

KREW

Lek Wartość Zasób

Aktualne wyzwania i potrzeby związane
z przetoczeniami krwi w chorobach przewlekłych



PTH:IT

Wydawca:

PTHiT

Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów

Patronaty:

Stowarzyszenie Polskiej
Grupy ds. Leczenia
Białaczek u Dorosłych

Instytut Hematologii
i Transfuzjologii
w Warszawie

Warszawski
Uniwersytet Medyczny



Fundacja Carita
im. Wiesławy Adamiec

Krajowe Forum
Orphan

Polska Koalicja
Pacjentów Onkologicznych

Stowarzyszenie
Hematoonkologiczni



POLSKA KOALICJA
PACJENTÓW ONKOLOGICZNYCH
RAZEM MOŻEMY WIĘCEJ



Redakcja:



Autorzy

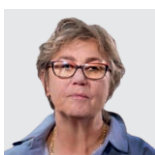
Nadzór merytoryczny



prof. dr hab. n. med. Iwona Hus

Prezes Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT)
Kierownik Oddziału Chorób Układu Chłonnego Kliniki Hematologii IHiT
Kierownik Zakładu Transplantologii Klinicznej UM w Lublinie

Autorzy



prof. dr hab. n. med. Magdalena Łętowska

Członek Krajowej Rady ds. Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa
Członek Grupy ds. Hemostazy PTHiT
Zastępca Dyrektora ds. transfuzjologii IHiT, Kierownik Zakładu Transfuzjologii IHiT



dr hab. n. o zdr. Jolanta Antoniewicz-Papis, prof. Instytutu

Wiceprezes PTHiT
Przewodnicząca Sekcji Transfuzjologicznej PTHiT
Zastępca Kierownika Zakładu Transfuzjologii IHiT



dr n. med. Bożena Katarzyna Budziszewska

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii dla województwa mazowieckiego
Członek Zarządu PTHiT
Kierownik Oddziału Diagnostyki Hematologicznej Kliniki Hematologii IHiT



prof. dr hab. n. med. Grzegorz W. Basak

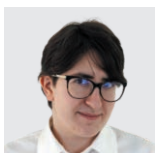
Kierownik Katedry i Kliniki Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
CSK UCK WUM



dr n. med. Krzysztof Mądry

Adiunkt w Katedrze i Klinice Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
CSK UCK WUM

Z ramienia HealthQuest



mgr farm. Katarzyna Budka

Konsultant



dr n. farm., lek. Witold Wrona

Partner

Spis treści

Wstęp	4
1 Medyczne zastosowanie krwi i jej składników	7
2 Polski system zarządzania krwią	13
3 Zużycie krwi w Polsce	19
4 Leczenie niedokrwistości w chorobach przewlekłych	27
4.1 Przetoczenia: polityka restrykcyjna versus liberalna polityka	33
5 Zespoły mielodysplastyczne niższego ryzyka	37
5.1 Innowacyjne technologie lekowe zmniejszające zapotrzebowanie	42
na przetoczenia krwi – znaczenie i korzyści stosowania luspaterceptu u chorych na zespoły mielodysplastyczne niższego ryzyka	
6 Rekomendacja rozwiązań optymalizujących zarządzanie dostępem	48
do krwi w Polsce, w tym zastosowania technologii lekowych zastępujących przetoczenia krwi	
Spis rysunków i tabel	51
Piśmiennictwo	52

Wstęp

prof. dr hab. n. med. Iwona Hus

dr hab. n. o zdr. Jolanta Antoniewicz-Papis, prof. Instytutu

dr n. med. Bożena Katarzyna Budziszewska

Biologicznego i medycznego znaczenia krwi nie można przecenić. Jest unikatowa. Pomimo wysiłków wielu zespołów badawczych, nie udało się jak dotąd opracować krwi syntetycznej. Jedynym źródłem krwi jest człowiek, a sposobem jej pozyskania honorowe krwiodawstwo.

Sprawne zarządzanie zaopatrzeniem i zużyciem krwi ma dla każdego systemu opieki zdrowotnej kluczowe znaczenie. Niedobory krwi, zaburzenia w działaniu łańcucha dostaw, brak jednoznacznie obowiązujących standardów i procedur, marnotrawstwo krwi mają głębokie, negatywne konsekwencje dla sprawności systemu i dla życia i zdrowia pacjentów. W trosce o zapobieganie problemom w gospodarce krwią powstają różne inicjatywy międzynarodowe, których celem jest dzielenie się know-how, opracowywanie wspólnych stanowisk, procedur i standardów postępowania. Takim projektem jest m.in. europejska inicjatywa „Blood & Beyond. Rethinking Blood Use”, której uczestnicy postawili przed sobą zadanie opracowania rekomendacji, które pomogą w unowocześnieniu zarządzania krwią przy jednoczesnej poprawie wyników leczenia i jakości życia chorych na choroby przewlekłe, uzależniające od regularnych przetoczeń. Wiele krajów przystąpiło do prac nad analizą swoich lokalnych rozwiązań i nad rekomendacjami, które mają podobny cel. Przedstawiamy Państwu polski raport pt. **Krew: lek, wartość, zasób. Aktualne wyzwania i potrzeby związane z przetoczeniami krwi w chorobach przewlekłych**, opracowany przez Polskie Towarzystwo Transfuzjologii i Hematologii, przy udziale zaproszonych ekspertów.

Krew to bardzo cenny lek, ratujący życie i zdrowie człowieka. Zapotrzebowanie na przetoczenia składników krwi rośnie wraz z postępem medycyny, zwłaszcza w transplantologii, onkologii, hematologii, chirurgii sercowo-naczyniowej. Medycyna ratunkowa i chirurgia zużywają 1/3 wszystkich leczniczych przetoczeń. Znakomita większość wskazań do przetoczenia składników krwi jest generowana przez procedury medyczne w chorobach przewlekłych, w tym 2/3 to przetoczenia koncentratu czerwonych krwinek (KKCz) w leczeniu niedokrwistości powodowanej przez te choroby. W wielu jednostkach chorobowych regularne przetoczenia są warunkiem nie tylko utrzymania zdrowia, ale i życia biorcy.

Krew jest wielokomórkową tkanką ludzką, osobniczo zróżnicowaną. Niesie zdrowie i życie, ale może być także źródłem transmisji czynników potencjalnie zagrażających zdrowiu pacjenta, a nieprawidłowy dobór immunologiczny do cech biorcy transfuzji może spowodować szereg groźnych reakcji poprzetoczeniowych. Zasady bezpieczeństwa w użyciu krwi i jej składników w lecnictwie, a także struktura i normy funkcjonowania całej służby krwi w Polsce są regulowane przepisami prawa zarówno krajowego, jak i (częściowo) europejskiego. Podstawę stanowią: Ustawa o publicznej służbie krwi z 1997 r. – wielokrotnie później wraz z aktami wykonawczymi nowelizowana (Rozporządzeniami Ministra Zdrowia oraz Obwieszczeniami Ministra

Zdrowia) oraz Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady z 2003 r. (z późniejszymi zmianami i Dyrektywami wykonawczymi), ustanawiająca normy jakości i bezpiecznego pobierania, testowania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi ludzkiej i składników krwi.

Utrzymanie równowagi pomiędzy podażą krwi a jej zużyciem, zapewnienie samowystarczalności w tym zakresie, ma strategiczne znaczenie dla każdego kraju. W Europie będzie to coraz trudniejsze. Najpoważniejszym wyzwaniem jest demografia. Z jednej strony, wraz z rozwojem medycyny i wydłużaniem średniego czasu życia Europejczyków rośnie zapotrzebowanie na medyczne zastosowania krwi, z drugiej strony tzw. starość demograficzna społeczeństw będzie coraz bardziej ograniczać grupę potencjalnych dawców. Polska należy do najszybciej starzejących się społeczeństw Europy. W 2050 r. osoby powyżej 65 r.ż. będą stanowić 1/3 całej populacji, zmniejszonej wtedy o ponad 4,5 mln osób. W Polsce już dzisiaj maleje liczba dawców krwi, a jedynie 1,5% całej populacji regularnie oddaje krew. System zarządzania krwią musi także liczyć się z wpływem sytuacji kryzysowych na poziom krwiodawstwa. Pandemia COVID-19 boleśnie udowodniła wrażliwość tego systemu i postawiła wiele krajów w sytuacji znacznych niedoborów zapasów krwi. Wyzwania w zakresie zaopatrzenia i użycia krwi, przed którymi już teraz staje nasz system opieki zdrowotnej, wymagają zastosowania przemyślanych, dobrze zaprojektowanych strategii. Od skutecznej promocji honorowego krwiodawstwa poczynawszy, przez cyfryzację i usprawnienie całego systemu pozyskiwania, przetwarzania i dystrybucji krwi, po polityki zapobiegające marnotrawstwu składników krwi, ograniczające potrzebę przetoczeń tylko do sytuacji bezwzględnie tego wymagających.

Szczegółnej uwagi wymagają standardy i praktyka kliniczna przetaczania koncentratu krwinek czerwonych, czyli najpowszechniej stosowanych procedur medycznych w transfuzjologii. Rocznie przetacza się w Polsce ok. 1,2 mln j. KKCz. W wielu chorobach przewlekłych, zwłaszcza hematologicznych jest to podstawowy sposób leczenia niedokrwistości, często prowadzący do transfuzjozależności z jej negatywnym wpływem na jakość życia chorego w postaci obciążenia żelazem i ryzykiem innych powikłań. Wiele krajów wdrożyło już z sukcesem programy zarządzania krwią pacjenta (*Patient Blood Management* – PBM) oparte o staranne monitorowanie parametrów krwi chorego, farmakologiczną korektę niedokrwistości, zapobieganie krwawieniom w czasie zabiegów i restrykcyjną politykę przetoczeń. PBM w odniesieniu do procedur chirurgicznych i chorób przewlekłych to niewątpliwie dobry kierunek, do zastosowania także w Polsce. Optymalizacja zużycia koncentratu krwinek czerwonych w leczeniu transfuzjozależnych anemii wymaga opracowania i cyklicznej aktualizacji nowych zaleceń klinicznych, dotyczących zarówno kryteriów przeprowadzania przetoczeń, jak i stosowania nowych technologii lekowych, zastępujących transfuzje.



1 Medyczne zastosowanie krwi i jej składników

prof. dr hab. n. med. Magdalena Łętowska

Wskazania do transfuzji krwi i jej składników

- Podstawową zasadą współczesnej transfuzjologii jest przetaczanie składników krwi dobranych zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem chorego, krew pełna w zasadzie nie ma obecnie zastosowania w praktyce klinicznej.
- Wskazaniem do przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) jest niedokrwistość. Rozpoznajemy ją, gdy stężenie hemoglobiny (Hb) spada u kobiet poniżej 12 g/dL, zaś u mężczyzn poniżej 13 g/dL (definicja WHO – Światowej Organizacji Zdrowia, ang. *World Health Organization*). To oczywiście nie znaczy, że wówczas rozpoczynamy leczenie krwią. Leczenie niedokrwistości jest leczeniem przyczynowym (np. preparatami żelaza, kwasem foliowym, witaminą B₁₂ w przypadku niedokrwistości niedoborowej) i dopiero wówczas, gdy to leczenie jest nieskuteczne, możemy pomóc pacjentowi, stosując białka stymulujące erytropoezę lub przetaczając KC Cz. W zależności od tego, czy pacjent masywnie krwawi, czy też niedokrwistość ma charakter przewlekły, postępowanie lekarskie jest różne.
- Praktyczne wskazania do przetoczenia krwi są uzależnione od stanu klinicznego chorego (np. masywnego krwotoku). W przypadkach sytuacji klinicznych innych niż masywny krwotok i wiążąca się z nim masywna transfuzja, decyzje o podjęciu leczenia krwią podejmowane są na podstawie stanu klinicznego chorego i wartości progowej stężenia hemoglobiny. Wartości te określone są w wytycznych różnych towarzystw naukowych, na podstawie dostępnych wyników randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano strategię restrykcyjną lub liberalną przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych.
- Według wielu wytycznych u hemodynamicznie stabilnych pacjentów hospitalizowanych zaleca się przestrzeganie restrykcyjnej strategii przetoczeń – należy rozważyć przetoczenie przy stężeniu Hb ≤ 7 g/dL (u chorych poddanych operacji ortopedycznej lub kardiochirurgicznej lub w przypadku istniejącej choroby układu sercowo-naczyniowego ≤ 8 g/dl) lub w razie wystąpienia klinicznych objawów niedokrwistości (ból w klatce piersiowej, hipotensja ortostatyczna, tachykardia niereagująca na przetaczanie płynów, zastoinowa niewydolność serca). Jako docelowe stężenie Hb przyjęto 7–9 g/dl.^{1,2,3}

- Według tych zaleceń, u niektórych hospitalizowanych chorych w stanie zagrożenia życia należy przyjąć bardziej liberalne kryteria przetoczeń, np. u chorych z ostrym zespołem wieńcowym należy utrzymać stężenie Hb 8–10 g/dl.^{1,2}
- Najnowsze, opublikowane w 2021 r. wyniki badań u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i niedokrwistością wskazują, że stosowanie restrykcyjnej strategii przetoczeń (transfuzja przy stężeniu Hb \leq 8 g/dl) daje wyniki nie gorsze (jeżeli chodzi o częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych) niż strategia liberalna (transfuzja przy stężeniu Hb \leq 10 g/dl).⁴
- Pamiętać należy także, że przetoczenie 1 j. KKCz powoduje zwiększenie stężenia Hb o około 1 g/dl i ten wzrost utrzymuje się od 1 do 2 tygodni. Dlatego przy przewlekłej niedokrwistości, u pacjentów wymagających długotrwałego leczenia przetoczeniami KKCz, należy przygotować program przetoczeń na najbliższe 3 miesiące.
- Dane dotyczące niektórych podgrup pacjentów (z małopłytkowością, nowotworami układu krwiotwórczego, niewydolnością szpiku kostnego, przewlekłą niedokrwistością) uznano za niedostateczne do sformułowania zaleceń dotyczących przetaczania KKCz, ponieważ nie ma wystarczającej liczby publikacji odpowiedniej jakości, zwłaszcza randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, i odpowiednio liczebnych grup pacjentów.^{1,2}
- W przypadku masywnych krwotoków w następstwie urazów (wypadków, działań wojennych, klęsk żywiołowych), krwotoków poporodowych, krwotoków w przebiegu zabiegów operacyjnych postępowanie polega na jak najwcześniejszym rozpoczęciu przetaczania KKCz, FFP (świeżo mrożonego osocza, ang. *fresh frozen plasma*) i KKP (koncentratu krwinek płytkowych), a także, w zależności od stężenia fibrynogenu preparatu zawierającego to białko (tzw. pakietów transfuzjologicznych).^{5,6}

Bezpieczeństwo zastosowania transfuzji krwi i jej składników

- Leczenie krwią może uratować życie chorego, niesie jednak niebezpieczeństwo wystąpienia ostrych i przewlekłych powikłań. Powinno być stosowane tylko wtedy, gdy korzyści z niego wypływające przewyższają potencjalne szkody. Oczywiście, należy przetaczać jedynie bezpieczne składniki krwi i produkty krwiopochodne. Leczenie krwią należy traktować jako część całego systemu leczenia i stosować tylko w sytuacji, gdy żadna inna, bardziej bezpieczna metoda nie okaże się wystarczająco skuteczna. Zaś podejmując decyzję o przetoczeniu, należy oceniać stan kliniczny chorego, a nie tylko niektóre parametry morfologii krwi. W miarę możliwości należy przetaczać tylko te składniki krwi, których brak jest przyczyną objawów chorobowych.
- W przypadku przetaczania składników krwi zawierających erytrocyty (krew pełna, koncentraty krwinek czerwonych, koncentraty granulocytarne) obowiązuje wykonanie próby zgodności według aktualnych przepisów. Każda transfuzja, wraz z przyczyną jej

zlecenia, powinna być odnotowana przez lekarza w dokumentacji chorego. Lekarz lub przeszkolona pielęgniarka powinni obserwować pacjenta w czasie przetaczania i jeżeli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, natychmiast podjąć odpowiednie postępowanie. Krew i jej składniki powinny pochodzić od dawców zbadanych w kierunku występowania markerów chorób zakaźnych zgodnie z aktualnie obowiązującymi przepisami. Próbkę krwi każdej osoby zakwalifikowanej do pobrania krwi, osocza, trombaferozy, leukaferozy lub innego zabiegu wymagają oznaczenia:

- 1) antygen HBs (wirusa zapalenia wątroby),
- 2) przeciwciał anti-HIV-1, anti-HIV-2 (czyli przeciwciał przeciwko ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności),
- 3) przeciwciał anti-HCV (czyli przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C),
- 4) RNA HCV (wirusa zapalenia wątroby typu C),
- 5) DNA HBV (wirusa zapalenia wątroby typu B),
- 6) RNA HIV (ludzkiego wirusa niedoboru odporności),
- 7) testów w kierunku zakażenia krętkami kiły.

- Pobieranie krwi, a następnie preparatyka jej składników, odbywają się obecnie wyłącznie w zamkniętych jednorazowych sterylnych zestawach pojemników z tworzywa sztucznego. W pojemniku macierzystym, do którego najpierw pobiera się krew, znajduje się niepirogenny płyn konserwujący. Płyn ten zawiera zapobiegający krzepnięciu cytrynian trisodowy, a ponadto substancje odżywcze, umożliwiające przechowywanie krwi i jej składników (płyn CPD – diwodorofosforan sodowy i glukoza, płyn CPDA-1 – CPD + adenina). Z pobranej w ten sposób krwi można uzyskać:

- 1) koncentrat krwinek czerwonych (KKCz),
- 2) koncentrat krwinek płytkowych (KKP),
- 3) świeżo mrożone osocze (FFP).

