

# 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

Analysis of serious adverse events and serious adverse transfusion reactions in Poland between 2011 and 2014

Part II. Serious adverse reactions not related to transfusion of an incompatible blood component

Ryszard Pogłód<sup>1</sup>, Aleksandra Rosiek<sup>1</sup>, Bogumiła Michalewska<sup>2</sup>, Jolanta Kubis<sup>1</sup>, Piotr Grabarczyk<sup>3</sup>, Małgorzata Uhrynowska<sup>2</sup>, Elżbieta Lachert<sup>1</sup>, Magdalena Łętowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Transfuzjologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Immunologii Hematologicznej i Transfuzjologicznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

<sup>3</sup>Zakład Wirusologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

### Streszczenie

**Wstęp.** Analiza poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z przetoczeniem składników krwi (PZN) i poważnych niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych (PNRP) oraz ich wiarygodne sprawozdanie stanowią istotny element działań na rzecz bezpieczeństwa krwiolecznictwa. Niniejsze opracowanie stanowi kontynuację analizy PZN i PNRP zgłoszonych do Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT) przez centra krwiodawstwa i krwiolecznictwa (CKiK) w latach 2011–2014; część pierwsza została opublikowana w *Journal of Transfusion Medicine* (2018, tom 11, nr 1, s. 8–28). Zasadniczym celem obecnej pracy (część II) była analiza PNRP niebędących następstwem obcogrupowego przetoczenia z uwzględnieniem ich częstości, rodzaju składnika krwi oraz skutków tych reakcji, w tym zgonów, a także prawidłowości kwalifikacji PNRP i przestrzegania wskazań do przetaczania składników krwi. Drugim celem pracy była analiza wszystkich PNRP sprawozdawanych przez nasz kraj do Komisji Europejskiej (KE).

**Materiał i metody.** Materiał zasadniczy stanowiły zgłoszenia do IHIT przypadków PZN i PNRP w wyżej wymienionym okresie analizowane przez powołany w IHIT Zespół ds. Analizy Niepożądanych Zdarzeń i Reakcji w Krwiodawstwie i Krwiolecznictwie w Polsce (Zespół) w okresie 2011–2014. Materiałem dodatkowo analizowanym były sprawozdania przypadków PNRP w Polsce przekazywane corocznie do KE pochodzące z okresu retrospekcji 2011–2014, a także z dwóch następnych lat 2015–2016. Rozszerzenie okresu retrospekcji wynikało ze zja-

---

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Ryszard Pogłód, Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. I. Gandhi 14, 02–767 Warszawa, e-mail: rpoglod@wp.pl

wiska dostrzegalnej zmiany liczby sprawozdawanych PNRP do KE, jaka nastąpiła w latach 2013–2014 oraz z dążenia do przedstawienia wiarygodnych danych.

**Wyniki.** Spośród 72 zgłoszeń PZN i PNRP do IHiT (w latach 2013–2014) 21 stanowiły przypadki PNRP niezwiązane z obcogrupowym przetoczeniem składnika krwi. Należały do nich w kolejności według liczby zgłoszeń: poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc — TRALI (6 przypadków), poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia — TACO (5), reakcja anafilaktyczna (3), poprzetoczeniowa niehemolityczna reakcja gorączkowa — FNHTR (2), sepsa (2), duszność związana z przetoczeniem — TAD (1) oraz inne zdarzenia sercowo-naczyniowe, które wystąpiły w trakcie lub bezpośrednio po transfuzji (2). Najczęściej zgłaszane PNRP występowały po przetoczeniu KKCz (10 przypadków), FFP (6), a najrzadziej KKP (1). W 4 przypadkach PNRP wystąpiła po przetoczeniu wieloskładnikowym. W przypadku reakcji uczuleniowych i anafilaksji ich występowanie było ograniczone wyłącznie do przetoczenia FFP bądź przetoczenia wieloskładnikowego (FFP i KKCz), w przypadku TACO wyłącznie — do KKCz bądź KKCz i FFP, natomiast 1 przypadek przeniesienia zakażenia bakteryjnego i sepsy u pacjenta wystąpił po przetoczeniu KKP. W 15 na 21 przypadków pierwotną kwalifikację PNRP w zgłoszeniu uznano za właściwą. Ustalenie związku PNRP z przetoczeniem było u części chorych trudne, zwłaszcza u pacjentów w bardzo ciężkim stanie ogólnym w trakcie transfuzji. W 6 przypadkach zgonu pacjenta nie stwierdzono jego bezpośredniego związku z przetoczeniem. Analiza wskazań do przetoczenia składników krwi wykazała w 2 na 21 przypadków wątpliwe wskazania do transfuzji.

