KREW

Lek Wartość Zasób

Aktualne wyzwania i potrzeby związane z przetoczeniami krwi w chorobach przewlekłych

PTH.T

Wydawca:

PTH i T

Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów

Patronaty:

Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych

Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Centralny Szpital Kliniczny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Fundacja Carita im. Wiesławy Adamiec

Krajowe Forum Orphan

Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych

Stowarzyszenie Hematoonkologiczni

Wydano dzięki grantowi edukacyjnemu firmy Bristol Myers Squibb

Bristol Myers Squibb®

Firma BMS nie była zaangażowana w powstanie tej publikacji i w żaden sposób nie wpłynęła na jej treść.

Wydanie pierwsze – maj 2021 r. Aktualizacja – październik 2025 r.

Autorzy

Nadzór merytoryczny

prof. dr hab. n. med. Iwona Hus
Kierownik Oddziału Chorób Układu Chłonnego Kliniki Hematologii IHiT

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos
Prezes Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT)
Kierownik Zakładu Hematoonkologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Współautorzy

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

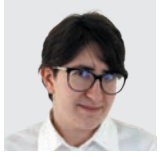
dr hab. n. o zdr. Jolanta Antoniewicz-Papis, prof. Instytutu
Wiceprezes PTHiT
Przewodnicząca Sekcji Transfuzjologicznej PTHiT
Kierownik Zakładu Transfuzjologii IHiT

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

Z ramienia AESTIMO SC

dr n. med. Marcin P. Kaczor
Partner

mgr Monika Homa
Konsultant

Spis treści

Wstęp **4**

1 Medyczne zastosowanie krwi i jej składników **9**

2 Polski system zarządzania krwią **15**

3 Leczenie niedokrwistości w chorobach przewlekłych **23**

3.1 Przetoczenia: polityka restrykcyjna wobec polityki liberalnej 29

4 Nowotwory mielodysplastyczne niższego ryzyka **33**

4.1 Innowacyjne technologie lekowe zmniejszające zapotrzebowanie na przetoczenia krwi – znaczenie i korzyści stosowania luspaterceptu w nowotworach mielodysplastycznych niższego ryzyka 38

5 Rekomendacja rozwiązań optymalizujących zarządzanie dostępem do krwi w Polsce, w tym zastosowania technologii lekowych zastępujących przetoczenia krwi **45**

Spis rysunków i tabel 48

Piśmiennictwo 49

Wstęp

prof. dr hab. n. med. Iwona Hus
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos
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 lecznictwie, 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 roku – 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. Obecnie Parlament Europejski oraz Rada Europy opracowały nowe Rozporządzenie dotyczące substancji pochodzenia ludzkiego (Substances of Human Origin, SoHO)[1], które musi wejść w życie we wszystkich krajach członkowskich od 7 sierpnia 2027 r. Oznacza to, że również polskie przepisy będą musiały uwzględnić te zmiany.

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 roku osoby powyżej 65 r.ż. będą stanowić 1/3 całej populacji, zmniejszonej wtedy o ponad 4,5 mln osób. W Polsce dzisiaj utrzymywana jest w miarę stabilna liczba pierwszorazowych dawców krwi, z niewielką tendencją wzrostową, jednak jedynie ok. 1,5% całej populacji regularnie oddaje krew co jest znacznie poniżej minimum zapewniającego stabilną krajową samowystarczalność. Aktualny stan wiedzy umożliwia jednocześnie zmianę kryteriów kwalifikacji dawców tak, aby umożliwić oddawanie krwi jak największej grupie osób zgłaszających się do centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa (CKiK) z tym zamiarem. Zbyt restrykcyjne kryteria kwalifikacji oraz zbyt długi czas dyskwalifikacji osób chcących oddawać krew mogą na trwale zniechęcić je do oddawania krwi, a co za tym idzie, prowadzić do zmniejszenia liczby potencjalnych dawców. Dlatego też ostatnio opracowano wytyczne usprawniające procesy kwalifikacji kandydatów na dawców.

Definicja honorowego krwiodawstwa jest tu niezwykle ważna, bo honorowe oddawanie krwi, nie uwarunkowane chęcią osiągnięcia jakiegokolwiek zysku, jest podstawą do zapewnienia jak największego bezpieczeństwa pobieranej krwi i jej składników. Zgodnie z definicją WHO oraz Rady Europy

> *„Oddanie krwi, osocza lub składników komórkowych uznaje się za dobrowolne i nieodpłatne, jeśli dana osoba oddaje krew, osocze lub składniki komórkowe z własnej woli i nie otrzymuje za to żadnej zapłaty, ani w formie pieniężnej, ani w naturze, którą można by uznać za substytut pieniądza. Obejmuje to czas wolny od pracy inny niż ten, który jest racjonalnie potrzebny do oddania krwi i podróży. Drobne upominki, poczęstunek i zwrot bezpośrednich kosztów podróży są zgodne z dobrowolną darowizną bez wynagrodzenia."*

System zarządzania krwią musi także liczyć się z wpływem sytuacji kryzysowych na krwiodawstwo. 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 począwszy, przez cyfryzację i usprawnienie całego systemu pozyskiwania, preparatyki i dystrybucji krwi, po polityki zapobiegające

marnotrawstwu składników krwi, ograniczające potrzebę przetoczeń tylko do sytuacji bezwzględnie tego wymagających.

Szczególnej uwagi wymagają standardy i praktyka kliniczna przetaczania koncentratu krwinek czerwonych, czyli najpowszechniej stosowanych procedur medycznych w transfuzjologii. Rocznie dokonuje się ich w Polsce ok. 1,2-1,3 mln.

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, jednak nie jest on w pełni znany i wdrażany.

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.

Chcielibyśmy przedstawić aktualizację raportu „KREW Lek Wartość Zasób. Aktualne wyzwania i potrzeby związane z przetoczeniami krwi w chorobach przewlekłych", przygotowanego przez Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów w 2021 roku. Dokument ten odegrał ważną rolę w kształtowaniu świadomości na temat wyzwań transfuzjologii w Polsce oraz dostarczył wielu wartościowych rekomendacji wspierających poprawę jakości życia pacjentów przewlekle chorych, wymagających regularnych przetoczeń.

W ciągu ostatnich lat nastąpiły jednak istotne zmiany w zakresie dostępnych terapii, organizacji opieki nad pacjentami z niedokrwistością oraz uwarunkowań systemowych. Dlatego uważamy, że aktualizacja raportu jest bardzo potrzebna.

Nowe dane kliniczne, rejestracyjne i refundacyjne – w tym rozszerzenie wskazań dla luspaterceptu w leczeniu niedokrwistości u pacjentów z nowotworami mielodysplastycznymi (MDS) o niskim i pośrednim ryzyku – otwierają możliwość ograniczenia liczby przetoczeń oraz ich negatywnych konsekwencji. Luspatercept, będący modulatorem dojrzewania erytroidalnego, wykazuje korzystne działanie zarówno u pacjentów z obecnością syderoblastów pierścieniowatych (RS+), jak i w trudniejszej klinicznie populacji RS–, charakteryzującej się większą heterogennością i obciążeniem mutacyjnym. Dane z badań klinicznych COMMANDS i MEDALIST wskazują, że lek ten może skutecznie wydłużać okresy niezależności od transfuzji, poprawiać jakość życia oraz prowadzić do istotnego zmniejszenia częstości transfuzji, zwłaszcza przy dłuższym czasie leczenia.

Od 1 lipca 2025 r. w Polsce rozszerzono dostępność refundacyjną luspaterceptu w ramach programu lekowego B.142 „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)" o chorych wcześniej nieleczonych lekami stymulującymi erytropoezę (ESA), czyli pacjentów pierwszego rzutu, co pozwala na szersze wykorzystanie tej terapii i zwiększa jej potencjał do ograniczenia zapotrzebowania na krew jako lek. Jest to zmiana o znaczeniu strategicznym – zarówno z punktu widzenia indywidualnego pacjenta, jak i systemu opieki zdrowotnej. Luspatercept, podobnie jak ESA, może być podawany podskórnie, bez konieczności hospitalizacji, co przekłada się na mniejsze obciążenie zasobów placówek medycznych, zwłaszcza w kontekście ograniczonej liczby łóżek dziennych oraz niedoboru kadry medycznej.

Nowoczesne leczenie przyczynowe może ponadto ograniczyć ryzyko przeładowania żelazem oraz immunizacji – powikłań, które często towarzyszą przewlekłym przetoczeniom. Jest to szczególnie istotne u pacjentów, którzy nie muszą być bezwzględnie poddawani transfuzjom, a dla których dostępne są skuteczne alternatywy farmakologiczne. Ograniczenie liczby przetoczeń wpisuje się również w szerszą strategię racjonalizacji wykorzystania krwi jako leku, która powinna obejmować preferowanie rozwiązań zapobiegających transfuzjom tam, gdzie to możliwe – z myślą o pacjentach wymagających przetoczeń ratujących życie w innych dziedzinach medycyny.

Warto podkreślić, że rozwój terapii ograniczających konieczność przetoczeń krwi obserwujemy również w innych obszarach chorób nowotworowych o charakterze przewlekłym. Przykładem może być momelotynib – nowa cząsteczka oceniana obecnie w procedurze refundacyjnej w Polsce. Lek ten, dla pacjentów z osteomielofibrozą, wykazuje potencjał nie tylko w zakresie kontroli objawów choroby i zmniejszenia wielkości śledziony, ale również poprawy parametrów hematologicznych, w tym zmniejszenia niedokrwistości oraz liczby koniecznych przetoczeń. Jest to szczególnie istotne u chorych, u których przetoczenia stanowią jeden z głównych elementów leczenia wspomagającego, a także źródło powikłań i obciążenia dla systemu.

Uważamy, że obecna aktualizacja raportu stanowi wartościowe narzędzie wspierające dalszy rozwój racjonalnej, skutecznej i bezpiecznej polityki transfuzjologicznej w Polsce – opartej na aktualnych danych, nowoczesnych technologiach lekowych oraz odpowiedzialnym gospodarowaniu zasobami.

Życzymy owocnej lektury.

1 Medyczne zastosowania transfuzji 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 12g/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. preparaty żelaza, kwas foliowy, witamina B12 w przypadku niedokrwistości niedoborowej) i dopiero wówczas, gdy to leczenie jest nieskuteczne, możemy pomóc pacjentowi stosując białka stymulujące erytropoezę lub przetaczając KKCz. 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. masywny krwotok). W przypadkach sytuacji klinicznych innych niż masywny krwotok i wiążąca się z nim masywna transfuzja, decyzje o podjęciu leczenia krwią podejmowane są w oparciu o stan kliniczny chorego i wartości progowe stężenia hemoglobiny. Wartości te określone są w wytycznych różnych towarzystw naukowych, w oparciu o dostępne wyniki 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.[2,3,4]

- 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.[2,3]

- Najnowsze, opublikowane w 2021 roku wyniki badań u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i niedokrwistością, wskazują, że stosowanie restrykcyjnej strategii przetoczeń (transfuzja przy stężeniu Hb ≤ 8 g/dl), daje wyniki nie gorsze (jeżeli chodzi o częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych) niż strategia liberalna (transfuzja przy stężeniu Hb ≤10 g/dl).[5]

- 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, ponieważ nie ma wystarczającej liczby publikacji odpowiedniej jakości, zwłaszcza randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, i odpowienio liczebnych grup pacjentów.[2,3]

- 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. pakiety transfuzjologiczne).[6,7]

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 możności 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 jakiekolwiek 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. Próbki krwi każdej osoby zakwalifikowanej do pobrania krwi, osocza, trombaferezy, leukaferezy lub innego zabiegu wymagają oznaczenia:

1) antygenu HBs (wirusa zapalenia wątroby),
2) przeciwciał anty-HIV-1, anty-HIV-2 (czyli przeciwciał przeciwko ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności),
3) przeciwciał anty-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.