- Do KKCz dodaje się następnie roztwory wzbogacające, takie jak ADSOL lub SAGM, które oprócz NaCl zawierają glukozę, adeninę i mannitol. Stosowanie takich roztworów umożliwia dłuższe przechowywanie KKCz (do 42 dni).
- Niektóre składniki krwi (m.in. płytki, granulocyty i osocze, rzadziej erytrocyty) uzyskuje się także automatycznie, za pomocą tzw. separatora komórkowego, czyli metodą aferezy. Metoda ta umożliwia podział krwi pełnej pobieranej od dawcy na poszczególne składniki w trakcie przepływu przez obwód krążenia pozaustrojowego separatora. W zależności od zapotrzebowania niektóre ze składników krwi są następnie zatrzymywane, a inne przetaczane z powrotem dawcy. W ten sposób uzyskuje się preparat wysokiej jakości od jednego dawcy, z odpowiednio dużej objętości jego krwi (jest to szczególnie istotne w przypadku koncentratów granulocytarnych lub płytkowych).
- Odrębną grupę stanowią produkty krwiopochodne, otrzymywane w zakładach frakcjonowania osocza. W celu zwiększenia ich bezpieczeństwa stosuje się minimum dwie metody inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych o różnym spektrum dzia-

łania. Procesowi frakcjonowania poddaje się duże ilości osocza (od kilku do kilkunastu tysięcy litrów) pobrane od dawców metodą konwencjonalną (po odseparowaniu z krwi pełnej) albo metodą aferezy. W ten sposób otrzymuje się przede wszystkim następujące produkty:

- 1) albuminę,
 - 2) koncentraty czynników krzepnięcia, w tym cz. VIII I IX,
 - 3) immunoglobuliny.
- Wiele leków otrzymywanych początkowo tylko z osocza wytwarza się obecnie także metodami inżynierii genetycznej. Niektóre białka osocza do celów klinicznych produkuje się wyłącznie metodami inżynierii genetycznej.

Indywidualizacja leczenia

- Ostatecznym celem transfuzji nie powinno być osiągnięcie lub utrzymanie założonego stężenia hemoglobiny, ale zapewnienie dostarczania tlenu do tkanek i poprawa wyników leczenia chorego.
- Do dzisiaj krew i jej składniki są niezastąpione, ale pamiętać należy, że każde przetoczenie może spowodować wystąpienie ciężkiej niepożądanego reakcji. Dlatego też decyzję o każdym przetoczeniu należy podejmować niezwykle rozważnie, biorąc pod uwagę nie tylko wartości stężenia hemoglobiny i hematokrytu, ale także wiek chorego, jego fizjologiczne mechanizmy adaptacyjne do niedokrwistości (wydolność układów: krwiotwórczego, krążenia i oddechowego) i rokowanie. Bo właśnie dzięki tym mechanizmom, chorzy z prawidłową wydolnością układu oddechowego i układu krążenia dobrze tolerują nawet znaczne zmniejszenie stężenia Hb.



2 Polski system zarządzania krwią

dr hab. n. o zdr. Jolanta Antoniewicz-Papis, prof. Instytutu

Pomimo stosowania w ostatnim okresie szeregu działań zmierzających do upowszechniania metod leczenia alternatywnych wobec transfuzji krwi, w tym programów zarządzania krwią pacjenta (ang. *Patient Blood Management*, PBM), nadal podstawowym czynnikiem decydującym o zabezpieczeniu potrzeb związanych z krwiolecznictwem pozostaje dobra wola, a w konsekwencji – liczba honorowych krwiodawców.¹¹

System zarządzania krwią

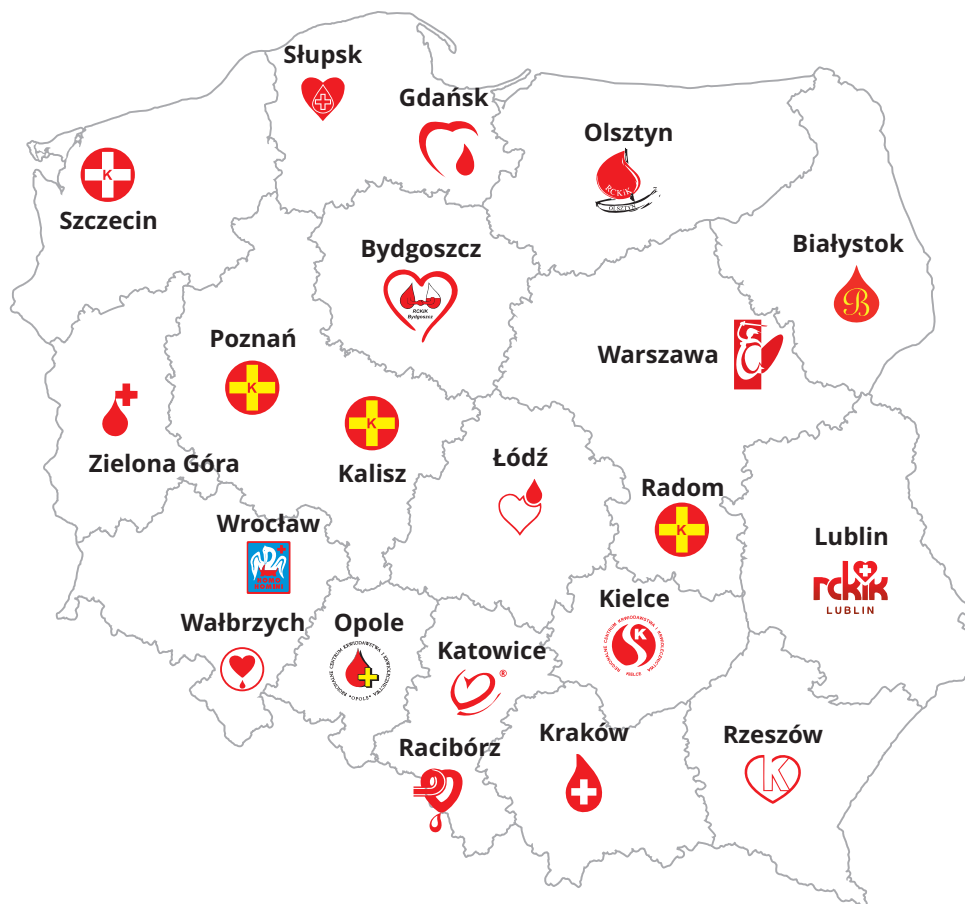
- Polska jest obecnie krajem, w którym zapewniona jest samowystarczalność w krew i jej składniki, jednak w najbliższych latach może dojść do problemów w tym obszarze, głównie ze względu na zmiany demograficzne zachodzące w Polsce.²² W najbliższych latach przewidywany jest spadek liczby osób, które potencjalnie mogą być dawcami krwi przy jednoczesnym wzroście liczby osób wymagających leczenia krwią, głównie ze względu na starzenie się społeczeństwa i bezpośrednio z tym zjawiskiem obserwowany istotny wzrost osób przewlekle chorych.
- Od początku lat 90. XX wieku realizowane są programy polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia, których celem jest zapewnienie samowystarczalności Polski w zaopatrzeniu w krew i jej składniki. Zadania szczegółowe określone w tych programach skupiają się na wsparciu najbardziej niezbędnych potrzeb w obszarze krwiodawstwa i krwiolecznictwa w danym okresie, ale nie wyczerpują wszystkich niezbędnych potrzeb. Ze względu na dopuszczalne okresy przechowywania poszczególnych składników krwi i zmniejszoną dostępność dawców, np. w miesiącach letnich, okresowo mogą występować trudności z zabezpieczeniem potrzeb lecznictwa.²²
- Ogólny nadzór nad służbą krwi pełni Minister Zdrowia. Działalność służby krwi reguluje Ustawa o publicznej służbie krwi.⁷ Szczegółowe wytyczne zawarte są w Rozporządzeniach i Obwieszczeniach Ministra Zdrowia.⁸ Regulacje prawne dotyczą z jednej strony centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa (CKiK), które są odpowiedzialne za dostarczenie krwi i jej składników do użytku klinicznego, zaś z drugiej strony, obszaru krwiolecznictwa, czyli regulują w tym zakresie działalność podmiotów leczniczych.

- Jednostkami publicznej służby krwi są Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT) oraz CKiK (regionalne, wojskowe oraz Centrum Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji). IHIT ma za zadanie prowadzenie nadzoru merytorycznego nad wszystkimi CKiK oraz czuwania nad bezpieczeństwem krwi (ang. *hemovigilance*) na poziomie kraju, natomiast CKiK odpowiadają za pobieranie krwi i przygotowanie jej do zastosowania klinicznego oraz nadzór nad krwiolecznictwem w szpitalach. IHIT m.in. prowadzi także Krajowy Rejestr Dawców Krwi i udziela konsultacji związanych z leczeniem krwią.
- Niezbędne jest osiągnięcie równowagi pomiędzy tym, co CKiK są w stanie dostarczyć do szpitali, a potrzebami tych ostatnich. Brak jednej bazy danych, która zawierałaby informacje o aktualnych zasobach służby krwi i potrzebach szpitali, powoduje, że trudno jest zapewnić równowagę pomiędzy współpracującymi ze sobą stronami. Dlatego też obecnie Centrum eZdrowia (CeZ) prowadzi prace nad stworzeniem takiego systemu.⁹
- Zgodnie z zapisami Ustawy o publicznej służbie krwi, CKiK są zobowiązane między innymi do wydawania krwi i jej składników do szpitali, które znajdują się na terenie ich działalności.
- Nadzór merytoryczny prowadzony przez IHIT zapewnia, że CKiK stosują jednolite standardy jakości, poprzez wdrożenie systemów zapewnienia jakości dedykowanych jednostkom organizacyjnym publicznej służby krwi. Obok zabezpieczenia właściwego zaopatrzenia w krew i jej składniki, zapewnienie ich wysokiej jakości, jak i zapewnienie bezpieczeństwa ich stosowania, to podstawowe zadania służby krwi. Jednym z ważnych zadań jest prowadzenie systemu czuwania nad bezpieczeństwem krwi, w którym uczestniczą wszystkie jednostki zaangażowane w procesy krwiodawstwa i krwiolecznictwa.
- Jednak podstawowym czynnikiem zapewniającym właściwe zabezpieczenie potrzeb pacjentów jest odpowiednia liczba dawców. Jednocześnie CKiK muszą w odpowiedni sposób zarządzać dawcami i sposobem pobierania krwi. Oprócz działań promocyjnych, które powinny być prowadzone na szczeblu krajowym oraz lokalnie, dostosowanych do wybranych grup dawców, niezwykle istotna jest właściwa organizacja pobierania krwi. W wielu krajach europejskich pobieranie krwi odbywa się podczas ekip wyjazdowych, które mogą łatwiej dotrzeć do dawców. Niestety, w Polsce pomimo organizowania coraz większej liczby ekip, liczba jednostek krwi pobieranych w ich trakcie nie rośnie wprost proporcjonalnie. Problemem może być brak odpowiedniej informacji skierowanej do dawców. Zaniepokojenie budzi także zmniejszająca się liczba dawców najmłodszych w wieku 18–24 lata; są to osoby, które potencjalnie mogą stanowić grupę dawców oddających krew przez wiele lat.

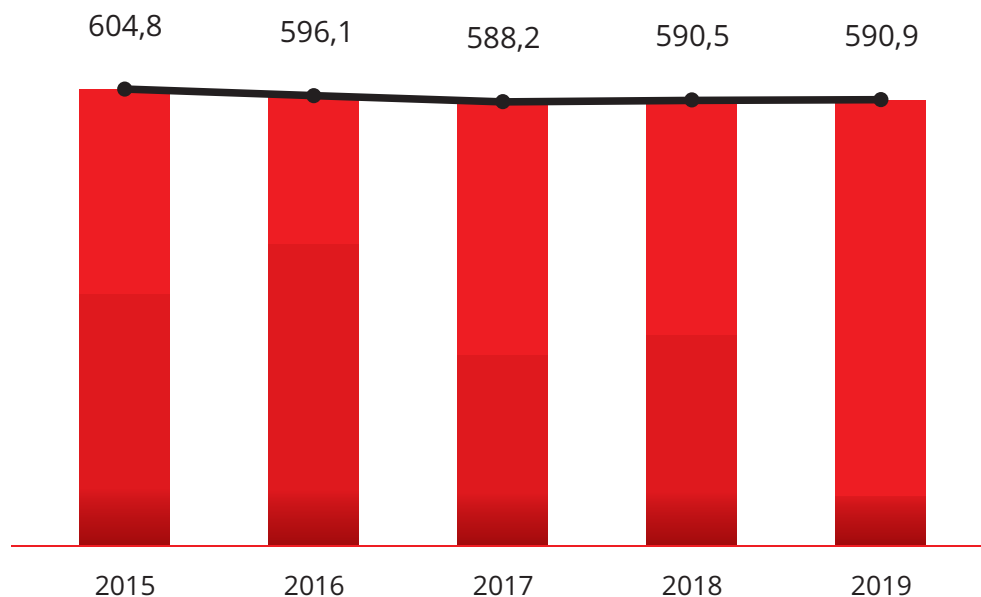
W Polsce obserwowana jest niska i niewykazująca tendencji wzrostowej liczba krwiodawców

- W 2019 r. w Polsce funkcjonowało 21 regionalnych centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa (RCKiK) oraz 129 oddziałów terenowych (OT; o trzy mniej niż w roku poprzednim). Ponadto zorganizowano 13 048 akcji wyjazdowych (o 141 mniej niż w 2018 r.).¹⁰

- W 2019 r. do RCKiK w celu oddania krwi zgłosiło się 692,5 tys. osób (mniej o 1,2 tys. w stosunku do roku poprzedniego), z których 85% (podobnie jak w latach poprzednich) ostatecznie oddało krew.¹⁰
- W 2019 r. liczba krwiodawców wyniosła niecałe 600 tys., podobnie jak w 2018 r., i spadła o 2,3% w odniesieniu do roku 2015 (590,5 tys. vs 604,8 tys.). Blisko 100% osób oddających krew stanowią dawcy honorowi (590 280 na 590 893 osoby, które oddały krew w 2019 r.).^{10,11,12}
- Zatem około 1,5% populacji Polski (2,6% populacji w wieku produkcyjnym) regularnie oddaje krew.^{10,13}
- W poszczególnych województwach liczba krwiodawców na 10 tys. ludności jest różna, a zatem dostęp do krwi jest nierówny. Najwięcej krwiodawców na 10 tys. ludności odnotowano w województwie podlaskim, a najmniej w lubelskim – odpowiednio 293 i 118 osób. Średnio w Polsce na 10 tys. ludności przypada 159 krwiodawców.¹⁴



Ryc. 1. Mapa regionalnych centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa (RCKiK).¹⁵



Ryc. 2. Liczba krwiodawców w latach 2015–2019 (w tys.).^{10,11,12,16,17}

Wpływ pandemii SARS-CoV-2 na system zarządzania krwią

- W 2020 roku w krwiodawstwie dały się wyraźnie odczuć skutki pandemii wywołanej koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2).
- W drugim i trzecim kwartale 2020 r., na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Dawców Krwi (KRDK), zaobserwowano ponad 17% spadek liczby dawców zgłaszających się z zamiarem oddania krwi. Co prawda jednocześnie zmniejszyły się potrzeby szpitali w zakresie krwiolecznictwa z powodu ograniczania liczby wykonywanych zabiegów, ale sytuacja mogła zagrażać zdrowiu pacjentów wymagających bezwzględnie przetoczeń.
- Niezbędne stało się także wdrożenie działań, które zapobiegały ewentualnemu zaburzeniu pracy CKiK, ze względu na możliwość występowania zakażeń wśród personelu. Sytuacja ta pokazała, jak ważne jest wdrożenie zarządzania ryzykiem w służbie krwi.
- Podejście do przetaczania składników krwi, a w szczególności do przetaczania koncentratów krwinek czerwonych (KKCz), zmienia się dzięki prowadzonym analizom skuteczności zabiegów przetaczania. W różnych ośrodkach mogą być jednak stosowane różne rozwiązania. Tzw. podejście liberalne określa wartość stężenia Hb $\leq 9,0$ g/dl jako wskazanie do przetaczania KKCz. Natomiast podejście bardziej restrykcyjne – wartość Hb ≤ 7 g/dl. Prowadzone badania wykazują, że podejście restrykcyjne jest równie skuteczne co liberalne, dlatego w niektórych krajach zostało wprowadzone jako obowiązująca wytyczna. W Polsce również zalecane jest stosowanie takiego podejścia.¹⁸ W okresie

pandemii SARS-CoV-2 szczególnie istotne staje się stosowanie podejścia restrykcyjnego. Aktualna sytuacja pokazuje, jak ważne jest prawidłowe zarządzanie dawcami w celu zapewnienia potrzeb lecznictwa, a z drugiej strony, jak ważne jest wprowadzanie programów PBM i ograniczanie zużycia składników krwi do niezbędnych sytuacji i poszukiwanie nowych rozwiązań pozwalających rezygnować z zastosowania krwi w niektórych przypadkach. Tym bardziej, że każde przetoczenie składnika krwi niesie za sobą ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji. I choć obecnie jest ono bardzo małe, to niestety nie może być zupełnie wykluczone.



