



RAPPORTI ISTISAN 17|28

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Attività di emovigilanza in Italia. Rapporto 2015/ *Haemovigilance in Italy. Report 2015*

G. Marano, G. Facco, V. Piccinini, L. Catalano,
S. Pupella, G. Grazzini, G.M. Liubruno



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Attività di emovigilanza in Italia. Rapporto 2015/
*Haemovigilance in Italy. Report 2015***

Giuseppe Marano, Giuseppina Facco, Vanessa Piccinini, Liviana Catalano,
Simonetta Pupella, Giuliano Grazzini, Giancarlo Maria Liumbruno

*Centro Nazionale Sangue/
Italian National Blood Centre*

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
17/28

Istituto Superiore di Sanità

Attività di emovigilanza in Italia. Rapporto 2015.

Giuseppe Marano, Giuseppina Facco, Vanessa Piccinini, Liviana Catalano, Simonetta Pupella, Giuliano Grazzini, Giancarlo Maria Liembruno

2017, iii, 47 Rapporti ISTISAN 17/28 (in italiano e in inglese)

Dal 1° gennaio al 31 dicembre 2015 sono stati segnalati 1.917 effetti indesiderati nei riceventi emocomponenti allogenici, di cui 12 con imputabilità probabile o certa e gravità tale da richiedere procedure rianimatorie o da indurre esito letale. Analogamente al 2014, le reazioni più frequentemente segnalate sono state quelle febbrili non emolitiche (38,8%) e le manifestazioni allergiche solo con sintomi cutaneo-mucosi (28,1%); il 13% delle reazioni ha coinvolto l'apparato respiratorio. Le reazioni indesiderate alla donazione allogenica segnalate sono state 7.435, pari a 1 ogni 411 donazioni, delle quali 1.054 severe, pari 1 ogni 2.904 donazioni. Le donazioni in aferesi si associano a reazioni avverse con maggiore frequenza rispetto alle donazioni di sangue intero; prevale la reazione vaso-vagale di tipo immediato (72,8%) ma solo nel 4,3% dei casi essa è severa.

Parole chiave: Donazione; Trasfusione; Reazioni avverse; Emovigilanza

Istituto Superiore di Sanità

Haemovigilance in Italy. Report 2015.

Giuseppe Marano, Giuseppina Facco, Vanessa Piccinini, Liviana Catalano, Simonetta Pupella, Giuliano Grazzini, Giancarlo Maria Liembruno

2017, iii, 47 Rapporti ISTISAN 17/28 (in Italian and English)

From January 1st to December 31st 2015, 1,917 adverse events were notified in recipients of allogeneic blood components, 12 of which with probable or certain imputability and a level of severity either requiring resuscitation procedures or inducing fatal consequences. As in the previous year, the most frequently notified reactions were febrile non haemolytic transfusion reactions (38.8%) and allergic manifestations with only mucosal and cutaneous symptoms (28.1%). Thirteen per cent of the notifications involved the respiratory system. In 2015, 7,435 adverse reactions to homologous donation were notified (1 every 411 donations), 1,054 of which were severe (1 every 2,904 donations). The highest frequency of reactions was related to apheresis donations compared to whole blood donations. The most frequent type of notified reaction was the immediate vasovagal reaction (72.8%), of which only 4.3% were severe.

Key words: Donation; Transfusion; Adverse reaction; Haemovigilance

Si ringraziano i responsabili delle Strutture regionali di coordinamento per le attività trasfusionali e delle attività di selezione e sorveglianza dei donatori per la preziosa collaborazione. /

Our thanks go to both the Directors of the Regional Blood Coordination Centres and the Haemovigilance Managers for their valuable cooperation.

Per informazioni su questo documento scrivere a: g81.marano@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Marano G, Facco G, Piccinini V, Catalano L, Pupella S, Grazzini G, Liembruno GM. *Attività di emovigilanza in Italia. Rapporto 2015*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/28).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



INDICE/TABLE OF CONTENTS

Presentazione / Presentation	v
---	----------

Versione in italiano

Introduzione	3
Materiali e metodi	3
Risultati	4
Effetti indesiderati nei riceventi	4
Reazioni indesiderate alla donazione	5
Incidenti trasfusionali gravi	5
Commenti e raccomandazioni	5
Riferimenti bibliografici	6
Figure	9
Tabelle	17

Version in English

Introduction	27
Materials and methods	27
Results	28
Adverse reactions in recipients	28
Adverse reactions in donors	29
Serious adverse events	29
Comments and recommendations	29
References	30
Figures	33
Tables	41

PRESENTAZIONE / PRESENTATION

Il presente rapporto annuale breve e quello analogo sulla sorveglianza epidemiologica dei donatori (*Rapporti ISTISAN 17/27*) hanno la finalità di rendere disponibili – il più tempestivamente ed esaustivamente possibile – le informazioni nazionali essenziali di emovigilanza relative all'anno solare precedente.

Le elaborazioni nazionali e regionali si basano sulle informazioni raccolte attraverso il Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA), validate dai Responsabili delle Strutture regionali di coordinamento per le attività trasfusionali.

Il grado di tempestività e di esaustività di tali rapporti è direttamente proporzionale, rispettivamente, al rispetto delle scadenze previste e al livello di correttezza e completezza nell'alimentazione del sistema di rilevazione da parte delle predette Strutture regionali. L'obiettivo è quello di raggiungere la copertura del 100% dei Servizi Trasfusionali italiani.

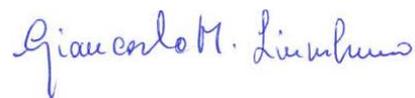
Questo rapporto è configurato in modo da rappresentare le informazioni in formato prevalentemente grafico. Una breve introduzione illustra la sintesi dei risultati e riporta i commenti e le raccomandazioni conseguenti.

The aim of this report and the one on surveillance of transfusion transmissible infections in blood donors (*Rapporti ISTISAN 17/27*) is to provide the essential information on haemovigilance in Italy related to the previous calendar year.

The information is collected through the national blood information system (*Sistema Informativo dei Servizi TRAsfusionali, SISTRA*) following the validation of the data provided by the Regional Blood Coordination Centres.

The level of promptness and thoroughness of these reports is strictly related to the respect of all deadlines as well as the accuracy and completeness of the data provided by the Regional Blood Coordination Centres. The aim is to achieve 100% national coverage.

This report presents the information mostly in a graphical format. A brief introduction shows a synthesis of the results along with comments and consequent recommendations.



Dr. Giancarlo Maria Liumbruno
*Direttore del Centro Nazionale Sangue/
Director, Italian National Blood Centre
Istituto Superiore di Sanità*

**Versione
in italiano**

Introduzione

I sistemi di emovigilanza sono regolamentati da specifiche disposizioni normative nazionali (1) e comunitarie trasposte dagli stati membri in norme nazionali (2-5).

SISTRA è il sistema informativo che gestisce tutte le informazioni relative alle attività trasfusionali svolte sul territorio nazionale (6).

La parte dedicata all'emovigilanza è organizzata in 4 sezioni che comprendono le segnalazioni/notifiche relative a:

- effetti indesiderati gravi nei riceventi;
- reazioni indesiderate gravi nei donatori;
- incidenti trasfusionali gravi;
- sorveglianza epidemiologica dei donatori.

Di seguito, per l'anno 2015 (chiusura della rilevazione annuale: 22 luglio 2016), vengono riportati i dati essenziali relativi agli effetti indesiderati gravi nei riceventi, agli incidenti gravi nel processo trasfusionale e alle reazioni indesiderate gravi nei donatori.

Le informazioni raccolte, per quanto concerne i riceventi, sono relative a 3.156.199 emocomponenti trasfusi e, per quanto riguarda i donatori, a 3.061.479 donazioni di sangue e di emocomponenti.

Materiali e metodi

Ai fini dell'analisi dei dati di emovigilanza relativi ai donatori si distinguono le seguenti categorie (7):

- *donatore nuovo*:
persona che non ha mai donato sangue o plasma. Include:
 - il donatore alla prima donazione differita (aspirante donatore dichiarato idoneo in conformità alla normativa vigente, che effettua la prima donazione non contestuale al primo accesso);
 - il donatore alla prima donazione non differita (aspirante donatore che, previo giudizio di idoneità espresso in conformità alla normativa vigente, effettua direttamente la donazione senza seguire l'iter preliminare diagnostico e di attesa previsto per l'aspirante donatore);
- *donatore periodico*:
donatore che dona e che ha già donato almeno una volta nei 24 mesi precedenti nello stesso servizio trasfusionale.

I livelli di gravità e di imputabilità degli effetti indesiderati gravi nei riceventi adottati sono quelli previsti dal DL.vo 9 novembre 2007, n. 207 (4), riportati nello schema che segue:

Livello	Descrizione
Gravità	
0	Nessun sintomo
1	Sintomatologia lieve (nessun intervento terapeutico)
2	Sintomatologia con necessità di intervento terapeutico
3	Sintomatologia grave che richiede procedure rianimatorie
4	Morte
Imputabilità	
N.A. non valutabile	Quando non esistono dati sufficienti per valutare l'imputabilità
0 esclusa/improbabile	Quando esistono prove inoppugnabili oltre ogni ragionevole dubbio per attribuire l'effetto indesiderato ad altre cause
1 possibile	Quando le prove non consentono di attribuire con certezza l'effetto indesiderato né al sangue o agli emocomponenti né ad altre cause
2 probabile	Quando le prove disponibili inducono chiaramente ad attribuire l'effetto indesiderato al sangue o agli emocomponenti
3 certa	Quando esistono prove inoppugnabili che consentono di attribuire oltre ogni ragionevole dubbio l'effetto indesiderato al sangue o agli emocomponenti

Sono adottati i seguenti acronimi:

- TRALI (*Transfusion-Related Acute Lung Injury*): edema polmonare acuto non cardiogeno;
- TACO (*Transfusion Associated Circulatory Overload*): sovraccarico cardiocircolatorio;
- TAD (*Transfusion Associated Dyspnea*): dispnea associata alla trasfusione;
- PTP (*Post Transfusion Purpura*): porpora post trasfusionale;
- FNHTR (*Febrile Non Haemolytic Transfusion Reaction*): reazione febbrile non emolitica;
- Rx: Radiografia;
- TC: Tomografia Computerizzata;
- ECG: Elettrocardiogramma.

Risultati

La partecipazione dei Servizi Trasfusionali italiani al sistema di emovigilanza, misurata come numero di segnalazioni/anno, appare complessivamente in progressivo e costante aumento, nonostante un analogo numero di notifiche nell'anno 2014 e nell'anno 2015 (Figura 1) ed una variabilità regionale molto elevata (Figure 2-4).

Effetti indesiderati nei riceventi

Dal 1° gennaio al 31 dicembre 2015 sono stati segnalati 1.917 effetti indesiderati nei pazienti che hanno ricevuto emocomponenti allogenici (Tabelle 1-5), di cui 12 (Tabella 6) con imputabilità probabile o certa e gravità tale da richiedere procedure rianimatorie o da indurre esito letale, rispettivamente pari a 1 ogni 1.646 e 1 ogni 263.016 unità trasfuse.

Tra le 12 reazioni più gravi, 7 hanno coinvolto l'apparato respiratorio (1 TRALI, 3 TAD, 2 manifestazioni allergiche con coinvolgimento dell'apparato respiratorio, 1 Altro: arresto respiratorio con perdita di coscienza e crisi convulsiva), mentre i restanti casi sono stati 1 ipotensione, 2 reazioni emolitiche acute da ABO, 1 reazione febbrile non emolitica, 1 shock anafilattico.

Gli errori che hanno condotto a reazione emolitica da incompatibilità ABO sono stati (Tabella 7):

- utilizzo di unità non destinata al paziente per non corretta identificazione al letto del ricevente prima della trasfusione (3 casi);
- errore nei test pre-trasfusionali (1 caso).

