

Αιμοεπαγρύπνηση

.....
Ρ. Σταθοπούλου
.....

Τμήμα Αιμοδοσίας-Αιματολογικού,
ΓΠΝΑ «Π. & Α. Κυριακού»

Λέξεις ευρετηρίου

Αιμοεπαγρύπνηση
Αντιδράσεις από μετάγγιση
Μετάγγιση αίματος

Hemovigilance

Abstract at the end of the article

Ο όρος *αιμοεπαγρύπνηση* ή ορθότερα *αιματοεπαγρύπνηση* ή και *αιματεγρήγορση*, είναι νεολογισμός, που εισήχθη ουσιαστικά το Νοέμβριο του 1995 με την ίδρυση του Συντονιστικού Κέντρου Αιματοεπαγρύπνησης (ΣΚΑΕ).¹ Ο όρος επιλέχθηκε για να αποδώσει στα Ελληνικά τον υβριδικό (λατινικό, ελληνικό) ξένο όρο *haemovigilance* ή *hemovigilance*. Το δεύτερο συνθετικό της λέξης, δηλαδή το *vigilance*, προέρχεται από το λατινικό *vigilantia*, που σημαίνει *εγρήγορση* ή *αγρυπνία* και μεταφορικά *επιμέλεια* και, επομένως, η Ελληνική απόδοση θα μπορούσε να ήταν *αιματεγρήγορση*, για να τονίσει μια κατάσταση ετοιμότητας που επιβάλλεται να υπάρχει σ' όλες τις φάσεις του αιμοδοτικού κύκλου, ώστε να αποφεύγονται σφάλματα, που μπορεί να οδηγήσουν στις αντιδράσεις από μετάγγιση.

Ο όρος *haemovigilance* εισήχθη το 1989 καθ' ομοίωση του όρου *pharmacovigilance*, που είχε εισαχθεί το 1975 για τη μελέτη της συχνότητας των παρενεργειών των φαρμάκων.²⁻⁵ Επισημαίνεται ότι οι όροι *παρενέργειες* και *ανεπιθύμητες ενέργειες*, που χρησιμοποιούνταν αποκλειστικά στη Φαρμακολογία, σήμερα έχουν εισαχθεί και στην Αιματολογία, έτσι ώστε σήμερα να υπάρχουν, από μια πρόχειρη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, τουλάχιστον έξι όροι που περιγράφουν το ίδιο βιολογικό φαινόμενο (πίν. 1). Η ύπαρξη πολλών συνωνύμων σημαίνει μεν πλούτο της γλώσσας, αλλά κακή επιστήμη. Σε επίσημο κείμενο του ΥΥΠ, στην ίδια παράγραφο χρησιμοποιούνται τρεις διαφορετικές λέξεις, όπως *επιπλοκές*, *αντιδράσεις*, *συμβάματα*, για να περιγράψουν το ίδιο βιολογικό φαινόμενο.

Ο όρος *αιμοεπαγρύπνηση* σημαίνει το σύνολο των ενεργειών που αναφέρονται σ' όλα τα στάδια της αιμοδοτικής αλυσίδας, από την επιλογή του αιμοδότη έως το πέρας της παρακολούθησης των μεταγγιζόμενων, δηλαδή μέχρι το πέρας του προγνωστικού ορίζοντα, και επιδιώκουν την αύξηση της ασφάλειας των μεταγγίσεων, δηλαδή τη μείωση ή και εξάλειψη των παρενεργειών της μετάγγισης, κυρίως τύπου Β, αλλεργικών ή ιδιοσυγκρασιακών, συνήθως άσχετων ως προς τη δόση, σοβαρών

και μη αναμενόμενων. Η αιμοεπαγρύπνηση αποτελεί τμήμα του συστήματος «Διασφάλιση ποιότητας στο χώρο της Αιμοδοσίας» και χαρακτηρίζεται από την οργανωτική δομή και λειτουργία της.⁶⁻¹⁰ Υπενθυμίζεται ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των μεταγγίσεων αίματος και των παραγώνων αποτελούν τις κύριες επιδιώξεις του συστήματος Αιμοδοσίας μιας χώρας. Και ενώ η αποτελεσματικότητα έχει αποτελέσει το αντικείμενο μελέτης, έστω και μη συστηματικής, αντίθετα, η μελέτη της ασφάλειας των μεταγγίσεων βρίσκεται σε εμβρυϊκή κατάσταση και μόλις πρόσφατα έγινε προσπάθεια συστηματικής καταγραφής και ανάλυσης των παρενεργειών.