3

Zużycie krwi w Polsce

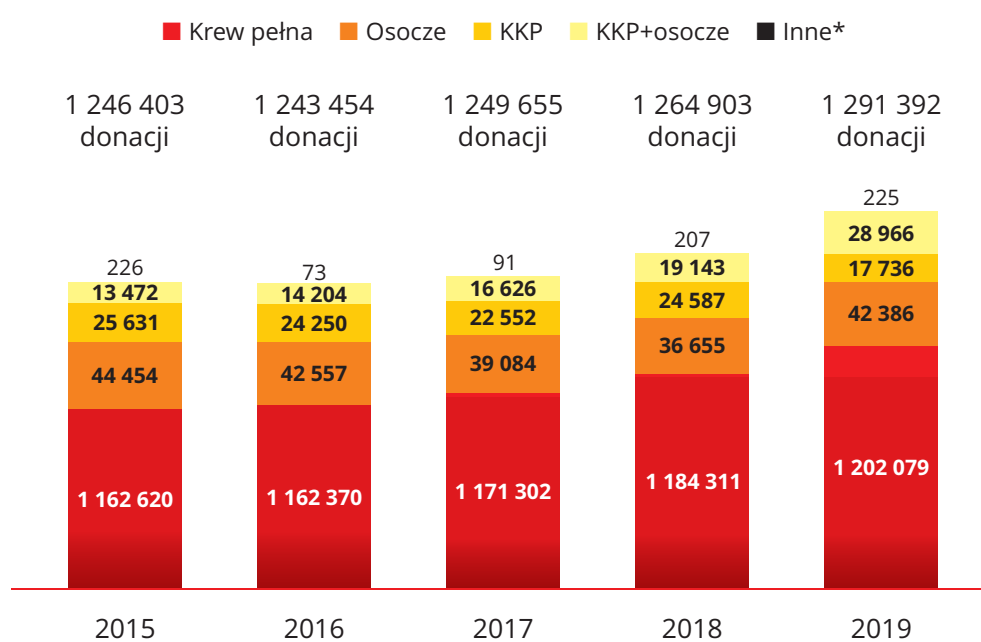
mgr farm. Katarzyna Budka
dr n. farm., lek. Witold Wrona

Zbyt mała podaż krwi

- Liczba donacji krwi i jej składników na przestrzeni ostatnich lat osiągnęła stabilny pułap – 1246,4 tys. w 2015 r., 1264,9 tys. w 2018 r. i 1291,4 tys. w 2019 r. (w tym 202,1 tys. donacji krwi pełnej). Średnio na jednego dawcę przypadają dwa pobrania.^{10,11,12}
- Wskaźnik (liczba) donacji* na 1000 mieszkańców w Polsce wynosił 32,9 w 2018 r. oraz 33,6 w 2019 r.^{10,11,13} Pomimo systematycznego wzrostu w latach 2006–2011 wskaźnik donacji na 1000 mieszkańców w Polsce nadal był niższy od średniej w krajach wysoko- i średnioz rozwiniętych. Wskaźnik ten w krajach wysoko- i średnioz rozwiniętych wahał się od 7,1 do 62,4 (średnia 39,2). W latach 2012–2019 obserwowana była stabilizacja tego wskaźnika w Polsce.^{10,11,12,13,16,17,19,20,21}
- W następstwie prognozowanego spadku liczby ludności (starzenia się społeczeństwa) pula dawców może ulec zmniejszeniu przy jednoczesnym zwiększeniu grupy ludzi wymagających leczenia krwią.²²
 - Prognozowany wzrost udziału ludności w wieku 65+ w ogólnej liczbie ludności w Polsce w latach 2020–2030 wyniesie ok. 23% (z 18,9% w 2020 r. do 23,3% w 2030 r.). Zakładając proporcjonalny wzrost zapotrzebowania na krew z prognozowanym przez GUS starzeniem się społeczeństwa, w ciągu najbliższych 10 lat, tylko w chorobach przewlekłych zapotrzebowanie na krew może się zwiększyć o 15%, powodując ryzyko braku zapewnienia samowystarczalności w krew. Termin ważności KKCz wnosi maksymalnie 42 dni, co wyklucza możliwość tworzenia rezerw.²³
- Do najczęściej otrzymywanych składników krwi w Polsce należą: koncentrat krwinek czerwonych i osocze świeżo mrożone (ang. *fresh frozen plasma*, FFP).¹⁰

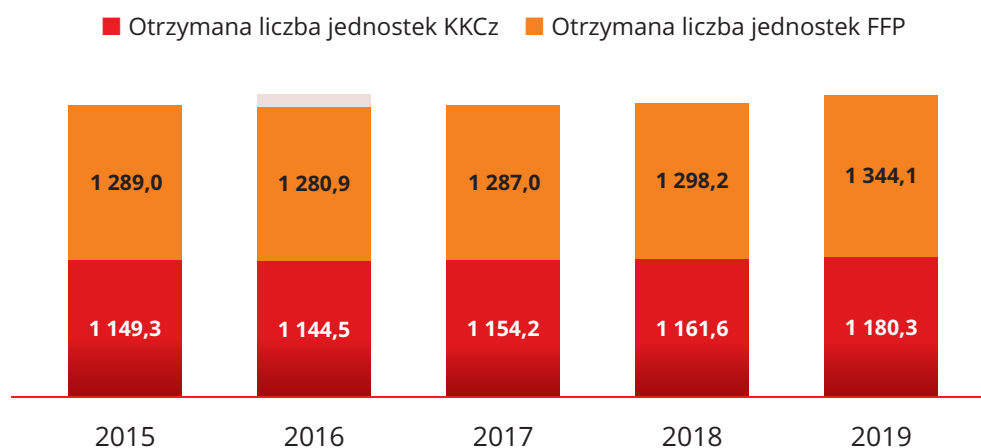
* Wskaźnik (liczba) donacji, obok bezwzględnej liczby pozyskiwanych donacji, jest istotnym parametrem określającym zapewnienie niezbędnej ilości krwi dla pacjentów. Jest określany jako stosunek donacji do liczby potencjalnych biorców krwi, określa poziom zapewnienia niezbędnej ilości krwi dla pacjentów.^{1,1}

- W 2019 r. uzyskano 1180,3 tys. jednostek KKCz (wzrost o 18,7 tys. jednostek w porównaniu z rokiem poprzednim, tj. o 1,6%) i 1344,1 tys. jednostek FFP (wzrost o 45,9 tys. jednostek w porównaniu z rokiem poprzednim, tj. o 3,5%).¹⁰ Oznacza to, że każdego dnia otrzymywanych jest w Polsce ponad 3200 jednostek KKCz.
- Od 2015 r. do 2019 r. uzyskana liczba jednostek KKCz wzrosła jedynie o 3%.^{10,11,12,16,17,12} Dodatkowo, ze względu na pandemię COVID-19, należy spodziewać się jeszcze spadku pozyskiwania krwi i w następstwie otrzymywania jej składników, w tym KKCz.



Ryc. 3. Liczba donacji krwi i jej składników w latach 2015–2019 (w tys.).^{10,11,12,16,17}

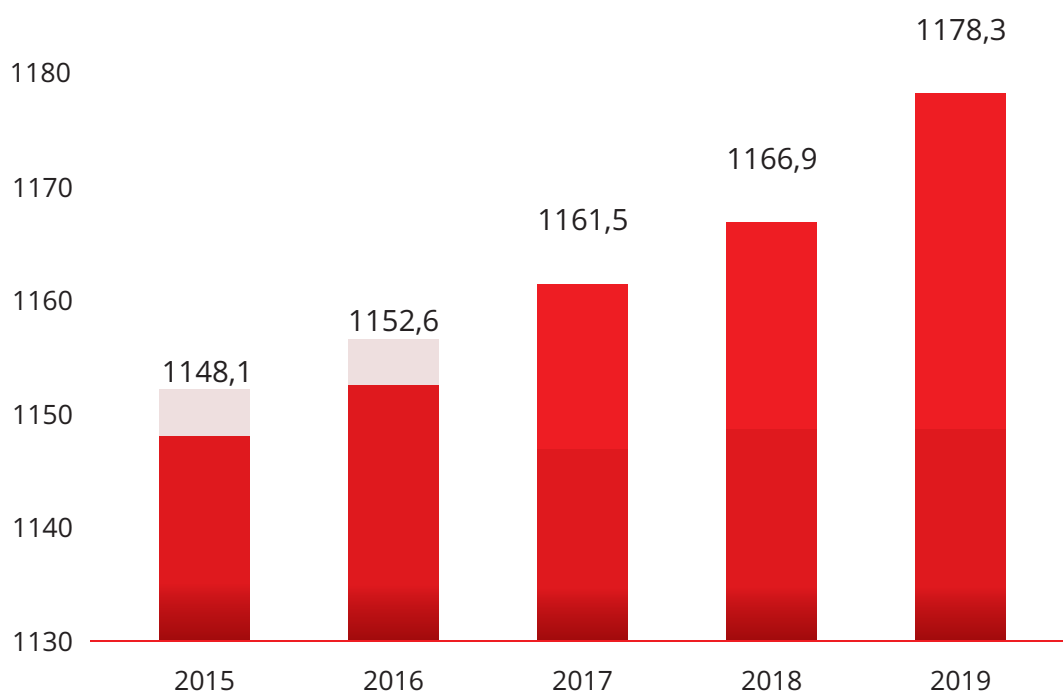
* Koncentrat granulocytarny (KG), samo KKCz oraz KKP (koncentrat krwinek płytkowych) + KKCz.



Ryc. 4. Otrzymana liczba jednostek KKCz i FFP w latach 2015–2019 (w tys.).^{10,11,16,17,12}

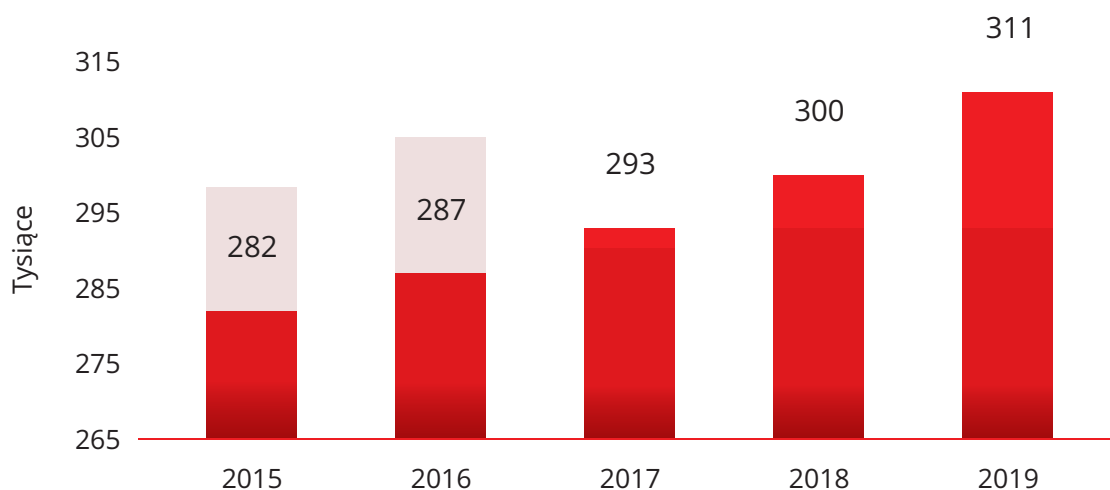
Rosnąca liczba przetoczeń

- W związku z ciągłym rozwojem medycyny oraz dostępem do nowoczesnych procedur i sposobów leczenia, wzrasta zapotrzebowanie na krew i jej składniki, w szczególności w dziedzinie transplantologii, onkologii i hematologii, chirurgii sercowo-naczyniowej.²⁴
- Przetoczenia krwi są jedną z najpowszechniejszych procedur szpitalnych.²⁵
- Liczba wydanych jednostek KKCz do leczenia wyniosła 1178,3 tys. w 2019 r. i była większa o 1% w stosunku do roku poprzedniego. Odpowiada to ok. 30,7 j. KKCz wydanych do celów klinicznych na 1000 mieszkańców.^{10,13} Liczba jednostek FFP wydawanych do celów klinicznych wyniosła 287,9 tys. w 2019 r. (271,7 w 2018 r.), podczas gdy liczba opakowań koncentratu krwinek płytkowych (KKP) wydawanych do celów klinicznych wyniosła 129,3 tys. w 2019 r. (126,8 tys. w 2018 r.). Metodą aferezy uzyskano w 2019 r. 39,46% (w 2018 r. 37,54%) wszystkich opakowań do użytku klinicznego.¹⁰
- Liczba przetoczeń KKCz i krwi pełnej wzrasta z roku na rok. W 2019 r. liczba hospitalizacji, podczas których wykonano transfuzję KKCz i krwi pełnej, wyniosła 310,6 tys. i była większa o 3,4% od roku poprzedniego. Odpowiada to średnio około 850 przetoczeniom wykonywanym w ramach hospitalizacji dziennie. Przetoczenia te wykonano u 287,6 tys. chorych (tj. 1,1 przetoczenia na pacjenta).²⁶

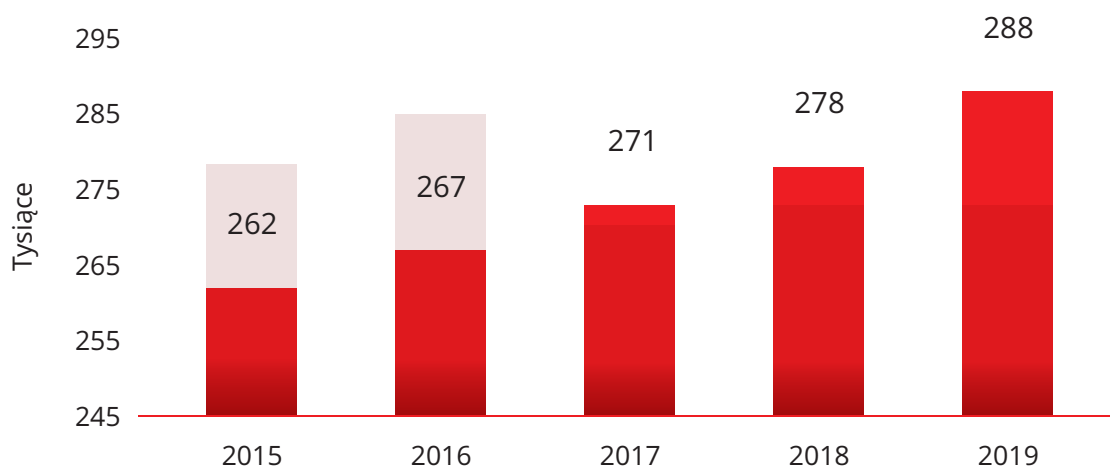


Ryc. 5. Liczba jednostek KKCz wydanych do celów klinicznych w latach 2015–2019 (w tys.).^{10,13}

Liczba hospitalizacji



Liczba pacjentów



Ryc. 6. Przetoczenia w latach 2015–2019 (w tys.) na podstawie danych NFZ: liczba hospitalizacji, podczas których wykonano transfuzję KKCz i krwi pełnej* oraz liczba pacjentów, u których wykonano te przetoczenia.²⁶

* dane uwzględniają kody produktów: 5.09.03.0000163, 5.09.04.0000091, 5.53.01.0001511, 5.55.01.0000146, 5.09.04.0000092, 5.53.01.0000940, 5.53.01.0001373, 5.53.01.0001455, 5.53.01.0001505, 5.53.01.0001507, 5.53.01.0001512, 5.53.01.0001513, 5.55.01.0000005, 5.55.01.0000009, 5.55.01.0000011, 5.55.01.0000015, 5.55.01.0000017, 5.55.01.0000147, 5.55.01.0000148.

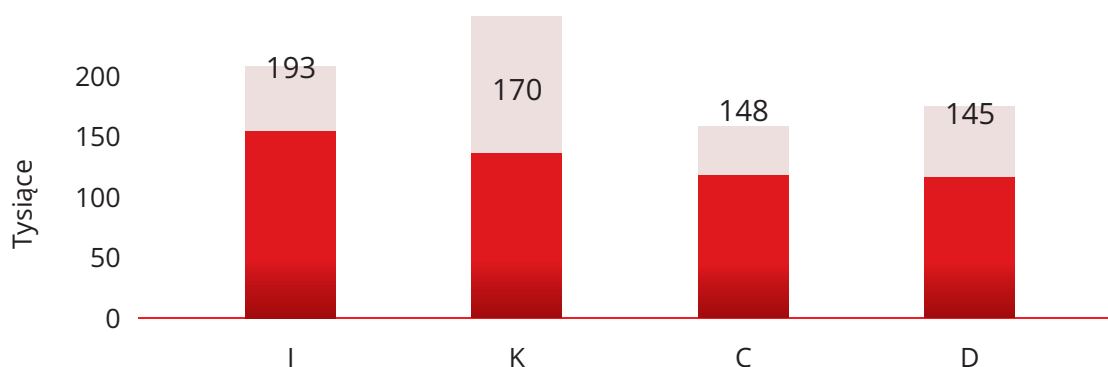
Większość przetoczeń krwi stosowanych jest w chorobach przewlekłych

- Około 2/3 przetoczeń KKCz i krwi pełnej stanowią transfuzje przy procedurach medycznych.²⁶
- Przetoczenia krwi (w szczególności KKCz) są podstawą leczenia pacjentów z niedokrwistością spowodowaną różnymi chorobami przewlekłymi.²⁵
- Do chorób, w których przetacza się najczęściej KKCz i krwi pełnej należą: choroby układu krążenia, choroby układu trawiennego, nowotwory oraz choroby krwi i narządów krwiotwórczych oraz niektóre choroby przebiegające z udziałem mechanizmów autoimmunologicznych (wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 odpowiednio I, K, C, D).²⁶



Ryc. 7. Hospitalizacje, podczas których wykonano transfuzję KKCz i krwi pełnej* w 2019 r. w podziale na procedury medyczne i zabiegowe na podstawie danych NFZ.²⁶

* dane uwzględniają kody produktów: 5.09.03.0000163, 5.09.04.0000091, 5.53.01.0001511, 5.55.01.0000146, 5.09.04.0000092, 5.53.01.0000940, 5.53.01.0001373, 5.53.01.0001455, 5.53.01.0001505, 5.53.01.0001507, 5.53.01.0001512, 5.53.01.0001513, 5.55.01.0000005, 5.55.01.0000009, 5.55.01.0000011, 5.55.01.0000015, 5.55.01.0000017, 5.55.01.0000147, 5.55.01.0000148.



Ryc. 8. Liczba przetoczonych jednostek krwi pełnej i KKCz* w 2019 r. wg rozpoznania ICD10 na podstawie danych NFZ.²⁶

C – nowotwory; D – choroby krwi i narządów krwiotwórczych oraz niektóre choroby przebiegające z udziałem mechanizmów autoimmunologicznych; I – choroby układu krążenia; K – choroby układu trawiennego; * dane uwzględniają kody produktów: 5.09.03.0000163, 5.09.04.0000091, 5.53.01.0001511, 5.55.01.0000146, 5.09.04.0000092, 5.53.01.0000940, 5.53.01.0001373, 5.53.01.0001455, 5.53.01.0001505, 5.53.01.0001507, 5.53.01.0001512, 5.53.01.0001513, 5.55.01.0000005, 5.55.01.0000009, 5.55.01.0000011, 5.55.01.0000015, 5.55.01.0000017, 5.55.01.0000147, 5.55.01.0000148.