La gravità delle reazioni emolitiche da incompatibilità ABO è stata di grado lieve in 1 caso e ha richiesto un intervento terapeutico negli altri 3 casi.

Sono stati segnalati, come “Trasfusione non corretta senza esiti clinici”, 6 casi di utilizzo di unità non destinate al paziente; in 1 caso l'unità trasfusa era ABO incompatibile mentre nei restanti 5 casi i riceventi sono stati trasfusi con unità ABO compatibili destinate ad altro paziente.

Sono stati, inoltre, segnalati, solo come incidenti gravi, ulteriori 5 casi di utilizzo di unità ABO incompatibili non destinate al paziente, caratterizzate da totale assenza di sintomatologia e nessuna conseguenza per il ricevente. Nel restante caso, la trasfusione di concentrati eritrocitari ABO incompatibili associata a conseguenze cliniche per il ricevente, è stata notificata sia come “reazione emolitica acuta da ABO” sia come “incidente grave” legato ad errore umano.

Il numero di effetti indesiderati per tipo di emocomponente, ogni 1.000 unità trasfuse, si conferma più elevato per le piastrine e il plasma, mentre sono rare le reazioni avverse alla trasfusione di plasma virus-inattivato di produzione farmaceutica (Tabella 8). Inoltre, sono stati segnalati 5 effetti indesiderati da infusione di cellule staminali emopoietiche pari a 3,08 effetti indesiderati ogni 1.000 unità trasfuse.

Come negli anni precedenti (8-9), anche nel 2015 le reazioni più frequentemente segnalate, di ogni grado di imputabilità e livello di gravità, sono state le reazioni febbrili non emolitiche (38,8%) e le manifestazioni allergiche solo con sintomi cutaneo-mucosi (28,1%) (Tabella 9).

Il 12,9% delle reazioni ha interessato il sistema respiratorio: di queste, il 36,7% sono state manifestazioni allergiche con coinvolgimento dell'apparato respiratorio e/o cardiovascolare, il 45,9% TAD, il 17,0% TACO e lo 0,4% TRALI; la frequenza delle predette reazioni per emocomponente trasfuso è stata: 1 manifestazione allergica con coinvolgimento dell'apparato respiratorio ogni 34.683, 1 TAD ogni 27.685, 1 TACO ogni 75.147 e 1 TRALI circa ogni 3 milioni. La qualità delle segnalazioni è risultata, tuttavia, piuttosto scarsa, come risulta da quanto segue:

- Delle 114 TAD notificate il 12,3% è ad imputabilità certa, il 28,1% ad imputabilità probabile, il 38,6% ad imputabilità possibile, il 14% ad imputabilità esclusa/improbabile ed il 7% ad imputabilità non valutabile.
- Tra i 42 casi di TACO, di cui 2 ad imputabilità certa, 20 probabile, 14 possibile e 3 esclusa/improbabile, 3 non valutabile:
 - la dispnea è presente in 27 notifiche ed in 21 di esse è riportata quale sintomo principale;
 - l'ipertensione è il secondo sintomo maggiormente riportato (13 notifiche), in 7 casi come sintomo principale;
 - i brividi sono il secondo sintomo principale maggiormente riportato (9 notifiche);
 - la tachicardia è presente in 11 notifiche;
 - l'edema è riportato in sole 2 notifiche, in nessun caso come sintomo principale; in 1 caso è riportato il riscontro di “edema polmonare acuto”.
- L'unico caso di TRALI, ad imputabilità certa, è correlato ad infusione di piastrine da piastrinoaferesi leucodeplete pre-storage ed è caratterizzato da una sintomatologia grave (brividi, cianosi, dispnea, tachicardia, tosse) che ha richiesto procedure rianimatorie. Nella

notifica del caso è riportato il livello di saturazione dell'ossigeno (SO₂: 26%). Non è riportata l'esecuzione di indagini strumentali (ad es. Rx torace, TC torace) per valutare la condizione del parenchima polmonare e la presenza di infiltrati polmonari bilaterali suggestivi di edema, che rientra tra i criteri per la diagnosi di TRALI, né è indicata l'assenza dei segni/sintomi di sovraccarico circolatorio o l'esecuzione di indagini strumentali cardiologiche (es. ECG, ecocardiogramma, rilevazione della pressione venosa centrale), necessari per la diagnosi differenziale rispetto alla TACO.

L'evento con maggiore frequenza è stato la reazione febbrile non emolitica a seguito di una trasfusione di globuli rossi ad un paziente maschio di età superiore a 76 anni ricoverato in reparto di degenza.

L'evento grave con maggiore frequenza è stato la reazione che coinvolge l'apparato respiratorio in occasione di una trasfusione di globuli rossi ad un paziente maschio di età superiore a 76 anni ricoverato in reparto di degenza.

Casi di morte

Nessun caso di morte è stato segnalato.

Reazioni indesiderate alla donazione

Le reazioni indesiderate alla donazione omologa sono state 7.435 (1 ogni 411 donazioni) (Tabelle 10-14) e di esse 1.054 sono state severe (1 ogni 2.904 donazioni). Si conferma la più elevata frequenza di reazioni in occasione delle donazioni in aferesi rispetto alle donazioni di sangue intero (8-9). Il tipo di reazione più frequentemente segnalato è la reazione vaso-vagale di tipo immediato (72,8%) ma solo il 4,3% è indicato come severo.

L'evento con maggiore frequenza è stato la reazione vaso-vagale immediata in nuovo donatore femmina di età compresa fra 18 e 25 anni, durante una donazione in aferesi.

Incidenti trasfusionali gravi

Nel 2015, le segnalazioni di incidenti gravi pervenute sono limitate e pari, in totale, a 55; nella maggior parte dei casi gli incidenti sono associati ad errore umano (Figura 5). Tra gli errori, si evidenziano 6 casi di utilizzo di unità non destinate al paziente ABO incompatibili, caratterizzate da totale assenza di sintomatologia e nessuna conseguenza per il ricevente. Di questi, un caso di trasfusione di concentrati eritrocitari ABO incompatibili è stato notificato anche come "reazione emolitica acuta da ABO".

Commenti e raccomandazioni

L'analisi dei dati di emovigilanza del 2015 conferma che gli effetti indesiderati nei riceventi più frequentemente segnalati sono le reazioni febbrili non emolitiche e le reazioni allergiche. Gli effetti indesiderati che hanno richiesto interventi terapeutici importanti, come procedure rianimatorie, d'imputabilità probabile e certa, sono stati solo 12 di cui 6 hanno coinvolto l'apparato respiratorio, confermando il forte impatto clinico di tali eventi sulla salute dei riceventi.

Le incompatibilità ABO sono state 11; 4 di esse sono state segnalate come reazioni emolitiche. Un caso in cui l'unità trasfusa era ABO incompatibile, invece, è stato segnalato come "trasfusione inappropriata senza esiti clinici", non essendoci stata nessuna conseguenza per il ricevente.

Ulteriori 6 casi di utilizzo di unità non destinate al paziente ABO incompatibili sono stati notificati come "incidenti gravi"; di questi 5 casi sono stati caratterizzati da totale assenza di sintomatologia e nessuna conseguenza per il ricevente e un caso, caratterizzato da emolisi intravascolare acuta, è stato anche notificato tra gli effetti indesiderati nei riceventi come "reazione emolitica acuta da ABO".

È dunque opportuno raccomandare che le trasfusioni di emocomponenti non destinati al paziente, ABO compatibili o incompatibili, siano segnalate sia come incidenti gravi, in cui si descrive il tipo di errore, sia come effetti indesiderati nel ricevente. Inoltre, le trasfusioni ABO compatibili e ABO incompatibili ma asintomatiche sono da identificare in SISTRA come "trasfusione non corretta senza esiti clinici".

Analogamente agli anni precedenti (8-9), la frequenza di TRALI e TACO è complessivamente inferiore a quella rilevata in altri paesi (10-12), mentre più frequenti sono le diagnosi di manifestazioni allergiche con coinvolgimento dell'apparato respiratorio e/o cardiovascolare e di TAD (di quest'ultime solo il 12,3% ad imputabilità certa). Sebbene anche i dati riportati in letteratura mostrino una frequenza variabile di tali complicanze in relazione a diversi fattori [definizioni utilizzate, criteri diagnostici, popolazioni studiate e tipo di sistema di emovigilanza (attiva o passiva)], la scarsa accuratezza delle segnalazioni di TACO o TRALI pervenute in SISTRA, a dispetto di un numero considerevole di TAD a basso grado di imputabilità sembra suggerire difficoltà e/o problematicità da parte della rete di emovigilanza nell'ottenere i dati utili per una corretta diagnosi differenziale. Ulteriori sforzi per migliorare la qualità della notifica saranno necessari per ridurre al minimo le segnalazioni incomplete e a basso grado d'imputabilità.

In merito alle reazioni indesiderate alla donazione, la valutazione combinata delle caratteristiche dei donatori che hanno manifestato reazioni indesiderate dimostra che la principale categoria a rischio è il nuovo donatore femmina di età compresa fra 18 e 25 anni.

Il maggiore indice di reazioni indesiderate alla donazione tra le donazioni in aferesi rispetto a quelle di sangue intero si conferma negli anni e suggerisce l'utilità di raccomandare:

1. una più accurata sorveglianza del processo di prelievo in aferesi, a partire dai criteri di selezione del donatore e di valutazione dei requisiti fisici e personali, come la qualità degli accessi venosi, i parametri ematologici ed il grado di *compliance* individuale con il tipo di procedura;
2. un adeguato grado di formazione e addestramento degli operatori addetti alla donazione in aferesi (e il loro mantenimento nel tempo), in modo da:
 - riconoscere, diagnosticare, classificare e trattare tempestivamente le reazioni;
 - ridurre al minimo il numero di errori individuali e prevenire quanto più possibile, mediante un costante controllo del materiale e degli strumenti, gli incidenti associati alle apparecchiature, ai kit di prelievo e all'eventuale utilizzo di soluzioni per il ripristino del volume ematico del donatore.

Un'ulteriore osservazione riguarda la bassa percentuale di segnalazioni indicate come gravi; questo suggerisce una probabile difficoltà nel differenziare i livelli di gravità. A tale scopo sarà opportuno uniformare i criteri di definizione del grado di imputabilità e gravità anche delle reazioni indesiderate alla donazione.

Riferimenti bibliografici

1. Italia. Legge 21 ottobre 2005 n. 219. Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati. *Gazzetta Ufficiale* n. 251, 27 ottobre 2005.
2. Europa. Direttiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 27 gennaio 2003, che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti e che modifica la direttiva 2001/83/CE. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L33, 8 febbraio 2003.
3. Europa. Direttiva 2005/61/CE della Commissione, del 30 settembre 2005, che applica la direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L256, 1 ottobre 2005.
4. Italia. Decreto Legislativo 9 novembre 2007, n. 207. Attuazione della direttiva 2005/61/CE, che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda la prescrizione in tema di rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi. *Gazzetta Ufficiale* n. 261 - Suppl. Ordinario n. 228, 9 novembre 2007.
5. Italia. Decreto Legislativo 20 dicembre 2007, n. 261. Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti. *Gazzetta Ufficiale* n. 19, 23 gennaio 2008.
6. Italia. Ministero della Salute. Decreto 21 dicembre 2007. Istituzione del sistema informativo dei servizi trasfusionali. *Gazzetta Ufficiale* n. 13, 16 gennaio 2008.
7. Europa. The Council of the European Union. Council Recommendation of 29 June 1998 on the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community. (98/463/EC). *Official Journal of the European Communities* L 203, 1998-21-07.
8. Facco G, Piccinini V, Catalano L, Pupella S, Grazzini G. *Attività di emovigilanza in Italia. Rapporto 2013*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (Rapporti ISTISAN 14/27) (in italiano e in inglese).
9. Piccinini V, Facco G, Catalano L, Gentili S, Marano G, Pupella S, Grazzini G, Liumbruno GM. *Attività di emovigilanza in Italia: Rapporto 2014*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (Rapporti ISTISAN 16/41) (in italiano e in inglese).
10. Liumbruno GM, Vaglio S, Facco G, Biancofiore G, Calizzani G, Pupella S, Grazzini G. Transfusion-related acute lung injury incidence in Italy two years after the adoption of a national proactive exclusion policy: under-diagnosing and underreporting. *Minerva Anestesiologica* 2014;60(9):1063-4.
11. Alam A, Lin Y, Lima A, Hansen M, Callum JL. The prevention of transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med Rev* 2013;27(2):105-12.
12. Ozier Y. The prevention of transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Clin Biol* 2014;21(4-5):153-7.