Στον πίνακα 2 φαίνονται οι 20 παρενέργειες ή συμβάματα ή αντιδράσεις ή κίνδυνοι από τη μετάγγιση. Όπως είναι γνωστό, παραδοσιακά, η ταξινόμηση των ανωτέρω «συμβαμάτων» βασίζεται στο χρόνο εμφάνισής τους, με T₀ τη στιγμή της μετάγγισης, και την ανοσολογική ή μη φύση τους.¹¹

Σήμερα, στο χώρο της αιμοεπαγρύπνησης, οι αντιδράσεις από μετάγγιση διακρίνονται σε αντιδράσεις τύπου Α και αντιδράσεις τύπου Β, πρόσφατα δε προστέθηκε και μια τρίτη ομάδα αντιδράσεων, τύπου C, της οποίας το περιεχόμενο είναι ασαφές και η πρακτική χρησιμότητας στα πλαίσια της καταγραφής αμφίβολη. Η νέα αυτή ταξινόμηση προήλθε από την ταξινόμηση που ισχύει για τη μελέτη των παρενεργειών των φαρμάκων. Η διάκριση αυτή των παρενεργειών είναι ουσιαδής από άποψη ποσοτικής αποτίμησης του κινδύνου εμφάνισης των παρενεργειών και ιδιαίτερα από τον τύπο της μελέτης, πειραματικής ή μη, που

Πίνακας 1. Συνώνυμα των κινδύνων από μετάγγιση αίματος.

| |
|---------------------------|
| Ανεπιθύμητες ενέργειες |
| Παρενέργειες |
| Αντιδράσεις από μετάγγιση |
| Συμβάματα από μετάγγιση |
| Κίνδυνοι από μετάγγιση |
| Επιπλοκές |

Πίνακας 2. Αντιδράσεις από μετάγγιση.

| | |
|--|------------------------|
| <i>Άμεσες (οξείες) ανοσολογικές</i> | |
| Πυρετική αντίδραση μη αιμολυτική | |
| Κνίδωση χωρίς άλλα συμπτώματα και σημεία | |
| Οξεία πνευμονική θλάβη | |
| Οξεία αιμόλυση (ABO, Rh, Kell, Kidd) | |
| Αναφυλαξία | |
| <i>Μη ανοσολογικές</i> | |
| Βακτηριακή μόλυνση των αιμοπεταλίων | |
| Υπερογκαιμία | |
| Χημικές αντιδράσεις | |
| - Τοξικότητα από κητρικά | - Υποθερμία |
| - Υπερ- και υποκαλιαμία | - Διαταραχές της πήξης |
| Αιμόλυση μη ανοσολογική | |
| <i>Όψιμες (απώτερες) ανοσολογικές</i> | |
| Αλλοανοσοποίηση | |
| Όψιμη αιμόλυση | |
| Ανθεκτικότητα στα αιμοπετάλια | |
| Ανοσοτροποποίηση-ανοσοκαταστολή | |
| Αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVH) | |
| Πορφύρα μετά από μετάγγιση | |
| <i>Μη ανοσολογικές</i> | |
| Ηπατίτιδα Β | |
| Ηπατίτιδα C | |
| HIV-1 | |
| HTLV-I | |

θα χρησιμοποιηθεί. Στις μελέτες των παρενεργειών τύπου Α χρησιμοποιούνται πειραματικές μέθοδοι (κλινικές δοκιμές ΙΙΙ και ΙV), ενώ στις μελέτες των παρενεργειών τύπου Β χρησιμοποιούνται μη πειραματικές μέθοδοι. Η ταξινόμηση των αντιδράσεων από μετάγγιση αίματος δεν είναι εύκολο να εφαρμοστεί στις κατηγορίες τύπου Α και Β, όπως συμβαίνει με τα φάρμακα. Στον πίνακα 3 φαίνονται τα χαρακτηριστικά των αντιδράσεων τύπου Α και Β, που εφαρμόζονται στη φαρμακοεπαγρύπνιση.³

