

# **PROPOSED STANDARD DEFINITIONS FOR SURVEILLANCE OF ADVERSE TRANSFUSION EVENTS**

## **DÉFINITIONS NOSOLOGIQUES POUR LA SURVEILLANCE DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES DE LA TRANSFUSION**

**Pierre Robillard MD**

**Institut national de santé publique du Québec**

**Université McGill, Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé  
au travail**

**Chair, ISBT WP on Haemovigilance**



**Working Party on Haemovigilance**

**Members of the working group**  
**Membres du groupe de travail**

**Mark Popovsky**

**Pierre Robillard**

**Martin Schipperus**

**Dorothy Stainsby**

**Jean-Daniel Tissot**

**Jo Wiersum**

# Adverse event – Événement indésirable

- Undesirable and unintended occurrence before, during or after transfusion of a blood or blood component which may be related to the administration of the blood or component
- It may be the result of an error or an incident and it may or not result in a reaction in a recipient

- Événement indésirable et non intentionnel qui survient avant, pendant ou après la transfusion d'un produit sanguin dont l'administration pourrait en être la cause
- Il peut résulter d'une erreur ou d'un incident et entraîner ou non une complication chez le receveur



# INCIDENT

—

# INCIDENT

- The patient is transfused with a blood component which did not meet all the requirements for a suitable transfusion for that patient, or that was intended for another patient.
- It thus comprises transfusion errors and deviations from standard operating procedures or hospital policies that have led to mistransfusions.
- It may or may not lead to an adverse reaction

- Le produit transfusé ne rencontrait pas les besoins spécifiques du patient ou était destiné à un autre patient
- Cela inclut les erreurs transfusionnelles et les dérogations aux bonnes pratiques transfusionnelles qui ont mené à une mauvaise transfusion
- Il peut y avoir eu ou non une complication chez le receveur



# NEAR MISS

–

# Erreur pré-transfusionnelle

- An error or deviation from standard procedures or policies that is discovered before the start of the transfusion

and

- that could have led to a wrongful transfusion or to a reaction in a recipient

- Une erreur ou une dérogation aux normes ou aux procédures qui a été découverte avant la transfusion

et

- qui aurait pu mener à une mauvaise transfusion si elle n'avait pas été découverte