Figure

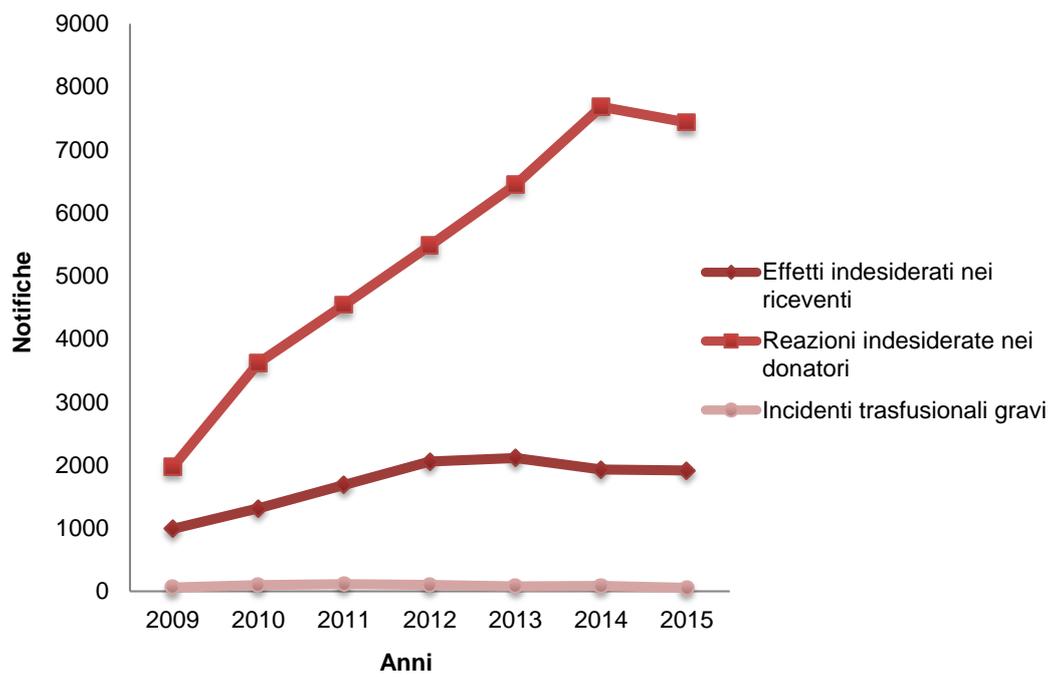
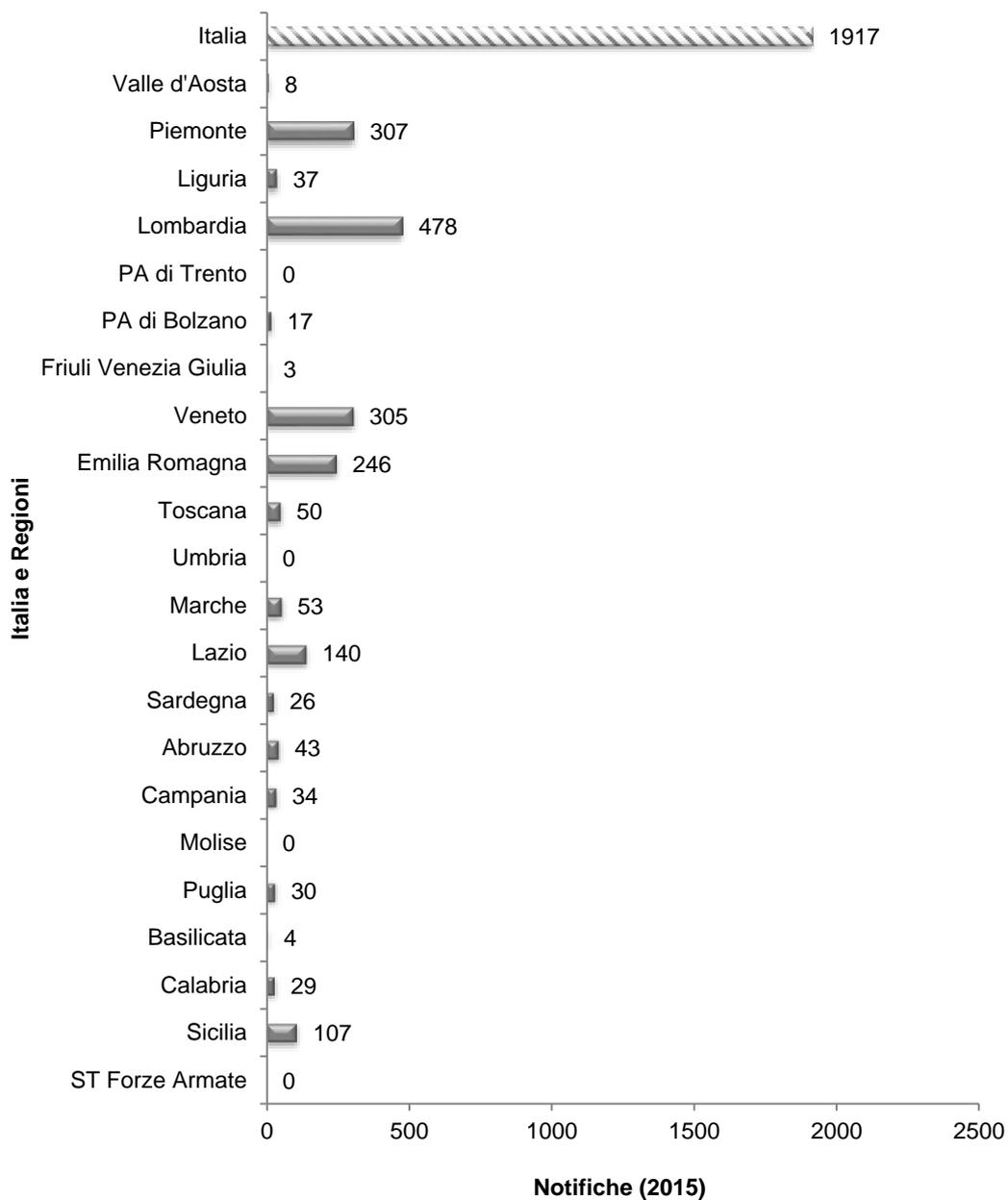
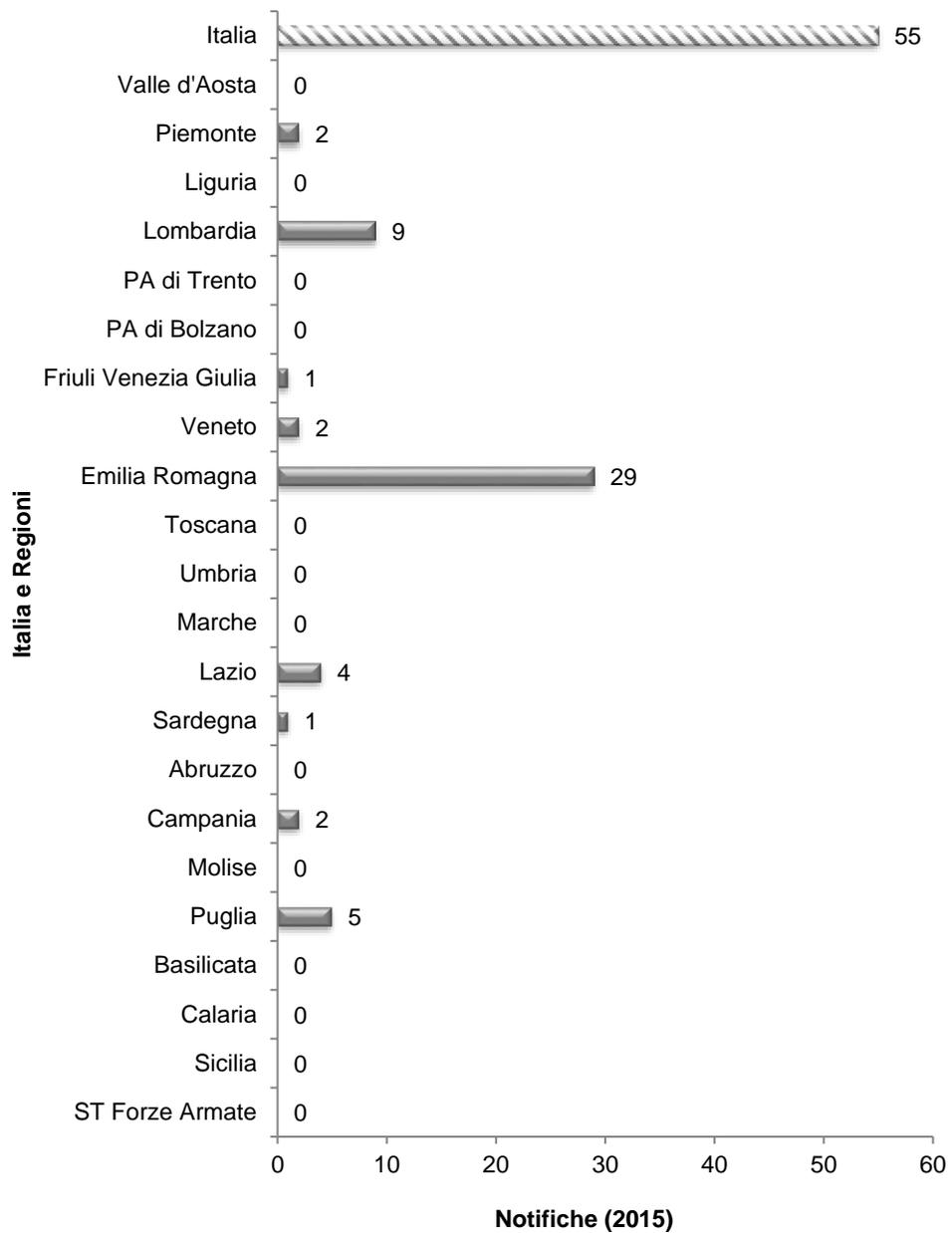


Figura 1. Numero di segnalazioni di emovigilanza per anno (2009-2015)