Dodatkowa analiza przypadków PNRP zgłoszonych przez Polskę do KE w 4-letnim okresie (2011–2014) wykazała tendencję do znacznego zmniejszenia ich liczby w skali roku z 402 w 2011 roku do 71 w 2012 roku i 21 w 2016 roku. Urealnienie liczby zgłoszonych przypadków było efektem poprawy sprawozdawczości, a przede wszystkim ścisłego przestrzegania definicji PNRP. Zatem, jako okres odniesienia przyjęto również okres 4-letni, ale przesunięty o 2 lata, tj. obejmujący lata 2013–2016, w którym roczna liczba zgłaszanych PNRP była stabilna i kształtowała się od 18 do 36 przypadków rocznie. W okresie tym zgłoszono łącznie 105 przypadków PNRP. Najczęściej do KE sprawozdawano reakcje alergiczne i anafilaktyczne (31 przypadków), TRALI (21), reakcje hemolityczne w następstwie obcogrupowego przetoczenia składnika krwi (19) i TACO (16). W 6 przypadkach wstępna kwalifikacja PNRP była korygowana przez Zespół. Sprawozdawane PNRP tylko w 1 przypadku transfuzji obcogrupowego KKCz skutkowały zgonem chorego. Współczynnik liczby PNRP na 100 000 jednostek wydanych składników krwi wahał się od 1,11 do 1,58, wykazując stosunkowo największą zmienność w przypadku KKP (od 0,93 do 4,41).

**Wnioski.** Wśród PNRP niezwiązanych z obcogrupowym przetoczeniem składników krwi analizowanym w IHiT najczęściej zgłaszano TRALI, TACO i reakcje anafilaktyczne. Z kolei w rocznych zgłoszeniach do KE wszystkich PNRP z obszaru kraju dominowały reakcje uczuleniowe i anafilaktyczne, następnie reakcje hemolityczne w wyniku niezgodnego przetoczenia składnika krwi oraz TRALI, i w mniejszym stopniu, TACO. Obie analizy wskazują na istotny udział i znaczenie niepożądaných reakcji ze strony układu krążenia i oddechowego. Pozytywnym zjawiskiem jest mała liczba zakażeń bakteryjnych przenoszonych w wyniku przetoczenia składników krwi i przestrzeganie wskazań do przetoczenia składników krwi, natomiast prawidłowość wstępnej kwalifikacji PNRP i określenia związku z przetoczeniem składnika krwi, a zwłaszcza zgonu z przetoczeniem, może nastrożać problemy. W analizowanym okresie nastąpiła wyraźna poprawa sprawozdawczości PNRP do KE z naszego kraju skutkująca urealnieniem i stabilizacją zgłaszanej ich liczby rocznie.