Przetoczenia krwi wiążą się z dużymi obciążeniami dla płatnika

- W ostatnich latach szacuje się, że koszt hospitalizacji związanych z przetoczeniem KKCz lub krwi pełnej (zakładając, że koszt pojedynczej hospitalizacji wynosi 270 PLN zgodnie z zarządzeniem Nr 14/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia) wyniósł potencjalnie **ponad 80 mln PLN** (81,1 mln PLN w 2018 r. i 83,9 mln PLN w 2019 r.). Do tego należy jeszcze dodać koszt przetoczonych jednostek składników krwi.
- Przyjmując wycenę najtańszego składnika (186 PLN/jednostkę), koszt przetoczonych jednostek KKCz oszacowano na **217,0 mln PLN w 2018 r. i 219,2 mln PLN w 2019 r.**^{26,27}
- **Łączne obciążenie budżetowe związane z przetoczeniami KKCz (koszty KKCz oraz koszty hospitalizacji związanych z podaniem) wynosi co najmniej 300 mln PLN rocznie.**
- Koszt przetoczonych dawek KKP (zakładając udział KKP z aferezy 39,46% i wycenę dla KKP z aferezy 1111 PLN/dawkę oraz 558,6 PLN/dawkę dla pozostałych KKP) oszacowano na **97,1 mln PLN w 2018 r. i 100,4 mln PLN w 2019 r.** a koszt przetoczonych jednostek FFP (przyjmując wycenę 100 PLN/jednostkę) oszacowano na **27,2 mln PLN w 2018 r. i 28,8 mln PLN w 2019 r.**
- **Transfuzje krwi w chorobach hematologicznych, szczególnie w sytuacji uzależnienia od przetoczeń, stanowią obciążenie ekonomiczne dla systemu opieki zdrowotnej.**
 - W zespołach mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) uzależnienie od transfuzji ponad dwukrotnie zwiększa koszty opieki w porównaniu z kosztami w przypadku pacjentów niezależnych od przetoczeń.^{25,28,29,30,31,32}
 - Przetoczenia są również jednym z głównych czynników kosztowych w leczeniu β -talasemii i ostrej białaczki szpikowej.^{25,33,34,35}



4 Leczenie niedokrwistości w chorobach przewlekłych

dr n. med. Bożena Katarzyna Budziszewska

Niedokrwistość chorób przewlekłych jest drugą najczęściej występującą anemią po niedokrwistości z niedoboru żelaza. Jest najczęstszą anemią u pacjentów hospitalizowanych i przewlekle chorych.³⁶ Występowanie niedokrwistości wzrasta znacząco wraz z wiekiem i stanowi istotne obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej. Zmniejszone stężenie hemoglobiny (Hb) obserwuje się u ok. 12% starszych pacjentów i aż u 40% hospitalizowanych.³⁷

W patomechanizmie powstawania niedokrwistości najważniejszą rolę odgrywają: aktywacja makrofagów, uwalnianie cytokin prozapalnych jak interleukina-1- β , interleukina 6, czynnik martwicy nowotworu- α , interferon- β i rozwój stanu zapalnego. W konsekwencji dochodzi do:

- skrócenia czasu przeżycia erytrocytów w wyniku zwiększonej hemofagocytozy przez makrofagi,
 - upośledzenia erytropoezy z powodu zmniejszenia zarówno produkcji endogennej erytropoetyny (EPO), jak i odpowiedzi szpiku na EPO,
 - zaburzeń metabolizmu z następującą sekwestracją żelaza spowodowaną wzrostem stężenia hepcydyny.^{38,39,40}
- Do chorób przewlekłych, w których występuje niedokrwistość, należą choroby nowotworowe, choroby zapalne autoimmunizacyjne, przewlekłe zakażenia, choroby nerek prowadzące do niewydolności i choroby układu sercowo-naczyniowego. Częstość niedokrwistości waha się w zależności od typu choroby podstawowej, jej zaawansowania oraz stanu ogólnego chorego. Może występować nawet w 18%–95% przypadków chorób zapalnych i 30%–77% przypadków chorób nowotworowych.⁴¹
 - Niedokrwistość może prowadzić do zwiększonej zachorowalności na choroby układu krążenia, cukrzycę i choroby nerek. Chorzy z niedokrwistością mają zwiększone ryzyko zgonu oraz epizodów sercowo-naczyniowych i neurologicznych.^{42,43} Dodatkowo, u osób starszych, niedokrwistość jest skorelowana ze zmniejszeniem sprawności chorego, ograniczeniem w zakresie codziennej aktywności, osłabieniem, zmęczeniem, upadkami, częstszymi hospitalizacjami, pogorszeniem funkcji poznawczych, depresją i demencją.^{44,45,46} Stężenie hemoglobiny jest istotnym czynnikiem wpływającym na jakość życia, co potwierdziły badania w populacji osób starszych⁴⁴ i pacjentów otrzymujących

chemioterapię.⁴⁷ Niedokrwistość wiązała się nie tylko z obniżoną jakością życia związaną ze zdrowiem, ale także z gorszym czasem przeżycia całkowitego.⁴⁸

- Leczenie niedokrwistości w chorobach przewlekłych obejmuje przede wszystkim leczenie choroby podstawowej oraz stosowanie czynników wzrostu, tj. czynników stymulujących erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agent*, ESA). W przypadku współistnienia niedoboru żelaza leczenie niedokrwistości obejmuje również jego suplementację. Jednak niekiedy nie ma skutecznego leczenia przyczynowego – jak w przypadku chorób nowotworowych lub gdy etiologia choroby nie jest znana – wówczas jedyną dostępną terapią jest leczenie objawowe w postaci transfuzji koncentratów krwinek czerwonych.^{3,49,2}
 - Suplementacja żelaza stanowi najczęściej stosowaną opcję leczenia niedokrwistości ze względu na najczęściej występujący niedoborowy charakter niedokrwistości. W niedokrwistości w przebiegu chorób przewlekłych optymalizacja poziomu żelaza jest jedynie pierwszym etapem leczenia, po którym rozpoczyna się substytucję darbepoetyną lub epoetyną, tj. czynnikami stymulującymi erytropoezę. Pacjenci otrzymujący chemioterapię, u których występuje niedokrwistość (Hb < 11g/dl lub zmniejszenie stężenia Hb o 2g/dl z wyjściowego stężenia 12g/dl) i faktyczny niedobór żelaza (stężenie ferrytyny < 100 ng/ml) powinni mieć korygowane stężenie żelaza preparatami dożylnymi. W przypadku leczenia ESA, podawanie żelaza powinno być prowadzone przed i/lub w trakcie terapii ESA, jeśli występuje czynnościowy niedobór żelaza (wysycenie transferryny <20% i stężenie ferrytyny >100 ng/ml).⁵⁰
 - ESA są zaaprobowane do leczenia niedokrwistości chorób przewlekłych od 1993 r. Ich stosowanie prowadzi do zwiększenia stężenia Hb i zmniejszenia zapotrzebowania na transfuzje u pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonymi chemioterapią.⁵¹ Meta-analiza 37 randomizowanych, kontrolowanych badań, obejmujących 10 581 pacjentów wykazała również małą, ale znaczącą klinicznie poprawę w zakresie objawów związanych z niedokrwistością.⁵²
 - Zgodnie z rekomendacjami *European Society of Medical Oncology* (ESMO)⁵⁰ stosowanie ESA jest zalecane u pacjentów otrzymujących chemioterapię ze stężeniem hemoglobiny <10,0 g/dl po wykluczeniu lub skorygowaniu niedoboru żelaza i innych przyczyn niedokrwistości. Stosowanie ESA nie jest rekomendowane u pacjentów nieotrzymujących chemioterapii, z wyjątkiem chorych na zespoły mielodysplastyczne (MDS). Dawkowanie należy dostosować do zmian stężenia hemoglobiny lub zapotrzebowania na przetoczenia KKCz. Preparaty ESA zarejestrowane w leczeniu pacjentów otrzymujących chemioterapię to epoetyna α , epoetyna β oraz darbepoetyna α .⁵³ Szczegółowe dawkowanie zależne jest od rodzaju nowotworu (lity lub hematologiczny) oraz rodzaju preparatu. Niektóre z preparatów rhEPO (rekombinowana ludzka EPO, ang. *recombinant human EPO*), dopuszczone do terapii pacjentów onkologicznych na terenie Europy, np. epoetyna β , nie są dopuszczone do stosowania w celach terapeutycznych w Stanach Zjednoczonych⁵³, inne, tj. epoetyna α i darbepoetyna mają zastosowanie również w terapii nowotworów hematologicznych i dopuszczone jest w ich przypadku inne dawkowanie.

- Skuteczność leczenia definiowaną wzrostem stężenia hemoglobiny szacuje się na 70–80%.⁵⁴ Korzystnymi czynnikami prognostycznymi w zakresie skuteczności leczenia pacjentów onkologicznych w czasie leczenia paliatywnego nowotworu złośliwego, są niskie wyjściowe stężenia endogennej EPO w surowicy pacjenta (poniżej 100 IU/l) i zachowana czynność krwiotwórcza szpiku (liczba trombocytów $>100 \times 10^9/l$).^{56,55} Brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie może być skorelowany z poziomem białka C-reaktywnego jako wykładnika stanu zapalnego, wyjściowym⁵⁶ stężeniem hemoglobiny czy brakiem odpowiedniej suplementacji żelaza.^{54,57} Skuteczność ESA w leczeniu zespołów mielodysplastycznych jest najwyższa w przypadku zespołów mielodysplastycznych niższego ryzyka, stężenia endogennej erytropoetyny poniżej 100 IU/l i zapotrzebowania na przetoczenia nie większe niż 2 jednostki KKCz w ciągu 4 tygodni.⁵⁸ W profilu bezpieczeństwa ESA zwraca się uwagę na zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i nadciśnienia tętniczego.⁵⁹ W badaniu TREAT (ang. *Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy*) w populacji ponad 4000 chorych z przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą i niedokrwistością wykazano zwiększone ryzyko udaru w grupie stosującej darbepoetynę alfa.⁶⁰
- Od 2020 r. obok suplementacji żelaza, stosowania ESA oraz przetoczeń krwi, dostępny jest lek luspatercept, który stanowi kolejny krok w terapii niedokrwistości po wyczerpaniu innych opcji leczenia wspomagającego. Luspatercept jest pierwszym lekiem w swojej klasie zwiększającym dojrzewanie komórek erytroidalnych w procesie erythropoezy i wspomagającym końcowy etap dojrzewania erytrocytów. (patrz rozdz. 5.1).

Przetoczenia krwi stanowią w chorobach przewlekłych ostatnią linię leczenia w przypadku wyczerpania alternatywnych metod leczenia, bardziej bezpiecznych dla chorego i łatwiej dostępnych ze względu na pozyskiwanie ich metodami inżynierii genetycznej (ESA). Decyzja o przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych powinna opierać się na całości obrazu klinicznego, a nie tylko na wynikach badań laboratoryjnych (stężeniu Hb, wartości hematokrytu [Ht], liczbie krwinek czerwonych). Zgodnie z wytycznymi zespołu polskich ekspertów pod kierownictwem prof. Jolanty Korsak w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi, chorzy z przewlekłą niedokrwistością zdefiniowaną jako Ht 24%–21% i Hb $<7-8$ g/dl powinni otrzymywać przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.⁶¹ Szczegółowe informacje na temat leczenia przetoczeniami koncentratów krwinek czerwonych zebrano w rozdziale 1.

Pacjenci z chorobami krwi są szczególną grupą chorych i dla nich transfuzje stają się nieodłącznym elementem leczenia. Chorzy na nowotwory hematologiczne, takie jak zespoły mielodysplastyczne (MDS), ostre białaczki, przewlekłą białaczkę mielomonocytową czy mielofibrozę często wymagają systematycznych przetoczeń składników krwi. Również u pacjentów z wrodzonymi niedokrwistościami hemolitycznymi jak talasemie, sferocytoza, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, wrodzona niedokrwistość dyserytropoetyczna stosuje się w leczeniu transfuzje składników krwi. Niektórzy z tych pacjentów stają się zależni od transfuzji.

Niedokrwistość i zależność od przetoczeń prowadzą do obniżonej jakości życia i problemów zawodowych

- Przewlekła niedokrwistość prowadzi do zależności od przetoczeń KKCz.
- Niektórzy pacjenci wymagają regularnych transfuzji przez całe życie, co wpływa negatywnie na jakość ich życia.²⁵
- Przetoczenia stanowią znaczną ilość czasu, jaką pacjenci muszą spędzać, odwiedzając szpitale lub lekarzy.⁶² W Polsce transfuzje KKCz mogą się odbywać jedynie w trybie hospitalizacji, a pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez 12 godzin po przetoczeniu.
- U chorych z niedokrwistością następuje obniżenie zdolności do pracy, a nawet może dojść do zaprzestania pracy zarobkowej, ponadto pogorszeniu ulegają relacje z przyjaciółmi i rodziną. Niekiedy chorzy wymagają opieki osób trzecich.⁹⁴
- W badaniu ankietowym wykazano, że wśród pacjentów, którzy mieli transfuzję krwi, przeważająca część odpowiedziała, że wybraliby leczenie farmakologiczne, które tymczasowo pogarszałoby ich samopoczucie, jeśli pozwoliłoby im to przerwać lub zmniejszyć częstość przetoczeń krwi.⁶³

Przetoczenia krwi obok niewątpliwych korzyści niosą za sobą również ryzyko dla pacjenta. Decyzja o przetaczaniu powinna być podejmowana wyłącznie po wyczerpaniu innych dostępnych opcji terapeutycznych, biorąc pod uwagę możliwe natychmiastowe powikłania po przetoczeniu oraz odległe konsekwencje związane np. z przeładowaniem żelazem i zaburzeniami narządowymi w przypadku przewlekłej terapii (Tab. 1).

- **Do wczesnych powikłań należą immunologiczne reakcje poprzetoczeniowe.**⁶⁴
- Analiza retrospektywna zgłoszeń poważnych zdarzeń niepożądanych (PZN) związanych z przetoczeniami i poważnych reakcji poprzetoczeniowych nadesłanych przez centra krwiodawstwa i krwiolecznictwa (CKiK) do Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHiT) w latach 2011–2014 wykazała, że przyczyną większości (41 z 56, tj. ok. 70%) zgłaszanych poważnych niepożądanych zdarzeń (PZN)/poważnych niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych (PNRP) w Polsce było obcogrupowe przetoczenie składnika krwi na skutek błędu ludzkiego, prowadzące u części chorych do ostrej reakcji hemolitycznej o różnym nasileniu (w ponad 80% przypadków PNRP po przetoczeniu KKCz).⁶⁴
- PNRP niezwiązane z obcogrupowym przetoczeniem składników krwi najczęściej dotyczyły ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI), poprzetoczeniowego przeciążenia krążenia (TACO) i reakcji anafilaktycznych.^{64,65}
- W przypadku wszystkich PNRP w Polsce zgłaszanych do Komisji Europejskiej w latach 2013–2016 przeważały reakcje anafilaktyczne i uczuleniowe, potem TRALI i TACO oraz reakcje hemolityczne w następstwie przetoczenia niezgodnego składnika krwi.

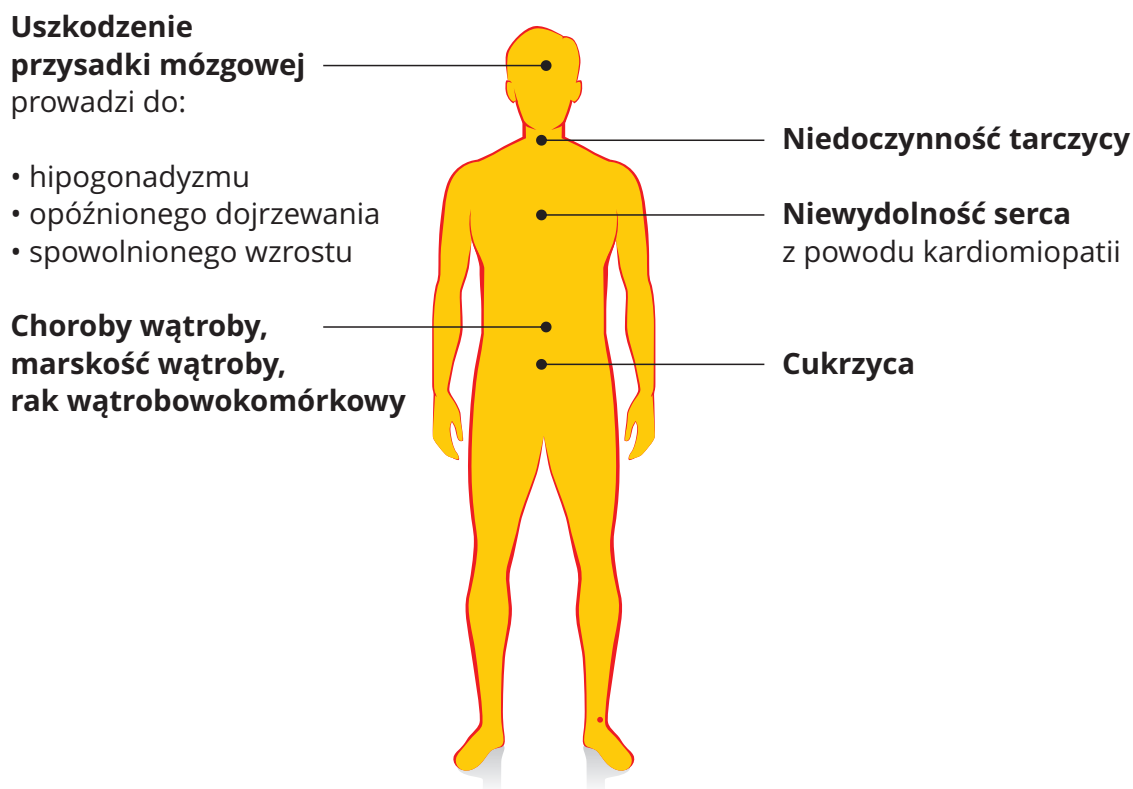
Tab. 1. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu krwi.

