso**

Errori trasfusionali ed eventi Near-Miss (quasi eventi): sono definiti errori trasfusionali tutti gli eventi nei quali a un paziente è stato trasfuso un emocomponente che non era destinato a lui o non era perfettamente adatto (p.es. destinato a un altro paziente, non irradiato, con alloanticorpi non compatibili secondo le istruzioni di lavoro). La registrazione come errore trasfusionale è indipendente dal fatto che il paziente abbia avuto o meno sintomi o altri effetti negativi. Se si manifestano questi effetti indesiderati a causa di un errore trasfusionale, il caso viene indicato sia nella banca dati degli errori trasfusionali sia nella banca dati delle reazioni trasfusionali del sistema nazionale di emovigilanza.

I Near-Miss sono errori trasfusionali evitati, cioè errori o deviazioni che sono stati scoperti e corretti ancora prima dell'inizio della trasfusione, o nei quali la trasfusione non è avvenuta.

Definizioni della gravità di errori trasfusionali ed eventi Near-Miss:

Le definizioni della gravità delle reazioni trasfusionali dipendono dalle conseguenze effettivamente comparse della reazione. Per questo motivo non possono essere adottate pari pari per gli errori trasfusionali e per gli eventi Near-Miss. A partire dal luglio 2015, per entrambi i casi sono state utilizzate le seguenti definizioni, dapprima in via sperimentale e poi in via definitiva:

- **Grado 1** (non grave): errore di forma senza potenziale scambio di paziente
- **Grado 2** (grave): errore di forma con potenziale scambio di paziente o errore di trasfusione con prodotto non ottimale
- **Grado 3** (potenzialmente letale): scambio di paziente avvenuto durante una qualsiasi delle fasi della catena trasfusionale.

Il **grado 4** (decesso) non viene assegnato agli errori trasfusionali e ai Near-Miss (nel caso di errore trasfusionale letale, il caso sarebbe registrato sia come grado 4 nella banca dati delle reazioni trasfusionali sia come grado 3 nella banca dati degli errori trasfusionali).

Tabella 1:

Esempi di suddivisione per gravità degli errori trasfusionali e degli eventi Near-Miss

Grado 1 (non grave): errore di forma senza potenziale scambio di paziente	Grado 2 (grave): errore di forma con potenziale scambio di paziente o errore di trasfusione con prodotto non ottimale	Grado 3 (potenzialmente letale): scambio di paziente avvenuto durante una qualsiasi delle fasi della catena trasfusionale
Esempi: <ul style="list-style-type: none"> • assenza del visto sul modulo di richiesta • provetta o modulo di richiesta etichettati in modo insufficiente • lieve discrepanza fra provetta e modulo di richiesta • consapevole cambiamento del fattore Rhesus in caso di trasfusioni in grande quantità • manipolazione e conservazione. 	Esempi: <ul style="list-style-type: none"> • etichettatura delle provette assente • data di nascita di un altro paziente • dati identificativi di pazienti diversi su provetta/modulo • errore trasfusionale con compatibilità non accertata degli alloanticorpi secondo le istruzioni di lavoro. 	Esempi: <ul style="list-style-type: none"> • Wrong Blood in Tube* • discrepanze nella determinazione del GS • emoderivati ordinati per il paziente sbagliato • errore trasfusionale incompatibile o compatibile solo per caso nel sistema ABO <p>* <i>Wrong Blood in Tube</i> significa che i dati identificativi del paziente su provetta e modulo di richiesta non corrispondono al paziente il cui sangue è nella provetta..</p>

La **Tabella 1** illustra la nuova suddivisione per gravità di errori trasfusionali e Near-Miss con gli esempi principali. Queste definizioni del grado di gravità saranno riprese in occasione della prossima revisione del modulo di notifica. A causa della modifica della definizione del grado di gravità nel corso del 2015, nella sezione dei risultati gli eventi Near-Miss non saranno indicati in base alla gravità. Gli errori trasfusionali, invece, sono stati suddivisi retroattivamente sulla base della definizione aggiornata.

Gli **effetti collaterali nei donatori** sono notificati a Swissmedic dai servizi trasfusionali. Sul modulo gli eventi gravi sono notificati come notifiche di singoli casi, mentre gli altri sono registrati cumulativamente in un riassunto annuale in forma tabellare, senza dettagli sui singoli casi.

Difetti di qualità e misure di protezione sono notifiche che, di regola, sono inviate a Swissmedic dal fabbricante. Nella maggior parte dei casi riguardano marker di infezione, cioè donatori risultati positivi ai test. Difetti di qualità e misure di protezione possono però riguardare anche gli utilizzatori: da un lato, i difetti di qualità di un prodotto possono essere riconosciuti solo in ospedale, dall'altro gli ospedali sono attivamente coinvolti nelle misure di protezione in caso di una procedura di «look back».

2.2 Valutazione

Reazioni trasfusionali: tutti i casi notificati sono registrati nella banca dati delle reazioni trasfusionali. Ciascun caso viene classificato in base a:

- **categoria** (reazione allergica, reazione emolitica ecc.)
- **grado di gravità 1-4** (per definizioni, vedere pagina 4)
- **imputabilità** (correlazione causale fra trasfusione e reazione)
 - 0 = non valutabile
 - 1 = esclusa/improbabile: la reazione è sicuramente/probabilmente spiegabile con altre cause
 - 2 = possibile: la reazione è spiegabile sia con la trasfusione che con altre cause
 - 3 = probabile: non appare spiegabile con nessun'altra causa reazio
 - 4 = certa: la reazione è stata con tutta probabilità causata dalla trasfusione

Nella sezione dei risultati, la panoramica mostra inizialmente tutti i casi, indipendentemente dall'imputabilità. Per le altre analisi sono poi descritti solo i casi con imputabilità elevata (3 e 4), in modo da riprodurre un quadro il più possibile specifico dei rischi trasfusionali in Svizzera.

In casi rari con diagnosi differenziale complessa, lo stesso caso viene suddiviso in due voci nella banca dati – Caso a) e Caso b) con due diverse categorie. Poiché questi casi possono entrambi essere inclusi nella valutazione, tale procedura aumenta il numero di casi. Questo errore artificiale può essere trascurato, in quanto la procedura si applica a un numero di casi <1%. Inoltre, in genere uno dei due casi ha un'imputabilità media o bassa e, pertanto, non se ne tiene più conto nelle ulteriori analisi.

Il sistema di emovigilanza svizzero è basato sulle notifiche spontanee. Si tratta di un cosiddetto sistema di sorveglianza passiva. L'accertamento o la notifica di una reazione trasfusionale dipendono dai singoli specialisti o dal responsabile dell'emovigilanza. Pertanto, nonostante l'obbligo di notifica previsto dalla legge, si ritiene che vi sia una sottosegnalazione (underreporting) non quantificabile con esattezza.

Per la valutazione quantitativa dei rischi trasfusionali è disponibile il numero di emocomponenti consegnati per le trasfusioni (dati dell'esposizione al denominatore). A causa della sottosegnalazione è possibile che i rischi trasfusionali siano sottostimati; di conseguenza i rischi descritti in questo rapporto sono da considerarsi valori minimi.

Errori trasfusionali ed eventi Near-Miss: gli errori trasfusionali sono analizzati in base al grado di gravità, alla localizzazione della deviazione all'interno della catena trasfusionale e al sistema del gruppo sanguigno con l'incompatibilità. Oltre alle analisi quantitative è fondamentale anche la presentazione di esempi anonimizzati, in modo che i lettori possano imparare dagli errori di altri. Lo stesso vale anche per gli eventi Near-Miss.

Gli effetti collaterali nei donatori sono riassunti brevemente dal punto di vista quantitativo e con degli esempi.

Difetti di qualità e misure di protezione: i fabbricanti (incluse le banche del sangue) hanno l'obbligo di notificare le misure di protezione adottate in caso di difetti di qualità. All'inizio del 2015, Swissmedic e i fabbricanti hanno confermato le seguenti definizioni e procedure riguardo ai marker di infezione:

- Donatori abituali: i marker di infezione positivi con le misure di protezione adottate vanno presentati come notifiche di singoli casi
- Donatori nuovi: le notifiche devono essere presentate come singoli casi se i prodotti sono stati consegnati o sono stati inoltrati a terzi. I casi senza consegna dei prodotti possono essere anche inoltrati tutti insieme una volta all'anno (nel 2015 tutti i fabbricanti hanno effettuato l'inoltro sotto forma di notifica di singoli casi).
- Le informazioni post-donazione non relative a marker positivi di infezione non devono essere inoltrate come notifiche di singoli casi.

Le notifiche di singoli casi sono inserite nella banca dati Swissmedic e valutate sia nella totalità che specificamente in base all'agente patogeno.

3. Risultati

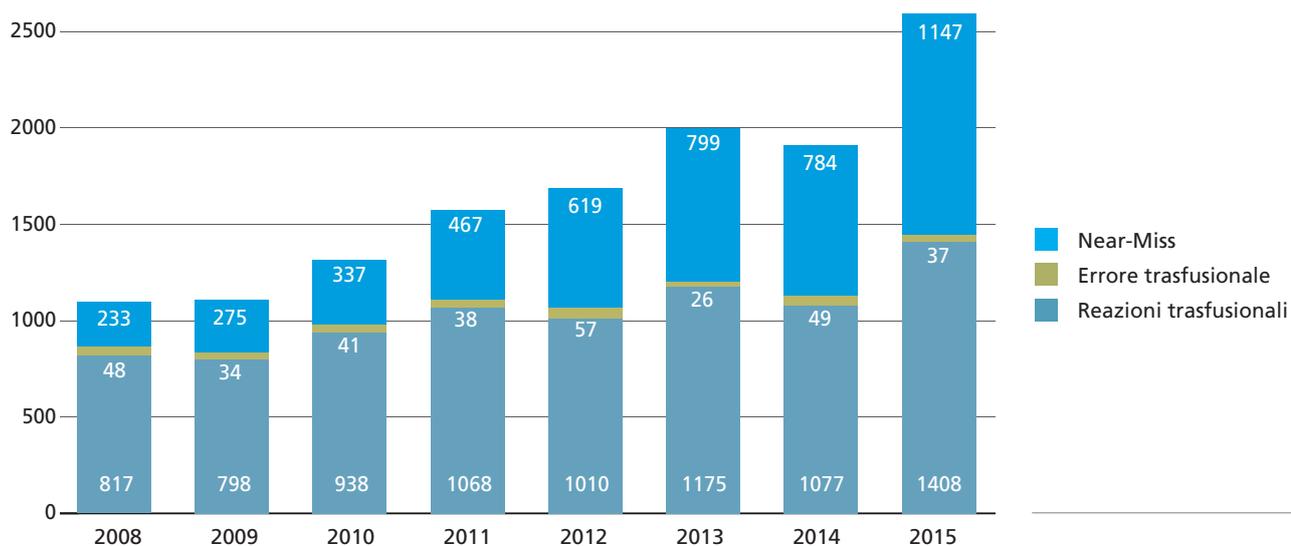
3.1 Notifiche pervenute: panoramica

Tabella 2:
Notifiche di eventi indesiderati

Categoria	Numero
Reazioni trasfusionali	1408
Errori trasfusionali/trasfusione di emoderivato non corretto (IBCT)	37
Eventi Near Miss (NM)	1147
Effetti indesiderati legati alla donazione di sangue	22
Difetti di qualità e misure di protezione	91
Numero totale di notifiche analizzate	2705

La Tabella 2 mostra il numero di notifiche pervenute nel 2015 in relazione agli emoderivati labili. Complessivamente sono pervenute 2702 notifiche ma, dopo le dovute rettifiche (p.es. notifiche con più di una reazione trasfusionale nella stessa trasfusione), gli eventi valutabili sono 2705.