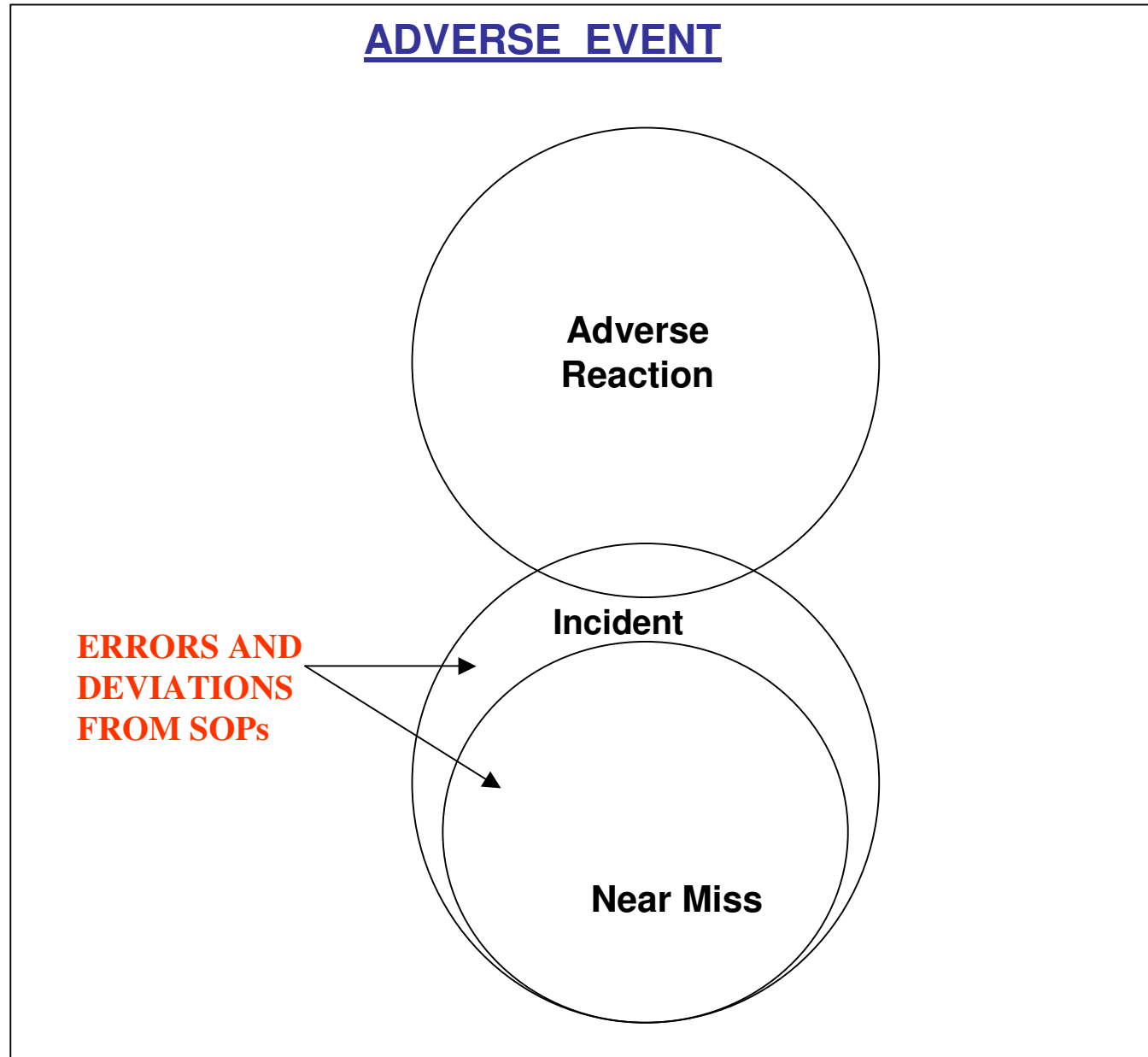
# Adverse reaction

- An undesirable response or effect in a patient temporally associated with the administration of blood or blood component
- It may be the result of an incident or of interaction between a recipient and blood

# – Réaction transfusionnelle

- Un effet indésirable chez un patient associé de façon temporelle à l'administration d'un produit sanguin
- Cela peut être le résultat d'un incident ou d'une interaction entre le produit sanguin et le receveur





**Working Party on Haemovigilance**

## Haemolytic transfusion reaction

- A haemolytic transfusion reaction is one in which symptoms and clinical or laboratory signs of increased red cell destruction are produced by transfusion
- Haemolysis can occur intravascularly or extravascularly
- Haemolysis can be immediate (acute) or delayed.

## Réaction hémolytique transfusionnelle

- Lorsque les symptômes et signes cliniques ou les paramètres biologiques indiquant une destruction accélérée des globules rouges sont reliés à la transfusion
- L'hémolyse peut être intra ou extra vasculaire
- L'hémolyse peut être immédiate ou retardée



## Acute haemolytic reaction

- An AHTR has its onset within 24 hours of a transfusion
- Clinical or laboratory features of hemolysis are present
- Common signs of hemolysis are:
  - Fever
  - Chills/rigors
  - Facial flushing
  - Chest pain
  - Abdominal pain
  - Back/flank pain
  - Nausea/vomiting
  - Diarrhea
  - Hypotension
  - Pallor
  - Jaundice
  - Oligoanuria
  - Diffuse bleeding
  - Dark urine

## Réaction hémolytique immédiate

- La RHI survient dans les 24 heures suivant le début de la transfusion
- Les caractéristiques cliniques ou biologiques d'hémolyse sont présentes
- Les signes et symptômes usuels:
  - Fièvre, frissons
  - Érythème facial
  - Douleur thoracique
  - Douleur abdominale
  - Douleur dorso-lombaire
  - Nausée/vomissement
  - Diarrhée
  - Hypotension
  - Teint blafard
  - Ictère
  - Oligo-anurie
  - Hémorragie diffuse
  - Urines foncées

## Acute haemolytic reaction

- Common laboratory features of hemolysis are:
  - Hemoglobinemia
  - Hemoglobinuria
  - Decreased serum haptoglobin
  - Unconjugated hyperbilirubinemia
  - Increased LDH and AST levels
  - Decreased hemoglobin levels
- Not all clinical or laboratory features are present in cases of AHTR.