Επί του παρόντος, τα Συστήματα Αιμοεπαγρύπνισης περιορίζονται κυρίως στην καταγραφή και αρχική ανάλυση των μη ανοσολογικών όψιμων παρενεργειών και, συγκεκριμένα, της συχνότητας μόλυνσης του δέκτη από τους ιούς ηπατίτιδας Β και C και τους ιούς HIV-1 και HTLV-I και ΙΙ και πολύ λιγότερο στην καταγραφή των άμεσων, ανοσολογικών και μη, αντιδράσεων από μετάγγιση. Στις ΗΠΑ και σε ορισμένες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης διενεργούνται επίσης έρευνες σε εθνικό επίπεδο για τη διαπίστωση της συχνότητας της μόλυνσης των αιμοπεταλίων από βακτήρια, η οποία φαίνεται ότι είναι συχνή, δηλαδή 1:900 μονάδες αιμοπεταλίων.^{6,12}

Η ιστορία της αιμοεπαγρύπνισης συνοψίζεται ως εξής. Το Μάιο του 1975, τα κράτη-μέλη της ΕΟΚ, σήμερα Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), υιοθέτησαν την Κοινοτική Οδηγία 75/319/ΕΕC, με την οποία υποχρεώθηκαν,

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των αντιδράσεων τύπου Α και Β (φαρμακοεπαγρύπνιση).

| Τύπου Α | Τύπου Β |
|---|--|
| Αποτέλεσμα της γενικής πρωτογενούς ενέργειας του φαρμάκου | Δεν οφείλονται στις πρωτογενείς ενέργειες του φαρμάκου |
| Δοσοεξαρτώμενες | Μη δοσοεξαρτώμενες |
| Γενικώς συχνές | Σπάνιες |
| Ένταση βαθμιαία αυξανόμενη | «Όλον ή ουδέν» |
| Προβλέψιμες | Μη προβλέψιμες |

* Τύπου C: Εμφάνιση «αυτόματης» νόσου

σύμφωνα με το άρθρο 29α, να ιδρύσουν Εθνικά Συστήματα Φαρμακοεπαγρύπνισης. Έργο των Συστημάτων αυτών θα ήταν η συλλογή χρήσιμων πληροφοριών για την εποπτεία (surveillance) των φαρμακευτικών προϊόντων και, πιο συγκεκριμένα, η καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς επίσης και της κακής χρήσης και κατάχρησης των φαρμάκων. Δεκατέσσερα χρόνια αργότερα, το 1989, η Κοινοτική Οδηγία 89/381/ΕΕC επέβαλλε ότι, στην εποπτεία αυτή, θα συμπεριλαμβάνονταν τα «φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα» και, σύμφωνα με την ορολογία που χρησιμοποιεί ο ΕΟΦ, φέρονται με τον όρο προϊόντα αίματος. Με την Οδηγία αυτή εισήχθη η έννοια και ο όρος της αιμοεπαγρύπνισης.⁶

Τέσσερα χρόνια αργότερα, το 1993, η Ευρωπαϊκή Ένωση επιβάλλει με Κοινοτικό Κανονισμό (regulation) την ίδρυση του Ευρωπαϊκού Κέντρου για την Αξιολόγηση των Φαρμακευτικών Προϊόντων (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). Ο κανονισμός τόνιζε εκ νέου την υποχρέωση της καταγραφής των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα φαρμακευτικά προϊόντα και την υποχρεωτική αναφορά τους στο Κέντρο αυτό.

Η ιδέα της αιμοεπαγρύπνισης δημιουργήθηκε τη δεκαετία του '80 υπό την πίεση της κοινής γνώμης, η οποία, λόγω της πανδημίας του συνδρόμου επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS), αλλά και των άλλων λοιμωδών νοσημάτων, όπως των ηπατιτίδων Β και C (που εν μέρει μεταδίδονται και με τη μετάγγιση αίματος και παραγώγων), αμφισβήτησε τους υπάρχοντες εποπτικούς μηχανισμούς της ασφάλειας των μεταγγίσεων.^{6,13} Για την αποκατάσταση της εμπιστοσύνης του κοινού αλλά και για τον περιορισμό των κινδύνων από τη μετάγγιση *per se*, προτάθηκε και στη συνέχεια προοδευτικά επιβλήθηκε ένα σύστημα καταγραφής των παρενεργειών της μετάγγισης, που αρχικά εστιάσθηκε στα παρακάτω πέντε σημεία: (α) στη μετάδοση των ιογενών παραγόντων με το αίμα και τα παράγωγα, (β) στη μόλυνση με βακτήρια των συστατικών του αίματος, π.χ. αιμοπετάλια, (γ) στο ανθρώπινο σφάλμα και στα ελαττώματα των διαφόρων οργάνων και συσκευών, (δ) στις ανοσολογικές παρενέργειες και (ε) στους κινδύνους που συνδέονται με τη διαδικασία της αιμοληψίας.*