**Słowa kluczowe:** poważna niepożądana reakcja poprzetoczeniowa; poważne niepożądane zdarzenie związane z przetaczaniem krwi; systemy rejestracji zgłoszeń reakcji i zdarzeń związanych z przetoczeniem krwi, czuwanie nad bezpieczeństwem krwi

*J. Transf. Med.* 2018; 11: 75–90

## Summary

**Background.** *Analysis of serious adverse events (SAE) and serious adverse reactions (SAR) related to transfusion of blood components and also of the reporting system are essential for effective haemovigilance. This report is a sequel of Part I Serious adverse events and serious adverse transfusion reactions related to transfusion of an incompatible blood component/Analysis of serious adverse events and serious adverse transfusion reactions in Poland between 2011 and 2014 (published in Journal of Transfusion Medicine, 2018, v. 11, no 1, 8–28). The report is based on the analysis of SAE and SAR reported to the Institute of Hematology and Transfusion Medicine (IHTM) by Polish blood transfusion centers in the period 2011–2014. The primary aim of Part II was to analyze the reported SAR cases not related to transfusion of incompatible blood components including incidence rate, type of blood component, consequences (including deaths) as well as reliable categorization and adherence to medical indications for transfusion. The secondary aim was the analysis of all SAR cases reported by our country to the European Commission (EC).*

**Material and methods.** *The basic material was provided by blood transfusion centers in form of reports to the Institute of Hematology and Transfusion Medicine (IHTM) of serious adverse events and reactions in 2011–2014. The reports forwarded to IHTM in this period were subjected to analysis by the IHTM Work Group for Analysis of Transfusion-related Adverse Events and Reactions in Poland (IHTM Work Group). Additional material for analysis were annual reports of SAR cases in Poland forwarded to the EC in the period 2011–2014 as well as 2015–2016. The decision to extend the reporting period resulted from the marked change in the number of SAR cases reported to the EC observed in the period 2013–2014 and also from the desire to present fully reliable data.*

**Results.** *A total of 72 SAR and SAE cases were forwarded to IHTM in the 2013–2014 period; 21 of them were cases of SAR unrelated to transfusion of incompatible blood components. These included: transfusion-related acute lung injury — TRALI (6 cases), transfusion-related circulatory overload TACO (5 cases), anaphylactic reaction (3 cases), febrile non-haemolytic transfusion reaction — FNHTR (2 cases), sepsis (2 cases), transfusion associated dyspnea — TAD (1 case) as well as other serious cardiovascular episodes that occurred during or immediately following transfusion (2 cases). Most frequent were reports of SAR following transfusions of red blood cells (RBC — 10 cases), FFP (6 cases), least frequent were SAR reports following transfusions of platelet concentrates PC (1 case). Four (4) cases of SAR were reported after transfusion of more than one blood component. Allergic and anaphylactic reactions occurred after FFP transfusion or transfusions of FFP and red blood cells only. TACO occurrence was related to transfusion of red blood cells only or transfusion of red blood cells and FFP. Transmission of bacterial infection and sepsis (1 case) occurred after transfusion of PC. In 15 out of 21 cases the primary SAR categorization as forwarded in reports was considered proper. In some cases the relation between SAR and transfusion was not easy to determine especially if the patient's overall condition during transfusion was serious. In 6 cases of reported death no direct relation to transfusion was determined. As regards indications for transfusion — in 2/21 cases the indications were questionable.*

*Additional analysis of Polish data reported to EU in the four-year period (2011–2014) revealed a marked decrease in the number of annually reported SAR cases; from 402 in 2011 to 71 in 2012 and 21 in 2016. Realignment of the number of reported cases resulted from improvement of reporting and, above all, stricter adherence to the definition of SAR. A 4-year reference period was adopted, however, it was extended to cover the years 2013–2016 because then the annual number of reported SAR cases became relatively stable to include 18 to 36 cases per year. In this period a total of 105 SAR cases was reported. The SAR cases most frequently reported to EC were allergic and anaphylactic reactions (31 cases), TRALI (21 cases),*

*haemolytic reactions as result of transfusion of incompatible blood components (19 cases) and TACO (16 cases). The initial categorization of SAR was corrected by the IHTM Work Group in 6 cases. In one case the reported SAR resulted in death as consequence of transfusion of incompatible red blood cells. The ratio of the number of SAR cases per 100,000 units of issued blood components ranged from 1.11 to 1.58, with the relatively highest variation for PC (0.93–4.41).*