## Réaction hémolytique immédiate

- Les paramètres biologiques usuels:
  - Hémoglobinémie
  - Hémoglobinurie
  - Baisse de l'haptoglobine
  - Hyperbilirubinémie non conjuguée
  - Augmentation des LDH et de l'AST
  - Diminution de l'hémoglobine
- Les signes /symptômes et paramètres biologiques ne sont pas tous présents lors d'une RHI

## Acute haemolytic reaction

- Blood group serology usually shows abnormal results but absence of immunological findings does not exclude AHTR
- AHTR may also be due to erythrocyte auto-antibodies in the recipient or to non immunological factors like:
  - mechanical factors inducing hemolysis (malfunction of a pump, of a blood warmer, use of hypotonic solutions, etc.)

## Réaction hémolytique immédiate

- En général, la sérologie érythrocytaire mettra en évidence une incompatibilité dans l'un des systèmes antigéniques mais l'absence d'incompatibilité n'exclut pas une RHI
- Une RHI peut être reliée à des facteurs mécaniques:
  - Dysfonctionnement d'une pompe, d'un réchauffe-sang
  - Utilisation d'un soluté hypotonique
  - Etc.

## Delayed haemolytic reaction

- A DHTR usually manifests between 24 hours and 28 days after a transfusion
- Clinical or laboratory features of hemolysis are present
- Signs and symptoms are similar to AHTR but are usually less severe
- DHTR may sometimes manifests as an inadequate rise of post-transfusion hemoglobin level or unexplained fall in hemoglobin after a transfusion
- Blood group serology usually shows abnormal results.

## Réaction hémolytique retardée

- Une RHR survient de 24 heures à 28 jours après une transfusion
- Des signes cliniques ou des paramètres biologiques d'hémolyse sont présents
- Les signes /symptômes sont similaires à ceux d'une RHI mais sont en général moins sévères
- Une RHR peut se présenter comme un manque de réponse à la transfusion ou comme une chute inexplicquée de l'Hb
- La sérologie érythrocytaire mettra en évidence une incompatibilité dans l'un des systèmes antigéniques

## Delayed serologic reaction

- There is a DSTR when, after a transfusion, there is demonstration of clinically significant antibodies against red blood cells which were previously absent (as far as is known)
- and
- when there are no clinical or laboratory features of hemolysis.
  - This term is synonymous with alloimmunization

## Réaction sérologique retardée

- Après une transfusion, identification d'anticorps d'importance clinique contre l'un des systèmes antigéniques des globules rouges; anticorps qui, selon toute vraisemblance, n'étaient pas présents avant la transfusion
- et
- aucune évidence d'hémolyse
  - Aussi nommée alloimmunisation

## Febrile non hemolytic transfusion reaction

- Presence of one or more of:
  - fever ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$  oral or equivalent and a change of  $\geq 1^{\circ}\text{C}$  from pretransfusion value),
  - chills/rigors

This may be accompanied by headache and nausea

- occurring during or within 4 hours following transfusion without any other cause
- FNHTR could be present in absence of fever (if chills or rigors without fever)

## Réaction fébrile non hémolytique

- Présence d'un ou plus des signes suivants:
  - Fièvre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$  orale ou  $T^{\circ}$  équivalente et une augmentation de  $\geq 1^{\circ}\text{C}$  en comparaison de la  $T^{\circ}$  pré-transfusionnelle
  - frissons

Peut également se présenter avec de la céphalée et des nausées

- Survenant dans les 4 heures post-transfusion
- Une RFNH peut donc se présenter sans fièvre (frissons seulement)