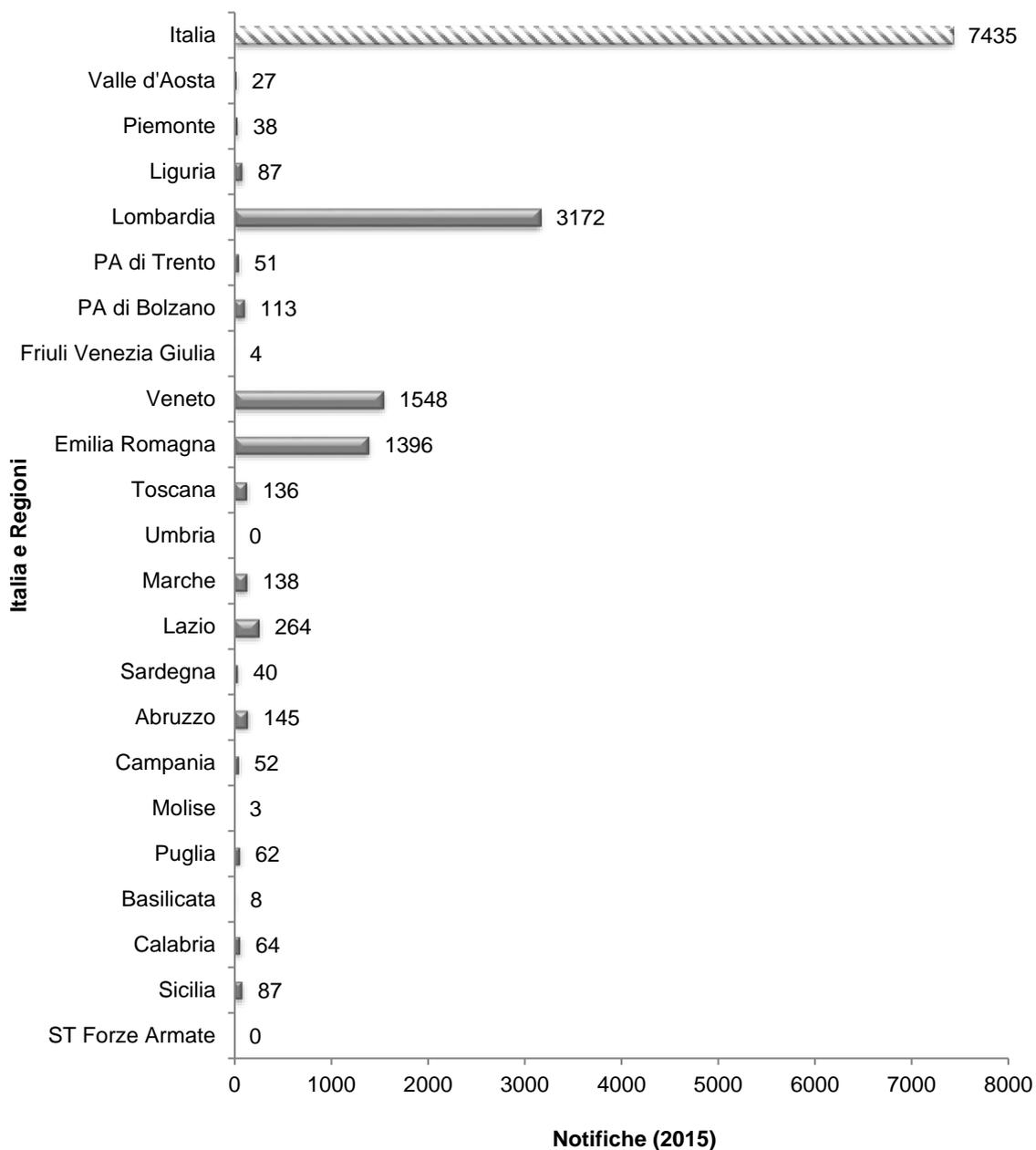
PA: Provincia autonoma; ST: Servizio Trasfusionale

Figura 2. Numero di segnalazioni di effetti indesiderati nei riceventi per regione (2015)



PA: Provincia autonoma; ST: Servizio Trasfusionale

Figura 3. Numero di segnalazioni di incidenti trasfusionali gravi per regione (2015)



PA: Provincia autonoma; ST: Servizio Trasfusionale

Figura 4. Numero di segnalazioni di reazioni indesiderate nei donatori per regione (2015)

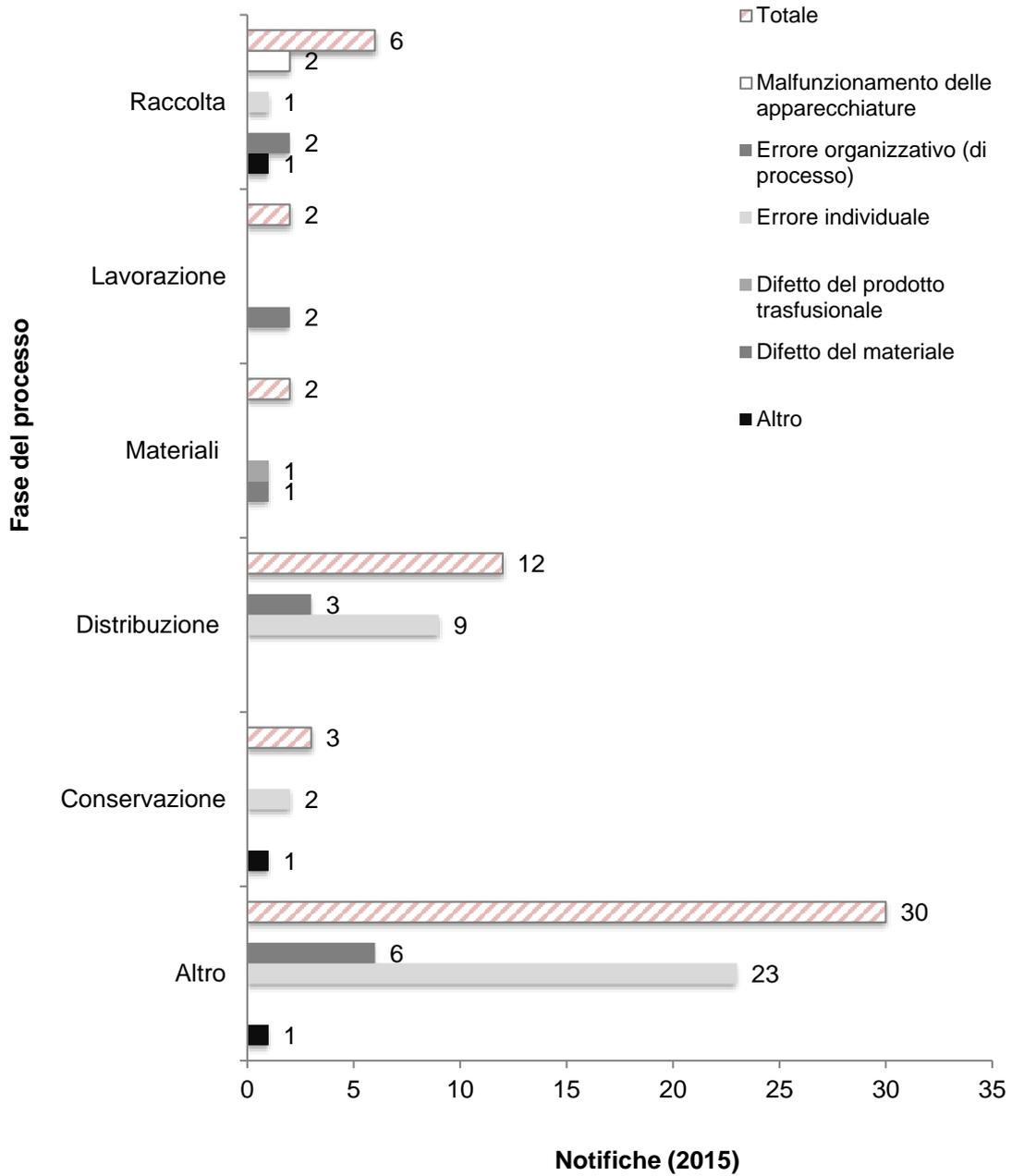


Figura 5. Incidenti trasfusionali gravi per causa dell'incidente e fase del processo (2015)

Tabelle

Tabella 1. Effetti indesiderati nei riceventi suddivisi per tipologia di emocomponente (2015)

Emocomponente trasfuso	Effetti indesiderati	%
Globuli rossi	1.263	65,9
Piastrine	420	21,9
Plasma*	199	10,4
Plasma virus-inattivato di produzione farmaceutica	15	0,8
Più di un emocomponente**	14	0,7
Cellule staminali emopoietiche	5	0,3
Crioprecipitato	1	0,1
Totale	1.917	100,0

* Escluso il plasma virus-inattivato di produzione farmaceutica

** Effetti indesiderati non ascrivibili ad uno specifico emocomponente

Tabella 2. Effetti indesiderati nei riceventi suddivisi per livello di gravità (2015)

Gravità	Effetti indesiderati	%
Nessun sintomo	21	1,1
Sintomatologia lieve (nessun intervento terapeutico)	533	27,8
Sintomatologia con necessità di intervento terapeutico	1.344	70,1
Sintomatologia grave che richiede procedure rianimatorie	19	1,0
Morte	0	0,0
Totale	1.917	100,0

Tabella 3. Effetti indesiderati nei riceventi suddivisi per grado di imputabilità (2015)

Imputabilità	Effetti indesiderati	%
Esclusa/Improbabile	232	12,1
Possibile	746	38,9
Probabile	630	32,9
Certa	174	9,1
Non valutabile	135	7,0
Totale	1.917	100,0

Tabella 4. Effetti indesiderati nei riceventi suddivisi per esito (2015)

Esito	Effetti indesiderati	%
Risoluzione entro poche ore	1.722	89,8
Risoluzione entro pochi giorni	44	2,3
Risoluzione completa entro 6 mesi	1	0,1
Persistenza della patologia entro i 6 mesi	4	0,2
Non disponibile	146	7,6
Totale	1.917	100,0

Tabella 5. Luogo dove sono avvenute le trasfusioni che hanno avuto effetti indesiderati (2015)

Luogo della trasfusione	Effetti indesiderati	%
Reparto	1.492	77,8
Day-Hospital	154	8,0
Emergenza/Terapia intensiva	104	5,4
Trasfusionale	69	3,6
Ambulatorio	57	3,0
Sala operatoria	23	1,2
Domicilio	18	0,9
Totale	1.917	100,0

* Il luogo con il maggior numero di segnalazioni è il reparto di degenza.

Tabella 6. Effetti indesiderati nei riceventi per tipologia di emocomponente trasfuso, di imputabilità 2-3 (probabile e certa) e gravità 3-4 (sintomatologia che richiede procedure rianimatorie e morte) (2015)

Effetti indesiderati con imputabilità 2-3 e gravità 3-4	Globuli rossi	Piastrine	Plasma	Totale	%
Dispnea associata alla trasfusione	2	1	0	3	25,0
Manifestazioni allergiche con coinvolgimento respiratorio e/o cardiovascolare	0	1	1	2	16,7
Reazione emolitica acuta da ABO	2	0	0	2	16,7
Shock anafilattico	1	0	0	1	8,3
Reazione febbrile non emolitica	1	0	0	1	8,3
Edema polmonare non cardiogeno (TRALI)	0	1	0	1	8,3
Altro	1	0	0	1	8,3
Ipotensione associata a trasfusione	1	0	0	1	8,3
Totale	8	3	1	12	100,0

Tabella 7. Reazioni emolitiche acute da incompatibilità ABO (2015)

Tipo di errore	Gravità			Totale
	Sintomatologia lieve	Sintomatologia con necessità di intervento terapeutico	Sintomatologia grave che richiede procedure rianimatorie	
Utilizzo unità non destinata a paziente	1	0	2	3
Prelievo paziente errato	0	1	0	1
Totale	1	1	2	4

Tabella 8. Effetti indesiderati alla trasfusione/1.000 unità trasfuse per tipologia di emocomponente di ogni grado di imputabilità e livello di gravità (2015)

Emocomponente	Unità trasfuse	Effetti indesiderati	Effetti indesiderati /1.000 unità trasfuse
Cellule staminali emopoietiche	1.623	5	3,08
Piastrine	321.623	420	1,31
Plasma*	216.666	199	0,92
Globuli rossi	2.489.256	1.263	0,51
Plasma virus-inattivato di produzione farmaceutica	115.656	15	0,13
Più di un emocomponente**	9.310	14	1,50
Crioprecipitato	2.065	1	0,48
Totale	3.156.199	1.917	0,61

* Escluso il plasma virus-inattivato di produzione farmaceutica.