Grafico 2:
Eventi notificati nel corso del tempo (2008-2015)



Il Grafico 2 mostra il numero di eventi notificati in confronto agli anni precedenti. L'aumento è da ricondursi alla maggiore compliance nelle notifiche, e non a un incremento del rischio di reazioni trasfusionali. Anche il numero crescente di eventi Near-Miss non è dovuto assolutamente a un maggior rischio di errore nei processi trasfusionali, come spiegato più avanti (Capitolo 3.4).

3.2 Statistiche trasfusionali e tassi di notifica

Tabella 3:
Statistiche trasfusionali in Svizzera

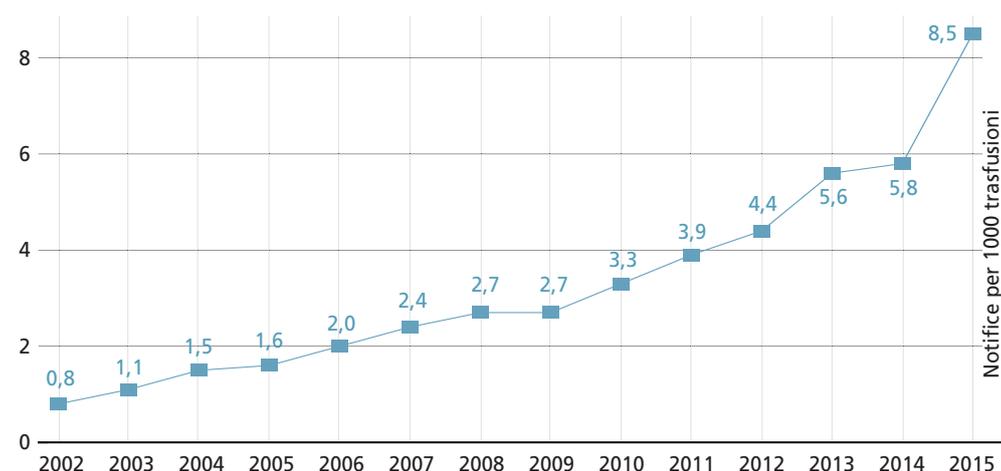
Emocomponenti	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Concentrati eritrocitari	313 587	311 521	308 670	308 627	297 582	279 510	262 953	248 647
PFC (unità terap.)	65 800	70 300	61 500	50 063	49 832	44 083	38 183	33 658
CP (prodotti)	27 600	29 600	29 900	33 068	34 265	34 750	35 328	36 439
Totale emocomponenti	406 987	411 421	400 070	391 758	381 679	358 343	336 464	318 744

PFC = plasma fresco congelato
CP = concentrati piastrinici (piastrine)

La **Tabella 3** illustra le statistiche trasfusionali per tutta la Svizzera negli ultimi 8 anni. Le cifre si basano sul numero di emocomponenti forniti secondo la statistica annuale di Trasfusione CRS Svizzera. Per il totale degli emocomponenti, nel corso di questi 8 anni la diminuzione è stata del -22%. La diminuzione maggiore riguarda il plasma (-49%), mentre l'uso di piastrine è aumentato (+32%). Nel 2015 sono stati utilizzati per la prima volta più preparati piastrinici che plasma. Nel 2015, la quota di concentrati piastrinici prodotti da sangue intero è stata del 31%.

Sulla base delle statistiche trasfusionali è possibile calcolare il tasso di notifica:

Grafico 3:
Tasso di notifica (notifiche per 1000 trasfusioni), tutte le notifiche

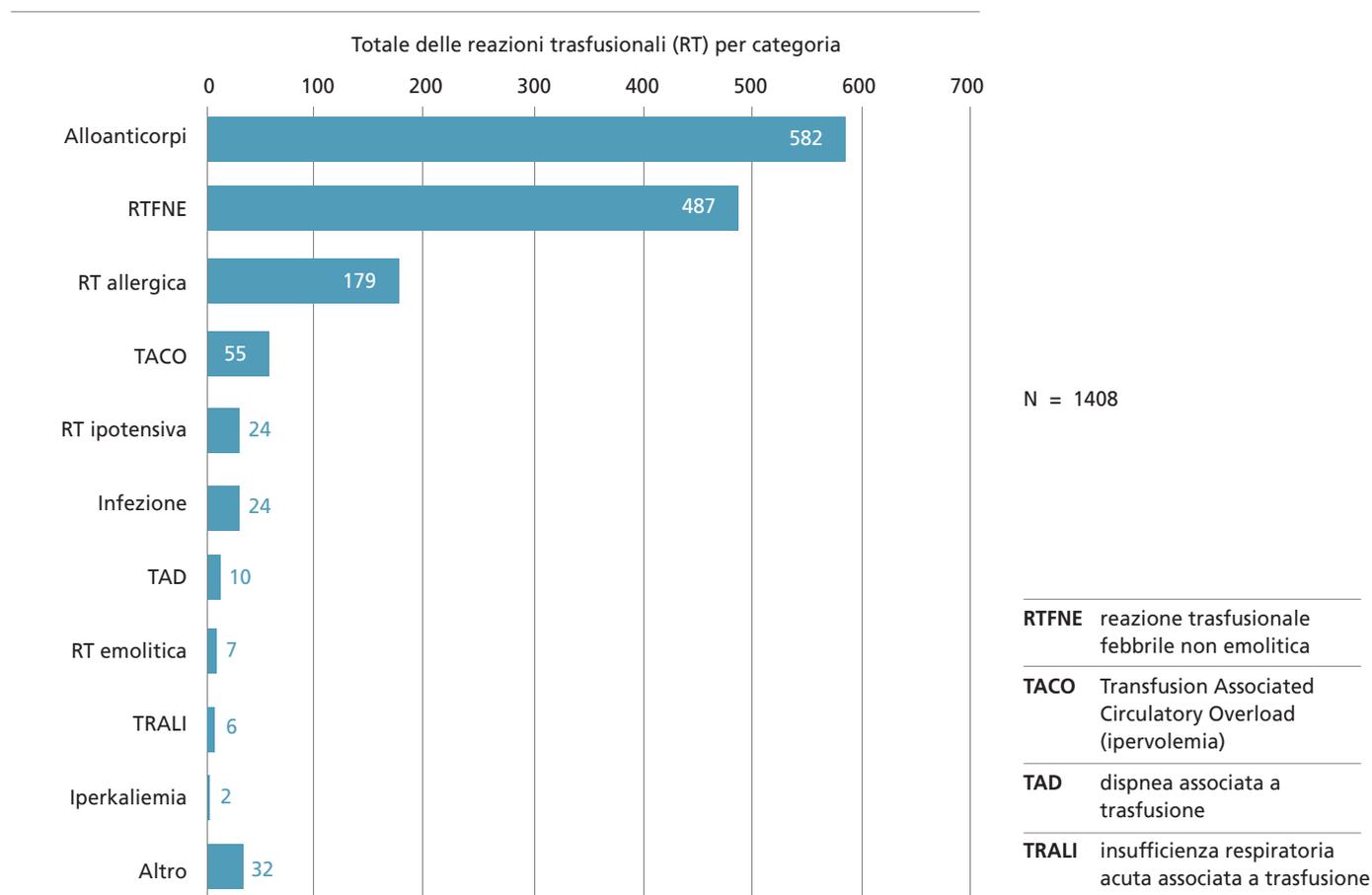


Il **grafico 3** mostra il tasso di notifica complessivo. Viene calcolato sul numero totale di notifiche per 1000 trasfusioni o per 1000 prodotti somministrati. Tiene conto di tutti i tipi di notifica e di tutte le classificazioni di imputabilità e quindi, per il 2015, di tutte le 2705 notifiche. Nel 2015 il tasso di notifica totale è fortemente salito e si situa attualmente a 8,5 notifiche per ogni 1000 trasfusioni. L'aumento è riconducibile soprattutto all'incremento delle notifiche nonché, in piccola parte, alla diminuzione del numero di trasfusioni. Il tasso di notifica è piuttosto elevato rispetto ai dati internazionali¹.

3.3 Reazioni trasfusionali (RT)

Panoramica

Grafico 4:
Reazioni trasfusionali (RT) notificate nel 2015 per categoria



Il grafico 4 mostra la distribuzione nelle categorie delle reazioni trasfusionali notificate nel 2015. Sono illustrati tutti i 1408 casi notificati, indipendentemente dall'imputabilità. I casi riassunti sotto «Altro» riguardano soprattutto sintomi aspecifici come lieve tachicardia, nausea o sensazione di calore. Non comprendono nessuna reazione trasfusionale nota, cioè nel 2015 non sono stati notificati casi di porpora post-trasfusionale, graft-versus-host disease associata a trasfusione o emosiderosi.

Imputabilità (relazione con la trasfusione)

Tabella 4:

Numero di reazioni trasfusionali (RT) nel 2015 per categoria e imputabilità

Imputabilità	Totale	Bassa	Possibile	Elevata
Alloanticorpi	582		3	579 (99 %)
RTFNE	487	55	306	126 (26 %)
RT allergica	179	4	51	124 (69 %)
TACO	55		22	33 (60 %)
RT ipotensiva	24		17	7 (29 %)
Infezione batterica	22	20	2	
Infezione virale	2	2		
TAD	10	1	5	4
TRALI	6	2	2	2
RT emolit.: acuta	4	1		3
RT emolit.: ritardata	3		1	2
Iperkaliemia	2			2
Altre	32	12	12	8
Numero delle reazioni	1408	97 (7 %)	421 (30 %)	890 (63 %)

Bassa imputabilità:
relazione con trasfusione
«esclusa» o «improbabile»

Elevata imputabilità:
relazione con trasfusione
«probabile» o «certa»

La **Tabella 4** mostra la suddivisione all'interno delle categorie in base all'«imputabilità». L'imputabilità definisce il grado di probabilità che la reazione sia collegata alla trasfusione da un nesso causale. La distribuzione dell'imputabilità dipende molto dalla reazione: gli alloanticorpi che vengono riscontrati in laboratorio hanno per esempio quasi sempre un'elevata imputabilità.

Nell'anno di esercizio 2015, a 890 reazioni (63% delle RT notificate) è stata attribuita un'imputabilità elevata; cioè, le reazioni sono state giudicate come probabilmente o sicuramente riconducibili a una trasfusione. **Di seguito sono considerati solo i casi a elevata imputabilità.**

Gravità

Tabella 5:

Reazioni con elevata imputabilità per categoria e livello di gravità

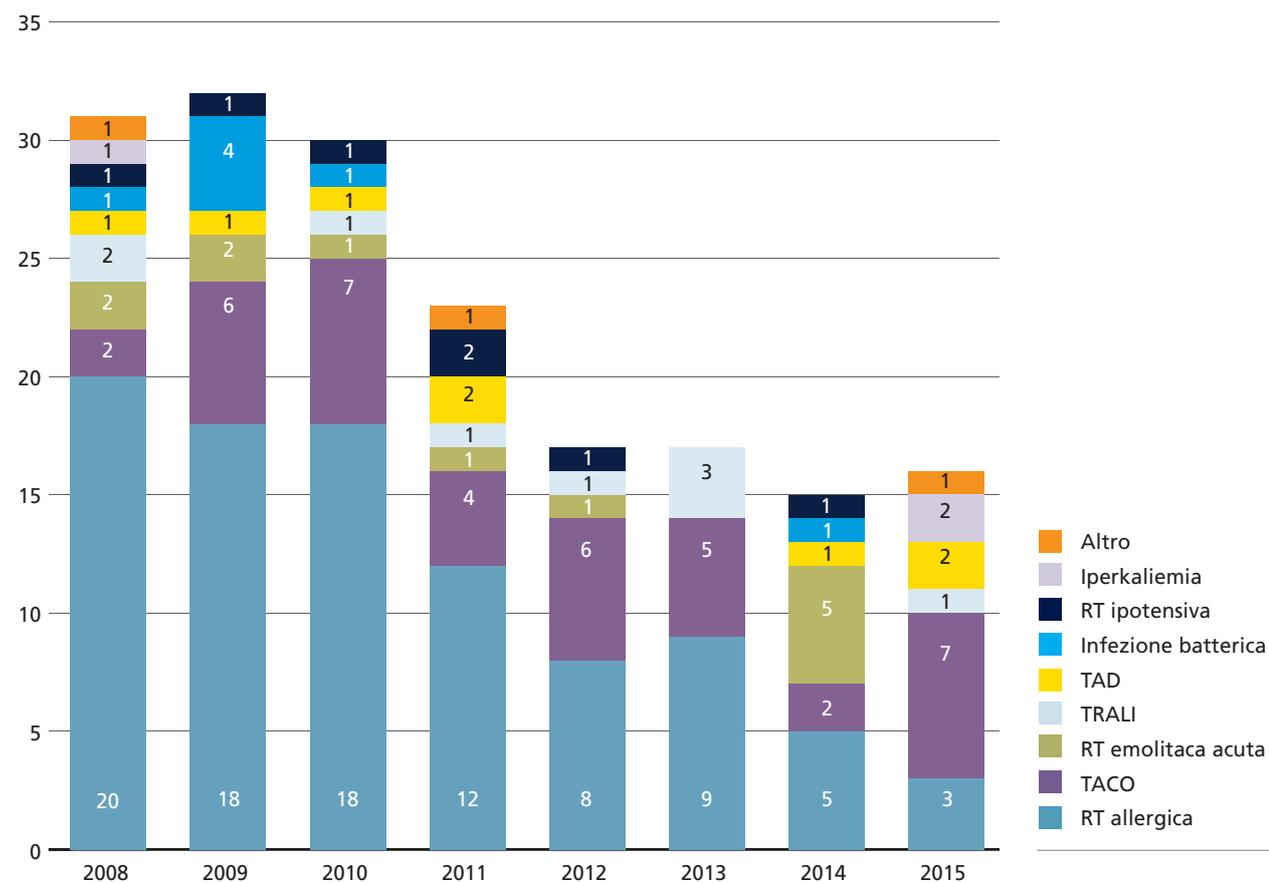
Gravità	Totale	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Alloanticorpi	579		579		
RTFNE	126	119	6	1	
RT allergica	124	108	13	3	
TACO	33	22	3	6	2*
RT ipotensiva	7	4	3		
TAD	4	2		2	
RT emolit. acuta	3	1	2		
RT emolit. ritardata	2	2			
TRALI	2		1		1*
Iperkaliemia	2			2	
Altre	8	8			
Totale	890 (100 %)	266 (30 %)	607 (68 %)	14 (1,6 %)	3* (0,3 %)

* Nel 2015 sono deceduti in totale 2 pazienti, con imputabilità «probabile». Un paziente deceduto viene contato due volte in questa tabella; la reazione è stata classificata sia come TACO che come TRALI, in quanto è possibile che il paziente abbia avuto entrambe e in base ai dati disponibili non è stato possibile effettuare un'assegnazione definitiva (vedere la descrizione del caso nel Capitolo 5.1).

La [Tabella 5](#) mostra la distribuzione per gravità dei casi con elevata imputabilità. Nel 2015 vi sono stati due decessi (grado 4) e 14 reazioni trasfusionali potenzialmente letali (grado 3). I casi gravi (grado 2) sono stati costituiti per la maggior parte da alloimmunizzazioni, che sono state classificate come gravi a causa del rischio permanente o delle possibili difficoltà di reperire un prodotto adatto per una successiva trasfusione.

Reazioni trasfusionali letali o potenzialmente letali

Grafico 5:
Eventi letali o potenzialmente letali
(casi con imputabilità elevata)

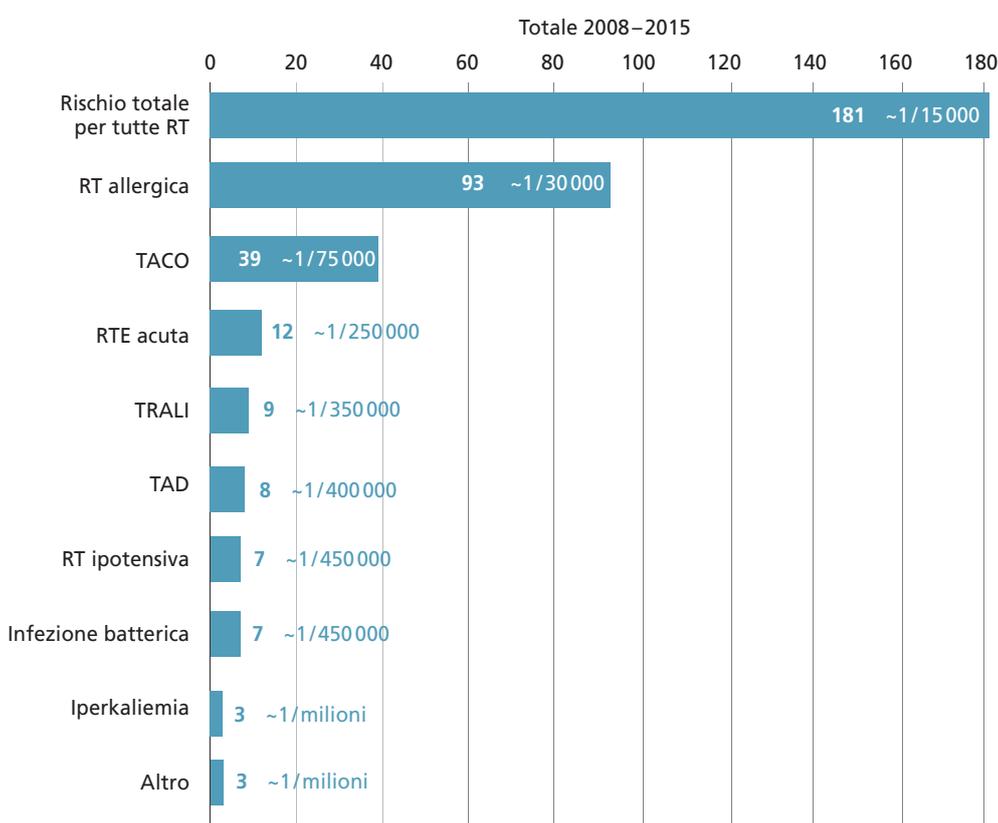


Il grafico 5 mostra la distribuzione delle reazioni trasfusionali letali o potenzialmente letali nel tempo. Dei 16 casi di reazioni trasfusionali letali o potenzialmente letali del 2015, 8 si sono manifestati in rapporto a concentrati eritrocitari (CE), 4 a concentrati piastrinici (CP), 3 a plasma (PFC) e 1 a prodotti combinati (CE, PFC).

Rischi legati alla trasfusione

Grafico 6:

Rischi legati a reazioni trasfusionali (RT) letali o potenzialmente letali



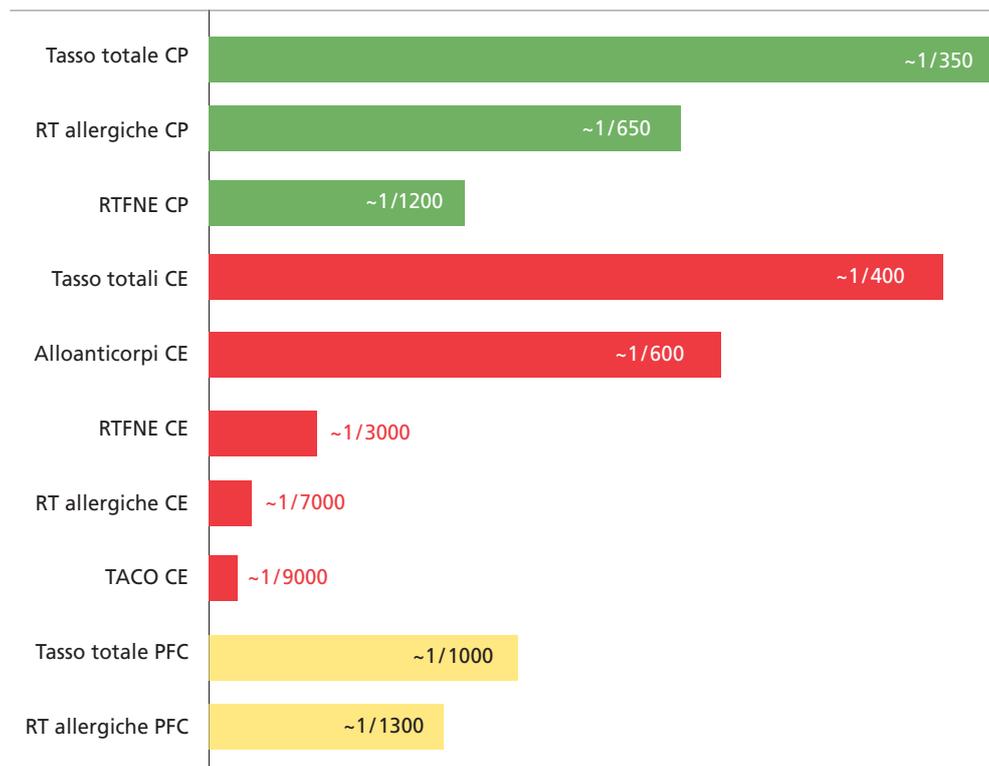
Il [grafico 6](#) mostra i rischi legati a reazioni trasfusionali letali o potenzialmente letali. I rischi sono legati ai prodotti somministrati. Se un paziente riceve più emoderivati, i rischi aumentano in modo corrispondente. Nel periodo 2008-2015 si sono verificati 8 casi di decessi legati a una trasfusione con imputabilità elevata:

- nel 2008 una TACO dopo PFC e una TRALI dopo CP
- nel 2009 una RTE acuta dopo CE e un'infezione batterica dopo CP
- nel 2012 una TACO dopo CE
- nel 2014 una RTE acuta dopo CE e
- nel 2015 una TACO dopo CE e una TACO/TRALI dopo CE

Rischi specifici legati ai prodotti

Grafico 7:

Tassi di notifica per prodotto 2015, tutti i gradi di gravità



Il [grafico 7](#) mostra il tasso di notifica specifico legato ai prodotti. Sono prese in considerazione le reazioni trasfusionali di tutti i gradi di gravità (anche qui solo con imputabilità elevata). Sono considerate solo le reazioni con oltre 10 notifiche, in quanto gli eventi più rari non possono essere rappresentati in modo affidabile su base annua a causa delle basse cifre assolute di casi.

Occorre tenere conto che per il calcolo dei tassi è stato utilizzato come denominatore il numero di unità somministrate (sacche di prodotto). Molti pazienti hanno però ricevuto più di 1 unità, e pertanto il rischio calcolato per paziente sarebbe nettamente maggiore.

Per il plasma, le reazioni allergiche costituiscono la grandissima parte delle notifiche totali, mentre sono poche per i CE. Per contro, le ipovolemie si verificano soprattutto nelle trasfusioni di CE. Per i CP, una buona metà delle reazioni è di natura allergica.

3.4 Errori trasfusionali ed eventi Near Miss

Nel 2015 sono stati notificati 37 errori trasfusionali e 1147 eventi Near Miss.

Errori trasfusionali in base al grado di gravità/pericolo

Tabella 6:

Errori trasfusionali in base al grado di gravità o grado di pericolo

Grado di gravità/pericolo	Numero
Grado 1: non grave	11
Grado 2: grave	18
Grado 3: potenzialmente letale	8
Totale	37

La [Tabella 6](#) mostra la suddivisione in base al grado di gravità o al grado di pericolo dei 37 errori trasfusionali notificati (per le definizioni, vedere Capitolo 2.1). Gli errori trasfusionali potenzialmente letali e gravi sono illustrati dettagliatamente di seguito.