## Allergic reaction

- **An allergic reaction may present only with mucocutaneous signs and symptoms:**
  - Morbilliform rash with pruritus
  - Urticaria (hives)
  - Localized angioedema
  - Edema of lips, tongue and uvula
  - Periorbital pruritus, erythema and edema
  - Conjunctival edema
- **occurring during or within 4 hours of transfusion**
- **In this form it usually presents no immediate risk to life of patient and responds quickly to symptomatic treatment.**
- **This type of allergic reaction is called 'minor allergic reaction' in many hemovigilance systems.**

## Réaction allergique

- **Présentation avec signes muco-cutanés uniquement:**
  - Éruption maculo-papulaire
  - Urticaire
  - Angio-oedème localisé
  - Oedème des lèvres, de la langue ou de la luette
  - Prurit, érythème, oedème péri-orbitaire
  - Oedème conjonctival
- **Survenant dans les 4 heures suivant la transfusion**
- **Sous cette forme la vie du patient n'est pas en danger et il y a bonne réponse au traitement symptomatique**
- **Ce type de réaction est nommé 'réaction allergique mineure' dans plusieurs systèmes d'hémovigilance**

## Allergic reaction

- An allergic reaction can also involve respiratory and/or cardiovascular systems and present like an anaphylactic reaction
- There is anaphylaxis when, in addition to mucocutaneous systems there is airway compromise or severe hypotension requiring vasopressor treatment (or associated symptoms like hypotonia, syncope).
- The respiratory signs and symptoms may be laryngeal (tightness in the throat, dysphagia, dysphonia, hoarseness, stridor) or pulmonary (dyspnea, cough, wheezing, hypoxemia). Such a reaction usually occurs occurring during or very shortly after transfusion.
  - For the purpose of classification this type of allergic reaction would be graded as 2 (severe), 3 (life-threatening) or 4 (death) depending on the course and outcome of the reaction

## Réaction allergique

- Il peut en plus y avoir atteinte des systèmes respiratoire et cardio-vasculaire (réaction anaphylactique)
- Anaphylaxie: en plus des signes muco-cutanés il y a atteinte respiratoire ou hypotension sévère requérant un traitement majeur
- Signes/symptômes respiratoires laryngés: gorge serrée, dysphagie, dysphonie, voix rauque, stridor  
ou  
pulmonaires: dyspnée, toux, sibilances, hypoxémie
- Habituellement l'anaphylaxie survient rapidement en cours de transfusion
  - Pour fins de surveillance, une telle réaction serait considérée, 'sévère', une 'manace vitale' ou un 'décès' en fonction du tableau clinique ou de l'issue.



## Transfusion-associated graft vs host disease

- TA-GVHD is a clinical syndrome characterised by fever, rash, liver dysfunction, diarrhea, pancytopenia  
**and**  
findings of characteristic histological appearances on biopsy
- occurring 1-6 weeks following transfusion with no other apparent cause
- The diagnosis of TA-GVHD is further supported by the presence of chimerism.

## Réaction du greffon contre l'hôte

- Syndrome clinique caractérisé par : fièvre, éruption cutanée, altérations de la fonction hépatique, diarrhée et pancytopénie  
**et**  
Images histologiques pathognomoniques à l'examen microscopique
- survenant de une à 6 semaines post-transfusion sans autre cause évidente
- Le diagnostic de GVHD est renforcé par la démonstration de chimérisme

## Post-transfusion purpura

- PTP is characterized by thrombocytopenia arising 5-12 days following transfusion of cellular blood components
- with findings of antibodies in the patient directed against the Human Platelet Antigen (HPA) system.

## Purpura post- transfusionnel

- Le PPT est caractérisé par une thrombocytopénie survenant de 5 à 12 jours après la transfusion d'un produit sanguin cellulaire
- et il y a présence chez le receveur d'anticorps anti-plaquettaires

## TRALI

- In patients with no evidence of acute lung injury (ALI) prior to transfusion, TRALI is diagnosed if a new ALI is present:
  - Acute onset
  - Hypoxemia
    - $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300$  mm Hg or
    - Oxygen saturation is  $< 90\%$  on room air or
    - Other clinical evidence
  - Bilateral infiltrates on frontal chest radiograph
  - No evidence of left atrial hypertension (i.e. circulatory overload)
  - No temporal relationship to an alternative risk factor for ALI
- during or within 6 hours of completion of transfusion.