Rodzaje niepożądanych reakcji i zdarzeń	
Immunologiczne	Nieimmunologiczne
WCZESNE	WCZESNE
<ul style="list-style-type: none"> • Ostra reakcja hemolityczna • Opóźnione odczyny hemolityczne • Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (<i>Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI</i>) • Alergiczne reakcje potransfuzyjne, w tym wstrząs anafilaktyczny • Niehemolityczny odczyn gorączkowy 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeciążenie krążenia (<i>Transfusion Associated Circulatory Overload, TACO</i>) • Posocznica • Powikłania masywnej transfuzji • Zaburzenia hemostazy – skaza osoczowa i/lub małopłytkowość z rozcieńczenia • Zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej • Zaburzenia gospodarki potasowej • Toksyczność cytrynianu • Hipotermia
OPÓŹNIONE	OPÓŹNIONE
<ul style="list-style-type: none"> • Alloimmunizacja • Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa (<i>Post-transfusion Purpura, PTP</i>) • Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (<i>Transfusion Associated Graft versus Host Disease, TAGvHD</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemosyderoza • Immunomodulacja • Przenoszenie czynników chorobotwórczych

Regularne przetoczenia krwi prowadzą do przeładowania żelazem

- W jednej jednostce KKCz znajduje się 200–250 mg żelaza. Uzależnienie od przetoczeń KKCz prowadzi do wzrostu zawartości żelaza w organizmie (przeładowania żelazem).^{66,94} Dla przykładu, pacjenci z MDS uzależnieni od przetoczeń mogą otrzymywać 0,4–0,5 mg żelaza/kg m.c./dobę (ok. 1,0 g/miesiąc). W warunkach fizjologicznych wchłaniane jest (i wydalone) 1,0–1,5 mg żelaza/dobę, a zatem u chorych otrzymujących przetoczenia KKCz następuje przeładowanie żelazem.
- Przeładowanie żelazem może prowadzić do powikłań, uszkodzenia wielu narządów i pogorszenia przeżycia chorych (Ryc. 9).^{67,68,94}

- Dlatego też u chorych, którzy otrzymali ponad 20 j. KKCz lub stężenie ferrytyny jest u nich wyższe niż 1000 µg/l, należy rozpocząć leczenie chelatujące żelazo.⁶⁹
- W Polsce leczenie przeładowania żelazem nie jest refundowane.



Ryc. 9. Uszkodzenia narządowe związane z przeładowaniem żelazem u chorych na MDS niższego ryzyka.

4.1 Przetoczenia: polityka restrykcyjna versus liberalna polityka

dr n. med. Bożena Katarzyna Budziszewska

- W wielu krajach w związku z ryzykiem towarzyszącym transfuzjom składników krwi, ograniczoną możliwością pozyskiwania krwi od dawców oraz wzrastającymi kosztami leczenia krwią, kładzie się duży nacisk na właściwą politykę kwalifikacji pacjentów do przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych (KKCz). Liczne badania były podstawą opracowania różnych strategii transfuzji KKCz. Konceptcje nabrały znaczenia szczególnie w dobie pandemii COVID-19, która uwidoczniła szereg punktów krytycznych: po stronie podaży krwi, zapotrzebowania przez potrzebujących jej przewlekle chorych czy dostępu do efektywnego systemu ochrony zdrowia związanego z dystrybucją i podaniem krwi.
- Strategia restrykcyjna w odniesieniu do transfuzji ma na celu utrzymanie niższego stężenia hemoglobiny, tj. pomiędzy 7 g/dl a 9 g/dl i przetaczaniem KKCz, gdy hemoglobina spadnie poniżej 7 g/dl. Z kolei strategia liberalna ma na celu utrzymanie wyższego stężenia hemoglobiny od 10 g/dl do 12 g/dl, z progiem dla przetoczenia, gdy stężenie hemoglobiny spadnie poniżej 10 g/dl.^{2,72} Restrykcyjna strategia jest w większości sytuacji klinicznych tak samo bezpieczna, jak strategia liberalna z porównywalnym wskaźnikiem 30-dniowej śmiertelności. Strategia restrykcyjna powoduje zmniejszenie ilości przetaczanych KKCz, bez wpływu na zwiększenie śmiertelności i chorobowości.⁷⁰ Metaanaliza Corchane Review (19 badań, 6264 uczestników) potwierdziła, że restrykcyjne podejście jest bezpieczne i nie zwiększa, w porównaniu ze strategią liberalną, wskaźnika śmiertelności i ryzyka incydentów sercowych, zawałów serca, udarów, zapaleń płuc i epizodów zakrzepowo-zatorowych. Nie obserwowano również różnic w przypadku tych dwóch podejść w sprawności fizycznej, poczuciu zmęczenia czy długości hospitalizacji u chorych.² Strategia liberalna nie zwiększa ryzyka infekcji u pacjentów po przetoczeniach KKCz.⁷¹
- Zalecenia amerykańskie (*American Association of Blood Banks, AABB 2016*²) i brytyjskie (*National Institute for Care and Health Excellence, NICE 2015*⁴⁹) dotyczą przestrzegania strategii restrykcyjnej, a więc przetaczania KKCz poniżej progu stężenia Hb 7–8 g/dl u większości chorych hospitalizowanych i stabilnych hemodynamicznie, z wyjątkiem pacjentów z dużymi krwotokami, ostrymi zespołami wieńcowymi i przewlekłą niedokrwistością. Zalecenia te koncentrują się na progach stężenia hemoglobiny, które mogą być wskazaniem do przetoczenia KKCz i na przyczynach niedokrwistości. Nie są one jednak standardem ani bezwzględnymi zaleceniami, ponieważ kluczowe znaczenie dla decyzji o kwalifikacji chorego do transfuzji ma ocena kliniczna. Nie mają również zastosowania do wszystkich indywidualnych decyzji dotyczących transfuzji, bo przetaczanie KKCz powyżej lub poniżej określonego progu hemoglobiny może być podyktowane kontekstem klinicznym. Z powodu braku dostępnych wyników badań AABB nie formułuje zaleceń

dotyczących pacjentów z chorobami onkologicznymi i hematologicznymi, chorych z małopłytkowością i zwiększonym ryzykiem krwawienia oraz pacjentów z przewlekłą zależną od transfuzji niedokrwistością. Podobne wnioski wyciągają autorzy przeglądu Cochrane z 2017 r. dla grup chorych onkologicznych – ze względu na brak dowodów naukowych, jednoznaczna odpowiedź na pytanie, która polityka powinna być u nich preferowana, nie jest możliwa.⁷² W związku z powyższym nie ma powszechnego konsensu co do zunifikowanego granicznego stężenia hemoglobiny, przy którym konieczne jest przetaczanie krwi, szczególnie w chorobach onkologicznych.

- U pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) zależnych od transfuzji przeprowadzono ostatnio pilotażowe badanie REEDS (*Red Blood Cell Transfusion Schedule in Myelodysplastic Syndromes*) oceniające restrykcyjne (próg rozpoczęcia przetoczeń Hb 8 g/dl, utrzymanie stężenia hemoglobiny 8,5–10 g/dl) i liberalne podejście (próg rozpoczęcia przetoczeń Hb 10,5 g/L, utrzymanie stężenia hemoglobiny 11–12,5 g/dl) w kwestii progu stężenia Hb wymagającego transfuzji KKCz. Nie dało ono jednoznacznej odpowiedzi, która polityka powinna być preferowana.⁷³ Pacjenci, u których stosowano politykę liberalną, wymagali dwa razy więcej transfuzji niż chorzy z restrykcyjnym progiem stężenia Hb, a okresy pomiędzy przetoczeniami były u nich krótsze. To przekładało się na większą liczbę wizyt i większe zaangażowanie banku krwi. Jednak pacjenci w ramieniu, w którym stosowano podejście liberalne, mieli lepsze wyniki w 5 składowych testu oceny jakości życia.⁷³
- Chociaż strategia liberalna ma korzystniejszy wpływ na jakość życia pacjentów, to strategia restrykcyjna niesie za sobą korzyści w postaci zmniejszenia częstości występowania powikłań związanych z przetoczeniami, częstości hospitalizacji i mniejszego zużycia krwi, w konsekwencji zmniejsza również koszty całkowite transfuzji. Jednak pomimo ekonomicznych korzyści podejścia restrykcyjnego, ważna jest ocena kliniczna i określenie indywidualnego podejścia w poszczególnych jednostkach chorobowych, mającego przede wszystkim na względzie dobro chorego przy optymalizacji procesu zarządzania i dystrybucji krwi.
- W kontekście lokalnego kształtowania polityki przetaczania koncentratów krwinek czerwonych w 2020 r. opublikowano uaktualnione (wydanie III) „Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych” pod redakcją prof. Jolanty Korsak, w których zalecono restrykcyjne przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych u chorych z przewlekłą niedokrwistością przy HCT 21–24% i stężeniu HGB < 8–7 g/d.⁶¹
- Sekcja MDS PALG (Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, ang. *Polish Adult Leukemia Group*) opracowała wskazania do przetoczenia krwi ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi jako grupy chorych, dla których transfuzje są często jedyną dostępną terapią (terapią przewlekłą). Rekomendacje są w trakcie przygotowania do druku (dostęp za zgodą dr n. med. Bożeny Katarzyny Budziszewskiej, sekcja MDS PALG, patrz rozdział 5).



5 Zespoły mielodysplastyczne niższego ryzyka

prof. dr hab. n. med. Grzegorz W. Basak
dr n. med. Krzysztof Mądry

- Zespoły mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) stanowią heterogenną grupę nowotworowych chorób klonalnych macierzystych komórek hematopozy. Charakteryzuje je nieefektywna hematopoeza, zmiany dysplastyczne komórek szpiku i krwi obwodowej, cytopenia (*cytopenie*) we krwi obwodowej i zwiększone ryzyko transformacji do ostrej białaczki szpikowej.
- Szacuje się, że liczba nowych zachorowań wynosi 3,4–4,9/100 000/rok. Zazwyczaj choroba dotyczy osób starszych. W wieku 70–79 lat zapadalność wynosi 27/100 000/rok i wzrasta do 55/100 000/rok u osób ≥ 80 lat.⁷⁴ Według danych z 2014 r. zapadalność na MDS w Polsce wynosi 1,9/100 000/rok, chorobowość 6,2/100 000/rok.⁷⁵ Na podstawie powyższych danych liczba nowych zachorowań na MDS wynosi 741/rok, a liczba chorych na MDS 2356. Najprawdopodobniej liczba zachorowań jest niedoszacowana (dane co najmniej dwukrotnie niższe niż w Europie Zachodniej), z powodu braku odpowiedniej diagnostyki cytopenii u osób starszych oraz niewystarczającego zgłaszania chorych na MDS do Rejestru MDS i Krajowego Rejestru Nowotworów. Ekstrapolując dane z Europy Zachodniej, szacuje się, że roczna liczba nowych zachorowań na MDS w Polsce może wynosić 1500. Mediana wieku zachorowania u dorosłych wynosi 70–75 lat, wg Polskiego Rejestru MDS – 70 lat.⁷⁶ Częściej chorują mężczyźni, stosunek ilościowy mężczyźni/kobiety wynosi 1,1–1,4:1 i rośnie wraz z wiekiem.
- Rokowanie chorych na MDS opiera się na indeksach prognostycznych IPSS Międzynarodowego Punktowego Systemu Rokowniczego, ang. *International Prognostic Scoring System*) i IPSS-R zmodyfikowanego Międzynarodowego Punktowego Systemu Rokowniczego, ang. *revised International Prognostic Scoring System*):
 - Grupa niższego ryzyka – należą do niej chorzy z grupy niskiego i pośredniego 1 ryzyka według IPSS lub z grupy bardzo niskiego, niskiego i pośredniego ryzyka z liczbą punktów $\leq 3,5$ –4,0 według IPSS-R.
 - Grupa wyższego ryzyka – kwalifikowani są do niej chorzy z grupy pośredniego 2 lub wysokiego ryzyka według IPSS lub z grupy pośredniego (z liczbą punktów $\geq 4,0$ –4,5), wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka według IPSS-R.

- Chorzy na zespoły mielodysplastyczne niższego ryzyka (ang. *lower risk MDS*, LR MDS/ MDS LR) stanowią 70% wszystkich MDS, co daje 1050 nowych przypadków MDS LR rocznie w Polsce. Prawdopodobnie liczba zachorowań na LR MDS jest również niedoszacowana, z powodu braku odpowiedniej diagnostyki cytopenii u osób starszych.
- Niedokrwistość jest najczęstszą cytopenią u chorych na zespoły mielodysplastyczne, stwierdzaną nawet u 90% chorych.⁷⁶ Wiąże się ona z występowaniem licznych powikłań, w tym ze strony układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, częstszych urazów w wyniku upadków, upośledzenia funkcji poznawczych pacjentów, pogorszenia jakości życia i stanów depresyjnych.^{77,78,79}
- Właściwe leczenie niedokrwistości jest niezbędnym elementem leczenia chorych na zespoły mielodysplastyczne. Na podstawie danych z Polskiego Rejestru MDS 47% chorych na MDS w momencie rozpoznania (39% MDS LR), w trakcie dalszej obserwacji łącznie 68% (46% MDS LR) jest uzależnionych od przetoczeń KKCz (dane własne autora na podstawie Polskiego Rejestru MDS). Zapotrzebowanie na przetoczenia KKCz u chorych z LR MDS może dochodzić nawet do 10 jednostek KKCz w ciągu miesiąca. Stanowi to istotny problem kliniczny dla chorego, obciążenie dla rodziny, jak również istotny element kosztów całkowitych terapii.⁹⁵
- Chorzy na MDS są grupą niezwykle ważną w kontekście przetoczenia składników krwi. Według danych francuskich spośród wszystkich przetaczanych składników krwi aż 7,2% trafia jedynie do chorych na MDS.⁸⁰
- Średnie przeżycie u chorych na MDS LR wynosi 3,5–5,7 lat. Wykazano, że czas całkowitego przeżycia chorych zależnych od przetoczeń KKCz jest znamienne statystycznie krótszy w porównaniu z pacjentami niewymagającymi przetoczeń.⁷⁷
- Pojęcie zależności od przetoczeń KKCz nie jest jednoznacznie zdefiniowane i według różnych autorów przyjmuje się 1–4 j. KKCz/8 tygodni.^{77,81} Według kryteriów z 2018 r. pacjenci zależni od przetoczeń KKCz to ci, którzy wymagają przetaczania $\geq 3j/16$ tygodni.⁸²
- O ile u chorych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii, poddawanych operacji kardiochirurgicznej i po krwawieniu z przewodu pokarmowego na podstawie badań randomizowanych wykazano, że optymalny próg do przetoczenia KKCz wynosi 7–7,5 g/dl, o tyle u chorych na MDS nie przeprowadzono dotychczas randomizowanych badań, które poparłyby restrykcyjną strategię (próg stężenia Hb 7–7,5 g/dl) lub liberalną (próg Hb 9–10 g/dl).⁸³ Niedokrwistość u chorych na MDS ma inny charakter niż w wymienionych stanach i nie można przekładać bezpośrednio wniosków z badań u chorych niehematologicznych. Na podstawie badań Malcovati i wsp.⁷⁷ oraz Oliva i wsp.⁸⁴ wykazano, że przewlekłe utrzymywanie się niedokrwistości Hb < 9 g/dl u mężczyzn i Hb < 8 g/dl u kobiet przyczynia się do zwiększonego ryzyka zgonu i epizodów sercowo-naczyniowych. Chorzy ze stałą niedokrwistością, zwłaszcza zależni od przetoczeń KKCz, mają istotnie niższą jakość życia.

- Polskie rekomendacje sekcji MDS PALG (Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, ang. *Polish Adult Leukemia Group*) dotyczące przetaczania KKCz u pacjentów z MDS są w trakcie przygotowania do druku (dostęp za zgodą dr n. med. Bożeny Katarzyny Budziszewskiej, sekcja MDS PALG).

Tab. 2. Rekomendacje dotyczące przetaczania KKCz u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) – wstępna wersja rekomendacji sekcji MDS PALG (dostęp za zgodą dr n. med. Bożeny Katarzyny Budziszewskiej, sekcja MDS PALG).

Rekomendacje dotyczące przetaczania KKCz u pacjentów z MDS

Próg Hb, przy którym należy przetaczać KKCz, powinien być zindywidualizowany w zależności od:

- chorób współistniejących;
- objawów występujących przy danym stężeniu Hb;
- obserwowanych klinicznych korzyści przy poprzednich przetoczeniach;
- preferencji pacjenta.

Nie można zalecić żadnego stałego stężenia Hb jako progu przetoczenia KKCz, ale zdecydowanie zaleca się transfuzję krwinek czerwonych przy Hb < 7 g/dl.

Nie można zalecić jednej wartości docelowej hemoglobiny.

Nie ma ograniczeń co do częstotliwości ani całkowitej liczby jednostek przetoczonych KKCz w ciągu całego życia pacjenta z MDS.

Częstotliwość transfuzji powinna odzwierciedlać czas trwania klinicznych korzyści pomiędzy przetoczeniami KKCz.

Jeśli częstotliwość transfuzji KKCz i liczba jednostek przetaczanych stale rośnie, należy wziąć pod uwagę inne przyczyny niedokrwistości (np. krwawienie, hemolizę, niedobory żelaza, witaminy B₁₂, kwasu foliowego) lub progresję MDS.

W przypadku objawowej niedokrwistości przed zabiegami interwencyjnymi/chirurgicznymi lub aktywną infekcją należy rozważyć transfuzję KKCz.

Nie zaleca się rutynowego doboru fenotypowego KKCz u wszystkich pacjentów z MDS leczonych transfuzjami KKCz.

- Leczenie za pomocą przetoczeń KKCz nie gwarantuje istotnej poprawy ze względu na dużą amplitudę stężenia hemoglobiny pomiędzy przetoczeniami.⁸⁵ Stosowanie leków utrzymujących stałe, stabilne podwyższenie stężenia hemoglobiny jest najlepszą opcją.