Tabella 7:
Illustrazione degli errori trasfusionali di grado 3 e di grado 2

Errore trasfusionale	Numero	Descrizione dell'errore	Localizzazione della deviazione all'interno della catena trasfusionale	Misure preventive per impedire che l'errore si ripeta		
Incompatibile nel sistema ABO	4	<p>Grado di gravità/pericolo grado 3, potenzialmente letale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Errore trasfusionale plasma ABO incompatibile. Durante cesareo d'urgenza, paziente con GS A riceve 2 PFC di GS O dalla banca d'emergenza del laboratorio. Il PFC era correttamente etichettato, ma sono state trascurate le regole per la trasfusione. • Errore trasfusionale con plasma: paziente GS AB (prima di TCS allogeneico) o A (dopo TCS). Sono stati somministrati 10 emoderivati, fra cui per errore un PFC con GS A anziché con GS AB. Nessuno nel reparto si accorge che è stato consegnato un prodotto errato. Il PFC è stato trasfuso prima che il ST notasse e comunicasse la consegna errata. <p>Grado di gravità/pericolo grado 2, grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TCS in paziente precedentemente A pos da donatore di TCS O pos. Il paziente ha ricevuto sangue A pos in contraddizione con le istruzioni di lavoro; nessun sintomo. TC negativo (a causa di anti-Cw noto) • TCS allogeneico in paziente precedentemente O pos da donatore di TCS A pos. In seguito il paziente avrebbe dovuto essere trasfuso con GS O. La conferma del GS solo in provetta ha dato GS A, e pertanto il paziente è stato trasfuso con GS A. Istruzioni di lavoro mancanti per trasfusioni dopo TCS. Nessun segno di emolisi, DAT positivo. 	<p>Utilizzo</p> <p>Laboratorio/ banca del sangue</p> <p>Laboratorio/ banca del sangue</p> <p>Laboratorio/ banca del sangue</p>	<p>In futuro, per le emergenze sarà disponibile solo plasma del GS AB; nuove istruzioni di lavoro.</p> <p>Formazione; blocco della consegna installato nel sistema della banca dati del servizio trasfusionale.</p> <p>Adeguamento del software (ampliamento delle possibilità in caso di TCS).</p> <p>Adeguamento del sistema informatico del laboratorio; descrizione del processo per trasfusioni in caso di TCS.</p>		
		Casualmente compatibile nel sistema ABO	6	<p>Grado di gravità/pericolo grado 3, potenzialmente letale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trasfusione di un CE destinato a un altro paziente; il CE è stato tolto dal cassetto della paziente nel frigorifero in TI ed è stato somministrato senza controllo dell'assegnazione (né elettronico né manuale). • Il CE (A pos) per la signora X è stato consegnato in SO e poi, in TI, somministrato alla signora Y (A pos). Non è più possibile ricostruire dove sia avvenuto lo scambio. • 2 casi: trasfusione di un CP destinato a un altro paziente. I due CP sono stati consegnati parallelamente e controllati insieme in ufficio. Uno dei CP è stato somministrato al paziente sbagliato senza verifica dell'identità al letto del paziente. Dopo consulto con il servizio trasfusionale, l'altro CP è stato poi attribuito al secondo paziente. Entrambi i prodotti e i pazienti con GS A+. • Il paziente ha ricevuto 20 ml di un CE O pos, pur essendo O neg. Dopo circa 20 minuti, l'operatore ha notato che il nome sul prodotto non corrispondeva a quello del paziente. 	<p>Utilizzo</p> <p>Utilizzo</p> <p>Utilizzo</p> <p>Utilizzo</p>	<p>Passaggio all'ordinazione obbligatoria solo per iscritto degli emoderivati; formazione</p> <p>Formazione insieme ai servizi legali</p> <p>Principio del controllo incrociato («4 occhi») al letto del paziente</p>

Errore trasfusionale	Numero	Descrizione dell'errore	Localizzazione della deviazione all'interno della catena trasfusionale	Misure preventive per impedire che l'errore si ripeta
		<ul style="list-style-type: none"> • Errore trasfusionale di CE solo casualmente compatibile nel sistema ABO: un bambino di 5 anni (AB pos), con un peso per cui la sacca di CE non può essere trasfusa in una sola volta, viene trasfuso in terapia intensiva. Il personale preleva dalla sacca AB corretta una siringa, intorno alle ore 18:30, per somministrarla al bambino dopo corretto controllo incrociato. La sacca viene conservata nel frigorifero a temperatura controllata fino alla parte successiva della trasfusione. Alle ore 20:00, al cambio del turno, viene somministrata la seconda parte della trasfusione. Poiché alle ore 18:30 era stato effettuato il controllo corretto, si decide che non è più necessario controllare. La siringa viene riempita, ma da una sacca O destinata a un altro bambino e anch'essa conservata in frigorifero. 	Utilizzo	Suddivisione del frigorifero per il sangue in scomparti per ciascun paziente; formazione sulla trasfusione di tutti i nuovi collaboratori della TI ped.; richiesta di poter formare sul controllo pretrasfusionale tutto il nuovo personale sanitario (del gruppo ospedaliero); richiesta alla direzione medica di poter «informatizzare» il controllo; si verifica la possibilità di suddividere il CE come alternativa al prelievo con siringa; la SOP viene migliorata e integrata con il controllo specifico al momento del prelievo con la siringa.
Compatibilità alloanticorpi non assicurata	9	<p>Grado di gravità/pericolo grado 2, grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CE con fenotipo Rh incompatibile trasfuso per un errore di prenotazione/autorizzazione/consegna (donna n. nel 1992) • 2 casi: trasfusione di CE con fenotipo Rh non compatibile in pazienti (entrambi maschi, n. 1999) per assenza di CE con fenotipizzazione Rh. • In paziente B pos. (maschio, n. 1970) con fenotipo Rh ccDEe, per emorragia improvvisa durante intervento, 3 trasfusioni O neg e con fenotipo Rh compatibile, poi passaggio a B neg ccddee, poi ancora 5 B pos, di cui 3 positive per C-Ag (mancanza di CE con sufficiente fenotipizzazione) • Preparazione e trasfusione di un CE compatibile per ABO e fenotipo Rh e che ha tenuto conto degli alloanticorpi anti-K noti; non sono stati però considerati gli anti-C e anti-Kp(a) appena riscontrati dal ST; il TC era negativo • Trasfusione massiva a una giovane donna (n. 1994) con incompatibilità Rhesus c (8 su 26 CE) • In una trasfusione post-partum (della madre) è stato somministrato un CE con fenotipo Rh incompatibile: paziente O CCD.ee, CE O CcD.ee. • Paziente con alloanticorpi anti-K dovrebbe ricevere in emergenza quattro CE del GS O neg Ccee, senza test. Durante la successiva assegnazione nel sistema informatico del laboratorio si è scoperto che uno dei CE aveva il fenotipo Rhesus ccEe, Kell negativo. • AC noto altrove non considerato: ricerca AC negativa, somministrazione di 4 CE (CcEe, Ccee) in presenza di alloanticorpi anti-E e anti-c precedenti, non più riscontrabili nel pre-T&S. Nel post-T&S anti-E nuovamente identificabile, ma non gli anti-c (booster degli anti-E). 	<p>Laboratorio/ banca del sangue</p> <p>Altro</p>	<p>formazione</p> <p>Internamente al laboratorio si ricontrollano visivamente i CE non testati del GS O neg prima della consegna; formazione dei TLB</p> <p>Richiesta della tessera GS dei pazienti</p>

Errore trasfusionale	Numero	Descrizione dell'errore	Localizzazione della deviazione all'interno della catena trasfusionale	Misure preventive per impedire che l'errore si ripeta
Somministrazione di prodotto non ottimale	4	<p>Grado di gravità/pericolo grado 3, potenzialmente letale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impiego ritardato di PFC in donna con patologie multiple in shock emorragico. Le PFC sono arrivati in rianimazione 25 minuti dopo la prima ordinazione. Diverse cause, fra cui una erronea telefonata dalla rianimazione secondo cui i prodotti non erano più necessari. La paziente è successivamente deceduta. 	Utilizzo	Formazione del personale in rianimazione; ev. modifica triage rianimazione med <-> chir.; definizione delle SOP per l'emorragia massiva; aggiornamento delle SOP per la trasfusione in caso di emergenza potenzialmente letale; adeguamento delle SOP per l'ordinazione degli emoderivati: in rianimazione, solo un medico può disdire i prodotti ordinati
		<p>Grado di gravità/pericolo grado 2, grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trasfusione di 2 CE non irradiati in pazienti con esiti di TCS autologhe in mieloma multiplo. Erroneamente la terapia intensiva non aveva ordinato CE irradiato, l'analista biomedico (TLB) non ha visto l'indicazione e, di conseguenza, non ha chiesto chiarimenti. 	Utilizzo	Discussione nella prossima seduta della commissione «Gestione dei rischi» del gruppo ospedaliero.
		<ul style="list-style-type: none"> • A un neonato (<3 mesi) sono stati trasfusi erroneamente 2 PFC con gruppo sanguigno uguale invece che con il gruppo AB secondo l'istruzione di lavoro. • Somministrato CE invece di PFC. In laboratorio, l'ordinazione è stata inserita a mano nel sistema informatico del laboratorio; a quanto pare è stato inserito, e quindi consegnato, il prodotto sbagliato. Mancato controllo da parte del turno del mattino del prodotto ordinato (a voce?) dal medico. 	Laboratorio/ banca del sangue	Adeguamenti nel sistema IT, di modo che ai neonati sotto i tre mesi il sistema possa assegnare solo plasma AB.
Altro	3	<p>Grado di gravità/pericolo grado 2, grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Somministrazione di un CE nonostante i numeri del sistema di identificazione di sicurezza supplementare non corrispondessero. Il paziente ha però ricevuto due CE peraltro correttamente destinati a lui e testati. Al momento di appendere il secondo CE è stata notata la discrepanza sulla fascetta identificativa di sicurezza. 	Utilizzo	Formazione insieme ai servizi legali
		<ul style="list-style-type: none"> • Plasma ordinato per il paziente X e non utilizzato è stato somministrato 12 h dopo al paziente Y. Entrambi pazienti e prodotto = GS A. 	Utilizzo	Formazione incl. primario; richiesta attiva da parte del ST in caso di mancata restituzione delle sacche vuote dopo 6 ore
		<ul style="list-style-type: none"> • Un CP è stato consegnato dalla banca del sangue direttamente in reparto (ordinazione arrivata dal medico indipendente, per paziente ambulatoriale). Il reparto ha richiesto il GS in laboratorio, il TLB di picchetto ha comunicato la determinazione presente nel sistema (di 6 settimane prima). Dopo il colloquio telefonico con il supervisore, il TLB ha richiesto poi un esame pretrasfusionale, ma la trasfusione era ormai già in corso e la determinazione è stata confermata durante la trasfusione. 	Preparazione/ laboratorio/ banca del sangue	
Totale	26			

La **Tabella 7** mostra tutti gli errori trasfusionali di grado 3 (conseguenze potenzialmente letali) e grado 2 (conseguenze potenzialmente gravi). In nessuno dei casi sono stati riferiti sintomi o segni di emolisi.

Errori trasfusionali: localizzazione della deviazione

Tabella 8:

Localizzazione della deviazione per grado di gravità

Localizzazione	Grado di gravità 1 non grave	Grado di gravità 2 grave	Grado di gravità 3, potenzialmente letale
Preparazione	0	1	0
Laboratorio/ banca del sangue	7	11	1
Utilizzo	4	5	7
Altre	0	1	0

* P = 0,028
(test esatto di Fisher per
2x3, a due code)

La **Tabella 8** mostra, per tutti i 37 errori trasfusionali, la distribuzione secondo la localizzazione della deviazione e il grado di gravità. Le deviazioni nell'utilizzo sono significativamente più gravi di quelle in laboratorio. Ciò dipende probabilmente dal fatto che gli errori in laboratorio sono stati scoperti ancora in tempo, con il secondo prelievo o durante le fasi successive del processo, e non hanno quindi condotto a errori trasfusionali. Gli eventi non vengono pertanto notificati, o sono notificati solo come eventi Near Miss. Gli errori nell'utilizzo, cioè nelle ultime fasi del processo prima della trasfusione, hanno invece una minore probabilità di essere scoperti e corretti in tempo.