## TRALI

- Chez un patient exempt de lésion pulmonaire aiguë, un TRALI est présent si une nouvelle détresse respiratoire est diagnostiquée:
  - Avec début soudain
  - Hypoxie
    - $\text{Ratio PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300$  mm Hg ou
    - Saturation  $\text{O}_2 < 90\%$  air ambiant ou
    - Autre signe clinique d'hypoxie
  - Infiltrations pulmonaires bilatérales au RX pulmonaire
  - Pas d'évidence de surcharge
  - Aucun autre facteur de risque pour une lésion pulmonaire aiguë
- En cours de transfusion ou dans les 6 heures suivant la fin de la transfusion.

# TRALI

Alternate risk factors for ALI are:

## Direct Lung Injury

- Aspiration
- Pneumonia
- Toxic inhalation
- Lung contusion
- Near drowning

## □ Indirect Lung Injury

- Severe sepsis
- Shock
- Multiple trauma
- Burn injury

# TRALI

Facteurs de risque pour une lésion pulmonaire aiguë

## Lésion directe

- Aspiration
- Pneumonie
- Intoxication par inhalation
- Contusion pulmonaire
- Noyade

## Lésion indirecte

- Septicémie sévère
- Choc
- Polytraumatisme
- Grand brûlé

## Transfusion-Associated Circulatory Overload

TACO is characterized by any 4 of the following:

- Acute respiratory distress
  - Tachycardia
  - Increased blood pressure
  - Acute or worsening pulmonary edema on frontal chest radiograph
  - Evidence of positive fluid balance
- occurring within 6 hours of completion of transfusion.
  - An elevated BNP or pro-BNP is supportive of TACO.

## SURCHARGE

La surcharge est caractérisée par la présence d'une combinaison de quatre des éléments suivants:

- Détresse respiratoire aiguë
  - Tachycardie
  - ↑ TA
  - Oedème pulmonaire nouveau ou aggravé au RX pulmonaire
  - Bilan ingestat/excrétat liquidien positif
- Survenant dans les 6 heures post-transfusion
  - Une valeur de BNP ou pro-BNP élevée supporte le diagnostic

## **Transfusion-Associated Dyspnea**

TAD is characterized by:

- respiratory distress within 24 hours of transfusion that do not meet the criteria of TRALI, TACO, or allergic reaction.
- Respiratory distress should not be explained by the patient's underlying condition or any other known cause.

## **Dyspnée aiguë post-transfusionnelle**

La DAPT est caractérisée par:

- Une détresse respiratoire survenant dans les 24 heures post-transfusion et qui ne peut être classée en tant que TRALI, surcharge ou réaction allergique
- La détresse respiratoire ne peut être expliquée par la condition clinique sous-jacente du patient ni par une autre cause que la transfusion

## Hypotensive Transfusion Reaction

HTR is defined as:

- a drop in systolic and/or diastolic blood pressure of  $> 30$  mm Hg
- occurring during or within one hour of completing transfusion.
- Most reactions do occur very rapidly after the start of the transfusion (within minutes). This reaction responds rapidly to cessation of transfusion and supportive treatment.
- All other categories of adverse reactions presenting with hypotension must have been excluded together with underlying conditions that could explain hypotension.