- Czynniki stymulujące erytropoezę (ang. *erythropoiesis stimulating agents*, ESA) odgrywają kluczową rolę w leczeniu niedokrwistości u chorych na zespoły mielodysplastyczne niższego ryzyka. Powinny być one stosowane w leczeniu pierwszej linii, szczególnie jeżeli stężenie endogennej erytropoetyny nie przekracza 500 U/L i pacjent ma niskie zapotrzebowanie na przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz).⁸⁶ Zastosowanie znajdują zarówno epoetyna alfa, jak i darbepoetyna, natomiast tylko epoetyna alfa została zarejestrowana w Unii Europejskiej w tym wskazaniu na podstawie wyników badań fazy 3, porównującego epoetynę alfa z placebo.⁸⁷ Darbepoetyna, ze względu na udowodnioną skuteczność (34,7–56,0% odpowiedzi HI-E [odpowieź czerwonokrwinkowa, ang. *hematological improvement-erythroid*] wg kryteriów IWG [Międzynarodowa Grupa Robocza, ang. *International Working Group*] 2000 lub 2006) i wygodę stosowania (możliwość podania leku co 3 tygodnie) jest powszechnie stosowana zarówno w Polsce, jak i innych krajach europejskich.⁸⁸
- Odsetek odpowiedzi na leczenie czynnikami stymulującymi erytropoezę wynosi ogółem 38–60%. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na ESA wynosi 2–3 miesiące, podczas gdy mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi 18–24 miesiące. Brak odpowiedzi u części chorych powoduje, że kluczowa jest właściwa kwalifikacja chorych do tego typu leczenia – najlepiej odpowiadają na leczenie chorzy, którzy mają względnie niskie stężenie erytropoetyny endogennej w surowicy oraz ci, którzy nie mają dużego zapotrzebowania na KKCz < 2j/miesiąc. W żadnych z przeprowadzonych badań u chorych na MDS nie wykazano zwiększonego ryzyka epizodów zakrzepowo-zatorowych (ang. *venous thromboembolism*, VTE) i transformacji do AML (ostra białaczka szpikowa, ang. *acute myeloid leukemia*) u chorych leczonych ESA w porównaniu z placebo. W badaniach retrospektywnych stwierdzono wydłużenie czasu całkowitego przeżycia u chorych leczonych ESA ± G-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, ang. *granulocyte colony stimulating factor*) vs placebo, szczególnie wyraźne u chorych z zapotrzebowaniem na KKCz < 2j/miesiąc.⁸⁹
- W przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie, zwiększenie dawki odpowiedniego czynnika stymulującego erytropoezę i dodanie czynnika wzrostu granulocytów pozwalają na wzrost odsetka odpowiedzi o 10–50%.⁹⁰ Wskazania do leczenia ESA ± G-CSF, u chorych z MDS LR wg IPSS wg polskich ekspertów to:
 - objawowa niedokrwistość (niezależnie od uzależnienia od KKCz – choć optymalne jest włączenie leczenia zanim zapotrzebowanie na KKCz wyniesie ≥ 2 j/miesiąc) i stężeniem EPO (erytropoetyny) < 500 U/l.⁹¹
- U chorych nieodpowiadających na ESA lub po utracie odpowiedzi na ESA pewną skuteczność wykazują leki immunosupresyjne lub lenalidomid. Niewielu chorych kwalifikuje się do przeszczepienia allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych. Jednak zazwyczaj jedyną opcją pozostaje leczenie objawowe za pomocą przetoczeń KKCz. Duże nadzieje wiąże się z nowym lekiem – luspatercept, a także lekami znajdującymi się jeszcze w fazie badań klinicznych – imetelstat i roxadustat.

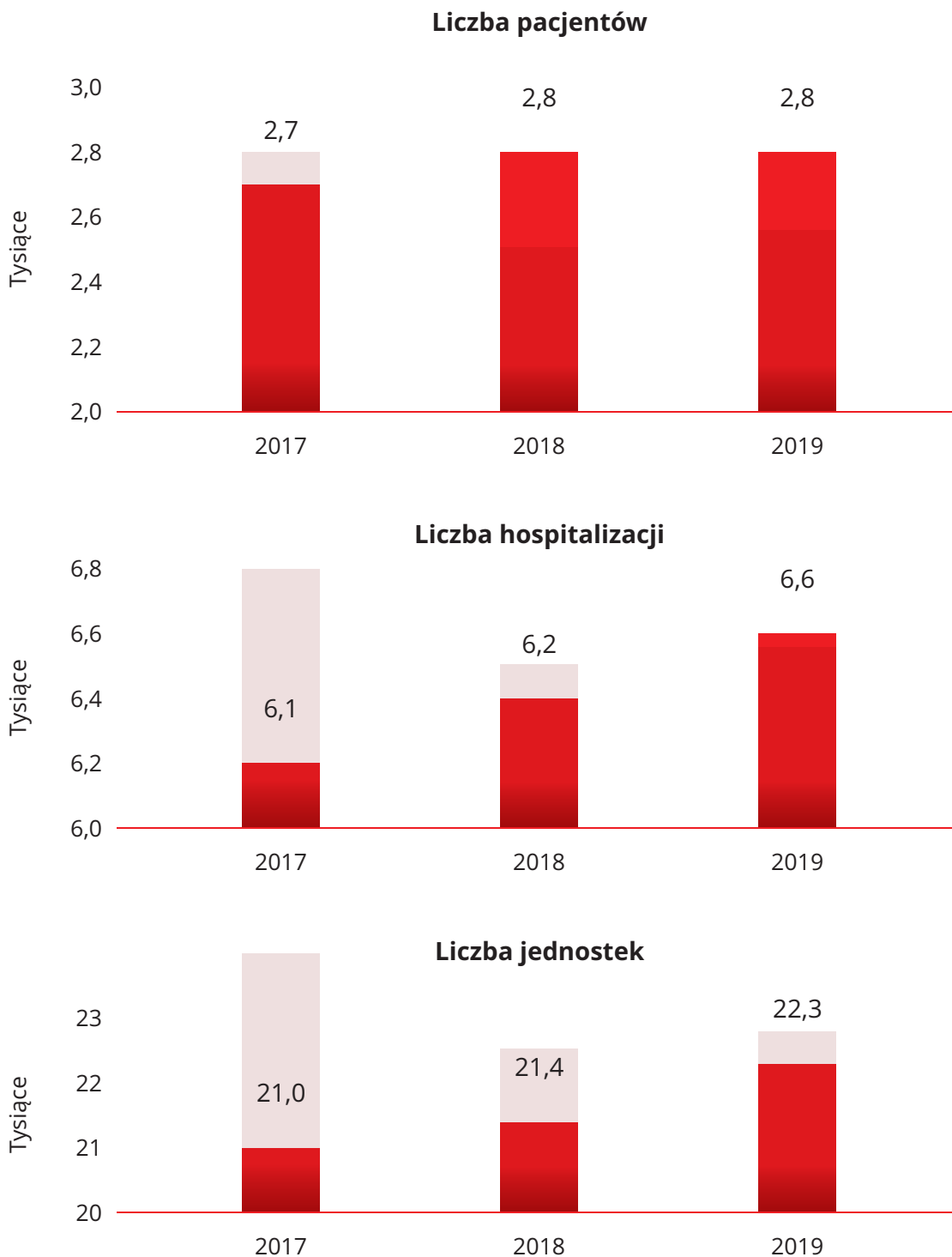
- Na podstawie wyników badania II fazy *IMerge inhibitor telomerazy* – imetelstat wykazywał wysoką skuteczność (HI-E 68%) i długi czas trwania odpowiedzi HI-E 92 tygodnie⁹² (Platzbecker 2020). Warto zwrócić uwagę, iż lek ten oddziałuje nie tylko na linię czerwonokrwinkową, gdyż 10 chorych uzyskało CR (odpowiedź całkowita, ang. *complete response*) lub mCR (odpowiedź szpiku, ang. *marrow CR*), z kolei 59% wymagało modyfikacji dawki ze względu na neutropenię lub małopłytkowość. Lek ten może mieć wpływ na przebieg choroby, zaobserwowano redukcję zmian molekularnych VAF (wariant częstotliwości alleli, ang. *variant allele frequency*) w obrębie genu SF3B1 (współczynnik splotu 3B podjednostka 1, ang. *splicing factor 3B subunit 1*). Roxadustat, lek który zwiększa aktywność HIFa (czynnik indukowany hipoksją, ang. *hypoxia-inducible factor*), a tym samym zwiększa stężenie endogennej EPO, aktywuje receptory dla EPO oraz zwiększa dostępność żelaza poprzez obniżenie stężenia hepcydyny, został zarejestrowany w USA i Europie u chorych dializowanych. Na podstawie wstępnych danych badania z fazy otwartej, związanej z doborem dawki, lek ten jest szczególnie skuteczny u chorych niższego ryzyka wg IPSS R, o stosunkowo niewielkim zapotrzebowaniu na KKCz (1–4 j/8 tygodni) ze stężeniem EPO < 400 U/l. Trwa badanie randomizowane III fazy.⁹³
- Luspatercept jest lekiem szczególnie skutecznym u chorych na MDS RS (zespoły mielodysplastyczne z pierścieniowatymi syderoblastami, ang. *MDS with ringed sideroblasts*). Chorzy na MDS RS stanowią ok. 15% wszystkich chorych na MDS, zatem zapadalność na MDS RS w Polsce szacuje się na ok 225 przypadków rocznie. Biorąc pod uwagę względnie korzystne rokowanie u chorych na MDS RS (mediana przeżycia 28–108 miesięcy), liczba chorych żyjących z MDS RS mogłaby być szacowana jako 2-, 3-krotnie większa niż 225.

5.1 Innowacyjne technologie lekowe zmniejszające zapotrzebowanie na przetoczenia krwi – znaczenie i korzyści stosowania luspaterceptu u chorych na zespoły mielodysplastyczne niższego ryzyka

mgr farm. Katarzyna Budka
dr n. farm., lek. Witold Wrona

W Polsce w ostatnich latach znacznie wzrosła liczba transfuzji krwi w MDS

- Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) i krwi pełnej w zespołach mielodysplastycznych stanowią ok. 3,3% liczby przetoczeń KKCz i krwi pełnej wykonywanych przy procedurach medycznych.²⁶
- U około 90% chorych z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) występuje niedokrwistość o różnym stopniu nasilenia – od łagodnego po zagrażający życiu.⁹⁴
- Znaczna część osób wymaga przetaczania koncentratu krwinek czerwonych już w czasie stawiania rozpoznania MDS (ok. 30% chorych, a według Polskiego Rejestru nawet 44% chorych), a u 40% konieczne jest przetaczanie > 2 j./miesiąc.⁹⁴
- Liczba pacjentów z MDS, u których wykonano przetoczenia KKCz i krwi pełnej, a także liczba hospitalizacji związanych z przetoczeniem KKCz i krwi pełnej oraz liczba jednostek przetoczonej KKCz i krwi pełnej u tych pacjentów wykazują trend wzrostowy w ostatnich latach.²⁶
- W 2019 r. liczba hospitalizacji, podczas których wykonano transfuzję KKCz i krwi pełnej u pacjentów z MDS, wyniosła 6,6 tys. i była większa o 6,9% od roku poprzedniego. Odpowiada to średnio około 18 przetoczeniom wykonywanym w ramach hospitalizacji dziennie. W ramach tych 6,6 tys. przetoczeń przetoczono 22,3 tys. jednostek KKCz i krwi pełnej, co odpowiada 3,4 jednostkom na przetoczenie. Przetoczenia te wykonano u 2,8 tys. chorych z MDS (tj. 2,3 przetoczenia oraz 7,9 jednostki na pacjenta w ciągu roku).²⁶ Przy założeniu, że krwi pełnej praktycznie się nie przetacza, 22,3 tys. jednostek KKCz odpowiada około 4,5–5,5 l KKCz i pochodzi z ok. 10 l krwi pełnej (jedna jednostka KKCz to 200–250 ml, a pochodzi z 450 ml krwi pełnej).



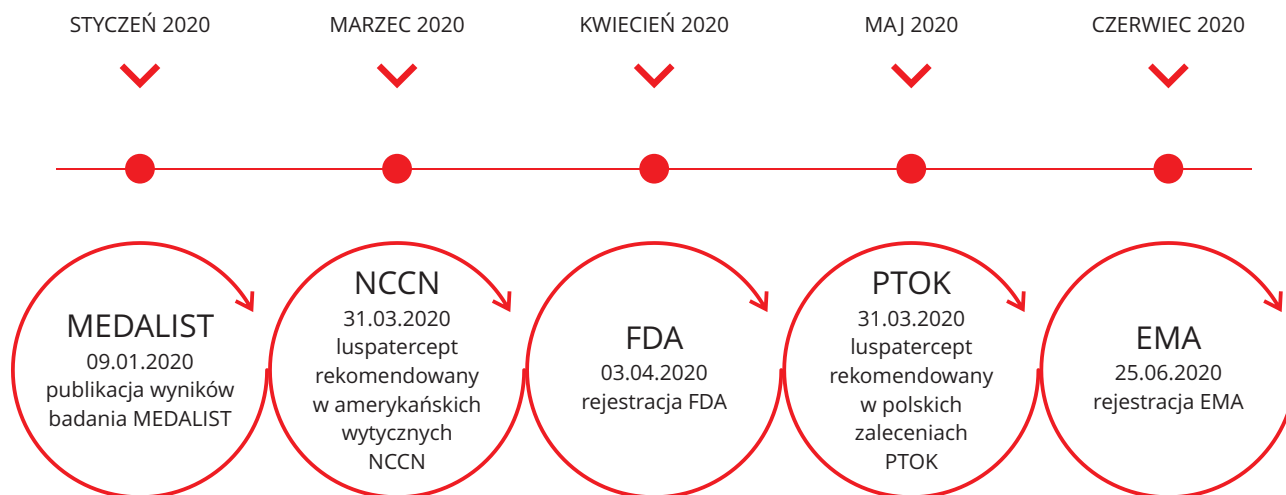
Ryc. 10. Liczba pacjentów, hospitalizacji oraz jednostek przetoczony KKCz i krwi pełnej* w latach 2017–2019 dla pacjentów z MDS (rozpoznanie D46).²⁶

* dane uwzględniają kody produktów: 5.09.03.0000163, 5.09.04.0000091, 5.53.01.0001511, 5.55.01.0000146, 5.09.04.0000092, 5.53.01.0000940, 5.53.01.0001373, 5.53.01.0001455, 5.53.01.0001505, 5.53.01.0001507, 5.53.01.0001512, 5.53.01.0001513, 5.55.01.0000005, 5.55.01.0000009, 5.55.01.0000011, 5.55.01.0000015, 5.55.01.0000017, 5.55.01.0000147, 5.55.01.0000148.

W 2020 r. opublikowano wyniki badania dla nowego leku przynoszącego znaczące korzyści w leczeniu chorych z MDS, prowadzące do umieszczenia leku luspatercept w wytycznych klinicznych i rejestracji przez agencje rządowe w leczeniu MDS.

- Opublikowane w *New England Journal of Medicine* wyniki badania MEDALIST⁹⁵ wskazują na skuteczność nowego leku, luspaterceptu, u chorych z MDS z syderoblastami pierścieniowatymi (ang. *MDS with ringed sideroblasts*, MDS-RS*; wg kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia [ang. *World Health Organization*, WHO] – zgodnie z wytycznymi WHO diagnoza MDS-RS może zostać postawiona w przypadku obecności mutacji SF3B1, jeśli syderoblasty pierścieniowate stanowią zaledwie 5% jądrzastych komórek erytroidalnych, podczas gdy co najmniej 15% syderoblastów pierścieniowatych jest wymaganych w przypadkach, w których nie można wykazać mutacji SF3B1⁹⁶) ryzyka bardzo niskiego, niskiego lub pośredniego (wg zmodyfikowanego Międzynarodowego Punktowego Systemu Rokowniczego, ang. *Revised International Prognostic Scoring System*, R-IPSS), wymagających przetoczeń KKCz, z chorobą oporną na leki stymulujące erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) lub z małym prawdopodobieństwem odpowiedzi na ESA.⁹⁵
- Luspatercept jest pierwszą w swojej klasie terapią celowaną nakierowaną na podstawowy mechanizm choroby. Luspatercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, którego podstawowym mechanizmem działania jest hamowanie czynników z rodziny TGF- β (transformujący czynnik wzrostu beta, ang. *transforming growth factor β*). Luspatercept hamuje m.in. aktywinę B i GFD11 (czynnik różnicowania wzrostu-11, ang. *growth differentiation factor 11*), tłumiąc przez to sygnalizację Smad 2/3, która jest nieprawidłowo wysoka w MDS.^{97,98}
- Na podstawie wyników opublikowanego badania MEDALIST luspatercept został zarejestrowany w leczeniu MDS zarówno przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*U.S. Food and Drug Administration*, FDA), jak i Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).^{99,100}
- Luspatercept pojawił się również w najnowszych wytycznych leczenia MDS, w tym w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK).^{101,102}

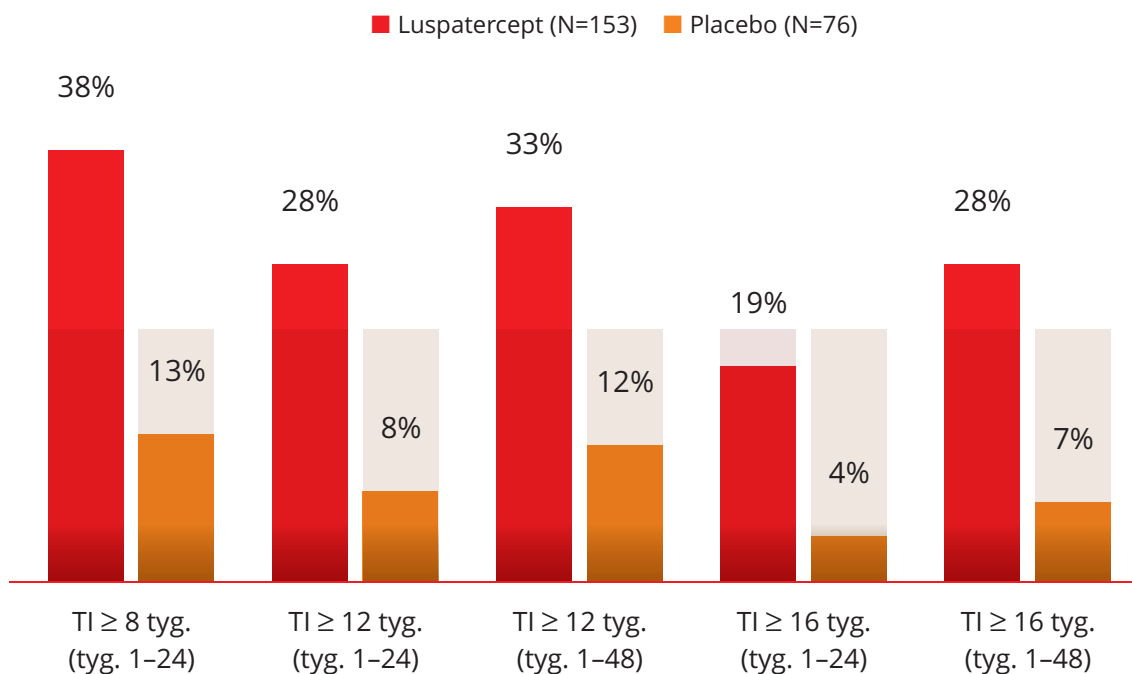
* MDS-RS dzieli się na MDS-RS z jednoliniową dysplazją (ang. *single lineage dysplasia*, MDS-SLD), wcześniej sklasyfikowaną jako niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. *Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts*, RARS), i MDS-RS z wieloliniową dysplazją (ang. *multilineage lineage dysplasia*, MDS-SLD), wcześniej sklasyfikowaną jako cytopenia oporna na leczenie z dysplazją wieloliniową (ang. *Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia*, RCMD).