Eventi Near-Miss nel 2015

Tabella 9:

Suddivisione degli eventi Near-Miss secondo localizzazione e scoperta della deviazione

Categoria	Numero	Scoperta			Esempi più importanti
		Laboratorio/ banca del sangue	Reparto/SO/paziente	Altro/nessun dato	
Preparazione	752	531	27	194	<ul style="list-style-type: none"> Sangue errato nella provetta (WBIT, scambio di paziente al momento del prelievo o etichette errate) Campioni e/o modulo di richiesta non etichettati, etichettati in modo incompleto o discrepante (ad. es. nomi di pazienti diversi) Errore etichettatura madre/bambino (ostetricia)
Laboratorio	99	72	9	18	Errore in determinazione o interpretazione o inserimento dei risultati
Utilizzo	264	51*	4	209	<ul style="list-style-type: none"> Prodotti alla fine non trasfusi Anomalie nella temperatura
Altre	22	8	1	13	CE irradiati più vecchi di 14 giorni
Non determinabile	10	10	0	0	Discrepanza del gruppo sanguigno rispetto al valore precedente
Totale	1147	672	41	434	

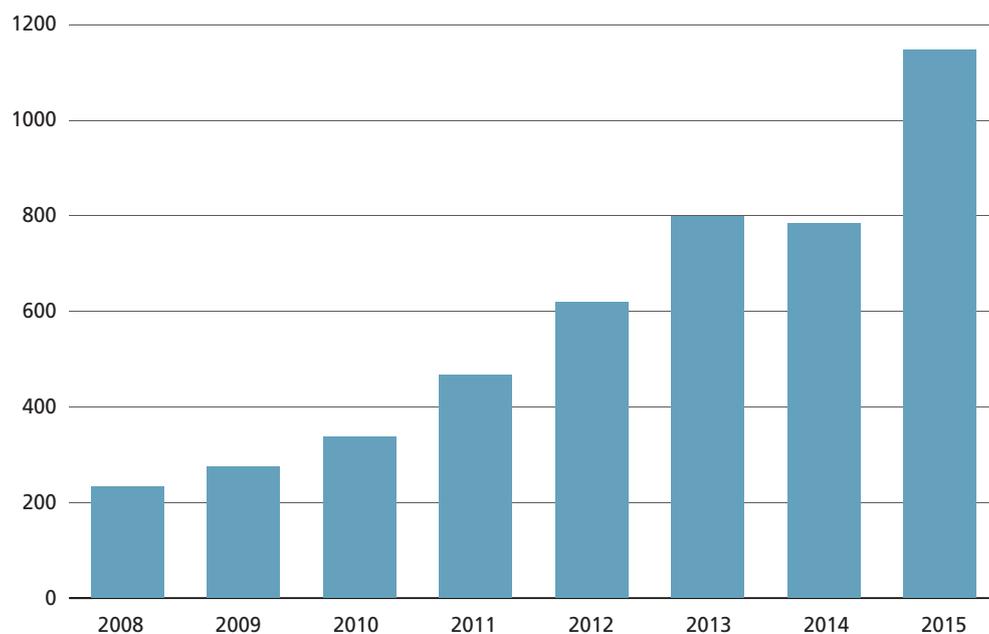
* soprattutto al momento del ritiro

La **Tabella 9** mostra la localizzazione degli eventi Near Miss. Le righe sono divise in base al punto della catena trasfusionale in cui sono avvenuti gli errori. Le colonne illustrano invece il punto in cui l'errore è stato scoperto, come è stato corretto ed è stato evitato un errore trasfusionale. Complessivamente, nel 2015 sono stati segnalati eventi Near Miss da 39 istituti. (2014: 32, 2013: 30, 2012: 14, nel 2011 erano stati 4).

Tendenze per eventi Near-Miss e errori trasfusionali

Grafico 8:

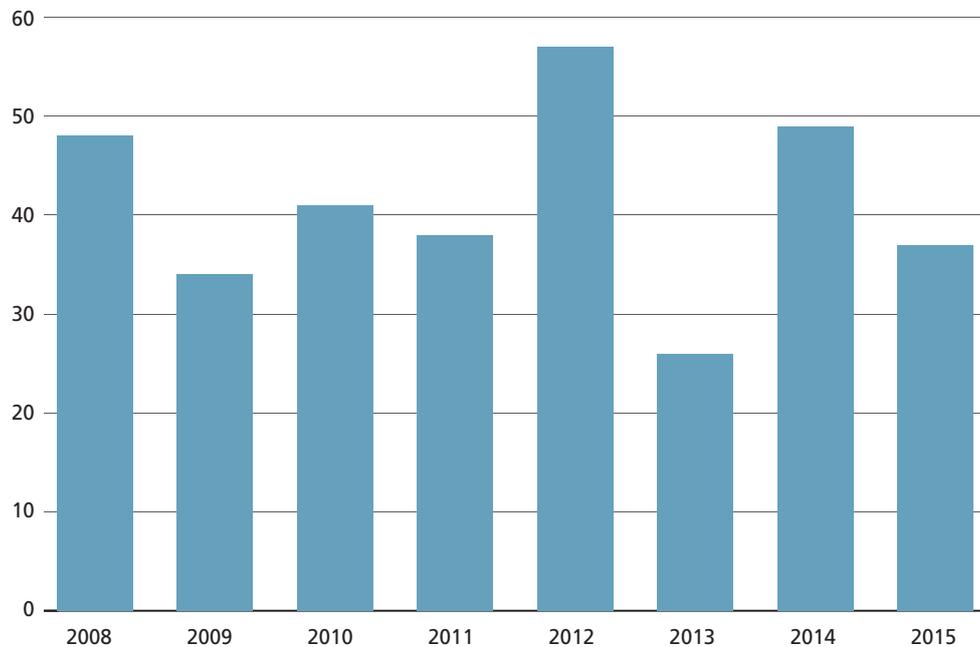
Andamento del numero di eventi Near-Miss notificati 2008-2015



Il [grafico 8](#) mostra l'andamento del numero di eventi Near-Miss notificati dal 2008. Il forte incremento degli eventi notificati è parallelo all'aumento delle reazioni trasfusionali notificate.

Diversamente dagli errori trasfusionali, i Near-Miss vengono scoperti e corretti prima della trasfusione. Com'è la tendenza per gli errori trasfusionali?

Grafico 9:
Andamento degli errori trasfusionali notificati 2008-2015

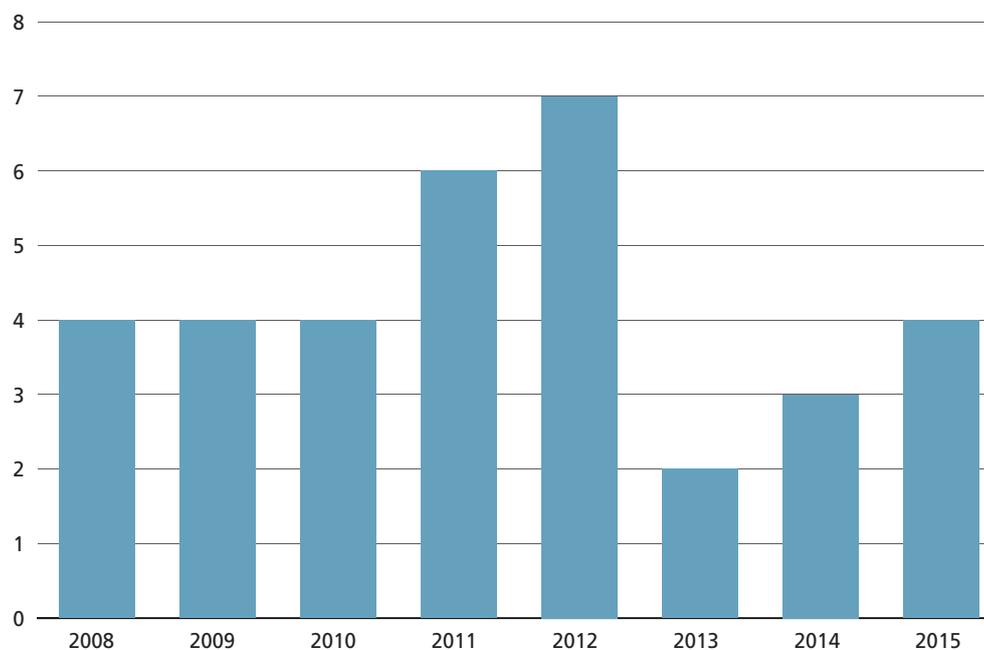


Il [grafico 9](#) mostra l'andamento del numero di errori trasfusionali notificati. Diversamente dagli eventi Near Miss non si riscontra un aumento del tasso di notifica. Questo indica che l'incremento sopra illustrato per gli eventi Near Miss non è legato a un maggior rischio per i pazienti, bensì è dovuto piuttosto a una maggiore consapevolezza dell'importanza della qualità e a un miglior comportamento per quanto concerne le notifiche.

Gli errori trasfusionali più pericolosi sono le trasfusioni incompatibili nel sistema ABO: com'è la tendenza da questo punto di vista?

Grafico 10:

Andamento degli errori trasfusionali notificati incompatibili nel sistema ABO 2008-2015



Il grafico 10 mostra la tendenza negli errori trasfusionali incompatibili nel sistema ABO fra il 2008 e il 2015. Anche qui non risulta un aumento del tasso di notifica, bensì addirittura una modesta riduzione. Non è possibile trarre conclusioni definitive a causa delle cifre basse.

3.5 Effetti collaterali nei donatori

Tabella 10:
Notifiche di singoli casi di effetti collaterali nei donatori

Categoria	Numero	di cui gravi	Esempi
A1.2 Puntura arteriosa	1	0	Puntura arteriosa, notata in base al colore del sangue e velocità della donazione.
B1 Reazione vasovagale (RVV), tipo immediato Tutti correlati a donazione di sangue intero	10	8	Dopo la donazione avvenuta senza problemi, malessere, debolezza, vomito ripetuto. Nessun recupero nonostante il reintegro del volume (2 x 500 ml Ringer). Sensazione di freddo, brividi senza aumento della temperatura (36,1°C), nausea persistente. Pressione arteriosa/polso sempre buoni (PA 110/65, polso 60/min circa). In assenza di recupero, dopo 100 minuti la donatrice viene ricoverata nell'ospedale cantonale, dove le viene effettuata una sostituzione del volume con altri 1000 ml; dimissione dopo quattro ore. Il giorno seguente si sente bene, nessuna infezione. La notte prima della donazione, il donatore non ha dormito (turno di notte come poliziotto). Dopo la donazione è collassato (due volte con convulsioni). Ha avuto due scariche di feci non formate e due episodi di vomito. I parametri vitali (pressione arteriosa, polso) erano nella norma. Nel ST il donatore ha ricevuto 2x500 ml NaCl 0.9% e altre misure contro il collasso. Dopo circa ore 1,5 è stato spostato in pronto soccorso, da cui è stato rimandato a casa dopo circa 2 ore di osservazione.
B2 RVV, tipo immediato con lesione	4	4	Dopo la sua seconda donazione, la donatrice ha avuto un collasso nel bar ed è caduta, procurandosi una ferita lacero-contusa di circa 2 cm alla testa (fronte, sulla destra). Per curare la ferita ed escludere una commozione cerebrale, la donatrice è stata immediatamente trasferita al pronto soccorso dell'ospedale regionale. La ferita è stata curata con Steri-Strip e la donatrice è stata dimessa in giornata. Il giorno seguente, dietro richiesta, ha riferito di sentirsi bene e di voler senz'altro proseguire la sua attività di donatrice. Ha raccontato di aver effettuato la donazione sotto stress, cosa che non ripeterà.
B3 RVV ritardata	3	2	Circa 7 ore dopo la donazione, durante sforzo fisico, comparsa di capogiri, debolezza, ipersudorazione e iperventilazione; nessuna perdita di coscienza. Il donatore è stato trasportato in pronto soccorso in ambulanza e trattato con liquidi ev. 3 ore più tardi è stato dimesso.
B4 RVV, ritardata, con lesione	2	2	Dopo aver donato la sera, durante la notte la donatrice si è alzata dal letto, è collassata e ha subito una frattura del setto nasale.
D2 Altro	2	1	Dolori toracici a sinistra, dopo gli accertamenti sono stati diagnosticati dolori muscoloscheletrici toracici.
Total	22	17	

La Tabella 10 mostra le categorie degli effetti collaterali nei donatori pervenuti come notifiche di singoli casi. In ciascuna categoria sono descritti 1-2 esempi.