**Conclusions.** *Among the SAR cases unrelated to transfusion of incompatible blood components that were forwarded to IHTM and analyzed by the IHTM Work Group the most frequent were TRALI, TACO and anaphylactic reactions. On the other hand, allergic and anaphylactic reactions, haemolytic reactions related to transfusion of incompatible blood components, and TRALI were dominant in the overall annual reports from the territory of Poland to EC; TACO was reported less frequently. Both analyses reveal a marked contribution and significance of SAR due to cardiovascular and respiratory reactions. What is positive is the low number of bacterial infections transmitted with transfusion of blood components as well as compliance with the indications for transfusion of blood components. What caused problems is the initial categorization of SAR cases and determination of the relationship between SAR and transfusion, especially in fatal cases. The analyzed period witnessed a marked improvement in SAR reporting from our country to the EC which resulted in realignment of data and stabilization of the annual number of SARE.*

**Key words:** serious adverse post transfusion reaction; serious adverse event related to transfusion; systems for registration of events and reactions related to transfusion; haemovigilance

*J. Transf. Med. 2018; 11: 75–90*

## Wstęp

Przetoczenie składników krwi jest zabiegiem medycznym, który zawiera pewne wewnętrzne, nieusuwalne elementy ryzyka wystąpienia działania niepożądanego — niepożądanego reakcji poprzetoczeniowej. Część niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych stanowią reakcje związane z obcogrupowym przetoczeniem składnika krwi, skutkujące w części przypadków ostrą reakcją hemolityczną. Są one zawsze skutkiem błędu ludzkiego. Omówiono je w części I pracy (*Journal of Transfusion Medicine* 2018, tom 11, nr 1, 8–28). Jednak większość przypadków sprawozdawanych do różnych systemów rejestrujących niepożądane zdarzenia i reakcje związane z przetoczeniem składników krwi stanowią PNRP niebędące skutkiem błędu, lecz wynikiem nieoczekiwanej reakcji ustroju pacjenta na przetoczony składnik krwi. Są one z reguły nieprzewidywalne, a ich nasilenie i efekt końcowy bywają zmienne. Widoczne jest znaczne zróżnicowanie występowania i nasilenia tych reakcji, na które mają wpływ zarówno rodzaj i objętość przetoczonego składnika krwi, zastosowane dodatkowe czynności preparatywne, jak i pewne czynniki endogenne związane z ustrojem pacjenta (stan ogólny, wiek, płeć, wydolność narządowa itp.).

Rejestrowanie PZN i PNRP jest ważnym elementem czuwania nad bezpieczeństwem krwi (*hemovigilance*). Umożliwia wskazywanie na bieżąco istniejących zagrożeń i konieczność wprowadzenia działań naprawczych oraz odpowiedniej profilaktyki. Z perspektywy czasu umożliwia także ocenę prowadzenia tych działań i ich skuteczności. Historycznym już przykładem skuteczności takiego działania jest na przykład wprowadzenie napromieniania składników krwi w niektórych wskazaniach, co przyczyniło się do niemal całkowitego wyeliminowania poprzetoczeniowej reakcji przeszczep przeciw biorcy (TA-GvHD, *Transfusion Associated Graft versus Host Disease*) [1].

Na całym świecie istnieją zarówno krajowe, jak i bardziej globalne systemy rejestrowania PZN i PNRP. Jednym z najlepiej funkcjonujących rejestrów krajowych jest brytyjski *The Serious Hazards of Transfusion* (SHOT) [1]. W Stanach Zjednoczonych z kolei zajmuje się tym *Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków* (FDA, *Food and Drug Administration*) [2]. Przykładem rejestracji PZN i PNRP w skali globalnej jest natomiast rejestr tych zdarzeń prowadzony przez Komisję Europejską, do której od 2008 roku każdy kraj członkowski Unii Europejskiej zgłasza co roku PZN i PNRP z obszaru swego kraju [3]. W publikacjach analizujących te zdarzenia

widoczne jest znaczne zróżnicowanie danych dotyczących liczby PNRP i udziału poszczególnych reakcji. Niezwykle istotną kwestią w kontekście jakości prowadzonych statystyk jest wiarygodność nadsyłanych sprawozdań krajowych. Ważną rolę odgrywa tu ściśle przestrzeganie kryteriów PNRP i właściwa kwalifikacja poszczególnych reakcji [3]. W wielu krajach jest widoczna postępująca poprawa sprawozdawczości [4–7].