** Effetti indesiderati non ascrivibili ad uno specifico emocomponente.

Tabella 9. Effetti indesiderati nei riceventi per tipologia di emocomponente trasfuso, di ogni grado di imputabilità e livello di gravità (2015)

Effetti indesiderati	Globuli rossi		Piastrine		Plasma*		Totale**	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Reazione febbrile non emolitica	614	48,6	108	25,7	15	7,0	743	38,8
Manifestazioni allergiche solo con sintomi cutaneo-mucosi	195	15,4	176	41,9	158	73,8	538	28,1
Altro	220	17,4	55	13,1	14	6,5	292	15,2
Dispnea associata alla trasfusione	86	6,8	22	5,2	6	2,8	114	5,9
Manifestazioni allergiche con coinvolgimento respiratorio e/o cardiovascolare	35	2,8	44	10,5	11	5,1	91	4,7
Ipotensione associata a trasfusione	35	2,8	7	1,7	6	2,8	49	2,6
Sovraccarico circolatorio (TACO)	40	3,2	1	0,2	1	0,5	42	2,2
Emolisi non immunologica - Causa chimica	8	0,6	1	0,2	0	0,0	9	0,5
Trasfusione inappropriata	6	0,5	0	0,0	0	0,0	6	0,3
Reazione emolitica da autoanticorpi	5	0,4	0	0,0	1	0,5	6	0,3
Porpora post trasfusionale	2	0,2	4	1,0	0	0,0	6	0,3
Alloimmunizzazione	4	0,3	0	0,0	0	0,0	4	0,2
Emolisi non immunologica - Causa fisica	3	0,2	1	0,2	0	0,0	4	0,2
Reazione emolitica acuta da ABO	4	0,3	0	0,0	0	0,0	4	0,2
Shock anafilattico	3	0,2	0	0,0	1	0,5	4	0,2
Emolisi non immunologica - Causa meccanica	3	0,2	0	0,0	0	0,0	3	0,2
Edema polmonare non cardiogeno (TRALI)	0	0,0	1	0,2	0	0,0	1	0,1
Altre infezioni batteriche	0	0,0	0	0,0	1	0,5	1	0,1
Totale	1.263	100,0	420	100,0	214	100,0	1.917	100,0

* Incluso il plasma virus-inattivato di produzione farmaceutica.

** Il totale comprende gli effetti indesiderati segnalati in occasione della trasfusione di cellule staminali emopoietiche, crioprecipitato e emocomponenti multipli

Tabella 10. Donatori totali e donatori che hanno manifestato reazioni indesiderate alla donazione suddivisi per classi di età e per sesso (2015)

Classe d'età (anni)	Donatori con reazione indesiderata			Donatori totali			Donatori con reazione/ 1.000 donatori		
	M	F	totale	M	F	totale	M	F	totale
18-25	1.076	1.176	2.252	143.725	107.810	251.535	7,5	10,9	9,0
26-35	1.002	687	1.689	224.090	108.354	332.444	4,5	6,3	5,1
36-45	1.077	616	1.693	355.342	140.209	495.551	3,0	4,4	3,4
46-55	684	603	1.287	349.179	137.354	486.533	2,0	4,4	2,6
56-65	231	264	495	159.477	61.031	220.508	1,4	4,3	2,2
66 e oltre	9	10	19	9.544	2.595	12.139	0,9	3,9	1,6
Totale	4.079	3.356	7.435	1.241.357	557.353	1.798.710	3,3	6,0	4,1

M: maschi. F: femmine

La tabella presenta anche l'indice dei donatori con reazioni ogni 1.000 donatori, che, stratificato per sesso e fasce di età, indica le donatrici di età compresa tra i 18-25 anni più soggette a sviluppare una reazione indesiderata.

Tabella 11. Reazioni indesiderate alla donazione suddivise per grado di severità (2015)

Reazione indesiderata	Grado di severità della reazione indesiderata							
	lieve	%	moderata	%	severa	%	totale	%
Reazioni vasovagali di tipo immediato	4.312	82,0	864	76,9	234	22,2	5.410	72,8
Reazioni vasovagali di tipo ritardato	639	12,2	220	19,6	77	7,3	936	12,6
Ematoma	0	0,0	0	0,0	652	61,9	652	8,8
Parestesie/formicolii da citrato	173	3,3	0	0,0	39	3,7	212	2,9
Altro	89	1,7	18	1,6	8	0,8	115	1,5
Puntura arteriosa	0	0,0	20	1,8	2	0,2	22	0,3
Sensazione di freddo/brividi	16	0,3	0	0,0	4	0,4	20	0,3
Altri incidenti	17	0,3	1	0,1	1	0,1	19	0,3
Incidenti correlati con la sindrome vasovagale	0	0,0	0	0,0	16	1,5	16	0,2
Tetania da citrato	0	0,0	0	0,0	8	0,8	8	0,1
Lesione di un nervo	6	0,1	0	0,0	0	0,0	6	0,1
Costrizione toracica	5	0,1	0	0,0	0	0,0	5	0,1
Tromboflebite	0	0,0	0	0,0	5	0,5	5	0,1
Reazione allergica locale	0	0,0	0	0,0	4	0,4	4	0,1
Reazione allergica diffusa	0	0,0	0	0,0	2	0,2	2	0,0
Emolisi	0	0,0	0	0,0	1	0,1	1	0,0
Fistola artero-venosa	0	0,0	0	0,0	1	0,1	1	0,0
Lesione ad un nervo dovuta ad un ematoma	1	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0
Totale	5.258	100,0	1.123	100,0	1.054	100,0	7.435	100,0

Tabella 12. Donatori che hanno manifestato reazioni indesiderate alla donazione suddivisi per procedura di donazione (2015)

Procedure di donazione	Donatori con reazione indesiderata	Procedure di raccolta	Donatori con reazione indesiderata/ 1.000 procedure di raccolta
Sangue intero	5.480	2.576.473	2,1
Aferesi	1.955	485.006	4,0
Totale	7.435	3.061.479	2,4

L'indice di reazioni indesiderate/1.000 procedure di raccolta conferma un maggior numero di reazioni con le procedure di aferesi.

Tabella 13. Donatori con reazione indesiderata/ 1.000 procedure di raccolta suddivisi per luogo di donazione (2015)

Luogo della donazione	Donatori con reazione indesiderata	Procedure di raccolta	Donatori con reazione indesiderata/ 1.000 procedure di raccolta
Unità di Raccolta associativa	3.328	968.519	3,4
Struttura Trasfusionale	4.107	2.092.960	2,0
Totale	7.435	3.061.479	2,4

L'indice di segnalazione, calcolato come numero di donatori con reazione indesiderata ogni 1.000 donazioni, è maggiore nelle Unità di Raccolta.

Tabella 14. Donatori totali e donatori che hanno manifestato reazioni indesiderate alla donazione suddivisi per categoria (2015)

Categoria donatori	Donatori con reazione indesiderata	Donatori totali	Donatori con reazione indesiderata/ 1.000 donatori
Donatori nuovi	2.451	386.125	6,3
Donatori periodici	4.984	1.412.585	3,5
Totale	7.435	1.798.710	4,1

Il numero di donatori con reazioni indesiderate/ 1.000 donatori, suddiviso per categoria, indica che le reazioni indesiderate alla donazione sono più frequenti nei donatori nuovi.

**Version
in English**

Introduction

Haemovigilance systems are regulated by specific national laws and by European Directives transposed into national laws (1-5). Sistema Informativo dei Servizi TRAsfusionali (SISTRA) is the Italian national blood information system that manages all the information related to the blood activities carried out nationwide (6). A specific segment is dedicated to haemovigilance which has been divided in four sections based on the following notifications:

- serious adverse reactions in recipients;
- serious adverse events;
- serious adverse reactions in donors;
- epidemiological surveillance of donors.

All essential data relative to 2015 (closing date of annual detection: July 22nd, 2015) related to serious adverse reactions in recipients, serious adverse events in blood transfusion, and serious adverse reactions in donors are shown below. With respect to recipients, the collected information refers to 3,156,199 transfused blood components while with respect to donors, to 3,061,479 blood and blood component donations.

Materials and methods

For the purpose of analysing haemovigilance data, donors are classified in (7):

- *first time donor*:
Someone who has never donated either blood or plasma. It includes:
 - first-time pre-qualified donors [newly-registered donor in which the screening occurs at the first (pre-donation) visit and the donation occurs at the second visit];
 - first time not pre-qualified donors (newly-registered donors in which the donor screening and the donation occur during the first visit);
- *regular donor*:
Someone who routinely donates blood/plasma (i.e. within the last 2 years) in the same donating centre.

The following table shows the levels of severity and imputability of serious adverse reactions in recipients adopted in accordance with the European Directive 2005/61/EC (3):

Level	Description
Severity	
0	No symptoms
1	Mild symptoms (no therapeutic intervention)
2	Symptoms requiring therapeutic intervention
3	Severe symptoms requiring resuscitation procedures
4	Death
Imputability	
N.A. Non assessable	When there are insufficient data to evaluate the imputability.
0 Excluded/unlikely	When there is conclusive evidence beyond reasonable doubt that the adverse event can be attributed to alternative causes.
1 Possible	When the evidence is not such as to allow the attribution of the adverse event either to the blood/blood component or to alternative causes.
2 Probable	When the available evidence is clearly in favour of attributing the adverse event to the blood or blood component.
3 Certain	When there is conclusive evidence beyond reasonable doubt that the adverse reaction can be attributed to the blood or blood component.

The following acronyms are adopted:

- TRALI: Transfusion-Related Acute Lung Injury
- TACO: Transfusion-Associated Circulatory Overload
- TAD: Transfusion-Associated Dyspnoea
- PTP: Post-Transfusion Purpura
- FNHTR: Febrile Non-Haemolytic Transfusion Reaction
- X-ray: Radiography
- CT: Computed Tomography
- ECG: Electrocardiography

Results

Participation in the haemovigilance system, expressed as number of notifications/year, appears to be generally increasing despite a similar number of notifications in 2015 with respect to the previous year (Figure 1) and despite a significant regional variability (Figures 2-4).

Adverse reactions in recipients

From January 1st to December 31st 2015, 1,917 adverse reactions were notified in recipients of allogeneic blood components (Tables 1-5), 12 of which (Table 6) with probable or certain imputability and a level of severity either requiring resuscitation procedures or inducing fatal consequences – one every 1,646 transfused units and one every 263,016 transfused units, respectively.

Among the 12 most serious adverse events, seven involved the respiratory system (one TRALI, three TAD, two allergic reactions involving the respiratory and/or cardiovascular system, and one case notified as “other” i.e. respiratory arrest with loss of consciousness and convulsive movements); the remaining five cases were hypotension (one case), haemolytic transfusion

reaction due to ABO-incompatible transfusion (two cases), FNHTR (one case) and anaphylactic shock (one case).

The errors that led to haemolytic reactions due to ABO incompatibility (Table 7) were:

- Patients receiving the wrong type of blood due to mistaken pre-transfusion patient identification (3 cases);
- Error committed in pre-transfusion testing (1 case).

The severity of haemolytic reactions due to ABO incompatibility was slight in one case but required therapeutic interventions in another three.

In addition, 6 cases were notified as “incorrect transfusion” because patients received incorrect blood; one of these resulted in ABO incompatibility while in the other five cases a patient was transfused with a blood component which was intended for another patient but compatible with the recipient.

Moreover, 5 cases were notified as “serious adverse events”; four cases resulted in ABO incompatibility without symptoms or consequences for the recipient. One of these cases, resulting in ABO incompatibility, was notified both as “haemolytic reaction due to ABO incompatibility” and “serious adverse event”.

The highest number of adverse reactions every 1,000 transfused units was observed for platelets and plasma while adverse reactions due to the transfusion of pharmaceutical virus-inactivated plasma were rare (Table 8). In addition, 5 adverse reactions resulting from infused haemopoietic stem cells equal to 3.08 adverse reactions every 1,000 transfused units were notified.

As in the previous year (8-9), also in 2015 the most frequently notified reactions were FNHTR (38.8%) and allergic manifestations with only mucosal and cutaneous symptoms (28.1%) (Table 9).