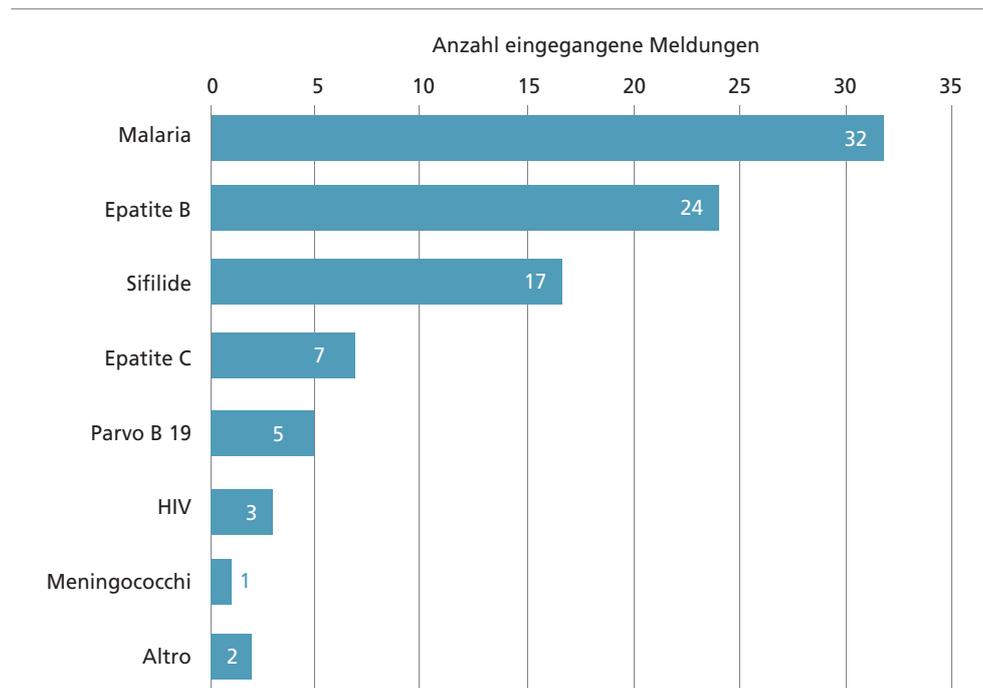
In questo rapporto annuale non vengono descritti gli effetti collaterali non gravi nei donatori, notificati in forma tabellare cumulativa, in quando solo due dei dodici servizi trasfusionali regionali hanno trasmesso i dati.

3.6 Difetti di qualità e misure di protezione

Notifiche pervenute: panoramica

Grafico 11:

Notifiche pervenute di misure di protezione in presenza di marker di infezione positivi



La **Tabella 11** mostra le notifiche dei marker di infezione scoperti in donatrici e donatori. Sono illustrate insieme tutte le notifiche, cioè sia quelle relative ai donatori nuovi che ai donatori abituali. Le due notifiche sotto «altro» riguardano un caso di borreliosi e un caso relativo a una precedente trasfusione di sangue non indicata sul questionario (chi ha ricevuto trasfusioni di sangue è escluso dalla donazione, in modo da evitare la possibilità di diffusione di malattie nuove o sconosciute nel circuito donatore-ricevente).

Tutte le notifiche relative a difetti di qualità e misure di protezione nel 2015 hanno riguardato malattie infettive. Non sono pervenute altre notifiche relative a difetti di qualità.

Misure di protezione adottate

Tabella 11:

Misure adottate nei donatori nuovi

Agente patogeno	Numero donatori nuovi	Misure	Osservazioni
HIV	1	Rifiuto temporaneo alla donazione per 3 mesi	Il risultato del test è stato giudicato dubbio
Epatite B	18	Esclusione del donatore Rifiuto temporaneo	Con determinati valori nei test, rifiuto temporaneo e poi nuove analisi
Epatite C	6	Esclusione Rifiuto temporaneo	Rifiuto temporaneo per un anno in presenza di reazione aspecifica al test
Sifilide	11	Esclusione	
Malaria	28	Rifiuto temporaneo per 3 anni	Test anticorpale che indica anche semi-immunità

La [Tabella 11](#) mostra le misure di protezione adottate nei donatori nuovi. Tali misure si limitano in genere all'esclusione dei donatori o al rifiuto temporaneo alla donazione in quanto di regola i prodotti non sono ancora stati somministrati e quindi non sono necessarie procedure di «look back».

Tabella 12:

Misure adottate nei donatori abituali

Agente patogeno	Numero di donatori abituali	Misure	Osservazioni
HIV	2	Informazione del servizio trasfusionale all'estero Esclusione	Donatore nuovo in Svizzera, ma ha già donato in precedenza all'estero Nessuna donazione (donatore arrivato per confirmatory typing)
Epatite B	6	Procedura di «look back» Informazione del servizio trasfusionale all'estero	Per donatori nuovi in CH che hanno già donato all'estero in precedenza
Epatite C	1	Procedura di «look back»	
Sifilide	6	Esclusione Rifiuto temporanea Informazione all'estero	Nessun «look back», in quanto il <i>Treponema pallidum</i> praticamente non sopravvive agli attuali metodi di fabbricazione
Malaria	4	Esclusione Rifiuto temporanea	Nessun «look back» in caso di malaria progressiva da lungo tempo
Parvovirus B19	4	Prodotti distrutti	

La [Tabella 12](#) mostra le misure di protezione adottate nei donatori abituali. Di regola, dopo la scoperta di marker di infezione in donatori abituali viene avviata una procedura di «look back», in quanto l'ultima donazione potrebbe essere avvenuta nell'ambito della finestra diagnostica.

4. Nozioni e prevenzione

4.1 Ipervolemie associate a trasfusione (TACO)

Poco meno della metà delle reazioni letali o potenzialmente letali notificate nel 2015, fra cui anche i due decessi notificati, hanno riguardato l'ipervolemia associata a trasfusione (TACO, Transfusion Associated Circulatory Overload). Anche nelle cifre totali dal 2008 la TACO è, dopo le allergie, la seconda causa più frequente di reazioni letali e potenzialmente letali. Generalmente è impossibile prevenire le reazioni allergiche, la TACO è il maggior rischio trasfusionale prevenibile.

**Tutti i volumi
non sono uguali**

Sembra che la causa della pericolosità delle ipervolemie associate a trasfusione non dipenda soltanto dal volume della trasfusione². Anche volumi relativamente piccoli (p.es. 1 CE) possono causare una reazione grave.³ Colpisce inoltre che le TACO si associno più frequentemente ai CE che ai CP⁴, +dati propri, nonostante questi ultimi siano somministrati in molti ospedali a velocità di trasfusione decisamente più elevate. Pertanto è possibile che altri eventi fisiopatologici, forse specifici per i CE, svolgano un ruolo insieme all'ipervolemia vera e propria.

Ne consegue che le misure di prevenzione pubblicate nel 2013 non hanno perso nulla della loro attualità:⁵

- La velocità della trasfusione va adattata alla situazione. Nei pazienti emodinamicamente stabili non si deve superare una velocità di trasfusione di **4ml/min**
- Nei pazienti con ridotta tolleranza al volume trasfuso è necessario ridurla (**1ml/kg pc/ore**)
- La volemia deve essere valutata prima e dopo la trasfusione.

4.2 Inattivazione di patogeni nei concentrati piastrinici (CP) mediante il sistema Intercept

Dal 2011 in Svizzera tutti i concentrati piastrinici (CP) sono sottoposti a inattivazione dei patogeni con il sistema Intercept. L'obiettivo di questa procedura è evitare le infezioni trasmesse tramite le trasfusioni, soprattutto quelle dovute a contaminazione batterica. Questa misura viene valutata in base ai dati di emovigilanza.

Come negli anni precedenti, anche nel 2015 non sono state notificate reazioni trasfusionali con elevata imputabilità dovute a CP contaminati da batteri. Dopo l'introduzione del procedimento di inattivazione dei patogeni per tutti i CP in Svizzera non sono quindi più state notificate sepsi con elevata imputabilità provocate da CP. Tuttavia, nel 2015 si è verificato un caso con imputabilità media: una possibile trasmissione di *Klebsiella pneumoniae*, con valutazione di 2 per il grado di gravità (grave) e 2 per l'imputabilità (possibile). Nonostante le analisi approfondite non è stato possibile confermare se si sia trattata di una contaminazione retrograda della sacca di CP o della trasmissione dell'agente patogeno al paziente. Fra non molto, il rapporto sul caso dovrebbe essere presentato in una pubblicazione scientifica. Per non compromettere questa pubblicazione, rinunciamo qui a fornire dettagli.

L'introduzione dell'inattivazione dei patogeni si è accompagnata anche alla riduzione del numero e della gravità delle reazioni trasfusionali non legate a infezione dopo trasfusioni di CP. Le cifre per il 2015 confermano ulteriormente la distinzione. La spiegazione più probabile per questo è il contenuto complessivamente ridotto di plasma dei CP-PI, che consente la diminuzione di RT allergiche e febbrili contro i componenti plasmatici. (Tabella 13).

Tabella 13:

Reazioni trasfusionali notificate con CP convenzionali e patogeno-inattivati

Reazioni trasfusionali	2008 – 2011 CPc		2011 – 2015 CP-PI		
Unità trasfuse	93 600		167 200		
Rischio = 1 reazione per numero di CP	Notifiche	Rischio	Notifiche	Rischio	
Tutte le notifiche con elevata imputabilità	344	~ 1/270	448	~ 1/375	P<0.001
Notifiche con elevata imputabilità, grado 3 e 4	33	~ 1/2800	19	~ 1/8800	P<0.001

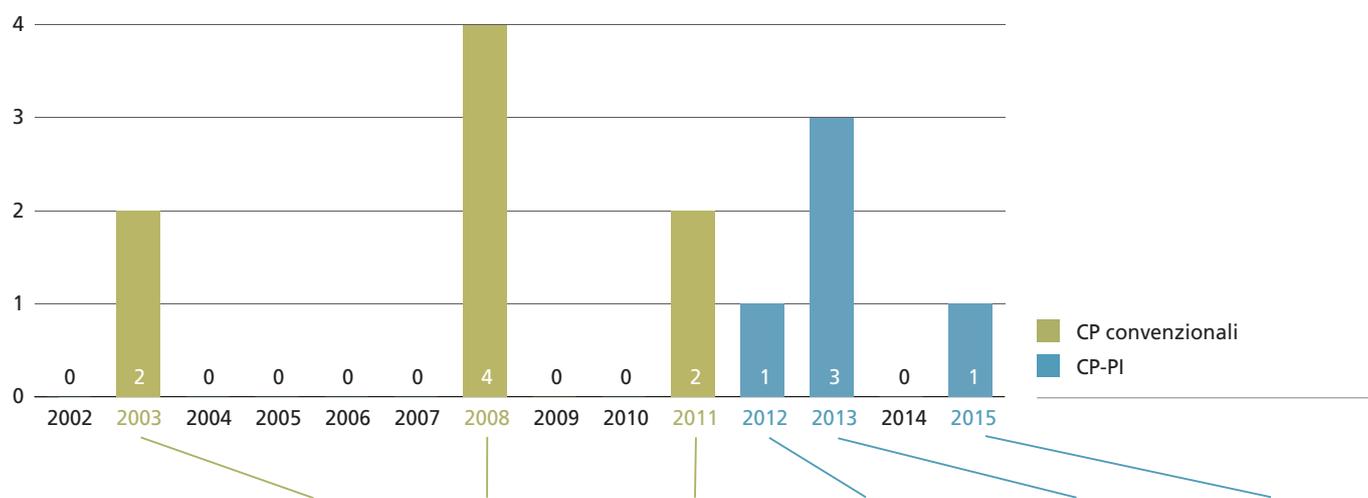
CPc = concentrati piastrinici convenzionali

CP-PI = concentrati piastrinici patogeno-inattivati

TRALI

Gli studi hanno fornito evidenze secondo cui i CP patogeno-inattivati potrebbero presentare un rischio di TRALI superiore rispetto ai CP convenzionali^{6,7}. Per questo motivo i casi di TRALI con CP in Svizzera sono illustrati separatamente nei rapporti annuali (Grafico 12).