Zasadniczym celem pracy była retrospektywna analiza PNRP niebędących następstwem obcogrupowego przetoczenia, zaistniałych w szpitalach w okresie 01.01.2011 roku do 31.12.2014 roku i sprawozdanych do IHiT, z uwzględnieniem ich częstości, rodzaju przetoczonego składnika krwi, następstw dla pacjenta, w tym zgonów, a także prawidłowości kwalifikacji PNRP i przestrzegania wskazań do przetaczania składników krwi. Drugim celem pracy była analiza wszystkich PNRP sprawozdawanych przez nasz kraj do Komisji Europejskiej również w 4-letnim okresie retrospekcji 2013–2016.

## Material i metody

Praca ma charakter analizy retrospektywnej. Materiał stanowiły zgłoszenia poważnych niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych i zdarzeń niepożądanych oraz dokumentacja uzupełniająca, nadesłane do Instytutu Hematologii i Transfuzjologii przez Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa z całego kraju w okresie 01.01.2011–31.12.2014 roku. Zgłoszenia te były przedmiotem analizy Zespołu ds. Analizy Niepożądanych Zdarzeń i Reakcji w Krwiodawstwie i Krwiolecznictwie w Polsce. Dokumentacja przysyłana do IHiT powinna, zgodnie z obowiązującymi wówczas wytycznymi (*Medyczne zasady pobierania krwi, oddzielania jej składników i wydawania, obowiązujące w jednostkach organizacyjnych publicznej służby krwi*), składać się między innymi ze zgłoszenia powikłania poprzetoczeniowego wysyłanego przez lekarza odpowiedzialnego za transfuzję u pacjenta, analizy zdarzenia/reakcji przez CKiK, zaleceń zespołu kontrolnego RCKiK, korespondencji między dyrektorem szpitala a CKiK, fragmentów historii chorób, raportów pielęgniarских, kserokopii książki transfuzyjnej, pisemnych wyjaśnień lekarzy i pielęgniarek dotyczących danego zdarzenia i reakcji, kserokopii wyników laboratoryjnych odnośnie danego zdarzenia, a także korespondencji IHiT z CKiK dotyczącej oceny zdarzenia/reakcji, jego związku z transfuzją i działań podjętych przez te centra. Analiza niniejsza niejednokrotnie była utrudniona z powodu

fragmentaryczności i niekompletności danych, ponieważ CKiK nadsyłały albo fragmentaryczną dokumentację zdarzenia/reakcji, albo zgłoszenia nadchodziły z dużym, niekiedy wielomiesięcznym opóźnieniem, w stosunku do momentu zgłoszenia powikłania. W analizie reakcji zdarzeń wyraźnie określano, czy zdarzenie miało związek z transfuzją, odnosząc je do poziomu przyczynowości. Zgłoszone przypadki TRALI były potwierdzane w Pracowni Immunologii Leukocytów i Płytek Krwi IHiT.