Περιπτώ να τονισθεί ότι σε κάθε στάδιο (κάθε κρίκο της αιμοδοτικής αλυσίδας) είναι δυνατό να παρεισφρύνουν σφάλματα, που μπορεί να οδηγήσουν σε μία ή περισσότερες από τις παρενέργειες που αναφέρθηκαν, όπως π.χ. (α) κατά το προ της αιμοληψίας στάδιο (λήψης ιστορικού, κλινικής εξέτασης αιμοδότη) είναι δυνατό να διαφύγουν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου, (β) κατά την αιμοληψία, η μη ορθή φλεβοκέντηση μπορεί να οδηγήσει στη μόλυνση του ασκού του αίματος, (γ) κατά τη διάρκεια του ελέγχου του αίματος και των παραγώγων είναι δυνατό να προκύψουν, λόγω ελαττωμένης ακρίβειας και εγκυρότητας, ψευδώς θετικά και κυρίως ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, με τραγικές συνέπειες, (δ) η κακή συντήρηση και η ανεξέλεγκτη διανομή ευθύνονται για ορισμένες παρενέργειες από μετάγγιση και, τέλος, (ε) η χορήγηση του μη κατάλληλου συστατικού αίματος ή παραγώγου και η μη σωστή δόση περικλείουν κινδύνους εμφάνισης παρενεργειών.

Εκτός των ανωτέρω, η δυσχέρεια επικοινωνίας μεταξύ των διαφόρων τμημάτων, η ατελής συμπλήρωση των παραπεμπτικών αίτησης αίματος ή παραγώγων και τα σφάλματα αντιγραφής μπορεί να είναι υπεύθυνα για μείζονες παρενέργειες.¹⁴ Η διαπίστωση των παραπάνω παρενεργειών προϋποθέτει ένα σύστημα καταγραφών, που θα επιτρέπει την ακριβή μέτρηση της συχνότητας (επίπτωσης) και της φύσης των παρενεργειών. Η συστηματική παρακολούθηση της διαχρονικής και διατοπικής μεταβολής της συχνότητας των διαφόρων παρενεργειών θα επιτρέψει έγκαιρες διορθωτικές παρεμβάσεις.

Προκειμένου να εξασφαλιστεί η αποδοτικότητα του συστήματος και η συγκρισιμότητα των ευρημάτων των διαφόρων χωρών αλλά και, εντός της ίδιας χώρας, των διαφόρων διαμερισμάτων, θα πρέπει να οριστούν με ακρίβεια οι διάφορες παρενέργειες της μετάγγισης, καθώς και ο τρόπος μέτρησης της συχνότητάς τους, αν η αναφορά τους, π.χ., θα γίνεται σε άτομα ή σε μονάδες αίματος.

Η ανάλυση των δεδομένων είναι δυσχερής και απαιτεί ειδικά στατιστικά υποδείγματα, τα οποία επί του παρόντος

* Τα προϊόντα του αίματος (blood products) διακρίνονται στα συστατικά του αίματος (blood components), όπως το πλήρες αίμα, τα ερυθρά, τα λευκά, τα αιμοπετάλια και το πλάσμα, και στα παράγωγα του αίματος ή καλύτερα του πλάσματος (blood ή plasma derivatives), όπως η λευκωματίνη, οι ανοσοσφαιρίνες, οι παράγοντες της πήξης κ.ά. Η διαίρεση βασίζεται σε τρία κριτήρια: τρόπος παραγωγής, τρόπος ελέγχου και είδη μεταδιδόμενων νοσημάτων. Τα συστατικά και τα παράγωγα του αίματος ή του πλάσματος θεωρούνται σήμερα φάρμακα (drugs ή pharmaceutical products), που χρησιμοποιούνται για προληπτικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς (medicinal products) και διακρίνονται (ειδικά τα προϊόντα του πλάσματος) σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τον τρόπο παραγωγής. Τα παράγωγα όμως του πλάσματος είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν ως σταθεροποιητές ή έκδοχα σε άλλο φάρμακο.