- Należy jednak zwrócić uwagę na nowe i nowopojawiające się czynniki zakaźne, które mogą być przenoszone wraz z przetoczeniem. Przykładem może być wirus Zachodniego Nilu, który do niedawna stwierdzany był w niektórych obszarach świata, a między innymi w niektórych regionach Europy, szczególnie Europy Południowej. Dlatego też dawcy powracający z takich regionów są czasowo dyskwalifikowani z oddawania krwi. Jednak w 2024 roku stwierdzono rodzime przypadki zakażenia u ptaków i koni w Polsce oraz u ludzi w krajach sąsiadujących z Polską. Dlatego też istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia w najbliższym czasie rodzimego zakażenia u ludzi w Polsce, co wpłynie na krwiodawstwo.

- Pobieranie krwi, a następnie preparatyka jej składników, odbywa 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 działania. 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 niepożądanej reakcji. Dlatego też decyzję o 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.[8]

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.[9] W najbliższych latach przewidywany jest spadek liczby młodych osób, które potencjalnie mogą być dawcami krwi przy jednoczesnym wzroście liczby osób wymagających leczenia krwią, głównie za względu na starzenie się społeczeństwa i, bezpośrednio z tym zjawiskiem obserwowany, istotny wzrost osób przewlekle chorych.

- Od początku lat 90-tych XX wieku realizowane są programy polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia, których celem jest zapewnienie samowystarczalności Polski w krew i jej składniki. Zadania szczegółowe określane 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.[8] Ogólny nadzór nad służbą krwi pełni Minister Zdrowia. Działalność służby krwi reguluje Ustawa o publicznej służbie krwi.[10] Szczegółowe wytyczne zawarte są w Rozporządzeniach i Obwieszczeniach Ministra Zdrowia. 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 Centrum eZdrowia (CeZ) nadal prowadzi prace nad stworzeniem takiego systemu.[12]

- Zgodnie z przepisami 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 jednostkom organizacyjnym publicznej służby krwi[13,14]. 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.

- 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 z udziałem 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 lat; są to osoby, które potencjalnie mogą stanowić grupę dawców oddających krew przez wiele lat.

W Polsce obserwowana jest niska, jednak wykazująca niewielką tendencję wzrostową w ostatnich latach, liczba krwiodawców

- W 2024 r. w Polsce funkcjonowało 21 regionalnych centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa (RCKiK) wraz ze 128 oddziałami terenowymi (OT), Wojskowe Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (WCKiK) wraz z 7 Terenowymi Stacjami oraz Centrum Krwiodawstwa Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji (CKiK MSWiA) (Ryc. 1). Ponadto CKiK zorganizowały 12 443 akcje wyjazdowe. Liczba akcji wyjazdowych znacząco zmniejszyła się w czasie pandemii COVID 19, obecnie od 2022 roku systematycznie

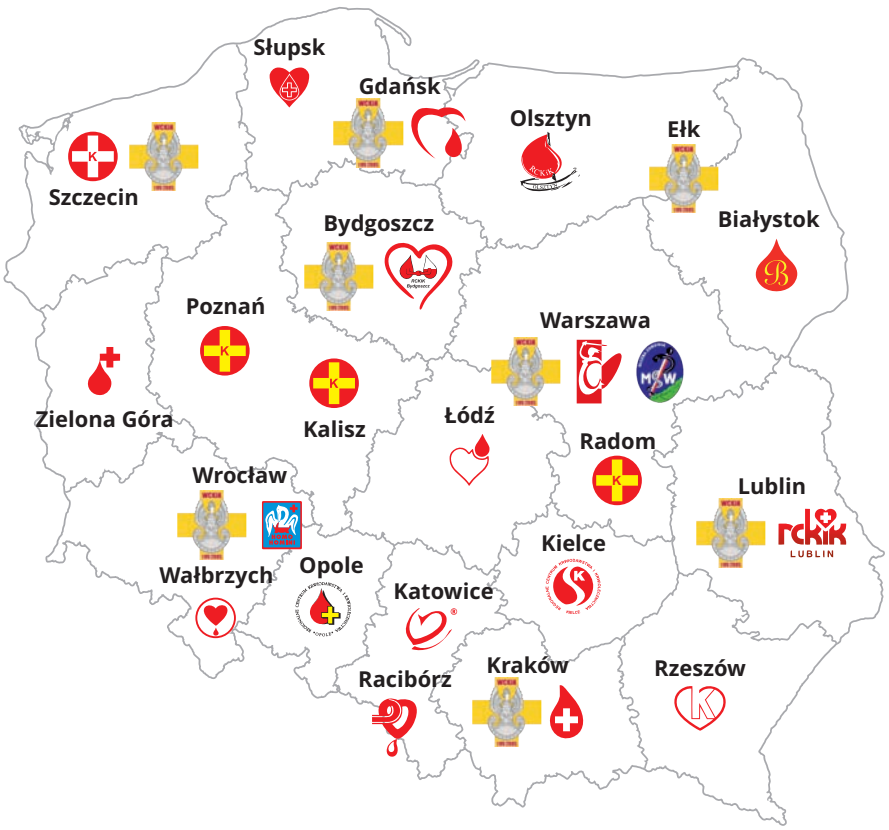
rośnie, ale nadal jest mniejsza niż przed pandemią (w 2019 zorganizowano 13 048 ekip wyjazdowych).[15]

- W 2023 roku do wszystkich CKiK w celu oddania krwi zgłosiło się 729 010 osób (więcej o 17 200 w stosunku do roku poprzedniego), z których 87,8% (podobnie jak w latach poprzednich) ostatecznie oddało krew).[8]

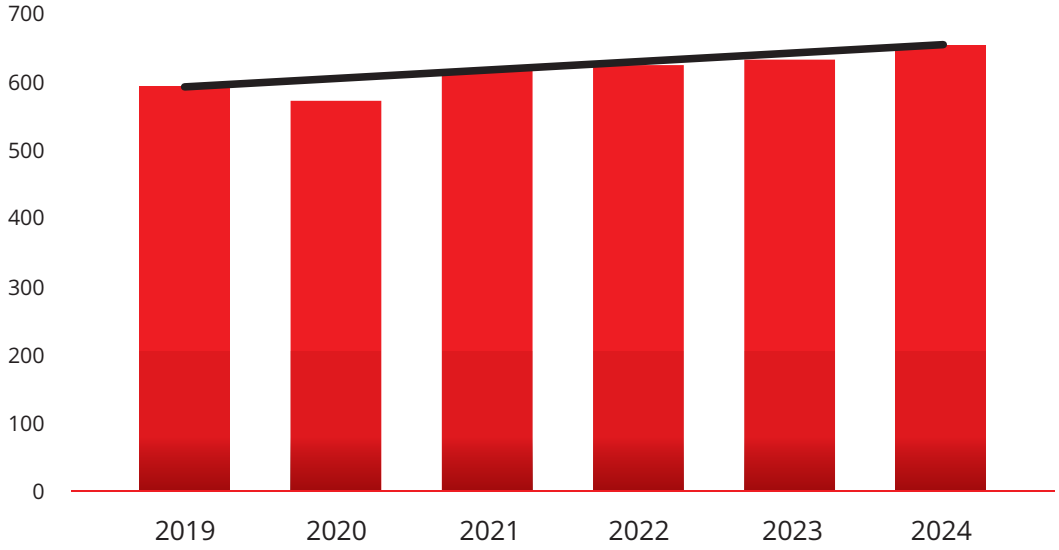
- W 2023 r. liczba krwiodawców wyniosła niecałe 640 000 i wzrosła o 8,4% w odniesieniu do roku 2019. Blisko 100% osób oddających krew stanowią dawcy honorowi (639 697 na 639 972 osoby, które oddały krew w 2023 r.) (Ryc. 2).[8.16]

- Zatem około 1,7% populacji Polski (2,93% populacji w wieku produkcyjnym) regularnie oddaje krew. Jest to wzrost w stosunku do roku 2019 odpowiednio o 0,2% i 0,33%.[17]

- W poszczególnych województwach liczba krwiodawców na 10 000 ludności jest różna, a zatem dostęp do krwi jest nierówny. Najwięcej krwiodawców na 10 000 ludności odnotowano w województwie podlaskim, a najmniej w mazowieckim – odpowiednio 263 i 132 osób. Średnio w Polsce na 10 000 ludności przypada 173 krwiodawców[18]. Należy jednak zauważyć, że liczba krwiodawców na 10 000 mieszkańców jest zmienna w różnych latach w różnych regionach kraju. Niezmiennie w województwie podlaskim jest ona od kilku lat największa.



Ryc. 1. Mapa regionalnych centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa (RCKiK).[19]



Ryc. 2. Liczba krwiodawców w latach 2019–2024 (w tys.).[8,15,16,20,21]

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 trakcie pandemii zmniejszyły się potrzeby szpitali w zakresie krwiolecznictwa z powodu ograniczania liczby wykonywanych zabiegów, ale sytuacja mogła zagrażać zdrowiu pacjentów wymagających bezwzględnie przetoczeń. Wystąpienie pandemii pokazało jak bardzo system krwiodawstwa jest wrażliwy na wszelkie sytuacje odbiegające od normy.

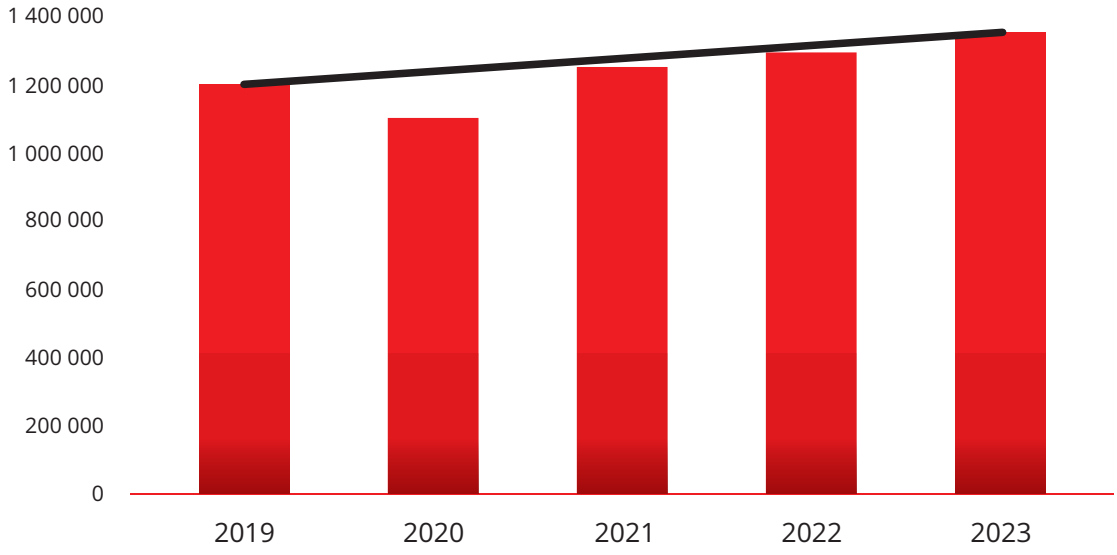
- Niezbędne stało się także wdrożenie działań, które zapobiegały ewentualnemu zaburzeniu pracy CKiK, ze względu na możliwość występowania zakażeń wśród personelu. Sytuacja ta pokazała jak ważne jest wdrożenie zarządzania ryzykiem w służbie krwi. W przyszłości należy spodziewać się podobnych sytuacji. Doświadczenia nabyte podczas pandemii SARS-CoV-2 są bardzo cenne, a stosowane w tym czasie rozwiązania organizacyjne mogą być wykorzystywane w przyszłości.