Pewnym ograniczeniem analizy jest fakt, że zgłoszone do IHiT przypadki nie stanowiły wszystkich PNRP, które zaistniały w naszym kraju w tym okresie. Z tego względu w celu osiągnięcia pewnej kompleksowości obrazu powikłań poprzetoczeniowych w Polsce analizę zgłoszeń PNRP nadesłanych do IHiT uzupełniono o analizę wszystkich przypadków PNRP, które zarejestrowano w Polsce i zgłoszono do Komisji Europejskiej. W pierwotnym zamiarze analiza przypadków PNRP zgłoszonych przez Polskę do KE miała objąć ten sam okres 2011–2014. Jednak z uwagi na znaczne zmniejszenie liczby zgłaszanych przypadków widoczne w okresie 2011–2014 (w 2011 r. — 402, w 2012 r. — 71) w wyniku poprawy sprawozdawczości, do analizy wybrano nieco inny, przesunięty w czasie o 2 lata, ale także 4-letni okres, tj. 2013–2016, w którym roczna liczba zgłaszanych PNRP zdecydowanie bardziej odpowiadała definicji PNRP i ustabilizowała się w granicach 18 do 36 przypadków rocznie.

W części pracy dotyczącej oceny częstości występowania PNRP w odniesieniu do liczby przetoczonych składników krwi zastosowano zmodyfikowany wskaźnik liczby PNRP na 100 000 przetoczeń w celu obiektywizacji danych. Z uwagi na brak wiarygodnego i kompleksowego systemu rejestrowania liczby przetoczonych składników krwi w naszym kraju liczbę PNRP odniesiono do liczby składników krwi wydanych.

Dane dotyczące liczby wydanych składników krwi w latach 2013–2016 w Polsce pochodzą z corocznych opracowań „Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce” w latach 2014, 2015, 2016 i 2017 r. autorstwa A. Rosiek i wsp. publikowanych w *J. Transf. Med.*

## Wyniki i ich omówienie

Wyniki analizy przedstawiono w tabelach 1–5 oraz na rycinie 1. Z uwagi na dwojaki rodzaj analizowanego materiału (przypadki PNRP zgłoszone do IHiT i analizowane przez Zespół oraz zgłoszenia PNRP sprawozdawane corocznie do KE) prezen-

tację wyników podzielono na 2 odpowiadające tym zagadnieniom części.

### Analiza przypadków PNRP zgłoszonych do IHIT przeprowadzona przez Zespół

Wyniki analizy przedstawiono w tabelach 1–3. Ponadto zamieszczono dwa opisy przypadków PNRP w celu przedstawienia istotnych dla tych reakcji okoliczności, trudności w ustaleniu związku przetoczenia z niepożądaną reakcją poprzetocze-

**Tabela 1.** Charakterystyka demograficzna pacjentów, których zgłoszono do IHIT jako przypadki poważnej niepożądanego reakcji poprzetoczeniowej (PNRP) niezwiązanej z obcogrupowym przetoczeniem składnika krwi w okresie 2011–2014

**Table 1.** Demographic characteristics of patients with serious adverse reactions (SAR) not related to transfusion of incompatible blood component reported to IHIT in the period 2011–2014

Analizowany parametr	Wartość
Liczba pacjentów	21
Wiek (w latach)	
• średnia + SD	52,6 ± 25,9
• mediana (zakres)	54 (1,0–86)
Płeć (liczba pacjentów):	
• Mężczyźni	5
• Kobiety	16

niową oraz przyjęcia niewłaściwych wskazań do przetoczenia składników krwi.

### Opis przypadków

**Przypadek 1.** (2013 r.). Oddział chirurgii ogólnej, w dużym szpitalu klinicznym. Pacjentka, lat 61, z rozpoznaniem: „Miażdżycza zarostowa kończyn dolnych. Zespół Lerischa. Amputacja lewej kończyny dolnej, a wcześniej — prawej. Krwawienie po operacji”. Ponadto u chorej stwierdzano znaczną hipoproteinemię (stężenie białka całkowitego — 1,9 g/dl), uogólnione obrzęki oraz hipokaliemię. Wskazaniem do transfuzji KKCz było krwawienie z następową anemizacją (zmniejszenie stężenia Hb z 11,0 g/dl do 6,4 g/dl), natomiast za wskazanie do przetoczenia FFP uznano hipoproteinemię, nie kontrolując parametrów krzepnięcia. W 30. minucie po przetoczeniu 1 j. FFP i 1 j. KKCz wystąpiło nagłe zatrzymanie krążenia. Chorą zaintubowano, skutecznie reanimowano, ale po reanimacji jej stan był bardzo ciężki. W obrazie klinicznym dominowały objawy niewydolności krążenia z obecną znaczną ilością płynu w obu jamach opłucnej w obrazie radiologicznym klatki piersiowej. Pacjentka zmarła następnego dnia. Związek z transfuzją uznano za wykluczony lub mało prawdopodobny (poziom przyczynowości 0). Nie potwierdzono podejrzenia TACO w zgłoszeniu powikłania poprzetoczeniowego.