δεν έχουν αναπτυχθεί πλήρως, όπως, π.χ., η συνεκτίμηση του χρόνου εμφάνισης των παρενεργειών στη διαδικασία σύγκρισης των συχνοτήτων στον κατάλογο των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Θα αναφερθούν συνοπτικά τα δομικά χαρακτηριστικά του συστήματος αιμοεπαγρύπνσης, όπως αυτά ισχύουν κυρίως στη Γαλλία και λιγότερο στην Ιταλία. Κύριο χαρακτηριστικό του συστήματος είναι η εισαγωγή τριών νέων θεσμών: (1) των αντιπροσώπων αιμοεπαγρύπνσης (haemovigilance correspondents), έναν για κάθε νοσοκομείο και για κάθε υπηρεσία αιμοδοσίας, (2) την επιτροπή αιμοεπαγρύπνσης (haemovigilance committee), που είναι πενταμελής και αποτελείται από (α) τον αντιπρόσωπο, (β) το διευθυντή του νοσοκομείου, (γ) έναν έμπειρο κλινικό γιατρό, (δ) έναν εκπρόσωπο του νοσηλευτικού προσωπικού και (ε) έναν εκπρόσωπο των επιστημόνων, που μπορεί να παραγγέλλουν προϊόντα αίματος και (3) το συντονιστή της περιφέρειας (regional coordinator). Όλα αυτά τα όργανα συλλέγουν και επεξεργάζονται τις πληροφορίες που αναφέρονται στις παρενέργειες των μεταγγίσεων, από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό που διενεργεί τις μεταγγίσεις. Η αναφορά και η ροή των πληροφοριών αυτών θα πρέπει να είναι ανώνυμα, ώστε να αποκλείεται ο φόβος ενδεχόμενης τιμωρίας. Τα μέλη που συμμετέχουν στο σύστημα αυτό θα πρέπει, κατά τακτά χρονικά διαστήματα, να ενημερώνονται για τα αποτελέσματα των δεδομένων που συνέλεξαν και τη βελτίωση που επήλθε από την καταγραφή αυτή, ώστε να υπάρχει ικανοποίηση για τη συμβολή τους στο σύστημα.

Το έργο του συστήματος αιμοεπαγρύπνσης είναι εξαιρετικά δυσχερές, ιδίως όσον αφορά τη διαπίστωση παρενεργειών που συμβαίνουν στις όψιμες φάσεις του προγνωστικού ορίζοντα, διότι αυτό προϋποθέτει μακροπρόθεσμη και περιοδική παρακολούθηση των μεταγγιζομένων (traceability).¹⁵

Συνοψίζοντας, θα μπορούσε να λεχθεί ότι οι δυσχέρειες που υπάρχουν για την πραγμάτωση ενός Κοινοτικού Συστήματος Αιμοεπαγρύπνσης είναι (α) η απουσία εθνικών συστημάτων αιμοεπαγρύπνσης στα περισσότερα κράτη-μέλη της ΕΕ, (β) η απουσία κοινώς αποδεκτών ορισμών των αντιδράσεων από μετάγγιση και (γ) η ύπαρξη σημαντικών διαφορών στη νομοθεσία και τις επιμέρους διατάξεις, μεταξύ των κρατών-μελών, που αφορούν την αιμοδοσία και την ανάγκη να διατεθούν αξιόλογοι πόροι, ανθρώπινοι και υλικοί, για να εξασφαλιστεί η αποτελεσματικότητα του συστήματος.^{6,8,16}

Τα πλεονεκτήματα, που προσδοκούνται από το σύστημα αυτό, είναι (α) να προσφέρει στους πολίτες της κοινότητας αξιόπιστα δεδομένα για το βαθμό ασφάλειας από τη χορήγηση αίματος και παραγώγων, ώστε να αποκατασταθεί η διαταραχθείσα εμπιστοσύνη στο σύστημα της αιμοδοσίας, που αποτελεί τη sine qua non προϋπόθεση για την επάρκεια του συστήματος, (β) να εφοδιάζει τους γιατρούς

έγκαιρα με αξιόπιστες και έγκυρες πληροφορίες για την έκταση της διασποράς των γνωστών και δυνητικά νέων λοιμογόνων παραγόντων και (γ) να παρέχει την αναγκαία

βάση δεδομένων, που επιτρέπει την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της εφαρμοσμένης πολιτικής πρόληψης.