- 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 ≤ 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. W niektórych krajach zostało ono wprowadzone jako obowiązująca wytyczna. W Polsce również zalecane jest stosowanie takiego podejścia.[22]

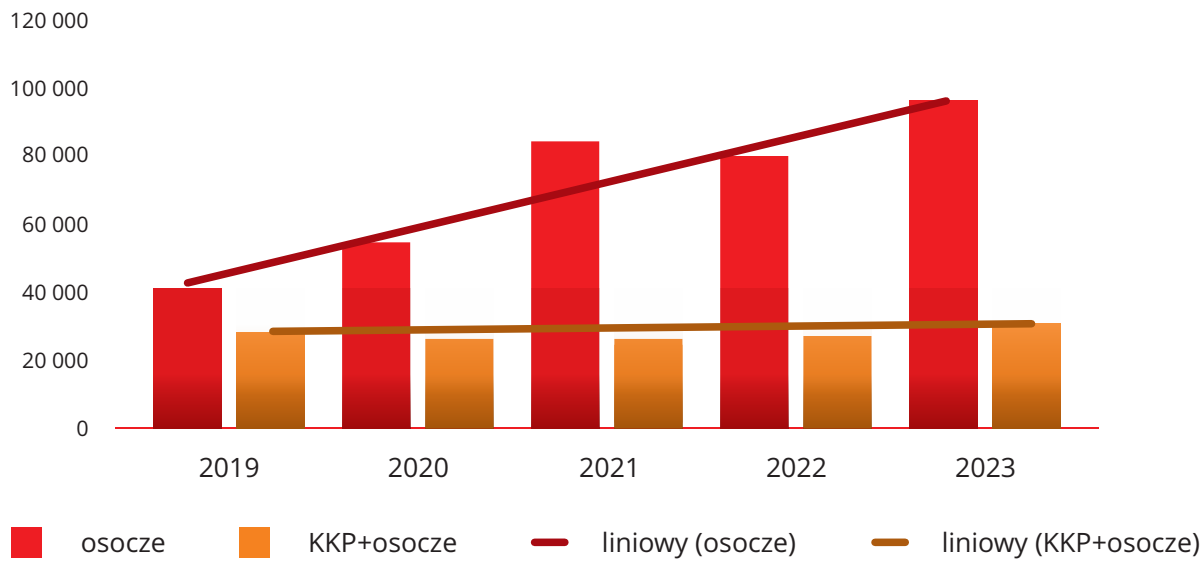
W okresie pandemii SARS-CoV-2 szczególnie istotne staje się stosowanie podejścia restrykcyjnego. Aktualna sytuacja pokazuje jak ważne jest prawidłowe zarządzanie dawcami w celu zapewnienia potrzeb lecznictwa, a z drugiej strony, jak ważne jest wprowadzanie programów PBM i ograniczanie zużycia składników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

Pobieranie krwi i jej składników

- Zmienia się podejście dawców do oddawania krwi, co może wpływać na odpowiednią ilość poszczególnych składników krwi. Pobieranie krwi pełnej jest niezwykle istotne z punktu zabezpieczenia potrzeb pacjentów wymagających przetaczania KKCz. Najczęściej w Polsce pobierana jest krew pełna, z której otrzymywane jest KKCz, osocze i koncentrat krwinek płytkowych (KKP) do otrzymania zlewanych preparatów KKP. Dawcy chętnie uczestniczą w zabiegach pobierania metodą aferezy, głównie osocza i KKP z osoczem. Donacje te stanowią obecnie niecałe 10% wszystkich donacji, jednak daje się zauważyć różne trendy w oddawaniu poszczególnych składników krwi i krwi pełnej (Ryc. 3, 4 i 5). Wzrost liczby donacji osocza w ostatnich latach jest szczególnie dynamiczny. Przyczyn takiej sytuacji można upatrywać w aktualnie obowiązującym systemie przywilejów dla dawców. Zgodnie z wytycznymi WHO uważa się, że w danym kraju zapewniona jest samowystarczalność, jeżeli liczba pobranej krwi pełnej (KP) lub liczba koncentratów krwinek czerwonych na 1000 mieszkańców przekracza wartość 30. W Polsce w 2024 roku wskaźnik KP osiągnął wartość 36,7.

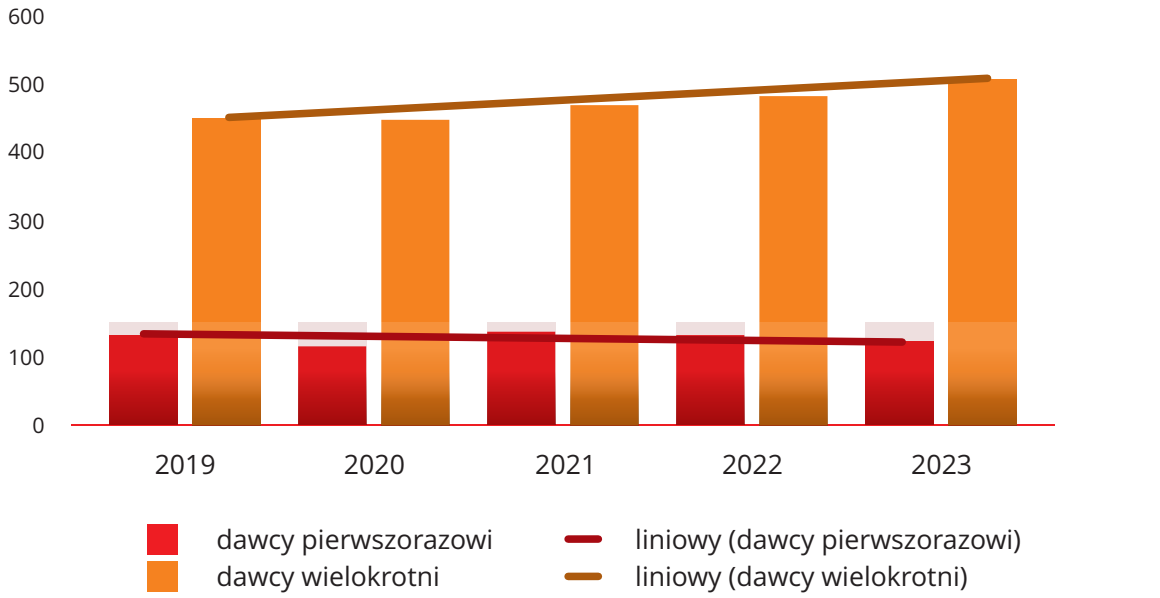


Ryc. 3. Liczba donacji krwi pełnej wraz z zaznaczonymi trendami.



Ryc. 4. Liczba donacji osocza i koncentratów krwinek płytkowych z osoczem wraz z zaznaczonymi trendami.

Niepokojąca jest także zmniejszająca się z roku na rok liczba dawców pierwszorazowych. Może to spowodować w kolejnych latach brak odpowiedniej liczby dawców, którzy zabezpieczą potrzeby wszystkich pacjentów wymagających przetoczeń.



Ryc. 5. Liczba dawców w tym dawców pierwszorazowych w latach 2019-2023 wraz z trendami.

PATIENT REGISTRATION FORM
Date
Patient information
Last name
City
Phone No.
E-mail
Patient survey
Alcohol use
Medical history
Medications
Surgery proc
Drug
Language
State
Date of birth
ZIP code
Gender
Male
Female
Eye exam
PFT
CST
FOBT

3 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. 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 40-60% hospitalizowanych[24,25].

W patomechanizmie powstawania niedokrwistości chorób przewlekłych najważniejszą rolę odgrywa aktywacja układu odpornościowego prowadząca do wydzielania cytokin prozapalnych – interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 1-β, czynnika martwicy nowotworu-α, interferonu-β, aktywacji makrofagów i rozwoju stanu zapalnego. IL-6 stymuluje hepatocyty do zwiększonej produkcji hepcydyny, która blokując białko ferroportynę w enterocytach i makrofagach uniemożliwia uwalnianie żelaza do krwi. W konsekwencji dochodzi do:

- czynnościowego niedoboru żelaza, pomimo że całkowite zapasy żelaza są prawidłowe lub zwiększone (jest ono obecne w organizmie, ale niedostępne dla erytropoezy),
- 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.[26,27,28]

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.[29]

- 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[30,31]. Dodatkowo, u osób starszych, niedokrwistość jest skorelowana ze zmniejszeniem sprawności chorego, ogra-

niczeniem w zakresie codziennej aktywności, osłabieniem, zmęczeniem, upadkami, częstszymi hospitalizacjami, pogorszeniem funkcji poznawczych, depresją i demencją[32,33,34]. Stężenie hemoglobiny jest istotnym czynnikiem wpływającym na jakość życia, co potwierdziły badania w populacji osób starszych[54] i pacjentów otrzymujących chemioterapię[35]. Niedokrwistość wiązała się nie tylko z obniżoną jakością życia związaną ze zdrowiem, ale także z gorszym czasem przeżycia całkowitego[36].

- 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.[3,4,37]

    - Suplementacja żelaza stanowi najczęstszą 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, u których występuje niedokrwistość chorób przewlekłych (Hb < 11g/dl lub zmniejszenie stężenia Hb o 2g/dl z wyjściowego stężenia 12g/dl) i faktyczny niedobór żelaza (stężenie ferrytyny < 100 ng/ml lub wysycenie transferyny [TSAT] poniżej 20%) powinni mieć korygowane stężenie żelaza preparatami dożylnymi przed podaniem ESA. Jeśli występuje czynnościowy niedobór żelaza (wysycenie transferryny 100-300 ng/ml i TSAT<20%), podawanie żelaza powinno być prowadzone przed i/lub w trakcie terapii ESA.[38,39]

    - ESA są zaaprobowane do leczenia niedokrwistości chorób przewlekłych od 1993 roku. Ich stosowanie prowadzi do zwiększenia stężenia Hb i zmniejszenia zapotrzebowania na transfuzje u pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonymi chemioterapią.[40] Metaanaliza 37 randomizowanych, kontrolowanych badań, obejmujących 10 581 pacjentów wykazała również małą, ale znaczącą klinicznie poprawę w zakresie objawów związanych z niedokrwistością.[41]

    - Zgodnie z rekomendacjami European Society of Medical Oncology (ESMO)[60] oraz American Society of Medical Oncology (ASCO)/ American Society of Hematology (ASH) 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 nowotwory mielodysplastyczne (MDS, wcześniej określane jako zespoły mielodysplastyczne), oraz u pacjentów z niedokrwistością związaną z chemioterapią, u których leczenie nowotworu ma na celu wyleczenie. Dawkowanie należy dostosować do zmian stężenia hemoglobiny lub zapotrzebowania na przetoczenia KKCz.[62] Preparaty ESA

zarejestrowane w leczeniu pacjentów otrzymujących chemioterapię to: epoetyna α, epoetyna ß oraz darbepoetyna α[42]. 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 ß, nie są dopuszczone do stosowania w celach terapeutycznych w Stanach Zjednoczonych[63], 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%.[43] Korzystnymi czynnikami prognostycznymi w zakresie skuteczności leczenia pacjentów onkologicznych w czasie leczenia nowotworu złośliwego, są niskie wyjściowe stężenia endogennej EPO w surowicy pacjenta (poniżej 100 IU/l) i zachowana czynność krwiotwórcza szpiku (liczba trombocytów >100x10^9/l).[66,44] Brak wystraczającej odpowiedzi na leczenie może być skorelowany z poziomem białka C-reaktywnego jako wykładnika stanu zapalnego, wyjściowym[45] stężeniem hemoglobiny czy brakiem odpowiedniej suplementacji żelaza.[64,46] Skuteczność ESA w leczeniu nowotworów mielodysplastycznych jest najwyższa w przypadku nowotworów mielodysplastycznych niższego ryzyka, stężenia endogennej erytropoetyny poniżej 100 IU/l i zapotrzebowania na przetoczenia nie większe niż 2 jednostki KKCz w ciągu 4 tygodni.[47] W profilu bezpieczeństwa ESA zwraca się uwagę na zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i nadciśnienia tętniczego.[48] W badaniu TREAT (ang. *Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy*), w populacji ponad 4000 chorych z przewleką chorobą nerek, cukrzycą i niedokrwistością wykazano zwiększone ryzko udaru w grupie stosującej darbepoetynę alfa.[49]