Grafico 12:
Casi notificati di TRALI legati a trasfusioni di CP in Svizzera



Anno	2003 (2 casi)	2008 (4 casi)	2011 (2 casi)	2012 (1 caso)	2013 (3 casi)	2015 (1 caso)
Imputabilità	Certa Probabile	Possibile/improbabile Possibile Probabile Possibile	Possibile Probabile	Probabile	Probabile Probabile Probabile	Probabile
TRALI-immunogenica vs. non immunogenica	Immunogenica Non-immunogenica	Sconosciuta Sconosciuta Immunogenica Immunogenica	Immunogenica Immunogenica	Immunogenica	Non-immunogenica Immunogenica Immunogenica	Immunogenica
Prodotto/i ricevuto/i	CP PFC + CP	CP (aferesi) + CE CP (aferesi) + PFC + CE CP (aferesi) CP (aferesi)	CP + CE CP (aferesi)	CP (aferesi)	CP (buffy coat) CP (buffy coat) CP (aferesi)	CP (aferesi)
Gravità 2 = grave 3 = potenzialmente letale 4 = decesso	3 3	3 3 4 3	3 3	3	3 3 2	2

Il grafico 12 mostra i casi di TRALI notificati dal 2002: Sono considerate le imputabilità alta e media, cioè «certa», «probabile» e «possibile». Sono illustrati non solo i casi di CP «puri», ma anche i casi relativi a una combinazione di prodotti, per esempio CP e CE. I casi sono elencati per anno, la sequenza resta la stessa all'interno dei singoli campi.

Esempio di lettura: nel secondo caso di TRALI nel 2003 l'imputabilità era «probabile»; si è trattato di una TRALI non immunogenica, il paziente aveva ricevuto PFC+CP, la gravità era 3 (potenzialmente letale).

Tra il 2002 e il 2011 sono stati trasfusi 247'700 CP convenzionali e sono state notificate 8 TRALI (5 immunogeniche, 2 TRALI a eziologia sconosciuta e una TRALI non immunogenica), mentre dal 2011 al 2015, su 167'200 CP patogeno-inattivati trasfusi, sono pervenute 5 notifiche di TRALI (4 TRALI immunogeniche e una TRALI non immunogenica). Ciò corrisponde a una frequenza di TRALI di circa 1:31'000 nei CP convenzionali o 1:33'000 nei CP patogeno-inattivati. Anche dai dati di emovigilanza svizzeri non si evince quindi un rischio aumentato di TRALI dovuto all'inattivazione dei patogeni dei CP con il sistema Intercept.

Efficacia

I possibili effetti del procedimento di inattivazione dei patogeni sulla stabilità e la funzionalità delle piastrine sono da tempo oggetto di indagine. Nel 2015 non sono pervenute notifiche relative a scarsa efficacia.

4.3 Errori trasfusionali e controllo di qualità negli ospedali

Dall'istituzione del sistema di emovigilanza svizzero, il tasso di notifiche Near Miss (eventi quasi evitati) è aumentato costantemente. L'incremento è stato particolarmente elevato nel 2015, con 1147 notifiche rispetto alle 784 dell'anno precedente. Per definizione, negli eventi Near Miss gli errori sono scoperti e corretti ancora prima della trasfusione, prima che si arrivi all'errore trasfusionale. L'aumento delle notifiche è quindi forse da ricondurre a un aumento delle misure di garanzia di qualità, come la maggiore registrazione degli eventi, una maggiore consapevolezza generale la garanzia di qualità, o un incremento della disponibilità a notificare un evento. Questi sviluppi nell'ambito al controllo della qualità si evidenziano anche nel numero delle notifiche di errori trasfusionali che, al contrario degli eventi Near Miss, non è aumentato. In particolare, sembra essere stabile o addirittura in lieve calo il tasso di notifica degli errori trasfusionali più pericolosi, cioè quelli di incompatibilità ABO, come osservato anche in altri Paesi⁸.

L'istituzione di un sistema di controllo della qualità da parte degli istituti che eseguono trasfusioni è prescritto nella legge sugli agenti terapeutici. Il sistema di controllo della qualità ha il compito di definire le condizioni quadro per impedire il più possibile le reazioni trasfusionali prevenibili e riconoscere tempestivamente le reazioni trasfusionali non prevenibili. La legge non descrive però in dettaglio come debba essere allestito il sistema di controllo della qualità e che cosa debba includere. Come suggerito da molte parti,

nel 2014 è stato istituito un gruppo di lavoro per l'elaborazione di una guida all'assicurazione qualità. Tale guida deve definire ciò che deve essere regolato nel sistema di controllo della qualità e quali sono i requisiti minimi. Può inoltre fungere da lista di controllo, per gli ospedali, per l'aggiornamento/ulteriore sviluppo del loro sistema AQ. Il gruppo di lavoro è composto da rappresentanti di:

- farmaciste e farmacisti cantonali
- medici cantonali
- responsabili dell'emovigilanza
- Swissmedic.

4.4 Misure di protezione in caso di marker di infezione positivi

Nel 2015 sono pervenute nettamente più notifiche relative a misure di sicurezza adottate rispetto all'anno precedente, salite da 12 nel 2014 a 91, nel 2015. Questo aumento si spiega principalmente con il fatto che all'inizio del 2015 sono state confermate le definizioni e le procedure fra Swissmedic e i fabbricanti (illustrate nel Capitolo 2.2). Ciò ha portato a un incremento del tasso di notifica.

Gli obiettivi delle misure di protezione sono:

- proteggere i riceventi dai prodotti per trasfusione con difetti di qualità, in particolare dalle infezioni trasmesse per via trasfusionale
- proteggere i riceventi dalle conseguenze della malattia infettiva nel caso la trasmissione sia avvenuta, scoprendo la trasmissione non riconosciuta, nonché impedire una potenziale ulteriore trasmissione
- sorvegliare e valutare le strategie di test applicate in Svizzera e i criteri di idoneità alla donazione.

Classici patogeni trasmissibili tramite il sangue (HIV, HBV, HCV):

Le principali misure di protezione in caso di test positivi dei marker di infezione sono la distruzione del sangue donato, l'esclusione del donatore e le procedure di «look back». Le strategie di test attuali, i criteri di idoneità dei donatori e le misure di protezione attualmente in uso, se applicati con coerenza, garantiscono un livello di sicurezza eccellente per la protezione dei riceventi. L'ultima infezione da HIV individuata trasmessa tramite trasfusione in Svizzera risale al 2001⁹.

Virus Zika:

Per il virus Zika non è pervenuta alcuna notifica singola di misure di protezione. Il virus è però considerato una nuova sfida nell'ambito della sicurezza del sangue¹⁰. Le seguenti misure e i seguenti criteri di idoneità alla donazione garantiscono attualmente un elevato livello di sicurezza per la Svizzera (informazioni aggiornate al 15 agosto 2016):

Ininterrotta analisi del rischio da parte di Trasfusione CRS Svizzera SA e dell'UFSP

- registrazione epidemiologica continua dei Paesi con casi autoctoni di Zika e trasmissione attiva del virus Zika con corrispondente elaborazione in corso dei criteri di idoneità alla donazione
- informazione continua a Trasfusione CRS Svizzera SA da parte dell'UFSP rispetto agli sviluppi nazionali.

Adeguamento dei criteri di idoneità alla donazione sulla base dei dati finora noti

- rifiuto temporaneo di 1 mese dal rientro per donatrici e donatori che hanno visitato un Paese epidemico
- nessun rifiuto temporaneo per le partner sessuali di persone rientrate da viaggi; i calcoli teorici dei rischi hanno stimato a 1 su 10 milioni o meno il rischio di donazione viremica dopo trasmissione sessuale da parte di chi rientra da viaggi
- per i donatori con malattia diagnosticata o sospetta da Zika vale un rifiuto temporaneo di 1 mese dopo la scomparsa dei sintomi.

Test

- Non viene eseguito uno screening generale dei donatori. Alcuni studi stanno valutando sistemi di test con PCR.

Informazioni post-donazione

- Si richiede ai donatori di informare al più presto il servizio trasfusionale regionale in caso di comparsa di febbre o diagnosi di una malattia infettiva dopo la donazione.

Sviluppo e futura programmazione

- È stato elaborato un piano di misure nel caso in cui il virus Zika dovesse diventare endemico in Svizzera o in Europa. L'obiettivo del piano è garantire l'approvvigionamento di sangue sicuro e sufficiente in Svizzera.

Controllo e sorveglianza

- Swissmedic verifica se le misure adottate corrispondono allo stato dell'arte della scienza e della tecnica e se i dati della sorveglianza del mercato suggeriscono ulteriori misure necessarie per la protezione di chi riceve emoderivati.

Epatite E (HEV):

anche nel 2015 non sono pervenute notifiche di epatite E trasmessa per via trasfusionale in Svizzera. Per un paziente con epatite E è stata avviata una procedura di «look back» legata al paziente, che in fine è risultata negativa. Ciò significa che il paziente deve aver contratto l'epatite E per via diversa dalla trasfusione di sangue. Negli ultimi anni, sia in Svizzera che a livello internazionale è aumentata l'attenzione verso il problema dell'HEV. Nei pazienti immunosoppressi, e soprattutto i trapiantati, vi è il rischio di un'epatite E cronica che può condurre a cirrosi epatica. Il contagio può avvenire sia tramite gli emoderivati che per via «naturale» (quest'ultima, probabilmente, tramite alimenti). La stima della prevalenza di un'epatite E cronica nei trapiantati si attesta all'incirca sull'1-3%^{11, 12, 13, 14, 15}. Negli altri gruppi di pazienti con immunosoppressione è più difficile effettuare una stima quantitativa della prevalenza, possibilmente perché è inferiore.

In caso di aumento dei valori epatici nei trapiantati immunosoppressi, si consiglia di cercare l'epatite E mediante determinazione dell'agente patogeno (NAT). Il motivo di questo consiglio è che l'epatite E nella maggior parte dei casi può essere trattata ed eliminata con successo. In Svizzera è stato fondato un gruppo di lavoro per la prevenzione dell'epatite E (trasmessa attraverso il sangue) e delle sue conseguenze.

Malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD):

I casi di CJD non sono stati notificati dai singoli fabbricanti in quanto sono direttamente l'UFSP e l'ufficio di notifica di Trasfusione CRS Svizzera a controllare se i donatori di sangue erano fra i casi di malattia in Svizzera. Sia le forme classiche che quella sporadica di CJD sono considerate non trasmissibili tramite sangue, in base alle conoscenze attuali. Per questo motivo in Svizzera non si attuano procedure ulteriori di «look back», a parte l'informazione dell'ospedale in cui è avvenuta la trasfusione.

Meningoencefalite da zecca (TBE, tick-borne encephalitis):

A causa di un caso segnalato in Finlandia¹⁶ e della possibilità di forme dal decorso latente nei donatori di sangue si può ritenere che, in linea di principio, la TBE possa sostanzialmente essere trasmessa con il sangue. A partire dal 2017 è pertanto previsto che ai pazienti con TBE venga chiesto se hanno ricevuto una trasfusione di sangue (emoderivati labili) nelle ultime quattro settimane prima dell'inizio della malattia. Tramite analisi retroattiva dei campioni del donatore si dovrebbero così individuare i casi (rari) di TBE trasmessa attraverso il sangue ed eventualmente adottare misure adeguate.

5. Casi emblematici

Decessi

TACO (CE, imputabilità probabile, grado 4)

Una paziente di 76 anni con anemia sintomatica poco chiara (la paziente rifiuta gli esami), insufficienza cronica del cuore destro con ascite e versamento pleurico, stenosi dell'aorta e insufficienza renale cronica stabile, riceve 2 CE. Circa ore 4,5 dopo l'inizio della trasfusione di CE (ore 1,5 dopo l'inizio della seconda sacca) compaiono dispnea e lieve tachicardia. La paziente è stata trattata con 20 mg. di furosemide ev. La trasfusione non è stata interrotta, le due sacche sono state somministrate in 6 ore. Alla fine della trasfusione, aumento della pressione arteriosa 120/76 → 150/95 mm Hg, polso 112/min. Un'ora dopo la fine della trasfusione la paziente era subfebbrile (37,7°C). Dopo un'altra ora sono comparsi i primi segni di shock, con PA 90/25, polso 115; nuovo trattamento con furosemide 20 mg ev, metilprednisolone 125 mg. ev. ipratropium bromuro/salbutamolo, budesonide nonché O₂ per inalazione. Rapido miglioramento della pressione (fino a 120/70), mentre lo stato di coscienza era però fluttuante. Rinuncia al trasferimento in reparto acuto su desiderio della paziente e della famiglia. La paziente è deceduta due giorni dopo la trasfusione.

Accertamenti: la verifica dei documenti (confronto gruppi sanguigni) non ha evidenziato irregolarità, come anche i test immunoematologici, tranne i già noti anticorpi anti-C e anti-e. IgA nei limiti della norma. Le emocolture delle due sacche di prodotto sono risultate sterili. Il giorno dopo la trasfusione l'LDH era molto elevata (5141 U/l), come anche la bilirubina coniugata (192 µmol/l). L'aptoglobina era ridotta (<0,1 g/l). L'emoglobina è salita da 7,5 g/dl prima della trasfusione a 11,4 g/dl il giorno seguente. Non è stata eseguita la radiografia del torace. L'NT-pro-BNP e gli anticorpi anti-HLA del donatore non sono stati determinati.

Valutazione: sono suggestivi di una TACO l'iniziale aumento della pressione arteriosa, la buona risposta parziale ai diuretici e i notevoli fattori di rischio della paziente. Non è possibile escludere una TRALI, sebbene non siano soddisfatti i criteri del Consensus Panel¹⁷ per assenza della radiografia del torace e per i segni di ipervolemia presenti. I tipici valori di laboratorio sembrano indicare un'emolisi, sebbene al momento del prelievo del sangue per il test la paziente fosse già in shock. Il forte aumento dell'emoglobina e i restanti valori immunoematologici nella norma non sono compatibili con un'emolisi rilevante.

Il caso è stato classificato come TACO, grado 4, con imputabilità «probabile».

TACO/TRALI (CE, imputabilità probabile, grado 4)

Un paziente di 85 anni con carcinoma prostatico con metastasi alle ossa, in terapia con 20 mg di prednisone, e con anemia con necessità di trasfusione con dispnea, ha ricevuto due CE. Dopo circa il 10% della seconda sacca, peggioramento della dispnea, poi aumento della temperatura, aumento della pressione arteriosa 126/50 → 170/73 mm Hg, aumento del polso 86 → 113/min. La dispnea è progredita, la saturazione dell'ossigeno è stata del 93% con 4 litri di O₂. Alla radiografia del torace, ombre bilaterali compatibili con ARDS; non si escludono componenti cardiache. La Tc ha escluso embolia polmonare. La mattina seguente, modesta dispnea, apiretico. In presenza di continua dispnea, il paziente è deceduto dopo 4 giorni.

Accertamenti: la verifica dei documenti (confronto gruppi sanguigni) non ha evidenziato irregolarità; sono stati misurati i seguenti valori di laboratorio: emoglobina 8,9 g/dl prima e 10,8 g/dl dopo la trasfusione. LDH salita a 1061 U/l, aptoglobina 2,66 g/l, emocolture negative a tutt'oggi, non leucocitosi. Nella donatrice del secondo CE sono stati riscontrati anticorpi anti-HLA di classe I e II.

Valutazione: come prima diagnosi differenziale è stata proposta un'ipervolemia, sostenuta dall'aumento della pressione arteriosa e dai fattori di rischio: età, moribondo, precedente dispnea (cardiaca?). Gli anticorpi anti-HLA nella donatrice di uno dei due prodotti non consentono di escludere una TRALI, o una causa combinata degli infiltrati. Il caso è stato classificato sia come TACO che come TRALI, grado 4, con imputabilità «probabile».

Aggiunta di un caso del 2014: Malattia di Chagas acuta (CP, imputabilità possibile, grado 4)

Questo caso è stato attribuito al 2014 perché il possibile rapporto con una trasfusione di CP avvenuta nel 2008 è stato riconosciuto e notificato nel 2014. In una pubblicazione che è attualmente in stampa, gli aspetti dello screening Chagas in Svizzera e la descrizione di questo caso sono presentati in dettaglio¹⁸:

Negli anni 2005-2008, il paziente aveva ricevuto sette trasfusioni di CP. Una di esse, nel 2008, derivava da un donatore i cui esami sierologici, nel 2013, hanno riscontrato positività per la malattia di Chagas (l'esame per le persone a rischio è stato introdotto nel 2013).

Nel 2010, 4 mesi dopo un trapianto di rene con triplice terapia immunosoppressiva, il paziente ha sviluppato una miocardite acuta di Chagas con decorso fatal¹⁹. È stata esclusa la trasmissione tramite il rene trapiantato ed è stata confermata la riattivazione, da parte della terapia immunosoppressiva, di una precedente infezione.

Al caso è stata attribuita un'imputabilità «possibile» in quanto un collegamento del tutto fortuito è molto improbabile, ma non può d'altro canto neppure essere escluso che l'infezione sia stata contratta durante uno dei viaggi in Sudamerica del paziente. Tuttavia le infezioni da malattia di Chagas nei viaggiatori sono estremamente rare²⁰.

Bibliografia

- ¹ International Haemovigilance Network
<http://www.ihn-org.com/> Data via lorenz.amsler@swissmedic.ch
- ² Popovsky MA. Transfusion-Associated Circulatory Overload. Transfusion reactions / editor, Mark A. Popovsky – 4th edition: 327-337.
- ³ Lieberman L, Maskens C, Cserti-Gazdewich Ch, Hansen M, Lin Y, Pendergrast J, Long Yi Q, Callum J. Retrospective Review of Patient Factors, Transfusion Practices, and Outcomes in Patients With Transfusion-Associated Circulatory Overload. *Transfusion Medicine Reviews* 27 (2013) 206–212.
- ⁴ Daurat G, Daurat A, Lefrant J.Y, Cuvillon P. Might TACO be the most critical transfusion safety concern? Presentation International Haemovigilance Seminar 2016.
<http://ihs-seminar.org/content/uploads/3-Daurat-Might-TACO-be-the-most-critical-transfusion-safety.pdf>
- ⁵ Blut ist ein besonderer Saft. Stiftung für Patientensicherheit in der Anästhesie, http://www.sgar-ssar.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/Flyer_Sicherheitshinweise/08_SGAR_Transfusion_1_13_d_Reprint_160119.pdf
- ⁶ McCullough, J., et al., Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation: the SPRINT Trial. *Blood*, 2004. 104(5): p. 1534-41.
- ⁷ Gelderman, M.P., et al., Ultraviolet B light-exposed human platelets mediate acute lung injury in a two-event mouse model of transfusion. *Transfusion*, 2011. 51(11): p. 2343-57.
- ⁸ van Tilborgh-de Jong AJW, Wiersum-Osselton JC, Zijlker-Jansen PY, Schipperus MR; TRIP National hemovigilance and biovigilance office, info@tripnet.nl
The seriousness of incidents in the transfusion chain
<https://www.tripnet.nl/pages/en/documents/PDFvoordrukkerPoster-IHS2016.pdf>
- ⁹ Blutspende SRK Schweiz: Jahresbericht 2015 (Mai 2016)
- ¹⁰ Musso D., Stramer SL. Zika virus: a new challenge for blood transfusion. www.thelancet.com Vol 387 May 14, 2016
- ¹¹ Versluis J, Pas SD, Agteresch HJ, de Man RA, Maaskant J, Schipper MEI, Osterhaus ADME, Cornelissen JJ and van der Eijk AA. Hepatitis E virus: an underestimated opportunistic pathogen in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2013 122: 1079-1086. doi:10.1182/blood-2013-03-492363.
- ¹² Tavitian S, Peron JM, Huguet F, Kamar N, Abravanel F, Beyne-Rauzy O, Oberic L, Faguer S, Alric L, Rousset M, Gaudin C, Ysebaert L, Huynh A, Recher Ch. Ribavirin for Chronic Hepatitis Prevention among Patients with Hematologic Malignancies. *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 21, No. 8, August 2015
- ¹³ Koning L, Pas SD, de Man RA, Balk AH, de Knecht RJ, ten Kate FJ, Osterhaus AD, van der Eijk AA.
Clinical implications of chronic hepatitis E virus infection in heart transplant recipients.
J Heart Lung Transplant. 2013 Jan;32(1):78-85. doi: 10.1016/j.healun.2012.10.008.
- ¹⁴ Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Lhomme S, Mansuy JM, Muscari F, Sallusto F, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E virus infection without reactivation in solid-organ transplant recipients, France.
Emerg Infect Dis. 2011 Jan;17(1):30-7. doi: 10.3201/eid1701.100527.
- ¹⁵ Pas SD, de Man RA, Mulders C, Balk AH, van Hal PT, Weimar W, Koopmans MP, Osterhaus AD, van der Eijk AA.
Hepatitis E virus infection among solid organ transplant recipients, the Netherlands.
Emerg Infect Dis. 2012 May;18(5):869-72. doi: 10.3201/eid1805.111712.
- ¹⁶ Wahlberg P., Saikku P., and Brummer-Korvenkontio M. Tick-borne viral encephalitis in Finland. The clinical features of Kumlinge disease during 1959-1987. *Journal of Internal Medicine* 1989; 225: 173-77.
- ¹⁷ Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; 44(12): 1774-89.
- ¹⁸ Ries J, Komarek A, Gottschalk J, Brand B, Amsler L, Jutzi M, Frey BM: A case of possible Chagas transmission by blood transfusion in Switzerland. *Transfus Med Hemother* 2016;DOI: 10.1159/000446264.
- ¹⁹ Kocher, C., et al., Skin lesions, malaise, and heart failure in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis*, 2012. 14(4): p. 391-7.
- ²⁰ Carter, Y.L., et al., Acute Chagas disease in a returning traveler. *Am J Trop Med Hyg*, 2012. 87(6): p. 1038-40.