Reactions involving the respiratory system amounted to 12.9% of the notifications of which 36.7% were allergic reactions involving the respiratory and/or cardiovascular system, 45.9% TAD, 17% TACO, and 0.4% TRALI. The frequency of the aforementioned reactions per transfused blood component was: 1 allergic reaction every 34,683, 1 TAD every 27,685, 1 TACO every 75,147, and 1 TRALI every 3 million circa.

However, on the whole the notifications were unsatisfactory (see below):

- Of the 114 cases of TAD, 12.3% were certainly imputable, 28.1% probable, 38.6% possible, 14.5% excluded/unlikely, and 7% not evaluable;
- Of the 42 cases of TACO, 2 were certainly imputable, 20 probable, 14 possible, 3 excluded/unlikely, and 3 not evaluable:
 - dyspnoea was reported in 27 cases, and in 21 it was considered the main symptom;
 - hypertension was the second most frequent symptom reported (13 cases), and in 7 it was considered the main symptom;
 - chills were reported as the main symptom in 9 cases;
 - tachycardia was reported in 11 cases;
 - only 2 cases of oedema were reported and in no case was it considered the main symptom; in one case it was reported as “Acute Pulmonary Oedema”
- The only case of certainly imputable TRALI (severity level 3) was correlated to platelet transfusion; it was characterized by chills, cyanosis, dyspnoea, tachycardia, and cough, and required resuscitation procedures. The oxygen saturation (SO₂) level was 26%. No

radiological tests (e.g. chest X-ray, chest CT, etc.) to assess the functionality of lung parenchyma or bilateral lung infiltrates indicating oedema were reported. No signs/symptoms of circulatory overload and/or ECG, echocardiogram or central venous pressure evaluation were reported.

The highest number of notifications were for FNHTR during or following a red blood cell transfusion in male patients over 76 years of age.

The most frequently reported serious adverse reaction involved the respiratory system during or following a red blood cell transfusion in hospitalised male patients over 76 years of age.

Deaths

In 2015, no cases of deaths were notified.

Adverse reactions in donors

In 2015, 7,435 adverse reactions to allogeneic donation were notified (1 every 411 donations) (Tables 10-14); 1,054 of these reactions were severe (1 every 2,904 donations). The highest frequency of reactions was confirmed for apheresis donations compared to whole blood donations (89). Moreover, the highest number of reactions involved new female donors, between the age of 18 and 25. The most frequent type of notified reaction was immediate vasovagal reaction (72.8%), only 4.3% of which severe.

The most frequent event was immediate vasovagal reaction in first-time female donors, aged between 18 and 25, during an apheresis donation.

Serious adverse events

In 2015, the number of serious adverse events notified was limited (a total of 55); the majority was due to errors in the pre-transfusion sampling associated with human error (Figure 5), including 6 cases of ABO incompatible transfusion. In five cases no symptoms or consequences in the recipient was notified and the sixth case was notified as “haemolytic reaction due to ABO incompatibility”.

Comments and recommendations

The analysis of the 2015 haemovigilance data confirms that the most frequent adverse reactions to transfusion are FNHTR and allergic reactions. There were only 12 cases of severe adverse reactions requiring resuscitation procedures or inducing fatal consequences, with probable or certain imputability, of which 6 involved the respiratory system, confirming their strong clinical impact.

There were 11 cases of ABO incompatible transfusion, 4 of which were notified as “haemolytic reaction due to ABO incompatibility”.

On the whole the notifications were unsatisfactory; in fact, 6 ABO incompatible transfusions were notified as serious adverse events. Five of these were incompatible transfusions without symptoms or consequences for the recipient and the sixth case was an acute intravascular haemolysis notified as “haemolytic reaction due to ABO incompatibility”.

Therefore, the notification of transfused incorrect blood or blood components (ABO compatible or incompatible), both serious adverse events (reporting the type of error) and serious

adverse reactions in the recipient, is highly recommended. Moreover, asymptomatic ABO compatible or incompatible transfusions should be notified on SISTRA as “*incorrect transfusion without clinical outcomes*”.

Similarly to previous years (8-9), the frequency of TRALI and TACO is generally less than that detected in other countries (10-12), while the diagnosis of allergic reactions involving the respiratory and/or cardiovascular system or TAD are more frequent (12.3% were certainly imputable). Although data from scientific literature show variable frequency regarding these adverse reactions associated to several factors [utilized definitions, diagnostic criteria, studied populations and type of haemovigilance system adopted (active or passive)], the unsatisfactory quality of TACO or TRALI notifications on SISTRA and several notified cases of TAD suggests that as far as haemovigilance is concerned obtaining useful data for a differential diagnosis is problematical. Further efforts are necessary to reduce to a minimum the number of incomplete and low grade imputability notifications.

As regards adverse reactions in donors, the evaluation of the characteristics of the donors in question show that new female donors, between the age of 18 and 25, is the category most at risk.

Similarly to previous years, the highest frequency of reactions was confirmed for apheresis donations compared to whole blood donations. Suggested recommendations are therefore:

1. More accurate monitoring of the sampling process, starting from donor selection criteria and from the assessment of the physical and personal characteristics, such as venous access, haematological parameters and degree of individual compliance with the procedure.
2. Adequate training and continuing education of the operators responsible for the apheresis donation in order to:
 - promptly recognise, diagnose, classify and treat reactions;
 - minimise the number of individual errors and prevent as far as possible all adverse events, potentially tied to equipment, sampling kits and possible usage of fluid balance, by constantly checking both materials and instruments.

A final observation concerns the low percentage of reactions notified as “serious”. This suggests a probable difficulty in assessing the correct level of severity. For this reason, homogenising the definitions of the imputability and severity levels of adverse reactions in donors, is highly recommended.

References

1. Italy. Legge 21 ottobre 2005 n. 219. Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati. *Gazzetta Ufficiale* n. 251, 2005-10-27.
2. Europe. Directive 2002/98/EC of January 27th, 2003 of the European Parliament and of the Council setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/81/EC. *Official Journal of the European Union* L33, 2003-8-2.
3. Europe. Commission Directive 2005/61/EC of September 30th, 2005 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and the Council as regards traceability requirements and notification of serious adverse reactions and events. *Official Journal of the European Union* L256, 2005-1-10.
4. Italy. Decreto Legislativo 9 novembre 2007, n. 207 Attuazione della direttiva 2005/61/CE, che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda la prescrizione in tema di rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi. *Gazzetta Ufficiale* n. 261 - Suppl. Ordinario n. 228, 2007-11-9.

5. Italy. Decreto Legislativo 20 dicembre 2007, n. 261. Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti. *Gazzetta Ufficiale* n. 19, 2008-01-23.
6. Italy. Ministero della Salute. Decreto 21 dicembre 2007. Istituzione del sistema informativo dei servizi trasfusionali. *Gazzetta Ufficiale* n. 13, 2008-01-16.
7. Europe. The Council of the European Union. Council Recommendation of 29 June 1998 on the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community (98/463/EC). *Official Journal of the European Communities* L 203, 1998-21-07.
8. Facco G, Piccinini V, Catalano L, Pupella S, Grazzini G. *Haemovigilance in Italy: Report 2013*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (Rapporti ISTISAN 14/27) (Italian and English version)
9. Piccinini V, Facco G, Catalano L, Gentili S, Marano G, Pupella S, Grazzini G, Liembruno GM. *Haemovigilance in Italy: Report 2014*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (Rapporti ISTISAN 16/41) (Italian and English version)
10. Liembruno GM, Vaglio S, Facco G, Biancofiore G, Calizzani G, Pupella S, Grazzini G. Transfusion-related acute lung injury incidence in Italy two years after the adoption of a national proactive exclusion policy: under-diagnosing and underreporting. *Minerva Anestesiologica* 2014;60(9):1063-1064.
11. Alam A, Lin Y, Lima A, Hansen M, Callum JL. The prevention of transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med Rev* 2013;27(2):105-12.
12. Ozier Y. The prevention of transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Clin Biol* 2014;21(4-5):153-7.