- 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 erytropoezy i wspomagającym końcowy etap dojrzewania erytrocytów. (patrz rozdz. 5.1). Obecnie lek jest zarejestrowany do leczenia pierwszej linii pacjentów z nowotworami mielodysplastycznymi bardzo niskiego, niskiego i pośredniego ryzyka z niedokrwistością zależną od transfuzji oraz z wrodzoną niedokrwistością hemolityczną beta talasemią. Od 1 lipca 2025 r. lek jest w Polsce refundowany w rozszerzonych wskazaniach rejestracyjnych w ramach programów lekowych NFZ. Trwają badania nad zastosowaniem luspaterceptu w innych przewlekłych niedokrwistościach np. w przebiegu mielofibrozy.[50]

- W przyszłości lekami, które mają potencjał terapeutyczny w przewlekłych niedokrwistościach są antagoniści hepcydyny. Minihepcydyny poprawiają jakość czerwonych krwinek, wydłużają ich przeżycie i ograniczają nieefektywną erytropoezę co dowodzą badania na zwierzętach.[51]

Przetoczenia krwi stanowią w chorobach przewlekłych ostatnią linię leczenia w przypadku wyczerpania innych 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.[52] Szczegółowe informacje na temat leczenia przetoczeniami koncentratów krwinek czerwonych zebrano w rozdz. 1.

Pacjenci z chorobami krwi są szczególną grupą chorych i dla nich transfuzje stają się nieodłącznym elementem leczenia. Chorzy na nowotwory hematologiczne takie jak nowotwory mielodysplastyczne (MDS), ostre białaczki, przewlekłą białaczkę mielomonocytową czy mielofibrozę często wymagają systematycznych przetoczeń preparatów krwiopochodnych. Również u pacjentów z wrodzonymi niedokrwistościami hemolitycznymi jak talasemie, sferocytoza, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, wrodzona niedokrwistość dyserytropoetyczna stosuje się w leczeniu transfuzje preparatów krwiopochodnych. 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 ich jakość życia.[35]
- Przetoczenia stanowią znaczną ilość czasu, jaką pacjenci muszą spędzać odwiedzając szpitale lub lekarzy.[53]
- W Polsce od 2023 r. transfuzje KKCz mogą się odbywać jedynie w trybie jednodniowej hospitalizacji, a pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez 2 godziny 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.[104]
- 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.[54]

Przetoczenia krwi obok niewątpliwych korzyści niosą za sobą również ryzyko dla pacjenta. Decyzja o przetaczaniu powinna być podejmowania 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).

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

Rodzaje niepożądanych reakcji i zdarzeń	
Immunologiczne	**Nieimmunologiczne**
WCZESNE	WCZESNE
• Ostra reakcja hemolityczna • Opóźnione odczyny hemolityczne • Niekardiogenny obrzęk płuc (*Transfusion Related Acute Lung Injury*, TRALI) • Alergiczne reakcje potransfuzyjne, w tym wstrząs anafilaktyczny Niehemolityczny odczyn gorączkowy	• Przeciążenie krążenia (*Transfusion Associated Circulatory Overload*, TACO) • 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
• Alloimmunizacja • Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa (*Post-transfusion Purpura*, PTP) • Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (*Transfusion Associated Graft versus Host Disease*, TAGvHD)	• Hemosyderoza • Immunomodulacja • Przenoszenie czynników chorobotwórczych

Do wczesnych powikłań należą immunologiczne reakcje poprzetoczeniowe.[55]

- 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).[74]

- PNRP niezwiązane z obcogrupowym przetoczeniem składników krwi najczęściej dotyczyły ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI), poprzetoczeniowego przeciążenia krążenia (TACO) i reakcji anafilaktycznych.[74,75]

- 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.[56]

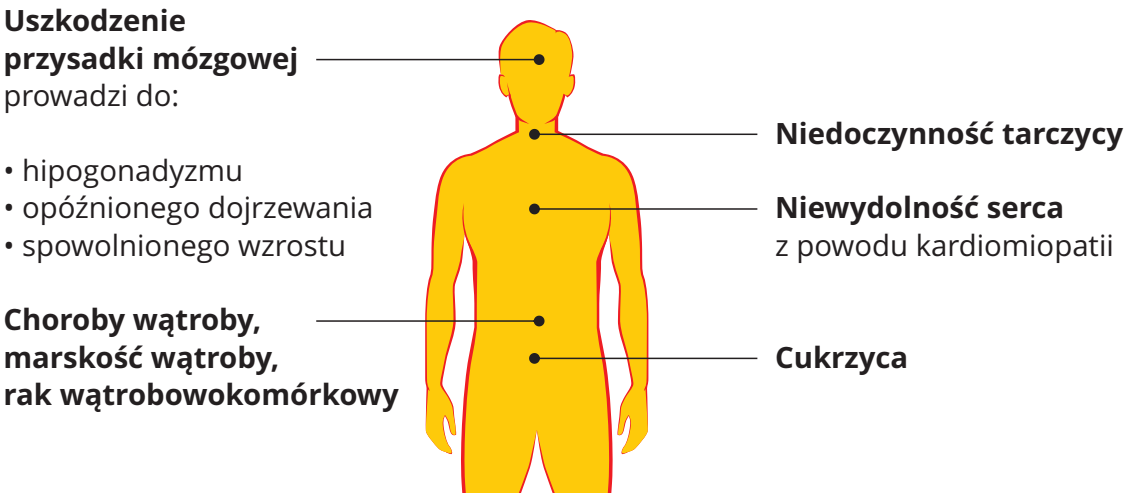
Regularne przetoczenia krwi prowadzą do przeładowania żelazem

- W jednej jednostce KKCz znajduje się 200–250 mg żelaza. Uzależnienie od przetoczeń KKCz prowadzi do wzrostu zawartości żelaza w organizmie (przeładowania żelazem).[57,104] 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 wydalane) 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)[58,59,104].

- 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.[60]

- W Polsce leczenie przeładowania żelazem nie jest refundowane.



Ryc. 6. Uszkodzenia narządowe związane z przeładowaniem żelazem u chorych na MDS niższego ryzyka.

3.1 Przetoczenia: polityka restrykcyjna a polityka liberalna

dr n. med. Bożena Katarzyna Budziszewska

- W wielu krajach, w związku z ryzykiem towarzyszącym transfuzjom preparatów krwiopochodnych, 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). Kluczowym pytaniem jest optymalny próg hemoglobiny, który jest wskazaniem do transfuzji KKCz. Liczne badania randomizowane w ciągu ostatnich 40 lat dotyczyły porównania wskaźnika 30-dniowej śmiertelności przy stosowaniu restrykcyjnej strategii transfuzji, która 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.[2,61,62] Koncepcje te nabrały znaczenia szczególnie w dobie pandemii COVID-19, która uwidoczniła szereg punktów krytycznych: po stronie podaży krwi, zapotrzebowania przez chorych przewlekle jej potrzebujących czy dostępu do efektywnego systemu ochrony zdrowia związanego z dystrybucją i podaniem krwi.

- Zarówno najnowsza aktualizacja, z 2021 roku systematycznego przeglądu Cochrane, 48 badań z udziałem ponad 20 000 uczestników[63] dotyczących wpływu restrykcyjnych i liberalnych strategii transfuzji na śmiertelność, jak i synteza danych z przeglądów systematycznych i metaanaliz przeprowadzona przez Trentino i wsp.[64] wskazują, że w większości populacji pacjentów nie ma różnicy w śmiertelności pomiędzy chorymi przydzielonymi do restrykcyjnej lub liberalnej strategii transfuzji. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka incydentów sercowych, zawałów serca, udarów mózgowych, zapaleń płuc i epizodów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z transfuzjami wg progu restrykcyjnego. Nie obserwowano również różnic w przypadku tych dwóch podejść w sprawności fizycznej, poczuciu zmęczenia czy długości hospitalizacji u chorych. Restrykcyjne podejście spowodowało zmniejszenie liczby pacjentów, którzy otrzymali transfuzję o 43% i niosło za sobą korzyści w postaci zmniejszenia częstości występowania powikłań związanych z przetoczeniami, częstości hospitalizacji i mniejszego zużycia krwi, a w konsekwencji zmniejszenia również kosztów całkowitych transfuzji.[2] Strategia liberalna nie zwiększała ryzyka infekcji u pacjentów po przetoczeniach KKCz.[65]

- Strategia liberalna ma korzystniejszy wpływ na jakość życia pacjentów. Również pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego i wymagający intensywnej opieki neurologicznej, mogą odnieść korzyści z bardziej liberalnego podejścia. Pacjenci z anemią i ostrym uszkodzeniem mózgu otrzymujący transfuzje przy progu Hb 7g/dl mieli

niekorzystne wyniki w badaniu neurologicznym po 180 dniach w porównaniu z pacjentami przydzielonymi losowo do liberalnej strategii transfuzji przy progu Hb 9 g/dl.[66] Podobnie pacjenci z zawałem mięśnia sercowego oraz chorzy powyżej 65 lat poddający się zabiegom chirurgicznym odnosili większe korzyści z transfuzji przy wyższych niż 7 g/dl progach stężenia Hb].[67] U pacjentów z nowotworami mielodysplastycznymi (MDS) zależnych od transfuzji, badanie REEDS (*Red Blood Cell Transfusion Schedule in Myelodysplastic Syndromes*) oceniające restrykcyjne i liberalne podejście nie dało jednoznacznej odpowiedzi, która polityka powinna być preferowana, ale wykazało, że pacjenci z przetoczeniami KKCz wg progu liberalnego, mieli lepsze wyniki w pięciu składowych testu oceny jakości życia.[68]

- W ciągu ostatnich dwóch dekad opublikowano szereg rekomendacji, krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych, koncentrujących się na progach stężenia Hb, które mogą być wskazaniem do przetoczenia KKCz w zależności od przyczyn niedokrwistości. Nie są one jednak 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. Prawie wszystkie towarzystwa naukowe zalecają obecnie wdrożenie restrykcyjnej polityki transfuzji krwinek czerwonych u pacjentów hospitalizowanych, stabilnych hemodynamicznie. Najnowsze zalecenia amerykańskie (*American Association of Blood Banks*, AABB 2023)[69] nie zmieniły się istotnie w porównaniu z rekomendacjami z 2016 r.,[2] i potwierdziły zasadność stosowania strategii restrykcyjnej z progiem transfuzji stężenia Hb <7 g/dl u hospitalizowanych dorosłych pacjentów, którzy są stabilni hemodynamicznie. Dla pacjentów poddawanych operacji kardiochirurgicznej zalecany jest próg stężenia 7.5g/dl, a dla pacjentów poddawanych operacji ortopedycznej lub osób z wcześniej istniejącą chorobą sercowo-naczyniową 8 g/dl.