## Réaction hypotensive

La réaction hypotensive est définie:

- Une baisse de la TA systolique ou diastolique de plus de 30 mm Hg
- Survenant en cours ou dans l'heure suivant une transfusion
- Survient en général rapidement après le début de la transfusion et répond rapidement à la cessation de la transfusion et un simple traitement de support
- Toutes les autres causes d'hypotension doivent être exclues
  - Autres types de réactions
  - Effets secondaires médicamenteux
  - Conditions cliniques sous-jacentes du patient

## Haemosiderosis

Transfusion-associated haemosiderosis is being defined as:

- a blood ferritin level of  $\geq 1000$  micrograms/l, with or without organ dysfunction
- in the setting of repeated RBC transfusions

## Hémosidérose

L'hémosidérose post-transfusionnelle est définie:

- Un taux de ferritine sanguine  $\geq 1000$  microgrammes/l, avec ou sans dysfonctionnement organique
- Chez un patient multi-transfusé avec des culots globulaires



## Hyperkalemia

Transfusion-associated hyperkalemia is defined as:

- any abnormally high potassium level ( $> 5$  mml/l, or  $\geq 1.5$  mml/l net increase)
- within an hour of transfusion

## Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie post-transfusionnelle est définie:

- Un taux anormalement élevé de potassium ( $> 5$  mml/l, ou augmentation de  $\geq 1.5$  mml/l)
- Dans l'heure suivant la transfusion

## SEVERITY

### Grade 1 (Non-Severe):

- the recipient may have required medical intervention (e.g. symptomatic treatment) but lack of such would not result in permanent damage or impairment of a body function.

## GRAVITÉ

### Grade 1 (Non sévère):

- Le receveur peut avoir nécessité un traitement symptomatique mais l'absence de traitement n'aurait pas eu de conséquence physiologique ou pathologique

## SEVERITY

### Grade 2 (Severe):

- the recipient required in-patient hospitalization or prolongation of hospitalization directly attributable to the event

and/or

- the adverse event resulted in persistent or significant disability or incapacity

or

- the adverse event necessitated medical or surgical intervention to preclude permanent damage or impairment of a body function.

## GRAVITÉ

### Grade 2 (Sévère):

- la réaction a entraîné une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation

Ou

- La réaction a entraîné une dysfonction importante ou une incapacité chronique

Ou

- Le receveur a nécessité une intervention médicale ou chirurgicale pour prévenir les complications.

## SEVERITY

### Grade 3 (Life-threatening):

- ~ the recipient required major intervention following the transfusion (vasopressors, intubation, transfer to intensive care) to prevent death

### Grade 4 (Death)

- ~ the recipient died following an adverse transfusion reaction

## GRAVITÉ

### Grade 3 (Menace vitale):

- ~ la réaction a nécessité des interventions pour sauver la vie du receveur ou un transfert aux soins intensifs

### Grade 4 (Décès)

- ~ le receveur est décédé des suites d'une réaction transfusionnelle

# IMPUTABILITY

## Definite (certain):

- when there is conclusive evidence beyond reasonable doubt that the adverse event can be attributed to the transfusion

## Probable (likely):

- when the evidence is clearly in favor of attributing the adverse event to the transfusion

## Possible:

- when the evidence is indeterminate for attributing the adverse event to the transfusion or an alternate cause

# IMPUTABILITÉ

## Certaine:

- L'événement indésirable apparaît dans un délai compatible avec la transfusion et l'enquête démontre qu'il est dû à la transfusion

## Probable:

- L'événement indésirable apparaît dans un délai compatible avec la transfusion et ne semble pas pouvoir être expliqué par une autre cause

## Possible:

- L'événement indésirable apparaît dans un délai compatible avec la transfusion, mais il pourrait être dû soit à la transfusion soit à une autre cause

## IMPUTABILITY

Unlikely (doubtful):

- when the evidence is clearly in favor of attributing the adverse event to causes other than the transfusion

Excluded:

- when there is conclusive evidence beyond reasonable doubt that the adverse event can be attributed to causes other than the transfusion

## IMPUTABILITÉ

Douteuse:

- L'événement indésirable apparaît dans un délai compatible avec la transfusion, mais une autre cause semble être l'explication la plus probable

Exclue:

- L'événement indésirable apparaît dans un délai incompatible avec la transfusion ou l'investigation démontre que le produit sanguin n'est pas en cause

# **Transfusion-transmitted infections**

**Transfusion –transmitted bacterial infection  
infection**

End 2008

**Transfusion –transmitted viral infection**

End 2008

**Transfusion –transmitted parasitic infection**

End 2008



**Working Party on Haemovigilance**