Figures

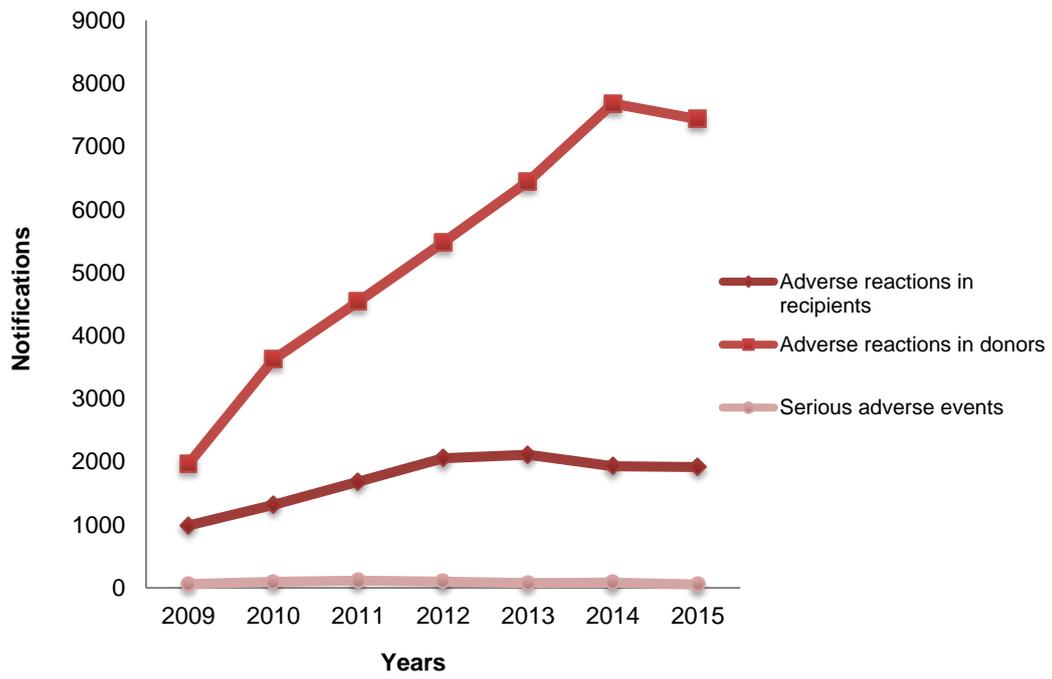
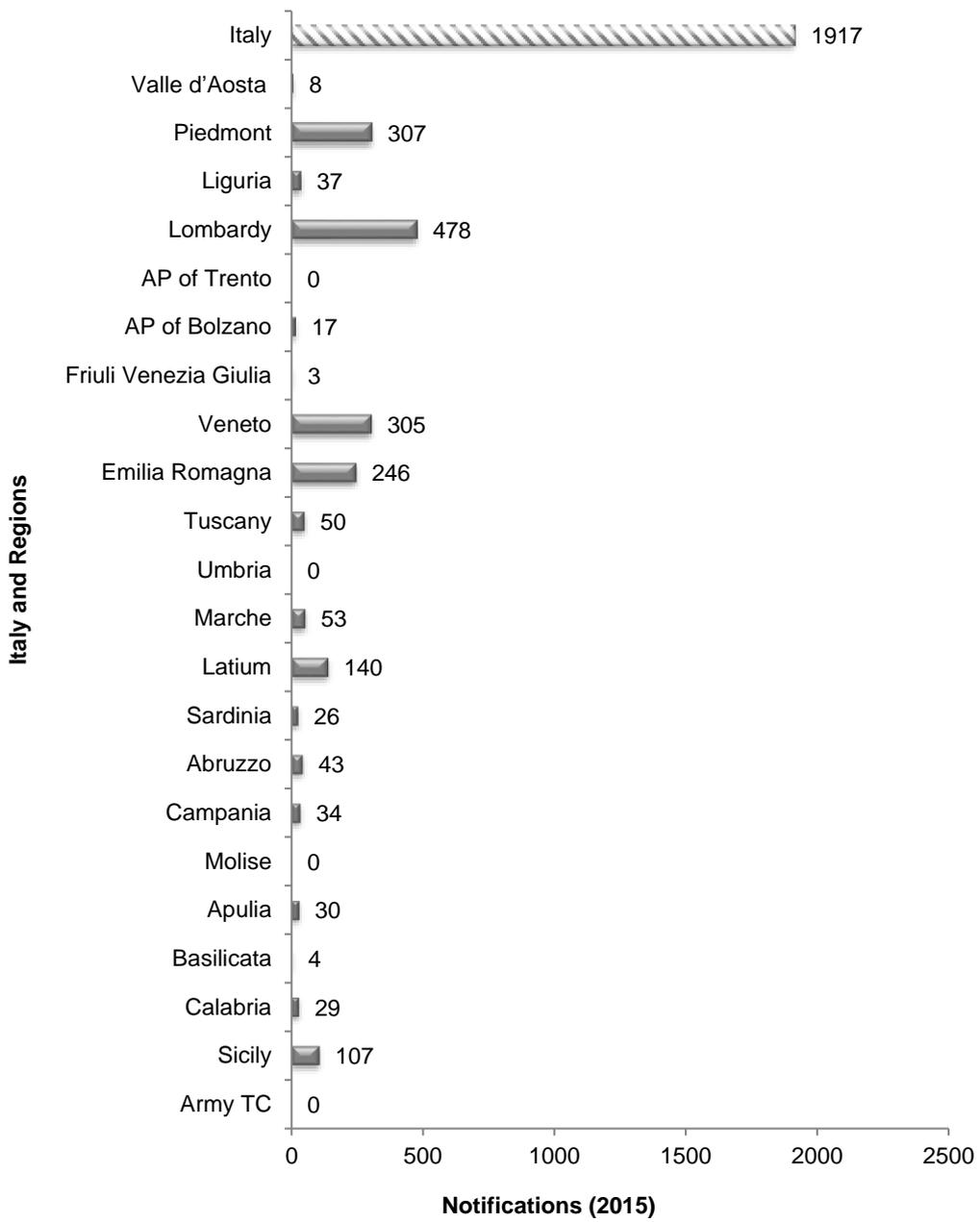
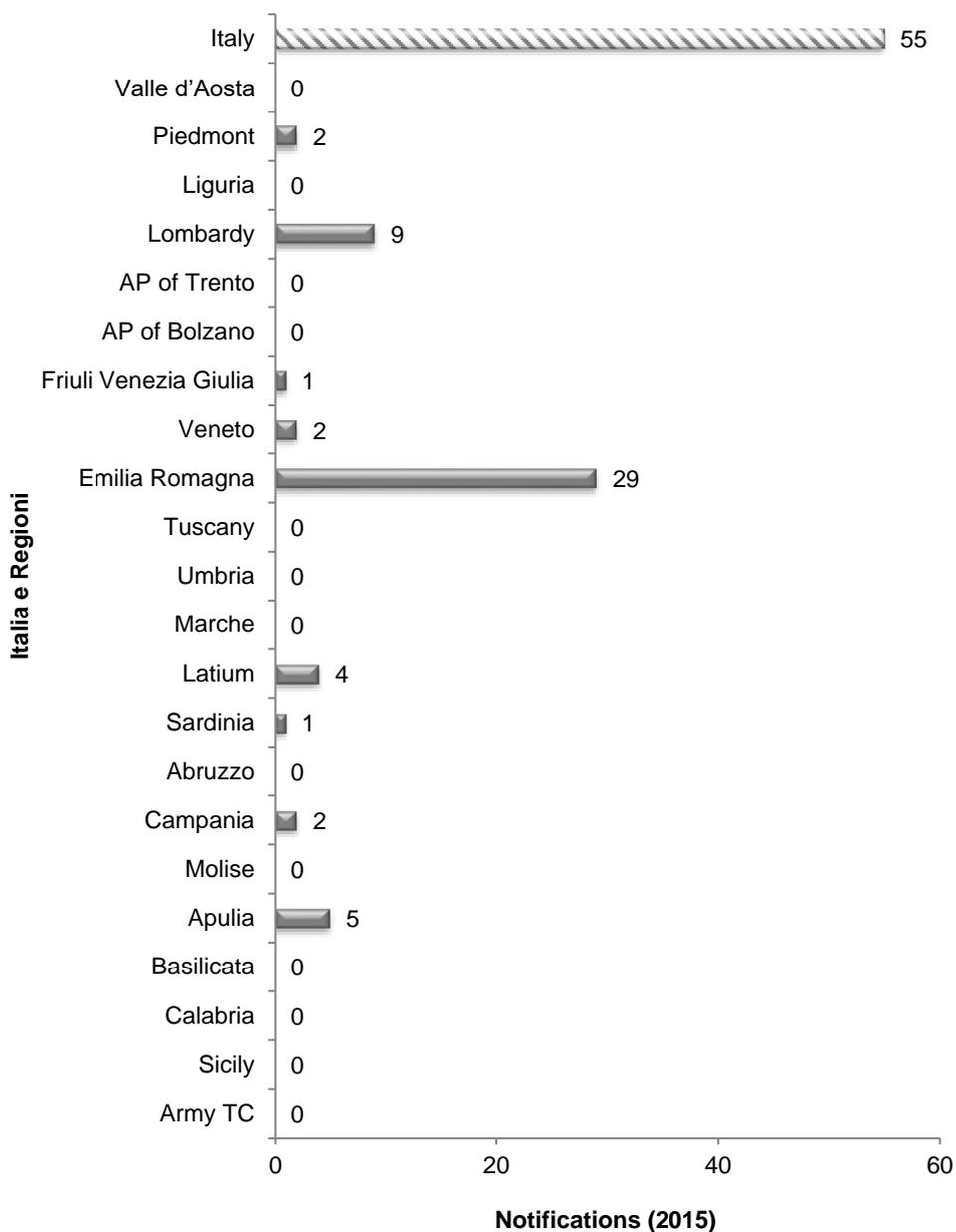


Figure 1. Haemovigilance: no. of notifications per year (2009-2015)



AP: Autonomous province; TC: transfusion center

Figure 2. Regional notifications of serious adverse reaction in recipients (2015)



AP: Autonomous province; TC: transfusion center

Figure 3. Serious adverse events reported per region (2015)

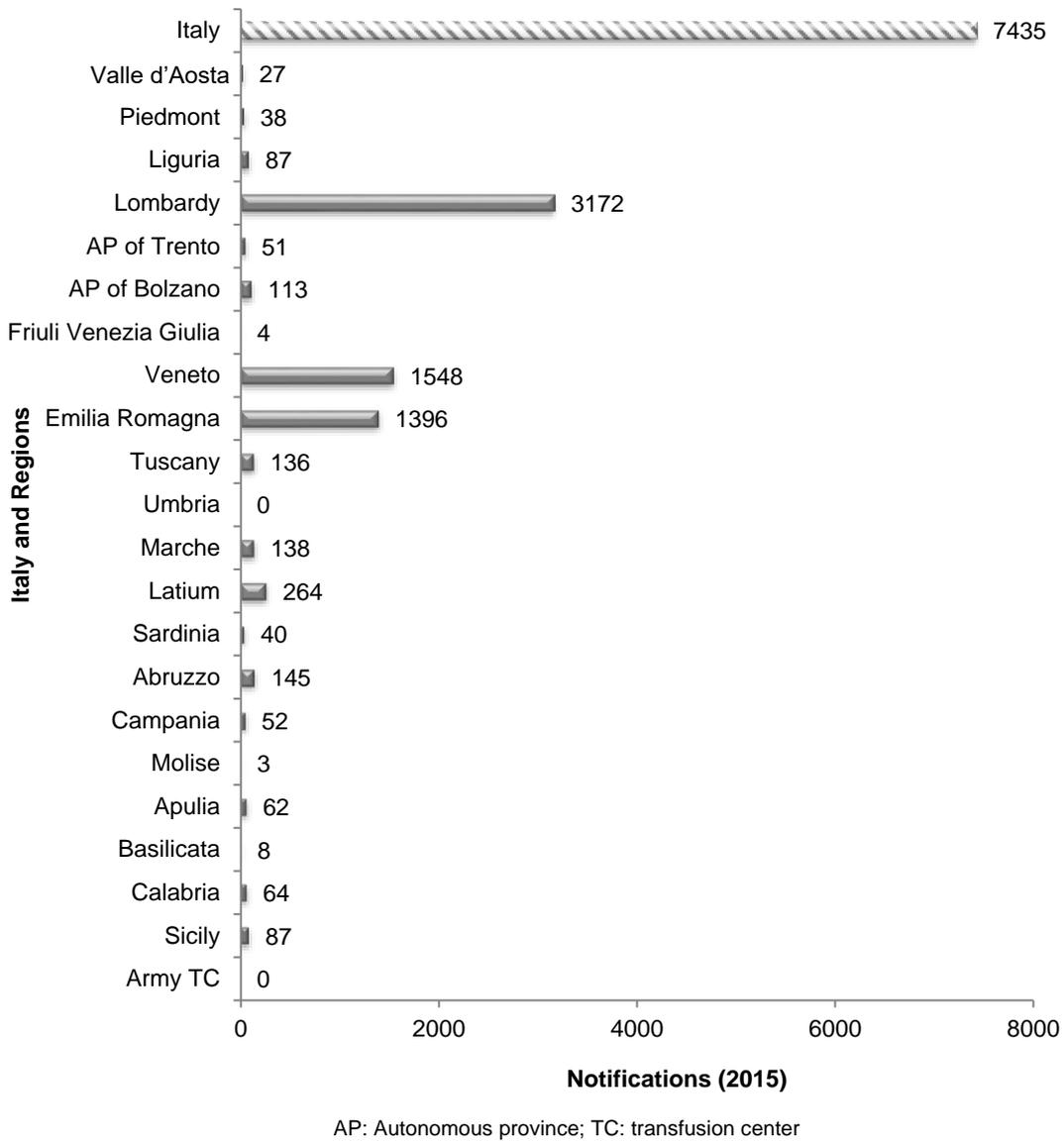


Figure 4. Serious adverse reactions in donors reported per region (2015)