- W przypadku hospitalizowanych dorosłych pacjentów z chorobami hematologicznymi (w tym z MDS) i onkologicznymi, AABB chociaż rekomenduje restrykcyjną strategię transfuzji, ale jest to zalecenie warunkowe. Ze względu na jakość dowodów jednoznaczna odpowiedź na pytanie, która polityka powinna być w tej grupie chorych preferowana, nie jest możliwa[92]. W związku z powyższym nie ma powszechnego konsensu co do zunifikowanego granicznego stężenia Hb, przy którym konieczne jest przetaczanie KKCz, szczególnie w chorobach onkologicznych i MDS. Rekomendacje brytyjskigo National Institute for Care and Health Excellence (NICE) z 2015 są tożsame z zaleceniami AABB. Chociaż pojawiły się nowe dowody dotyczące transfuzji KKCz, uznano, że generalnie potwierdzały one istniejące zalecenia lub nie stanowiły wystarczająco mocnych argumentów za ich aktualizacją.[70]

- W kontekście lokalnego kształtowania polityki przetaczania KKCz, w 2020 r. opublikowano (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 < 7-8 g/dl.[71]

Dla pacjentów z nowotworami mielodysplastycznymi, w zaleceniach Sekcji MDS PALG (Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, ang. Polish Adult Leukemia Group) wskazano stężenie Hb poniżej 8 g/dl jako warunkowy próg transfuzji po uwzględnieniu sytuacji klinicznej chorego.[72]

- Transfuzja krwi jest najczęstszą procedurą wykonywaną podczas hospitalizacji[73] i jedną z 5 najczęściej nadużywanych procedur, przy czym większość jednostek jest przetaczana starszym pacjentom.[2] Kluczem do wyboru strategii, która prawdopodobnie poprawi wyniki leczenia, jest priorytetowe traktowanie potrzeb pacjenta. 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 zarządzenia i dystrybucji krwi. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) opracowała programy zarządzania krwią skoncentrowane na pacjencie (PBM, *Patient Blood Management*) obejmujące trzy elementy: i) wykrywanie i leczenie niedokrwistości i niedoboru żelaza, ii) minimalizację utraty krwi poprzez lepsze zarządzanie krzepnięciem oraz iii) wykorzystanie i optymalizację specyficznej adaptacji pacjenta do anemii przy jednoczesnym wdrożeniu odpowiedniego leczenia[74,75] Udowodniono, że programy edukacyjne PBM zmniejszają liczbę przetaczanych jednostek KKCz, zwłaszcza w warunkach okołochirurgicznych i ginekologicznych.[75,77] W 2021 r. WHO podkreśliła pilną potrzebę stosowania programów PBM na całym świecie, włączyła osoby starsze i osoby z niedokrwistością szpitalną do populacji, które mogłyby odnieść korzyści z PBM.[78] Jednak nadal są one dalekie od wdrożenia jako standard opieki, zwłaszcza u osób starszych, ze względu na brak świadomości wśród pracowników służby zdrowia.[79] Edukacja pozostaje filarem w procesie doskonalenia diagnostyki i leczenia anemii, jednak zmiana przekonań lekarzy dotyczących stosowania leczenia transfuzjami pozostaje poważnym wyzwaniem.

4 Nowotwory mielodysplastyczne niższego ryzyka

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

- Nowotwory mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS, wcześniej określane jako zespoły mielodysplastyczne) stanowią heterogenną grupę nowotworowych chorób klonalnych macierzystych komórek hematopezy. 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.[80] Według danych z 2014 r. zapadalność na MDS w Polsce wynosi 1,9/100 000/rok, chorobowość 6,2/100 000/rok.[81] 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.[82] 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 (Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy, ang. *International Prognostic Scoring System*) i IPSS-R (zmodyfikowany Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy, 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 ≤ 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 ≥ 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.[86] 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.[83,84,85]

- 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.[105]

- 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.[86]

- Średnie przeżycie u chorych na MDS LR wynosi 3,5–5,7 lat. Wykazano, że czas całkowitego przeżycia chorych zależnych od przetoczeń KKCz jest znamiennie statystycznie krótszy w porównaniu z pacjentami niewymagającymi przetoczeń.[87]

- Pojęcie zależności od przetoczeń KKCz nie jest jednoznacznie zdefiniowane i według różnych autorów przyjmuje się 1–4 j. KKCz/8 tygodni.[87] Według kryteriów z 2018 r. pacjenci zależni od przetoczeń KKCz to ci, którzy wymagają przetaczania ≥ 3j/16 tygodni.[88]

- Na podstawie badań Malcovati i wsp.[87] oraz Oliva i wsp.[89] 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. 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[90], o tyle u chorych na MDS przeprowadzono dotychczas tylko jedno badanie randomizowane, które popiera strategię liberalną (próg stężenia Hb 10,5 g/dl) vs restrykcyjną (próg stężenia Hb 8 g/dl) w odniesieniu do poprawy jakości życia.[91] Z tego względu, chociaż nasilenie niedokrwistości ma istotny wpływ na jakość życia pacjentów z MDS, poziom Hb, przy którym należy przetaczać KKCz nie został dotychczas określony.[72]

- 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 podsumowano poniżej.[72]

Tab. 2. Rekomendacje dotyczące przetaczania KKCz u pacjentów z nowotworami mielodysplastycznymi (MDS) – rekomendacje sekcji MDS PALG.[72]

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 < 8 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 B_{12}, 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.[92] 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).[93] 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.[94] Darbepoetyna, ze względu na udowodnioną skuteczność (34,7–56,0% odpowiedzi HI-E [odpowiedź 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.[95]

- 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 miesięcy. 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.[96]

- 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%.[97] 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.[98]

- 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 nowymi lekami – luspaterceptem i imetelstatem, a także znajdującymi się jeszcze w fazie badań klinicznych roxadustatem.

- Na podstawie wyników badania II fazy *IMerge inhibitor telomerazy* – imetelstat wykazywał wysoką skuteczność (HI-E 68%) i długi czas trwania odpowiedzi HI-E 92 tygodnie.[99] 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 HIFα (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.[100]

- Luspatercept jest lekiem szczególnie skutecznym u chorych na MDS niższego ryzyka. Wśród nich można wyróżnić MDS RS (nowotwory mielodysplastyczne z pierścieniowatymi syderoblastami, ang. *MDS with ringed sideroblasts*), gdzie leczenie luspaterceptem jest objęte finansowaniem już od 1 stycznia 2023 r. w ramach programu lekowego B.142 „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)" dla osób z chorobą oporną na leki stymulujące erytropoezę lub z małym prawdopodobieństwem odpowiedzi na nie. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi 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. Liczby te są zdecydowanie niższe niż liczba pacjentów objętych leczeniem w programie lekowym – w 2023 r. leczeniem objęto bowiem jedynie 145 chorych[101], a w 2024 r. 225 chorych[102]. Od 1 lipca 2025 r. rozszerzono finasowanie luspaterceptu w ramach programu lekowego B.142 o chorych na MDS, którzy nie otrzymywali leczenia środkami stymulującymi erytropoezę, jednak nie są jeszcze znane liczby pacjentów, którym udostępniono to leczenie. Szacuje się, że leczeniem luspaterceptem objętych powinno zostać łącznie około 450 chorych.

4.1 Innowacyjne technologie lekowe zmniejszające zapotrzebowanie na przetoczenia krwi – znaczenie i korzyści stosowania luspaterceptu w nowotworach mielodysplastycznych niższego ryzyka

mgr farm. Katarzyna Budka
dr n. farm., lek. Witold Wrona
dr n. med. Marcin P. Kaczor
mgr Monika Homa

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.[36]

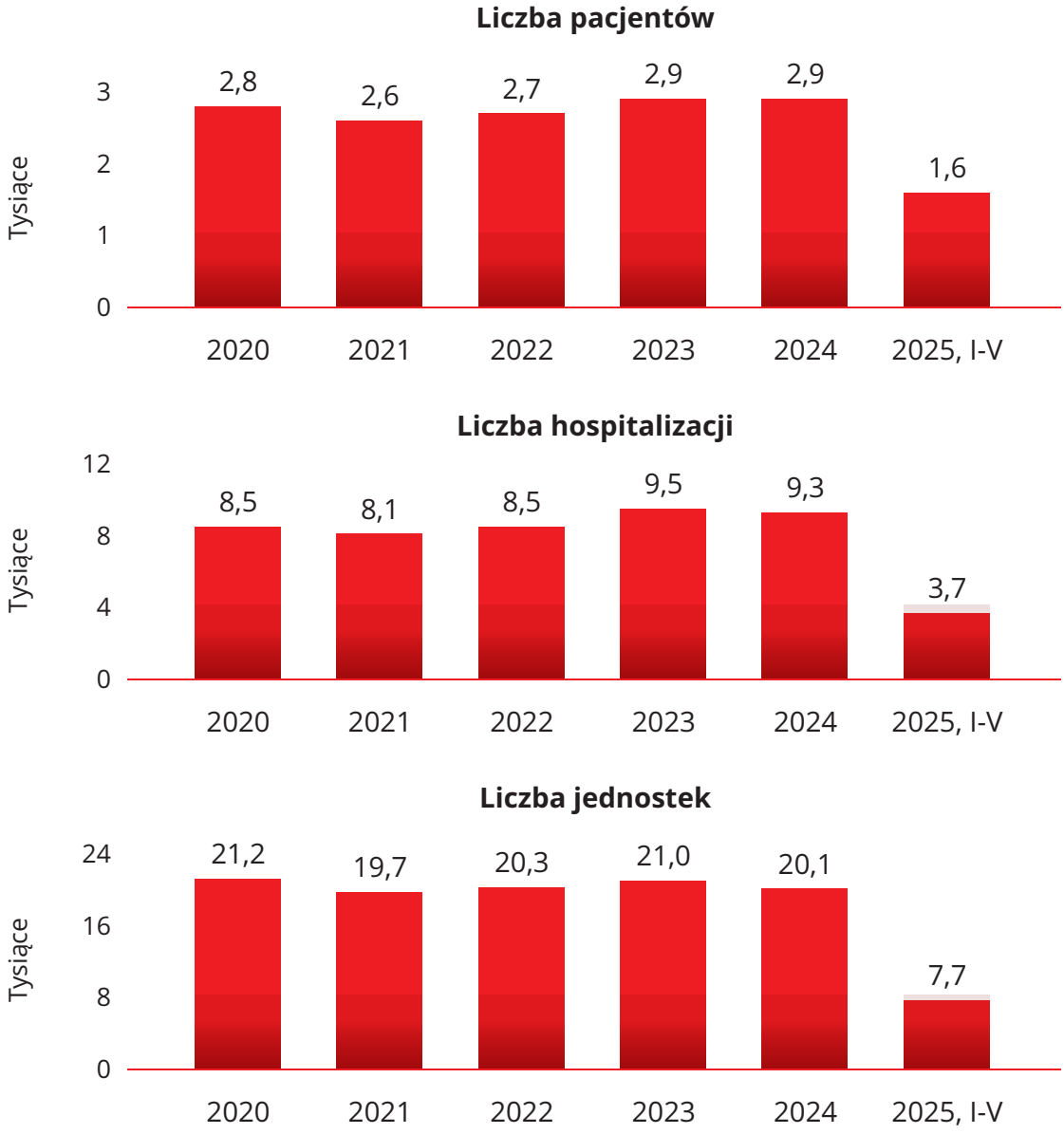
- U około 90% chorych z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) występuje niedokrwistość o różnym stopniu nasilenia – od łagodnego po zagrażający życiu.[104]