Ryc. 11. Luspatercept – ramy czasowe. ^{95,99,100,101,102}

Luspatercept związany był z istotnie statystycznie większymi odsetkami osiągniętej niezależności od przetoczeń krwi w porównaniu z placebo.

- W badaniu MEDALIST wykazano, że więcej pacjentów w grupie luspaterceptu niż w grupie placebo uniezależniło się od przetoczeń:
 - pierwszorzędowy punkt końcowy: brak przetoczenia przynajmniej przez 8 tygodni w okresie pierwszych 24 tygodni: 38% vs 13%; $p < 0,001$;
 - drugorzędowy punkt końcowy: brak przetoczenia przynajmniej przez 12 tygodni w okresie pierwszych 24 tygodni: 28% vs 8%, $p < 0,001$;
 - drugorzędowy punkt końcowy: brak przetoczenia przynajmniej przez 12 tygodni w okresie pierwszych 48 tygodni: 33% vs 12%, $p < 0,001$.⁹⁵



Ryc. 12. Odsetek pacjentów osiągających niezależność od przetoczeń (TI) zgodnie z wynikami badania MEDALIST.⁹⁵

Luspatercept związany jest ze zmniejszeniem zużycia KKCz aż o 21%.

Na podstawie wyników badania MEDALIST, wymodelowano obciążenie przetoczeniami chorego z MDS. Modelowano różnicę w zużyciu rocznym KKCz i kosztach przetoczeń KKCz pomiędzy brakiem aktywnego leczenia MDS (stosowaniem najlepszego leczenia wspomagającego, ang. *best supportive care*, BSC), a luspaterceptem w dodaniu do BSC.

- Zgodnie z wynikami modelu, stosowanie luspaterceptu powoduje średnie zmniejszenie zużycia KKCz o ok. 21%.
- Odpowiada to redukcji zużycia **KKCz o 8 jednostek (4 litry krwi)**.
- Bezpośrednie oszczędności dla płatnika wynikają z redukcji zużycia KKCz, zmniejszenia liczby hospitalizacji oraz powikłań związanych z przetoczeniem krwi.
- **Oszczędności związane z redukcją przetoczeń w grupie pacjentów z MDS w wyniku zastosowania leczenia luspaterceptem pozwolą na zabezpieczenie zasobów krwi dla innych pacjentów wymagających przetoczeń, szczególnie w grupach schorzeń, gdzie nie ma alternatywy dla leczenia krwią.**
- MDS i β -talasemia są pierwszymi zarejestrowanymi wskazaniami dla leku luspatercept. Dla luspaterceptu toczą się badania w innych wskazaniach, rozszerzając populację

docelowe, które mogą skorzystać z leczenia i uniezależnić się od przetoczeń krwi, m.in. o MDS niższego ryzyka, nieleczonej wcześniej ESA (badanie COMMANDS), MDS niższego ryzyka bez delecji 5q i mielofibrozę.¹⁰⁴

Tab. 3. Zużycie roczne KKCz u chorego z MDS.

Zużycie roczne KKCz	BSC	luspatercept + BSC	luspatercept + BSC vs BSC
Liczba zużytych jednostek Liczba litrów KKCz (krwi pełnej)*	37 7-9 (17)*	29 6-7 (13)*	-8 -2 (-4)

* jedna jednostka KKCz to 200-250 ml, a pochodzi z 450 ml krwi pełnej.

Tab. 4. Koszty roczne przetoczeń KKCz u chorego z MDS (PLN).

Koszt roczny KKCz	BSC	luspatercept + BSC	luspatercept + BSC vs BSC
Koszt podania	5 430	4 329	-1 102
Koszt zużytych jednostek	10 961	8 606	-2 355
Koszt podania + jednostek	16 392	12 935	-3 457

Perspektywa chorego z MDS

- Objawy kliniczne zmiennego stężenia hemoglobiny są przez chorych z MDS odczytywane jako „huśtawka”. Unormowanie stężenia hemoglobiny oraz uniezależnienie od przetoczeń są wyczekiwanymi efektami terapeutycznymi stosowania nowoczesnych leków. Potwierdzają to doświadczenia pacjentów leczonych luspaterceptem (w ramach badań klinicznego) w Polsce. Chorzy wskazują, że terapia powinna być refundowana w Polsce, dla wszystkich pacjentów z tym rodzajem choroby mielodysplastycznej.¹⁰⁵
- „... Jestem szczęśliwa, ponieważ od 5 miesięcy nie mam przetoczeń i moje życie zmieniło się na lepsze. Jeszcze lepsze rezultaty osiągnął Pan, z którym rozpoczęłam badanie kliniczne. On już od kilku miesięcy nie przyjmuje leku i poziom hemoglobiny mu się unormował. Mam nadzieję, że wkrótce ta przełomowa terapia będzie refundowana w Polsce dla wszystkich pacjentów z tym rodzajem choroby mielodysplastycznej” – wypowiedź chorej z MDS Pani Kazimierzy Sabinarz.¹⁰⁵

6 Rekomendacja rozwiązań optymalizujących zarządzanie dostępem do krwi w Polsce, w tym zastosowania technologii lekowych zastępujących przetoczenia krwi

Podsumowanie

- Transfuzje krwi są elementem leczenia doraźnego ostrej utraty krwi, ale również często jedyną opcją terapeutyczną leczenia niedokrwistości wywołanej chorobami przewlekłymi.
- W 2019 r. aż 64% przetoczeń krwi pełnej i koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) stanowiły transfuzje związane z procedurami medycznymi, a 36% przetoczeń krwi było związanych z procedurami chirurgicznymi. Procedura przetoczenia krwi jest jedną z najpowszechniejszych procedur szpitalnych.
- W Polsce obserwowana jest niska i niewykazująca tendencji wzrostowej liczba krwiodawców. Wskaźnik donacji na 1000 mieszkańców w Polsce wyniósł 33,6 w 2019 r. i był niższy od średniej w krajach wysokorozwiniętych – 39,2.
- Od 2015 r. do 2019 r. uzyskana liczba jednostek KKCz wzrosła jedynie o 3%. W 2020 i 2021 r., ze względu na pandemię SARS-CoV-2, należy spodziewać się istotnego spadku pozyskiwania krwi i w następstwie otrzymywania jej składników, w tym KKCz.
- Zakładając proporcjonalny wzrost zapotrzebowania na krew z prognozowanym przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) starzeniem się społeczeństwa (wzrost udział ludności w wieku 65+ o 23% w ciągu najbliższych 10 lat), zapotrzebowanie na krew w chorobach przewlekłych może się zwiększyć o 15% do 2030 r., powodując ryzyko braku zapewnienia samowystarczalności w krew.

- Krew jest dobrem ograniczonym. Niezależnie od systemu ochrony zdrowia i bieżącej sytuacji epidemiologicznej istotne staje się stosowanie podejścia restrykcyjnego do przetaczania krwi.
- Strategia restrykcyjna w odniesieniu do transfuzji ma na celu utrzymanie niższego stężenia hemoglobiny przy niższym progu wskazania do przetoczenia KKCz (poniżej 7 g/dl). Strategia liberalna ma na celu utrzymanie wyższego stężenia hemoglobiny od 10 g/dl do 12 g/dl, z progiem dla przetoczenia, gdy stężenie hemoglobiny spadnie poniżej 10 g/dl.
- Strategia liberalna ma korzystny wpływ na jakość życia pacjentów, strategia restrykcyjna niesie za sobą korzyści w postaci zmniejszenia częstości występowania powikłań związanych z przetoczeniami, częstości hospitalizacji i mniejszego zużycia krwi, co w konsekwencji zmniejsza również koszty całkowite transfuzji. Pomimo ekonomicznych korzyści podejścia restrykcyjnego, ważna jest ocena kliniczna i indywidualne podejście w poszczególnych jednostkach chorobowych, priorytetyzując dobro chorego, a jednocześnie optymalizując zarządzanie i dystrybucję krwi.
- Niedokrwistość chorób przewlekłych jest drugą najczęściej występującą anemią po niedokrwistości z niedoboru żelaza. Może występować nawet od 18% do 95% przypadków chorób zapalnych i od 30% do 77% w przypadku chorób nowotworowych.
- Niektórzy pacjenci są zależni od regularnych transfuzji krwi. W przypadku chorych z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) zapotrzebowanie może dochodzić nawet do 10 jednostek KKCz w ciągu miesiąca. Stanowi to istotny problem kliniczny dla chorego, obciążenie dla rodziny, jak również istotny element kosztów całkowitych terapii.
- Późne reakcje poprzetoczeniowe związane z przeładowaniem żelazem w wielu przypadkach są nieuniknione. Brak powszechnego dostępu do preparatów chelatujących organiczna możliwość zapobiegania powikłaniom narządowym.
- Wg danych NFZ w 2019 r. było 6,6 tys. hospitalizacji pacjentów z MDS, podczas których wykonano transfuzję krwi. Przetoczenia wykonano łącznie u 2,8 tys. chorych, podając średnio 3,4 jednostki KKCz na przetoczenie (1,5 litra krwi).
- Przetoczenia krwi w chorobach przewlekłych są często jedyną linią leczenia, po wyczerpaniu alternatywnych metod, które są bardziej bezpieczne dla chorego i łatwiej dostępne ze względu na pozyskiwanie ich np. metodami inżynierii genetycznej, jak w przypadku białek stymulujących erytropoezę.
- Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) stanowią pierwszą linię leczenia MDS niższego ryzyka. Oporność na leczenie ESA prowadzi do zależności od przetoczeń KKCz, przeładowania żelazem i obniżonej jakości życia.
- W czerwcu 2020 r. został zarejestrowany lek luspatercept do leczenia osób dorosłych z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z zespołami mielodysplastycznymi

(MDS) lub beta-talasemią, który stanowi kolejny etap terapii niedokrwistości u pacjentów z MDS z syderoblastami pierścieniowatymi. U chorych zależnych od transfuzji stosowanie luspaterceptu powoduje średnie zmniejszenie zużycia KKCz o ok. 21%, co przekłada się na 8 jednostek KKCz rocznie na pacjenta (4 litry krwi). Przynosząc korzyści kliniczne jednocześnie daje możliwość przesunięcia KKCz dla chorych, dla których przetoczenia KKCz są jedyną dostępną terapią.

- Dla luspaterceptu toczą się badania w innych wskazaniach, rozszerzając populację docelowe, które mogą skorzystać z leczenia i uniezależnić się od przetoczeń krwi, m.in. o MDS niższego ryzyka nieleczony wcześniej ESA, MDS niższego ryzyka bez delecji 5q i mielofibrozę.
- Wobec deficytowego zaopatrzenia w krew i świadomości zagrożeń leczenia transfuzjami w chorobach przewlekłych dostęp do leków obniżających zużycie krwi wpisuje się w ogólną koncepcję optymalizacji leczenia krwią – dostosowywania terapii do indywidualnych potrzeb chorych w ramach aktualnych możliwości systemu krwiodawstwa i krwiolecznictwa.
- Lokalne uwarunkowania, ograniczenia oraz kierunkowe propozycje rozwiązań są spójne ze wskazanymi w globalnym raporcie „Blood & Beyond. Rethinking Blood Use”, w którym autorzy rekomendują wypracowanie ram dla polityki transfuzji krwi oraz zaleceń klinicznych we współpracy z organizacjami pacjentów.

Rekomendacje

Systematyczne zwiększanie podaży krwi przez zwiększanie świadomości społecznej krwiodawstwa. Monitorowanie i zarządzanie brakami krwi na poziomie regionalnym i centralnym.

Wybór między restrykcyjną a liberalną polityką transfuzji krwi w niedokrwistościach spowodowanych chorobami przewlekłymi wymaga dalszych badań.

Zapewnienie dostępu do nowoczesnych leków w zapobieganiu powikłaniom transfuzji krwi oraz do celowanych terapii zmniejszających zapotrzebowanie na przetoczenia krwi.

Spis rysunków i tabel

Rysunki

Ryc. 1. Mapa regionalnych centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa (RCKiK).	15
Ryc. 2. Liczba krwiodawców w latach 2015–2019.	16
Ryc. 3. Liczba donacji krwi i jej składników w latach 2015–2019 (w tys.).	20
Ryc. 4. Otrzymana liczba jednostek KKCz i FFP w latach 2015–2019 (w tys.).	20
Ryc. 5. Liczba jednostek KKCz wydanych do celów klinicznych w latach 2015–2019 (w tys.). .	21
Ryc. 6. Przetoczenia w latach 2015–2019 (w tys.) na podstawie danych NFZ: liczba hospitalizacji, podczas których wykonano transfuzję KKCz i krwi pełnej* oraz liczba pacjentów, u których wykonano te przetoczenia.	22
Ryc. 7. Hospitalizacje, podczas których wykonano transfuzję KKCz i krwi pełnej* w 2019 r. w podziale na procedury medyczne i zabiegowe na podstawie danych NFZ.	23
Ryc. 8. Liczba przetoczonych jednostek krwi pełnej i KKCz* w 2019 r. wg rozpoznania ICD10 na podstawie danych NFZ.	23
Ryc. 9. Uszkodzenia narządowe związane z przeładowaniem żelazem u chorych na MDS niższego ryzyka.	32
Ryc. 10. Liczba pacjentów, hospitalizacji oraz jednostek przetoczonej KKCz i krwi pełnej* w latach 2017–2019 dla pacjentów z MDS (rozpoznanie D46).	43
Ryc. 11. Luspatercept – ramy czasowe.	45
Ryc. 12. Odsetek pacjentów osiągających niezależność od przetoczeń (TI) zgodnie z wynikami badania MEDALIST.	46

Tabele

Tab. 1. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu krwi.	31
Tab. 2. Rekomendacje dotyczące przetaczania KKCz u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) – wstępna wersja rekomendacji sekcji MDS PALG (dostęp za zgodą dr n. med. Bożeny Katarzyny Budziszewskiej, sekcja MDS PALG).	39
Tab. 3. Zużycie roczne KKCz u chorego z MDS.	47
Tab. 4. Koszty roczne przetoczeń KKCz u chorego z MDS (PLN).	47

- 1 Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA*. 2016 Nov 15;316(19):2025-35. doi: 10.1001/jama.2016.9185. PubMed PMID: 27732721.
- 2 Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 12;10:CD002042. doi: 10.1002/14651858.CD002042.pub4. Review. PubMed PMID: 27731885, PMCID: PMC6457993.
- 3 Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, et al. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA* 2019; 321(10): 983–997.
- 4 Ducrocq G, Gonzalez-Juanatey JR, Puymirat E, et al. Effect of a Restrictive vs Liberal Blood Transfusion Strategy on Major Cardiovascular Events Among Patients With Acute Myocardial Infarction and Anemia. The REALITY Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(6):552–560.
- 5 Klein AA, Arnold P, Bingham RM, et al. AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives 2016. *Anaesthesia*. 2016 Jul;71(7):829–42.
- 6 Padhi S, Kemmis-Betty S, Rajesh S, et al, Guideline Development Group. Blood transfusion: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2015 Nov 18;351:h5832. doi: 10.1136/bmj.h5832. PubMed PMID: 26581483.
- 7 Ustawa z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi. Dz.U. 1997 nr 106 poz. 681, <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU19971060681> (dostęp 08.02.2021).
- 8 Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Akty prawne, <http://bip.ihit.waw.pl/akty-prawne.html> (dostęp 08.02.2021).
- 9 Centrum e-Zdrowia, Projekt e-Krew, <https://cez.gov.pl/projekty/realizowane/projekt-e-krew/> (dostęp 08.02.2021).
- 10 Rosiek A, Tomaszewska A, Antoniewicz-Papis J, Lachert E, Łętowska M. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2019 roku. *Journal of Transfusion Medicine* 2020;13(4):195–211.
- 11 Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, Antoniewicz-Papis J, Kubis J, Pogłód R, Łętowska M. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2018 roku. *Journal of Transfusion Medicine* 2019;12(4):127–143.
- 12 Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, Antoniewicz-Papis J, Kubis J, Pogłód R, Łętowska M. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2015 roku. *Journal of Transfusion Medicine* 2016;9(4):107–124.
- 13 Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2020, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html> (dostęp 18.09.2020).
- 14 Główny Urząd Statystyczny. Krwiodawstwo w 2017 r., <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/krwiodawstwo-w-2017-r-,18,1.html> (dostęp 18.09.2020).
- 15 Serwis Rzeczypospolitej Polskiej gov.pl. Narodowe Centrum Krwi. Regionalne Centra Krwiodawstwa i Krwiolęcznictwa, <https://www.gov.pl/web/nck/regionalne-centra-krwiodawstwa-krwiolencznictwa> (dostęp 17.03.2021).
- 16 Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, Antoniewicz-Papis J, Kubis J, Pogłód R, Łętowska M. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2017 roku. *Journal of Transfusion Medicine* 2018;11(4):113–130.
- 17 Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, Antoniewicz-Papis J, Kubis J, Pogłód R, Łętowska M. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2016 roku. *Journal of Transfusion Medicine* 2017;10(4):113–129.
- 18 Antoniewicz-Papis J, Łąguna P, Pogłód R, Rosiek A, Walaszczyk A, Wojciechowska B. Standard Pracy Komitetu Transfuzjologicznego, red. Pogłód R. i Antoniewicz-Papis J., 2020, ISBN - 978-83-949959-1-1, <https://ihit.waw.pl/o-nas/dzialalnosc-instytutu/dzialalnosc-naukowa/dzialalnosc-wydawnicza/standard-pracy-komitetu-transfuzjologicznego> (dostęp 10.02.2021).
- 19 Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, Antoniewicz-Papis J, Pogłód R, Łętowska M. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2014 roku. *Journal of Transfusion Medicine* 2015;8(4):119–132.
- 20 Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, Antoniewicz-Papis J, Pogłód R, Łętowska M. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2013 roku. *Journal of Transfusion Medicine* 2014;7(4):111–124.