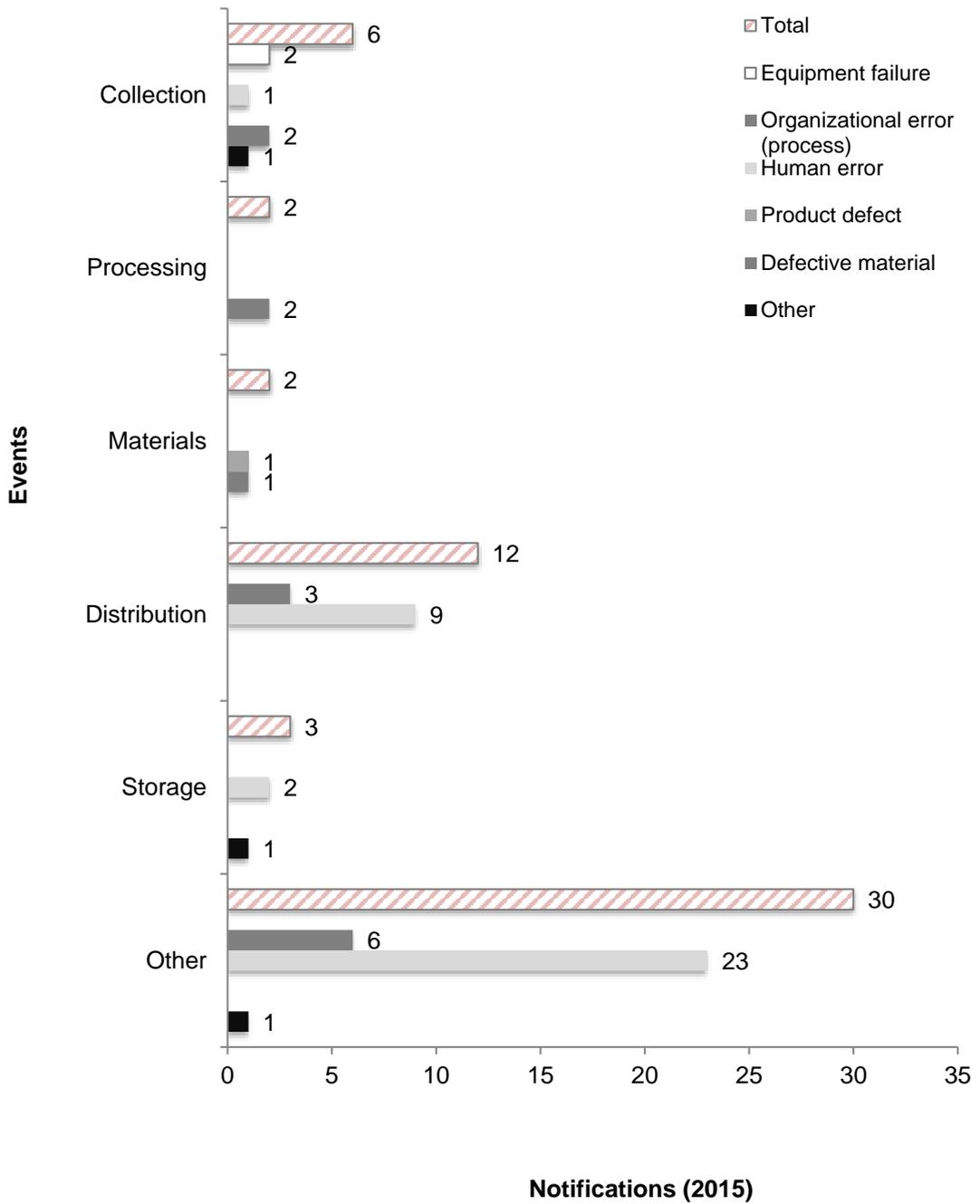


Figure 5. Serious adverse events classified per event type (2015)

Tables

Table 1. Adverse reactions in recipients classified per blood component (2015)

Blood component transfused	Adverse reactions	%
Erythrocytes	1,263	65.9
Platelets	420	21.9
Plasma	199	10.4
Pharmaceutical inactivated plasma	15	0.8
More than one blood component transfused**	14	0.7
Haemopoietic stem cells	5	0.3
Cryoprecipitate	1	0.1
Total	1,917	100.0

Table 2. Adverse reactions in recipients classified per severity level (2015)

Severity	Adverse reactions	%
No symptoms	21	1.1
Mild symptoms (no therapeutic intervention)	533	27.8
Symptoms requiring therapeutic intervention	1,344	70.1
Symptoms requiring resuscitation procedures	19	1.0
Death	0	0.0
Total	1,917	100.0

Table 3. Adverse reactions in recipients classified per imputability level (2015)

Imputability	Adverse reactions	%
Excluded/Improbable	232	12.1
Possible	746	38.9
Probable	630	32.9
Certain	174	9.1
Non assessable	135	7.0
Total	1,917	100.0

Table 4. Adverse reactions in recipients classified per outcome (2015)

Outcome	Adverse reactions	%
Resolution within a few hours	1,722	89.8
Resolution within a few days	44	2.3
Complete resolution within 6 months	1	0.1
Disease persistence within 6 months	4	0.2
Non assessable	146	7.6
Total	1,917	100.0

Table 5. Transfusion site notifying adverse reactions (2015)

Transfusion site	Adverse reactions	%
Hospital ward	1,492	77.8
Day hospital	154	8.0
Emergency/ICU	104	5.4
Blood Service	69	3.6
Clinic	57	3.0
Operating theatre	23	1.2
Home	18	0.9
Totale	1,917	100.0

The hospital ward is confirmed as the site with most notifications.

Table 6. Adverse reactions to transfusion classified per transfused blood component with imputability level equal to 2-3 (probable and certain) and severity level equal to 3-4 (symptoms requiring resuscitation procedure, death) (2015)

Adverse reactions with 2-3 imputability and 3-4 severity	Erythrocytes	Platelets	Plasma	Total	%
Transfusion associated dyspnoea (TAD)	2	10	0	3	25.0
Allergic reactions involving the respiratory and/or cardiovascular system	0	1	1	2	16.7
ABO acute haemolytic reaction	2	0	0	2	16.7
Anaphylactic shock	1	0	0	1	8.3
Febrile non-haemolytic reaction (FNHTR)	1	0	0	1	8.3
Transfusion-related acute lung injury (TRALI)	0	1	0	1	8.3
Other	1	0	0	1	8.3
Transfusion associated hypotension	1	0	0	1	8.3
Total	8	3	1	12	100.0

Table 7. Adverse reactions due to human error, with probable or certain imputability, so severe to require therapeutic interventions up to resuscitation procedures (2014)

Type of error	Severity			Totale
	Mild symptoms (no therapeutic intervention)	Symptoms requiring therapeutic interventions	Severe symptoms requiring resuscitation procedures	
Wrong patient identification at the bedside	1	0	2	3
Wrong identification in patient sampling	0	1	0	1
Totale	1	1	2	4

Table 8. Adverse reactions/ 1,000 transfused units grouped by blood component, considering all levels of imputability and severity (2015)

Blood component*	Units transfused	Adverse reactions	Adverse reactions /1,000 transfused units
Haemopoietic stem cells	1,623	5	3.08
Platelets	321,623	420	1.31
Plasma	216,666	199	0.92
Erythrocytes	2,489,256	1,263	0.51
Pharmaceutical inactivated plasma	115,656	15	0.13
More than one blood component transfused	9310	14	1.50
Cryoprecipitate	2065	1	0.48
Total	3,156,199	1,917	0.61

Table 9. Adverse reactions to transfusion classified per transfused blood component, considering all levels of imputability and severity (2015)

Adverse reactions	Erythrocytes		Platelets		Plasma*		Total**	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Febrile non-haemolytic reaction (FNHTR)	614	48.6	108	25.7	15	7.0	743	38.8
Allergic manifestations with only mucosal and cutaneous symptoms	195	15.4	176	41.9	158	73.8	538	28.1
Other	220	17.4	55	13.1	14	6.5	292	15.2
Transfusion associated dyspnoea (TAD)	86	6.8	22	5.2	6	2.8	114	5.9
Allergic reactions involving the respiratory and/or cardiovascular system	35	2.8	44	10.5	11	5.1	91	4.7
Transfusion associated hypotension	35	2.8	7	1.7	6	2.8	49	2.6
Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO)	40	3.2	1	0.2	1	0.5	42	2.2
Non-immunological haemolysis – chemical cause	8	0.6	1	0.2	0	0.0	9	0.5
Incorrect transfusion	6	0.5	0	0.0	0	0.0	6	0.3
Haemolytic transfusion reactions due to autoantibodies	5	0.4	0	0.0	1	0.5	6	0.3
Post transfusion purpura (PTP)	2	0.2	4	1.0	0	0.0	6	0.3
Alloimmunization	4	0.3	0	0.0	0	0.0	4	0.2
Non-immunological haemolysis - physical cause	3	0.2	1	0.2	0	0.0	4	0.2
ABO acute haemolytic reaction	4	0.3	0	0.0	0	0.0	4	0.2
Anaphylactic shock	3	0.2	0	0.0	1	0.5	4	0.2
Non-immunological haemolysis - mechanical cause	3	0.2	0	0.0	0	0.0	3	0.2
Transfusion-related acute lung injury (TRALI)	0	0.0	1	0.2	0	0.0	1	0.1
Other bacterial infection	0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	0.1
Total	1,263	100.0	420	100.0	214	100.0	1,917	100.0

*Pharmaceutical virus-inactivated plasma included

**The total does include adverse reactions tied to the transfusion of haemopoietic stem cells, cryoprecipitate and multiple components transfused

Table 10. Total donors and donors with adverse reactions classified per age bracket and gender (2015)

Age bracket (years)	Donors with adverse reactions			Total donors			Donors with adverse reactions/ 1,000 donors		
	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total
18-25	1,076	1,176	2,252	143,725	107,810	251,535	7.5	10.9	9.0
26-35	1,002	687	1,689	224,090	108,354	332,444	4.5	6.3	5.1
36-45	1,077	616	1,693	355,342	140,209	495,551	3.0	4.4	3.4
46-55	684	603	1,287	349,179	137,354	486,533	2.0	4.4	2.6
56-65	231	264	495	159,477	61,031	220,508	1.4	4.3	2.2
Over 66	9	10	19	9,544	2,595	12,139	0.9	3.9	1.6
Total	4,079	3,356	7,435	1,241,357	557,353	1,798,710	3.3	6.0	4.1

M: male. F: female

The table shows also the index of donor with adverse reactions/ 1,000 donors. The latter, stratified per gender and age bracket, shows that female donors between the age of 18 and 25 are more prone to develop an adverse reaction.

Table 11. Adverse reactions to donations classified per severity level (2015)

Adverse reaction	Severity level							
	Mild	%	Mode-rate	%	Severe	%	Total	%
Immediate vasovagal reaction	4,312	82.0	864	76.9	234	22.2	5,410	72.8
Delayed vasovagal reaction	639	12.2	220	19.6	77	7.3	936	12.6
Haematoma	0	0.0	0	0.0	652	61.9	652	8.8
Citrate paraesthesia/tingling	173	3.3	0	0.0	39	3.7	212	2.9
Other	89	1.7	18	1.6	8	0.8	115	1.5
Arterial puncture	0	0.0	20	1.8	2	0.2	22	0.3
Cold/shivers	16	0.3	0	0.0	4	0.4	20	0.3
Other incidents	17	0.3	1	0.1	1	0.1	19	0.3
Incidents tied to vasovagal syndrome	0	0.0	0	0.0	16	1.5	16	0.2
Citrate tetany	0	0.0	0	0.0	8	0.8	8	0.1
Nerve injury	6	0.1	0	0.0	0	0.0	6	0.1
Tightness in the chest	5	0.1	0	0.0	0	0.0	5	0.1
Thrombophlebitis	0	0.0	0	0.0	5	0.5	5	0.1
Local allergic reaction	0	0.0	0	0.0	4	0.4	4	0.1
Systemic allergic reaction	0	0.0	0	0.0	2	0.2	2	0.0
Haemolysis	0	0.0	0	0.0	1	0.1	1	0.0
Arteriovenous fistula	0	0.0	0	0.0	1	0.1	1	0.0
Nerve injury due to a haematoma	1	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.0
Total	5,258	100.0	1,123	100.0	1,054	100.0	7,435	100.0

Table 12. Donors with adverse reactions to donations classified per donation procedure (2015)

Donation procedures	Donors with adverse reactions	Donation procedures	Donors with adverse reaction/ 1,000 donation procedures
Whole blood	5,480	2,576,473	2.1
Apheresis	1,955	485,006	4.0
Total	7,435	3,061,479	2.4

The index of donors with adverse reactions/1,000 procedures confirms a higher number of reactions for apheresis.

Table 13. Donors with adverse reaction/ 1,000 donation procedures classified per donation site (2015)

Reaction site	Donors with adverse reactions	Donation procedures	Donors with adverse reaction/ 1,000 donation procedures
Blood collection unit	3,328	968,519	3.4
Blood Service	4,107	2,092,960	2.0
Totale	7,435	3,061,479	2.4

The site with most donations is the Blood Service (BS), however, the index of donors with adverse reactions/ 1,000 donations is comparable between the BS and the Blood collection unit.

Table 14. Total donors and donors with adverse reactions to donation classified per category (2015)

Donors category	Donors with adverse reaction	Total donors	Donors with adverse reaction/ 1,000 donors
First time donors	2,451	386,125	6.3
Regular donors	4,984	1,412,585	3.5
Totale	7,435	1,798,710	4.1

The number of donors with adverse reactions/ 1,000 donors shows that adverse reactions to donation are more frequent in first time donors.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di novembre 2017, 2° Suppl.*

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, novembre 2017