- 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.[103]

- W latach 2021-2023 obserwowano na ogół trend wzrostowy dla liczby pacjentów z MDS, u których wykonano przetoczenia KKCz i krwi pełnej, a także liczby hospitalizacji związanych z przetoczeniem KKCz i krwi pełnej oraz liczby jednostek przetoczonej KKCz i krwi pełnej u tych pacjentów. Począwszy od roku 2024 obserwuje się nieznaczne odwrócenie trendu.[104]

- W 2023 r. liczba hospitalizacji, podczas których wykonano transfuzję KKCz i krwi pełnej u pacjentów z MDS, wyniosła 9 500 i była większa o 11,8% od roku poprzedniego. Odpowiada to średnio około 26 przetoczeniom wykonywanym w ramach hospitalizacji dziennie. W ramach tych 9 500 przetoczeń przetoczono 21 000 jednostek KKCz i krwi pełnej, co odpowiada 2,21 jednostkom na przetoczenie. Przetoczenia te wykonano u 2 900 chorych z MDS (tj. 3,3 przetoczenia oraz 7,2 jednostki na pacjenta w ciągu roku). Przy założeniu, że krwi pełnej praktycznie się nie przetacza 21 000 jednostek KKCz odpowiada około 4,2-5,3 l KKCz i pochodzi z ok. 9,5 l krwi pełnej (jedna jednostka KKCz to 200-250 ml, a pochodzi z 450 ml krwi pełnej).[104]

- W 2024 r. pomimo takiej samej jak w 2023 r. liczby pacjentów odnotowano zmniejszenie liczby hospitalizacji podczas których wykonano transfuzję KKCz i krwi pełnej u pacjentów z MDS z 9 500 do 9 300 co oznacza, że średnio dziennie wykonywano o jedno przetoczenie mniej (25 vs. 26). Jednocześnie zmniejszeniu uległa liczba przetoczonych jednostek KKCz i krwi pełnej (z 21 000 do 20 100) tj. wykorzystywano już tylko 6,9 jednostki na pacjenta w ciągu roku (spadek z 7,2 w roku poprzedzającym).[104]



Ryc. 7. Liczba pacjentów, hospitalizacji oraz jednostek przetoczonej KKCz i krwi pełnej*,^ w okresie od stycznia 2020 r. do maja 2025 r. dla pacjentów z MDS (rozpoznanie D46).[104]

* odnosi się do pacjentów ze sprawozdanym świadczeniem z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10 D46, a w przypadku liczby pacjentów obejmuje wyłącznie osoby z rozpoznaniem ICD-10 D46

^ 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.

Od 1 stycznia 2023 r. w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)" (B.142) pacjentom z MDS z chorobą oporną na leki stymulujące erytropoezę lub z małym prawdopodobieństwem odpowiedzi na nie udostępnia się luspatercept.

W 2024 r. opublikowano wyniki badania COMMANDS, w którym wykazano znaczące korzyści w leczeniu chorych z MDS, którzy nie otrzymywali leczenia środkami stymulującymi erytropoezę z zastosowaniem luspaterceptu, prowadzące do rozszerzenia rejestracji przez agencje rządowe i umieszczenia leku w wytycznych klinicznych dotyczących tej grupy chorych. Od 1 lipca 2025 r. rozszerzono również finasowanie luspaterceptu w ramach programu lekowego B.142 o tę grupę chorych.

- Luspatercept to pierwsza terapia celowana w swojej klasie, ukierunkowana na kluczowy mechanizm rozwoju choroby. Luspatercept to rekombinowane białko fuzyjne, którego główne działanie polega na blokowaniu czynników należących do rodziny TGF-β (transformujący czynnik wzrostu beta, ang. *transforming growth factorβ*). Luspatercept hamuje m.in. aktywinę B i GFD11 (czynnik różnicowania wzrostu-11, ang. *growth differentiation factor 11*), co prowadzi do zahamowania nadmiernej aktywności szlaku sygnalizacyjnego Smad 2/3 – istotnie podwyższonego u pacjentów z MDS.[97,98]

- Luspatercept po raz pierwszy został zarejestrowany w 2020 r. na podstawie wyników badania MEDALIST[105], 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), do stosowania w leczeniu dorosłych 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 SF3B1) 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. *erythropoiesisstimulating agents*, ESA) lub z małym prawdopodobieństwem odpowiedzi na ESA.

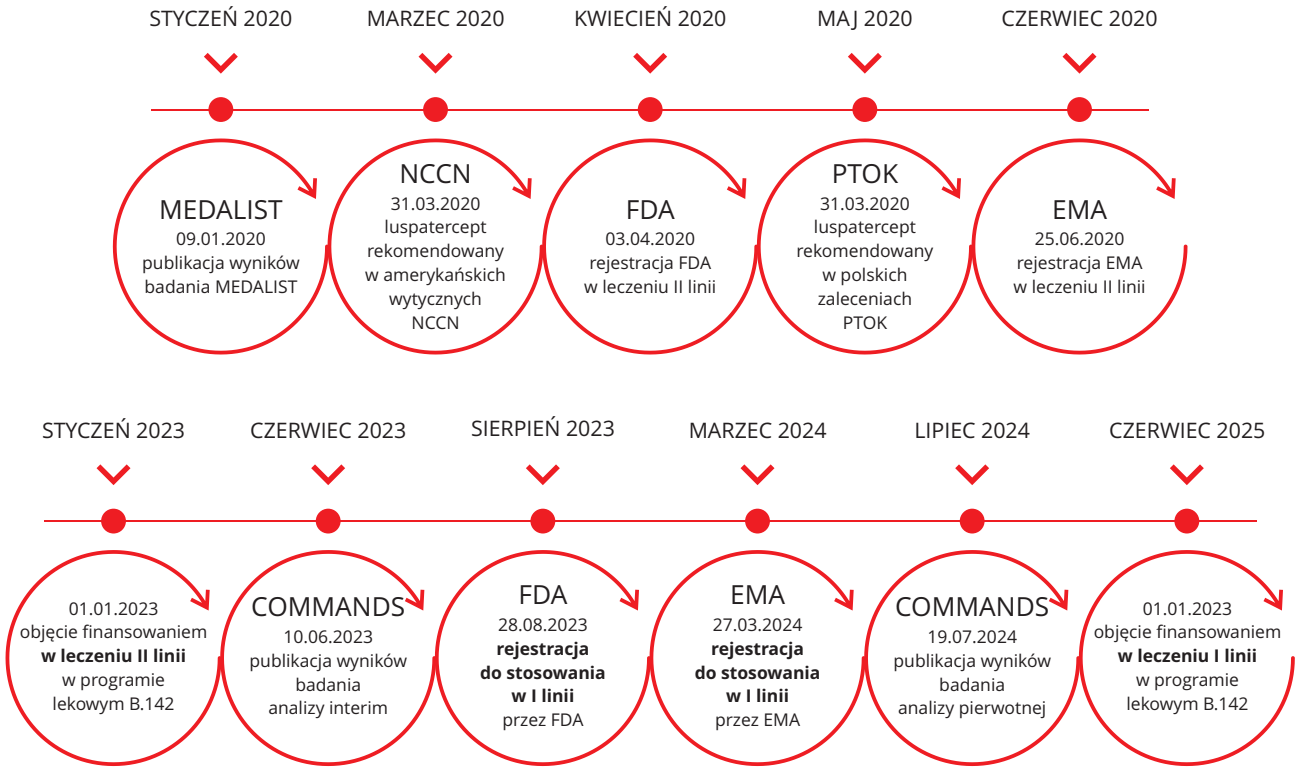
- Wysoki poziom innowacyjności luspaterceptu został potwierdzony umieszczeniem leku na pierwszym **wykazie technologii o wysokim poziomie innowacyjności** opublikowanym w lutym 2021 roku przez AOTMiT.[106]

- Od 1 stycznia 2023 r. w ramach programu lekowego B.142 „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi i towarzyszącą niedokrwistością wymagającą transfuzji (ICD-10: D46.1)" pacjenci z MDS, którzy nie reagują na leki stymulujące erytropoezę lub mają małe szanse na skuteczną odpowiedź na takie leczenie, mogą otrzymywać luspatercept. Kryteria kwalifikacji obejmowały pacjentów

w wieku 18 lat i powyżej, z anemią zależną od przetoczeń (≥ 2 jednostki KKCz w okresie 8 tygodni w ciągu 16 tygodni przed kwalifikacją do programu) w przebiegu nowotworów mielodysplastycznych o bardzo niskim, niskim lub pośrednim ryzyku wg R-IPSS, z syderoblastami pierścieniowatymi (MDS-RS definiowane jest przy ≥15% syderoblastów pierścieniowatych lub ≥ 5% syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji SF3B1), u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie lekami stymulującymi erytropoezę lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.

- Opublikowane w *The Lancet Haematology* wyniki badania COMMANDS potwierdziły skuteczność luspaterceptu stosowanego w kolejnej podgrupie chorych z MDS ryzyka bardzo niskiego, niskiego lub pośredniego wg R-IPSS), wymagających przetoczeń KKCz, którzy nie otrzymywali leczenia ESA,[107] efektem czego było rozszerzenie rejestracji leku przez FDA i EMA na tą populację chorych. Luspatercept stosowany jako leczenie I linii MDS pojawił się również w najnowszych wytycznych leczenia MDS.[108]

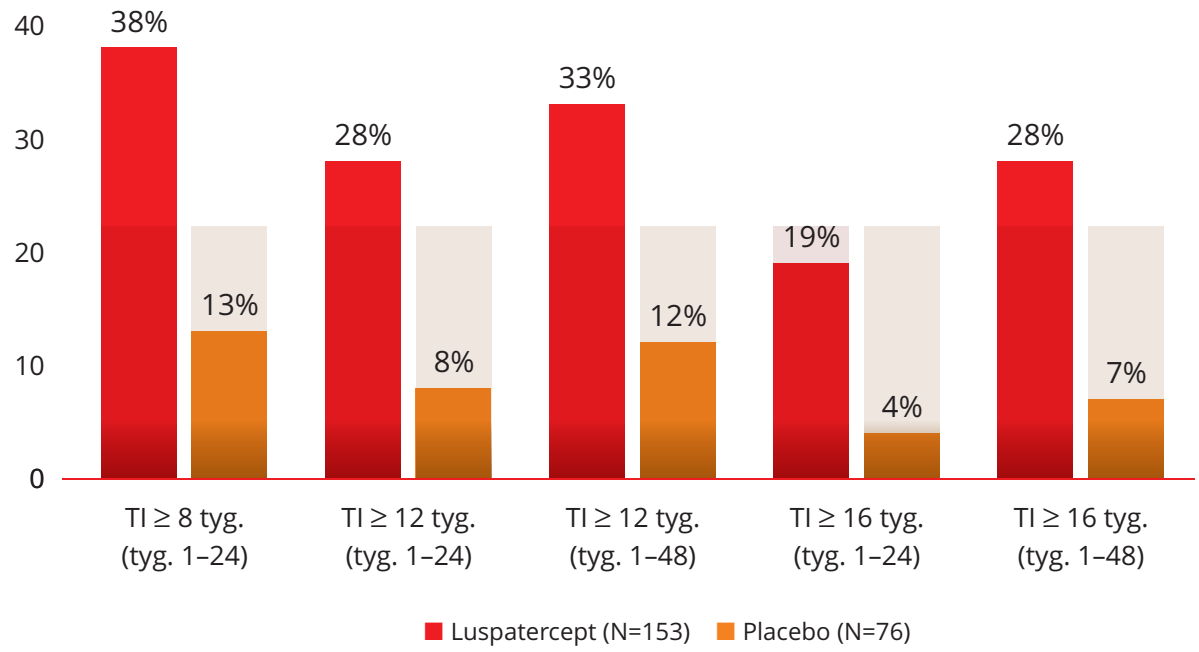
- Od 1 lipca 2025 r. rozszerzono finansowanie luspaterceptu w programie lekowym B.142, obejmując nim również tę grupę pacjentów (nieleczonych ESA) oraz chorych, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie ESA lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia, bez pierścieniowatych syderoblastów (populacja RS-; tj. <15% syderoblastów pierścieniowatych lub <5% syderoblastów pierścieniowatych w przypadku obecności mutacji *SF3B1*).