- 21 Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, Antoniewicz-Papis J, Pogłód R, Łętowska M. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2012 roku. *Journal of Transfusion Medicine* 2013;6(4):119–132.
- 22 Mikołowska A, Antoniewicz-Papis J. Retrospektywna analiza wybranych aspektów działalności publicznej służby krwi jako punkt wyjścia do oceny stanu polskiego krwiodawstwa. Część 1: Charakterystyka struktury demograficznej zbiorowości dawców, którzy w latach 2005–2017 zgłosili się do RCKiK w celu oddania krwi. *J Trans Med* 2020;13(1):29–66.
- 23 Prognoza ludności na lata 2014–2050. *Studia i Analizy Statystyczne*, GUS, Warszawa 2014.
- 24 Minister Zdrowia. Program Polityki Zdrowotnej. Zapewnienie samowystarczalności Rzeczypospolitej Polskiej w krew i jej składniki na lata 2021–2026. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa, 2020 r.
- 25 Rethinking blood use in Europe to improve outcomes for patients. *Blood and Beyond*, <https://bloodandbeyond.com/blood-and-beyond-report/> (dostęp 18.09.2020).
- 26 Narodowy Fundusz Zdrowia, Centrala w Warszawie, Departament Analiz i Innowacji. Znak: DAil.036.22.2020, 2020.149197.KAMU. Warszawa, 27.10.2020. (Dane uzyskane z NFZ w odpowiedzi na wniosek o udzielenie informacji publicznej z dnia 1.10.2020 r. z zakresu transfuzji krwi oraz transfuzji czerwonych krwinek.).
- 27 Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/> (dostęp 18.03.2021).
- 28 Lucioni C, et al. Costs and quality of life in patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res* 2013;19:246–59.
- 29 Frytak JR, et al. Estimation of economic costs associated with transfusion dependence in adults with MDS. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1941–51.
- 30 Goldberg SL, et al. Economic impact on US Medicare of a new diagnosis of myelodysplastic syndromes and the incremental costs associated with blood transfusion need. *Transfusion* 2012;52:2131–8.
- 31 Cogle CR. Incidence and burden of the myelodysplastic syndromes. *Curr Hematol Malig Rep* 2015;10:272–81.
- 32 DeZern AE et al. Patterns of treatment and costs associated with transfusion burden in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 2017;58:2649–56.
- 33 Geitona M, et al. PSY32 – The economic burden of treating thalassemia in Greece. *Value in Health* 2014;17:A526.
- 34 Turner M, et al. A global systematic literature review on the burden of illness in transfusion-dependent β -thalassemia. *Blood* 2019;134(suppl. 1):5786.
- 35 Cannas G, et al. Economic analysis of blood product transfusions according to the treatment of acute myeloid leukemia in the elderly. *Transfus Clin Biol* 2015;22:341–7.
- 36 Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40–50.
- 37 Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatr*. 2008 Jan 14;8:1.
- 38 Wiciński M, Liczner G, Cadelski K, Kołnierzak T, Nowaczewska M, Malinowski B. Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics-Better Treatment? *Nutrients*. 2020 Jun 16;12(6):1784.
- 39 Poggiali E, Migone De Amicis M, Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *Eur J Intern Med*. 2014 Jan;25(1):12–7.
- 40 Besarab A, Hemmerich S. Anemia of Chronic Disease. In: Provenzano R., Lerma E., Szczech L. (eds) *Management of Anemia*. Springer, New York, NY. Gollomp & Lambert, 2018.
- 41 Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):1011–23.
- 42 Penninx BW, Pahor M, Woodman RC, Guralnik JM. Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 May;61(5):474–9.
- 43 Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood*. 2006 May 15;107(10):3841–6.

- 44 Denny SD, Kuchibhatla MN, Cohen HJ. Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. *Am J Med.* 2006 Apr;119(4):327–34.
- 45 Beghé C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004 Apr 5;116 Suppl 7A:3S–10S.
- 46 Balducci L. Anemia, fatigue and aging. *Transfus Clin Biol.* 2010 Dec;17(5-6):375–81.
- 47 Crawford J, Cella D, Cleeland CS, Cremieux PY, Demetri GD, Sarokhan BJ, Slavin MB, Glaspy JA. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer.* 2002 Aug 15;95(4):888–95.
- 48 Wouters HJCM, van der Klauw MM, de Witte T, Stauder R, Swinkels DW, Wolffenbuttel BHR, Huls G. Association of anemia with health-related quality of life and survival: a large population-based cohort study. *Haematologica.* 2019 Mar;104(3):468–476.
- 49 National Institute for Health and Care Excellence. Blood transfusion. NICE guideline 2015.
- 50 Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C. et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2018;29(Suppl 4):iv96–iv110 doi:10.1093/annonc/mdx758.
- 51 Aapro M. An update on twenty years of anemia management with erythropoiesis-stimulating agents in nephrology and oncology/hematology. *Oncologist* 2009; 14(Suppl 1): 1–5.
- 52 Bohlius J, Tonia T, Nußesch E et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: systematic review and meta-analyses of published and unpublished data. *Br J Cancer* 2014; 111: 33–45.
- 53 Greil R, Thodtman R, Roila F - ESMO Guidelines Working Group. Erythropoietins in cancer patients: ESMO Recommendations for use. *Ann Oncol* 2008; 19 Suppl 2: ii113–5.
- 54 Ingrasciotta Y, Lacava V, Marciano I, Giorgianni F, Tripepi G, D' Arrigo G, Chinellato A, Ugo Tari D, Santoro D, Trifiro G. In search of potential predictors of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) hyporesponsiveness: a population-based study. *BMC Nephrol.* 2019 Sep 14;20(1):359.
- 55 Kasznicki M, Robak T. Zastosowanie erytropoetyny w onkologii. *Współczesna Onkologia* 2002; (supl. II):12-18. 22. Österborg A, Boogaerts MA, Cimino R i wsp.: Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin lymphoma – a randomized multicenter study. *Blood* 1996; 87:2675.
- 56 Szenajch JM, Synowiec AE. Erythropoietin and drug resistance in breast and ovarian cancers. *Ginekol Pol* 2016; 87: 300–304.
- 57 Wish JB. Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness and Adverse Outcomes: Guilty as Charged? *Kidney Med.* 2020 Aug 25;2(5):526–528.
- 58 EU MDS Registry. A prospective, multicenter European Registry for newly diagnosed patients with Myelodysplastic Syndromes of IPSS low and intermediate-1 subtypes. (EU MDS Registry). <https://nmds.org/>
- 59 National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance. Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy. 2014
- 60 Pfeiffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009 Nov 19;361(21):2019–32
- 61 Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych. Wydanie III, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020; Roz. 2.5.3. Leczenie chorych z przewlekłą niedokrwistością. str.75–77.
- 62 Goldberg SL, Chen E, Sasane M, et al. Economic Impact on US Medicare of a New Diagnosis of Myelodysplastic Syndromes and the Incremental Costs Associated With Blood Transfusion Need. *Transfusion.* 2012 Oct;52(10):2131-8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03626.x. Epub 2012 Apr 9.

- 63 Sekeres MA, Maciejewski JP, List AF, et al. Perceptions of Disease State, Treatment Outcomes, and Prognosis Among Patients with Myelodysplastic Syndromes: Results from an Internet-Based Survey. *Oncologist*. 2011 Jun; 16(6): 904–911.
- 64 Pogłód R, Rosiek A, Michalewska B, Lachert E, Grabarczyk P, Uhrynowska M, Łętowska M. Analiza poważnych niepożądanych zdarzeń i poważnych niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w Polsce w latach 2011–2014. Część I. Poważne zdarzenia niepożądane i reakcje poprzetoczeniowe związane z obcogrupowym przetoczeniem składnika krwi. *Journal of Transfusion Medicine* 2018;11(1):8–28.
- 65 Pogłód R, Rosiek A, Michalewska B, Kubis J, Grabarczyk P, Uhrynowska M, Lachert E, Łętowska M. Analiza poważnych niepożądanych zdarzeń i poważnych niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w Polsce w latach 2011–2014. Część II. Reakcje poprzetoczeniowe niezwiązane z obcogrupowym przetoczeniem składników krwi. *Journal of Transfusion Medicine* 2018;11(3):75–90.
- 66 Porter JB. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. *Am J Hematol* 2007; 82(12):1136–1139.
- 67 Ginzburg Y, Rivella S. β -thalassemia: a model for elucidating the dynamic regulation of ineffective erythropoiesis and iron metabolism. *Blood*. 2011 Oct 20; 118(16): 4321–4330.
- 68 Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT), 3rd edition. Thalassaemia International Federation; 2014. ISBN-13: 978-9963-717-06-4.
- 69 Dwilewicz-Trojaczek J. Medycyna Rodzinna. Zespoły mielodysplastyczne. Medycyna praktyczna dla lekarzy 2017, <https://www.mp.pl/medycynarodzinnna/ekspert/pytania-do-eksperta/160222,zespoły-mielodysplastyczne> (dostęp 18.09.2020).
- 70 Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2015 Mar 24;350:h1354
- 71 Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, Hickner A, Rogers MA. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014 Apr 2;311(13):1317–26.
- 72 Estcourt LJ, Malouf R, Trivella M, Fergusson DA, Hopewell S, Murphy MF. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion strategies for people with haematological malignancies treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, or both, with or without haematopoietic stem cell support. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 27;1(1):CD011305.
- 73 Stanworth SJ, Killick S, McQuilten ZK, Karakantza M, Weinkove R, Smethurst H, Pankhurst LA, Hodge RL, Hopkins V, Thomas HL, Deary AJ, Callum J, Lin Y, Wood EM, Buckstein R, Bowen D; REDDS Investigators. Red cell transfusion in outpatients with myelodysplastic syndromes: a feasibility and exploratory randomised trial. *Br J Haematol*. 2020 Apr;189(2):279–290.
- 74 National Cancer Institute. SEER cancer statistics review 1975-2016: Myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myeloproliferative disorders (CMD), and chronic myelomonocytic leukemia (CMML).2020. <https://seer.cancer.gov/csr/1975-2016>.
- 75 Drozd-Sokołowska J, Mądry K, Waszczuk-Gajda A et al. Are myelodysplastic syndromes underdiagnosed in Poland? A report by the Polish Adult Leukaemia Group *EurJHem*, 2017, 98: 154–159.
- 76 Madry K, Machowicz R, Waszczuk-Gajda A, Drozd-Sokolowska J, Holowiecka BS, Wiater E, et al. Demographic, Hematologic, and Clinical Features of Myelodysplastic Syndrome Patients: Results from the First Polish Myelodysplastic Syndrome Registry. *Acta Haematol*. 2015;134(2):125–34.
- 77 Malcovati L, Germing U, Kuendgen A et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3503–351.
- 78 Girelli D, Marchi G, Camaschella C. Anemia in the Elderly. *Hemasphere*. 2018 Apr 17;2(3):e40.

- 79 Onder G, Penninx BW, Cesari M, Bandinelli S, Lauretani F, Bartali B, Gori AM, Pahor M, Ferrucci L. Anemia is associated with depression in older adults: results from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Sep;60(9):1168–72.
- 80 Fillet AM, Desmarests M, Assari S et al. Blood products use in France: a nationwide cross-sectional survey. *Transf* 2016;56:3033-3041.
- 81 Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, Pinto A, Beran M, de Witte TM, Stone RM, Mittelman M, Sanz GF, Gore SD, Schiffer CA, Kantarjian H. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006 Jul 15;108(2):419–25.
- 82 Platzbecker U, Fenaux P, Ades L, Giagounidis A, Santini V, van de Loosdrecht AA, Bowen D, de Witte T, Garcia-Manero G, Hellström-Lindberg E, Germing U, Stauder R, Malcovati L, Sekeres MA, Steensma DP, Gloaguen S. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood*. 2019 Mar 7;133(10):1020–1030.
- 83 Wilde L, Pan J. Restrictive Versus Liberal Transfusion Strategies in Myelodysplastic Syndrome and Beyond. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Dec;19(12):758–762.
- 84 Oliva E, Schey C, Hutchings A et al. A review of anemia as a cardiovascular risk factor in patients with myelodysplastic syndromes *Am J Blood Res* 2011;1(2):160.
- 85 Ryden, Clements, Helstrom-Lindberg et al. A longer duration of red blood cell storage is associated with a lower hemoglobin increase after blood transfusions: a cohort study. *Transf* 2019;59:1945–1952.
- 86 Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R, Krantz S, Lindberg G, Vardiman J, Ost A, Greenberg P. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol*. 1997 Nov;99(2):344–51.
- 87 Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-alpha in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018;32(12):2648–58.
- 88 Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva E et al.: A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2017;31:1944–1950.
- 89 Jadarsten M, Malcovati L, Dybedal I et al.: Erythropoietin and Granulocyte-Colony stimulating Factor treatment associated with improved survival in Myelodysplastic Syndromes *J Clin Oncol* 2008;26(21):3607–3613.
- 90 Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, Paietta E, van der Jagt R, Houston J, Thomas ML, Cella D, Rowe JM. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood*. 2009 Sep 17;114(12):2393–400.
- 91 Dwilewicz-Trojaczek J, Deptała A, Hellmann A, Mądry K, Podolak-Dawidziak M, Warzocha K. Diagnostyka, klasyfikacja i leczenie zespołów mielodysplastycznych – zalecenia ekspertów polskich. *Acta Haematologica Polonica* 2010;41(1):101–4.
- 92 Platzbecker U, Fenaux P, Steensma D, Van Eygen K, Raza A, Germing U, Font P, Diez-Campelo M, Thepot S, Vellenga E, Patnaik M, Jang J, Sherman L, Dougherty S, Sun L, Huang F, Wan Y, Rizo A, Berry T, Feller F, Santini V. Imerge: A Phase 3 Study to Evaluate Imetelstat in Transfusion-Dependent Subjects with IPSS Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) That Is Relapsed/Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Treatment. *ASH 2020. Abstract 3113*.
- 93 Henry D, Glaspy J, Harrup R, Mittelman M, Zhou A, Carraway H, Bradley C, Saha G, Bartels P, Leong R, Yu P. Oral Roxadustat Demonstrates Efficacy in Anemia Secondary to Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome Irrespective of Ring Sideroblasts and Baseline Erythropoietin Levels. *ASH 2020. Abstract 1277*.
- 94 Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne (MDS) – kierunki diagnostyki chorych z niedokrwistością uzależnionych od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). *Nowa Hematologia* 2020:43–9.

- 95 Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, Díez-Campelo M, Finelli C, Cazzola M, Ilhan O, Sekeres MA, Falantes JF, Arrizabalaga B, Salvi F, Giai V, Vyas P, Bowen D, Selleslag D, DeZern AE, Jurcic JG, Germing U, Götze KS, Quesnel B, Beyne-Rauzy O, Cluzeau T, Voso MT, Mazure D, Vellenga E, Greenberg PL, Hellström-Lindberg E, Zeidan AM, Ades L, Verma A, Savona MR, Laadem A, Benzohra A, Zhang J, Rampersad A, Dunshee DR, Linde PG, Sherman ML, Komrokji RS, List AF. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020 Jan 9;382(2):140–151.
- 96 Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Epub 2016 Apr 11.
- 97 Hematoloogkolgia. Zespoły mielodysplastyczne – aktualności. Luspatercept – skuteczna terapia niedokrwistości u pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi: <https://hematoloogia.pl/zespoly-mielodysplastyczne/news/id/3787-luspatercept-skuteczna-terapia-niedokrwistosci-u-pacjentow-z-nowotworami-mieloproliferacyjnymi> (dostęp 07.09.2020).
- 98 European Medicines Agency. Reblozyl®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl> (dostęp 07.09.2020).
- 99 Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Reblozyl: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process> (dostęp 07.09.2020).
- 100 European Medicines Agency. Reblozyl: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/Reblozyl> (dostęp 07.09.2020).
- 101 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myelodysplastic syndromes, NCCN Evidence Blocks. Version 2.2020: <http://www.nccn.org/> (dostęp 07.09.2020).
- 102 Dwilewicz-Trojaczek J. Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych. 2019. Tom II. Zespoły mielodysplastyczne. Aktualizacja w dniu 26.05.2020. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> (dostęp 07.09.2020).
- 103 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci/wykaz-technologie-lekowych-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci/> (dostęp 05.03.2021).
- 104 ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/> (dostęp 05.03.2021).
- 105 Sabinarz K. Głos Pacjenta Onkologicznego. 2020(5);22–23.