ABSTRACT

Hemovigilance

R. STATHOPOULOU

*Department of Hematology and Blood Transfusion, "P. & A. Kyriakou"
Children's Hospital, Athens, Greece*

Archives of Hellenic Medicine 1999, 16(4):352-355

The AIDS pandemic, the transmission of certain communicable diseases via blood and incidents related to distribution of contaminated medicinal products derived from blood and plasma in the European Community have focused public attention on the safety of the blood transfusion system. In trying to ensure the safety of the process and re-establish the confidence of Community citizens five main issues need to be considered in relation to the transfusion of blood, blood components and plasma: (a) transmission of blood borne viruses, (b) contamination with bacteria, (c) human error and equipment failure, (d) immunological complications and (e) complications arising from donation. A community-wide surveillance system was needed, at both national and community levels, of the incidence of blood transmitted diseases and adverse reactions resulting from blood transfusion. Such a surveillance system, the hemovigilance system, provides authorities and specialists with timely and accurate information about potential infectious agents, their possible danger and the measures to be taken to avoid their transmission. Collection of data from the various member states provides (a) the basis for comparison of the epidemiological characteristics of the various donor populations and specific incidents and (b) the means of monitoring trends in the diffusion of infectious agents in the geographic areas covered. The hemovigilance system involves several actors: (a) the hospital medical and nursing staff, (b) the hemovigilance correspondent (physician or pharmacist) and (c) the hemovigilance committee. The whole system is overseen by a regional coordinator ensuring harmonisation between different transfusion centers within each region as well as between regions.

Key words: Adverse effects, Blood transfusion, Hemovigilance

Βιβλιογραφία

1. ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΙΜΟΕΠΑΓΡΥΠΙΝΗΣΗΣ. *Στόχοι-λειτουργία-πρώτα αποτελέσματα (1996-1997)*. Εκδόσεις ΥΓΠ, Αθήνα, 1999
2. LAWSON DH. Pharmacovigilance in the 1990's. *Br J Clin Pharmacol* 1997, 44:109-110
3. MEYBOOM RH, EGBERTS AC, EDWARDS IR, HEKSTER YA, DE KONING FH, GRIBNAU FW. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Safety* 1997, 16:355-365
4. WALLER PC. Pharmacovigilance: towards the next millenium (editorial). *Br J Clin Pharmacol* 1998, 45:417
5. TALBOT JC, NILSSON BS. Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry. *Br J Clin Pharmacol* 1998, 45:427-431
6. CEC. *Blood safety and self-sufficiency: an agenda for the European Community*. County Limerick, Ireland, 1996
7. MEYBOOM RH, HEKSTER YA, EGBERTS AC, GRIBNAU FW, EDWARDS IR. Causal or causal? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Safety* 1997, 17:374-389
8. McCLELLAND B, LOVE E, SCOTT S, WILLIAMSON LM. Haemovigilance: concept, Europe and UK initiatives. *Vox Sang* 1998, 74(Suppl 2):431-439
9. NOEL L, DEBEIR J, COSSON A. The French haemovigilance system. *Vox Sang* 1998, 74(Suppl 2):441-445
10. ROUGER P, HERSON E. Contribution of hemovigilance to immunologic safety of blood transfusions: assessment after 3 years. *Transfus Clin Biol* 1998, 5:219-224
11. SAZAMA K. Adverse effects of blood transfusion. In: Rakek RE (ed) *Conn's Current Therapy*. WB Saunders Co, London, 1999:451-455
12. PEREZ P, NGOMBET R, DEBEIR J, NOEL L, SARI F. Transfusion incidents related to bacterial contamination: review of the literature and haemovigilance. For the working group bacterial incidents of blood agency, scientific advice of Bacthem and the French hemovigilance network. *Transfus Clin Biol* 1998, 5:203-210
13. VAN AKEN WG, VAN ROOD JJ. Safety of blood transfusions. Need for hemovigilance. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998, 142:281-284
14. QUARANTA JF, CANIVET N. What is the use of hemovigilance. *Transfus Clin Biol* 1998, 5:415-421
15. INGRAND P, SALMI LR, BENZ-LEMOINE E, DUPUIS M. Evaluation of the actual traceability of labile blood products using medical records. *Transfus Clin Biol* 1998, 5:397-407
16. OLSSON S. The role of WHO programme on international drug monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Safety* 1998, 19:1-10

Corresponding author:

R. Stathopoulou, 9 Mistra street, GR-145 63 Kifissia, Athens, Greece