Ryc. 8. Luspatercept – ramy czasowe.[105,106,112,113,114,115,132]

W badaniu MEDALIST luspatercept związany był z istotnie statystycznie większymi odsetkami osiąganej niezależności od przetoczeń krwi w porównaniu z placebo u chorych z chorobą oporną na ESA lub z małym prawdopodobieństwem odpowiedzi na ESA

- 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. 9. Odsetek pacjentów osiągających niezależność od przetoczeń (TI) zgodnie z wynikami badania MEDALIST.[105]

Luspatercept związany jest ze zmniejszeniem zużycia KKCz aż o 25% u chorych z chorobą oporną na ESA lub z małym prawdopodobieństwem odpowiedzi na ESA

Na podstawie wyników badania MEDALIST, wymodelowano obciążenie przetoczeniami chorego z MDS opornego/nieodpowiadającego na ESA. 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. 25%.

- Odpowiada to redukcji zużycia **KKCz o 9 jednostek (4 litry krwi)**.

W badaniu COMMANDS luspatercept związany był z istotnie statystycznie większymi odsetkami osiąganej niezależności od przetoczeń krwi w porównaniu z ESA u chorych wcześniej nieleczonych ESA

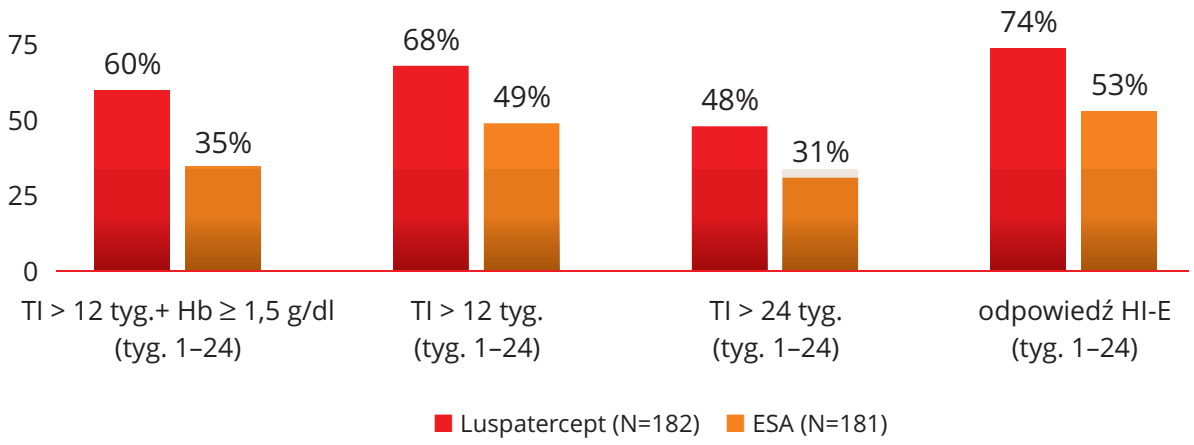
- W badaniu COMMANDS wykazano, że więcej pacjentów w grupie luspaterceptu niż w grupie ESA uniezależniło się od przetoczeń:

    - pierwszorzędowy punkt końcowy: brak przetoczenia przynajmniej przez 12 tygodni w okresie pierwszych 24 tygodni z jednoczesnym średnim wzrostem hemoglobiny ≥1,5 g/dl w porównaniu do wartości wyjściowej: 60,4% vs 34,8%; p <0,0001;

    - drugorzędowy punkt końcowy: brak przetoczenia przynajmniej przez 12 tygodnie w okresie pierwszych 24 tygodni: 68,1% vs 48,6%; p = 0,0002;

    - drugorzędowy punkt końcowy: brak przetoczenia przynajmniej przez 24 tygodnie w okresie pierwszych 24 tygodni: 47,8% vs 30,9%; p = 0,0013;

    - drugorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów osiągających odpowiedź HI-E według IWG (tj. zwiększenia stężenia Hb o ≥ 1,5 g/dl i zmniejszenia liczby przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych) w okresie 8 tygodni: 74,2% vs 53,0%; p < 0,0001.[107]



Ryc. 10. Odsetek pacjentów osiągających niezależność od przetoczeń (TI) zgodnie z wynikami badania COMMANDS.[107]

Luspatercept związany jest ze zmniejszeniem zużycia KKCz aż o 16% u chorych wcześniej nieleczonych ESA

Na podstawie wyników badania COMMANDS, wymodelowano obciążenie przetoczeniami chorego z MDS wcześniej nieleczonego. Modelowano różnicę w zużyciu rocznym KKCz i kosztach przetoczeń KKCz pomiędzy stosowaniem ESA w leczeniu MDS, a luspaterceptem w dodaniu do BSC.

- Zgodnie z wynikami modelu, stosowanie luspaterceptu powoduje średnie zmniejszenie zużycia KKCz o ok. 16%.

- Odpowiada to redukcji zużycia KKCz o 1 jednostkę (0,5 litra krwi).

Luspatercept dzięki redukcji przetoczeń w leczeniu MDS generuje oszczędności systemowe i pozwala na optymalizację zarządzania zasobami 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.**

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 badaniach klinicznego) w Polsce. Chorzy wskazują, że terapia powinna być refundowana w Polsce dla wszystkich pacjentów z tym rodzajem choroby mielodysplastycznej.[109]

- *„... 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 Kazimiery Sabinarz.[119]

5 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.

- 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, natomiast 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 ekonomicz-

nych korzyści podejścia restrykcyjnego, ważna jest ocena kliniczna i indywidualne podejście w poszczególnych jednostkach chorobowych, priorytetyzując dobro chorego jednocześnie optymalizując zarządzenie 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 nowotworami 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 stanowi 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 2024 r. odnotowano 9 300 hospitalizacji pacjentów z MDS, podczas których wykonano transfuzję krwi. Przetoczenia wykonano łącznie u 2 900 chorych, podając średnio 6,9 jednostki KKCz na przetoczenie.

- Przetoczenia krwi w chorobach przewlekłych są często jedyną linią leczenia, po wyczerpaniu innych 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.

- Dotychczas to czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) stanowiły podstawową opcję w pierwszej linii leczenia MDS niższego ryzyka. Wprowadzenie leczenia celowanego rozszerzyło możliwości terapeutyczne i pozwoliło u części chorych ograniczyć zależność od przetoczeń KKCz, zmniejszyć ryzyko przeładowania żelazem i poprawić jakość życia.

- W czerwcu 2020 r., na podstawie wyników badania MEDALIST został zarejestrowany lek luspatercept do leczenia osób dorosłych z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z nowotworami mielodysplastycznymi (MDS). Stanowiło to kolejny etap terapii niedokrwistości u pacjentów z MDS z syderoblastami pierścieniowatymi, gdyż u chorych zależnych od transfuzji stosowanie luspaterceptu powoduje średnie zmniejszenie zużycia KKCz o ok. 25%, co przekłada się na 9 jednostek KKCz rocznie na pacjenta (4 litry krwi).

- Opublikowane w 2023 r. wyniki badania COMMANDS potwierdziły skuteczność luspaterceptu stosowanego w kolejnej podgrupie chorych z MDS ryzyka bardzo niskiego, niskiego lub pośredniego wg R-IPSS, wymagających przetoczeń KKCz, którzy nie otrzymywali leczenia ESA. Wyniki te pozwoliły na rozszerzenie rejestracji leku przez FDA i EMA na tą populację chorych. Ocenia się, że stosowanie luspaterceptu u chorego z MDS wcześniej nieleczonego powoduje średnie zmniejszenie zużycia KKCz o ok. 16%, co odpowiada redukcji zużycia KKCz o 1 jednostkę (0,5 litra krwi).

- W Polsce leczenie luspaterceptem jest objęte refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.1)" (B.142) dla pacjentów z MDS z chorobą oporną na leki stymulujące erytropoezę lub z małym prawdopodobieństwem odpowiedzi na nie (od 1 stycznia 2023 r.) oraz z MDS, którzy nie otrzymywali leczenia środkami stymulującymi erytropoezę (od 1 lipca 2025 r.).

- Luspatercept przynosząc korzyści kliniczne jednocześnie daje możliwość przesunięcia KKCz dla innych grup chorych, dla których przetoczenia KKCz są jedyną dostępną terapią.

Rekomendacje

Systematyczne zwiększanie podaży krwi przez zwiększanie świadomości społecznej krwiodawstwa. Monitorowanie i zarządzenie zasobami krwi na poziomie regionalnym i centralnym.

Zapewnianie dostępu do nowoczesnych leków w zapobieganiu powikłaniom transfuzji krwi.

Poprawa dostępności dla pacjentów z nowotworami mielodysplastycznymi (MDS) refundowanej terapii zmniejszającej zapotrzebowanie na przetoczenia krwi, jaką jest luspatercept, poprzez zwiększenie dostępności programu lekowego dla wszystkich pacjentów wymagających takiego leczenia.

Spis rysunków i tabel

Rysunki

Ryc. 1. Mapa regionalnych centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa (RCKiK).[19] 17

Ryc. 2. Liczba krwiodawców w latach 2019–2024 (w tys.).[8,15,16,20,21] 18

Ryc. 3. Liczba donacji krwi pełnej wraz z zaznaczonymi trendami. 19

Ryc. 4. Liczba donacji osocza i koncentratów krwinek płytkowych z osoczem wraz z zaznaczonymi trendami. 20

Ryc. 5. Liczba dawców w tym dawców pierwszorazowych w latach 2019-2023 wraz z trendami. 20

Ryc. 6. Uszkodzenia narządowe związane z przeładowaniem żelazem u chorych na MDS niższego ryzyka. 28

Ryc. 7. Liczba pacjentów, hospitalizacji oraz jednostek przetoczonej KKCz i krwi pełnej*,^ w okresie od stycznia 2020 r. do maja 2025 r. dla pacjentów z MDS (rozpoznanie D46).[104] 39

Ryc. 8. Luspatercept – ramy czasowe.[105,106,112,113,114,115,132] 41

Ryc. 9. Odsetek pacjentów osiągających niezależność od przetoczeń (TI) zgodnie z wynikami badania MEDALIST.[105] 42

Ryc. 10. Odsetek pacjentów osiągających niezależność od przetoczeń (TI) zgodnie z wynikami badania COMMANDS.[107] 43

Tabele

Tab. 1. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu krwi. 27

Tab. 2. Rekomendacje dotyczące przetaczania KKCz u pacjentów z nowotworami mielodysplastycznymi (MDS) – rekomendacje sekcji MDS PALG.[72] 35

Piśmiennictwo

1. REGULATION (EU) 2024/1938 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 13 June 2024 on standards of quality and safety for substances of human origin intended for human application and repealing Directives 2002/98/EC and 2004/23/EC
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Rosiek A, Nieradkiewicz A, Lachert E, Goczyńska P, Lasocka J, Mikołowska A, Łętowska M, Antoniewicz-Papis J. Blood transfusion service in Poland in 2023, J of Transf Med 2024, vol. 17, 147–167, DOI: 10.5603/jtm.103979
9. 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.
10. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 27 listopada 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o publicznej służbie krwi (dostęp 1 lipca 2025 r.).
11. Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Akty prawne, http://bip.ihit.waw.pl/akty-prawne.html (dostęp 06.10.2025).
12. Centrum e-Zdrowia, Projekt e-Krew, https://cez.gov.pl/projekty/realizowane/projekt-e-krew/ (dostęp 06.10.2025).
13. Lachert E., Antoniewicz-Papis J., Goczyńska P., Kubis J., Mikołowska A., Nieradkiewicz A., Paradowska M., Pastuszka J., Potocka E., Puła M., Sulkowska E., Średziński D., Wojciechowska B. Standardowe procedury operacyjne w centrach krwiodawstwa i krwiolecznictwa – monitorowanie jakości. pod. red. Lachert E., Antoniewicz-Papis J., Chmielewska K., Dudziak K., Kłobukowski P., Mikołowska A., Wrzodak K. ISBN 978-83-7522-201-2, Wydawnictwo medyczne Alfa-medica press, 2023.
14. Mikołowska A., Antoniewicz-Papis J., Bojarska E., Buczyński M., Budzyński Ł., Janus J., Lachert E., Sitnik D., Stącel M., Sutkowski K., Szpunar M. Statystyczna kontrola procesu w centrach krwiodawstwa i krwiolecznictwa. pod red. Mikołowska A., Antoniewicz-Papis J., Dudziak K., Lachert E., Pater P. ISBN 978-83-7522-197-8, Wydawnictwo medyczne Alfa-medica press, 2023.
15. Informacje własne IHiT.
16. 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.
17. Główny Urząd Statystyczny / Obszary tematyczne / Ludność / Ludność / Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2024 r. (stan w dniu 31.12) https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2024-r-stan-w-dniu-31-12,6,38.html (dostęp 1 lipca 2025 r.).
18. Główny Urząd Statystyczny / Obszary tematyczne / Zdrowie / Krwiodawstwo w 2024 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/krwiodawstwo-w-2024-r-,18,4.html (dostęp 15 lipca 2025 r.).
19. Serwis Rzeczpospolitej Polskiej gov.pl Narodowe Centrum Krwi. Regionalne Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa, https://www.gov.pl/web/nck/centrakrwiodawstwa (dostęp 1 lipca 2025 r.).
20. Rosiek A., Nieradkiewicz A., Lachert E., Antoniewicz-Papis J., Lasocka J., Łętowska M. Blood transfusion service in Poland in 2021. J of Transf Med 2022;15, 273-295, DOI: 10.5603/JTM.2022.0000.
21. Rosiek A, Nieradkiewicz A, Lachert E, Antoniewicz-Papis J, Goczyńska P, Pogłód R, Łętowska M. Blood transfusion service in Poland in 2020. J of Transf Med, 2021, 14: 177–194. DOI:10.5603/JTM.2021.0011
22. Antoniewicz-Papis J, Łaguna 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 06.10.2025).

23. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. Blood. 2019;133(1):40-50.
24. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. BMC Geriatr. 2008 Jan 14;8:1.
25. Migone De Amicis M, Poggiali E, Motta I, i wsp. Anemia in elderly hospitalized patients: prevalence and clinical impact. Intern Emerg Med 2015;10:581–6.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):1011-23.
30. 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.
31. 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.
32. 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
33. 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.
34. Balducci L. Anemia, fatigue and aging. Transfus Clin Biol. 2010 Dec;17(5-6):375-81.
35. 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.
36. 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.
37. National Institute for Health and Care Excellence. Blood transfusion. NICE guideline 2015.
38. 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(Supp 4):iv96–iv110 doi:10.1093/annonc/mdx758.
39. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R,. i wsp. Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2019;37(15):1336-1351
40. 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.
41. Bohlius J, Tonia T, Nu¨esch 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.
42. 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.
43. Ingrasciotta Y, Lacava V, Marcianò I, Giorgianni F, Tripepi G, D' Arrigo G, Chinellato A, Ugo Tari D, Santoro D, Trifirò G. In search of potential predictors of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) hyporesponsiveness: a population-based study. BMC Nephrol. 2019 Sep 14;20(1):359.
44. 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.
45. Szenajch JM, Synowiec AE. Erythropoietin and drug resistance in breast and ovarian cancers. Ginekol Pol 2016; 87: 300-304.
46. Wish JB. Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness and Adverse Outcomes: Guilty as Charged? Kidney Med. 2020 Aug 25;2(5):526-528.
47. 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/
48. 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

49. Pfeffer 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

50. Gerds AT, Harrison C, Kiladjian JJ. I wsp. Safety and efficacy of luspatercept for the treatment of anemia in patients with myelofibrosis. Blood Adv. 2024;8(17):4511-4522.

51. Casu C., Chessa R., Liu A. i wsp. Minihepcidins improve ineffective erythropoiesis and splenomegaly in a new mouse model of adult β-thalassemia major. Haematologica 2020;105(7):1835-1844.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. 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.

56. 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.

57. Porter JB. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. Am J Hematol 2007; 82(12):1136-1139.

58. 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.

59. 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

60. Dwilewicz-Trojaczek J. Medycyna Rodzinna. Zespoły mielodysplastyczne. Medycyna praktyczna dla lekarzy 2017, https://www.mp.pl/medycynarodzinna/ekspert/pytania-do-eksperta/160222,zespoly-mielodysplastyczne (dostęp 06.10.2025).

61. Carson JL, Hill S, Carless P, Hébert P, Henry D. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. Transfus Med Rev. 2002;16:187–199. doi: 10.1053/tmrv.2002.33461.

62. Franchini M, Marano G, Mengoli C, Pupella S, Vaglio S, Muñoz M, et al. Red blood cell transfusion policy: a critical literature review. Blood Transfus. 2017;15:307–317.

63. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2021. (12):CD002042.

64. Trentino KM, Farmer SL, Leahy MF, Sanfilippo FM, Isbister JP, Mayberry R, I wsp. Systematic reviews and meta-analyses comparing mortality in restrictive and liberal haemoglobin thresholds for red cell transfusion: an overview of systematic reviews. BMC Med. 2020;18:154.

65. 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.

66. Taccone FS, Rynkowski CB, Møller K, I wsp. TRAIN Study Group. Restrictive vs Liberal Transfusion Strategy in Patients With Acute Brain Injury: The TRAIN Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024;332(19):1623-1633.

67. Simon GI, Craswell A, Thom O, Fung YL. Outcomes of restrictive versus liberal transfusion strategies in older adults from nine randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. 2017;4(10):e465-e474.

68. Stanworth SJ, Killick S, McQuilten ZK, Karakantza M, Weinkove R, Smethurst H, Pankhurst LA, Hodge RL, Hopkins V, Thomas HL, Deary A J, 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.

69. Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G,. I wsp. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. JAMA. 2023;330(19):1892-1902.

70. 2020 surveillance of blood transfusion (NICE guideline NG24), London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Mar 5. ISBN-13: 978-1-4731-3708-0.

71. 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.

72. Mądry K., Budziszewska BK., Lis K. I wsp. Treatment recommendations of Polish Adult Leukemia Group (PALG) for management of myelodysplastic syndromes (MDS) and other MDS-related conditions in Poland. Acta Haematol Pol 2022;53:75–93

73. Sadana D, Pratzer A, Scher LJ, I wsp. Promoting high-value practice by reducing unnecessary transfusions with a patient blood management program. JAMA Intern Med 2018;178:116–22.

74. Franchini M, Muñoz M. Towards the implementation of patient blood management across Europe. Blood Transfus. 2017;15:292–293.

75. Meybohm P, Richards T, Isbister J, I wsp.Hofmann A, Shander A, Goodnough LT, et al. Patient Blood management bundles to facilitate implementation. Transfus Med Rev. 2017;31:62–71.

76. Leahy MF, Hofmann A, Towler S, I wsp. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system–wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. Transfusion (Paris) 2017;57:1347–58.

77. Frank SM, Thakkar RN, Podlasek SJ, I wsp. al. Implementing a health system-wide patient blood management program with a clinical community approach. Anesthesiology 2017;127:754–64.

78. World Health Organization. The urgent need to implement patient blood management: policy brief. World Health Organization 2021. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/346655. Accessed on 04/02/2025.

79. Blancaa D., Parrellab G., Consonni D. i wsp. Anemia management and transfusion strategy in internal medicine units: Less is more. Eur J Int Med 2023; 115: 48–54.

80. 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

81. 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

82. 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.

83. 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

84. Girelli D, Marchi G, Camaschella C. Anemia in the Elderly. Hemasphere. 2018 Apr 17;2(3):e40.

85. 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.

86. Fillet AM, Desmarets M, Assari s et al. Blood products use in France: a nationwide cross-scetional survey. Transf 2016;56:3033-3041.

87. 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.

88. Platzbecker U, Fenaux P, Adès 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.

89. 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.

90. Wilde L, Pan J. Restrictive Versus Liberal Transfusion Strategies in Myelodysplastic Syndrome and Beyond. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019 Dec;19(12):758-762.

91. Stanworth, Killick, McQuilten et al. Red cell transfusion in outpatients with myelodysplastic syndromes: a feasibility and exploratory randomised trial. Br J Haematol 2020;189(2):279–290.

92. Ryden, Clements, Helstrom-Lindberg et al. A longer duration of red blood cell storage is associated with a lower hemoglobin increase after blood transusions: a cohort study. Transf 2019;59:1945-1952.

93. 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.

94. 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.

95. 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.

96. 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

97. 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.

98. 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.

99. 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.

100. 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.

101. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Reblozyl (luspatercept) w ramach istniejącego programu lekowego B.142. „Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.0, D46.1)". Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.79.2024. Data ukończenia: 12.03.2025 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/234/AWA/234_AWA_OT.423.1.79.2024_Reblozyl%20BIP_REOPTR.pdf (dostęp 06.10.2025).

102. Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała Nr 6/2025/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r., https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62025iv,6694.html (dostęp 06.10.2025).

103. Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne (MDS) – kierunki diagnostyki chorych z niedokrwistością uzależnionych od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). Nowa Hematologia 2020:43-9.

104. Narodowy Fundusz Zdrowia, Centrala w Warszawie, Departament Analiz, Monitorowania Jakości i optymalizacji Świadczeń. Znak: DAMJiOS.0143.218.2025 2025.338358.ALPA. Warszawa, 22.07.2025. (Dane uzyskane z NFZ w odpowiedzi na wniosek o udzielenie informacji publicznej z dnia 08.07.2025 r. z zakresu transfuzji krwi oraz transfuzji czerwonych krwinek).

105. 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 LowerRisk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 2020 Jan 9;382(2):140–151

106. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci/wykaz-technologii-lekowych-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci/ (dostęp 06.10.2025).

107. Della Porta MG, Garcia-Manero G, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, Valcárcel D, Jonasova A, Dimicoli-Salazar S, Tiong IS, Lin CC, Li J, Zhang J, Pilot R, Kreitz S, Pozharskaya V, Keeperman KL, Rose S, Prebet T, Lai Y, Degulys A, Paolini S, Cluzeau T, Fenaux P, Platzbecker U. Luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Haematol. 2024 Sep;11(9):e646-e658. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00203-5.

108. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Myelodysplastic Syndromes Version 2.2025 — January 17, 2025.

109. Sabinarz K., Głos Pacjenta Onkologicznego. 2020(5);22-23.