**Tabela 2.** Poważne niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w zależności od składnika krwi

**Table 2.** Cases of serious adverse reactions (SAR) with regard to blood components

PNRP	Liczba przypadków zgłoszonych	K/M	Liczba przypadków potwierdzonych	Składnik krwi, po którym wystąpiła PNRP (liczba przypadków potwierdzonych, w przypadku rozbieżności kwalifikacji)			
				KKCz	FFP	KKP	KKCz + FFP
TRALI	6*	6/0	5	0	3 (2)	0	3**
TACO	5!	4/1	4	4	0	0	1 (0)
FNHTR	2	1/1	2	1	1	0	0
Sepsa	2□	1/1	1	1	0	1	0
Anafilaksja	3‡	1/2	3	1	2	0	0
TAD	1◇	1/0	0	1 (0)	0	0	0
Inne zdarzenia, w tym:							
NZK	1†	0/1	0	1	0	0	0
ZNK	1	1/0	0	1	0	0	0
Ogółem	21	15/6	15	10 (7)	6 (5)	1	4 (3)

Objaśnienia: \*w tym 1 przypadek prawdopodobnego TRALI (TRALI p); ! w tym 1 przypadek niewydolności krążenia niebędącej TACO; † w 1 potwierdzonym przypadku stwierdzony niedobór IgA; ‡ w 1 przypadku ciężka niewydolność krążenia przed przetoczeniem; ◇ pacjent z uprzednio rozpoznawaną ciężką chorobą płuc, nie potwierdzono TAD; □ drugi przypadek sepsy niepotwierdzony jako poprzetoczeniowe przeniesienie zakażenia (przypadek 2 w opisie przypadków); ZNK — zaostrenie niewydolności krążenia zgłaszane jako związane z przetoczeniem; NZK — nagłe zatrzymanie krążenia zgłaszane jako związane z przetoczeniem

**Tabela 3.** Analiza przypadków zgonów pacjentów w zgłoszeniach PNRP przesłanych do IHiT w okresie 2011–2014**Table 3.** Analysis of death cases in reports of serious adverse reactions (SAR) forwarded to IHTM in the period 2011–2014

Lp.	Płeć/ /wiek	Rozpoznanie	Stan pacjenta przed zdarzeniem	Składnik	Zdarzenie/PNRP w trakcie lub po przetoczeniu	Okres od wystąpienia zdarzenia/ PNRP do zgonu	Związek z transfuzją
1	K/61	ZL. Stan po amputacji obu KD Krwawienie po operacji Hipoproteinemia, hipokalemia	Bardzo ciężki	KKCz, FFP	NZK, skuteczna reanimacja NK	24 godz.	Nie
2	K/38	TRU Niewydolność nerek i przewlekła niewydolność oddechowa Niedokrwistość Stan po udarze mózgu	Bardzo ciężki	KKCz	NZK, skuteczna reanimacja	24 godz.	Nie (wyłączono TAD)
3	K/23	Zapalenie mózgu, niewydolność nerek, wstrząs septyczny	Krytyczny	KKCz*	NZK, skuteczna reanimacja	6 dni	Nie
4	K/84	Cukrzyca, ropnie barku, nadciśnienie	Bardzo ciężki	FFP	Niewydolność oddechowa, podejrzenie TRALI**	6 godz.	Nie
5	M/1	TF; operacja w krążeniu pozaustrojowym	Ciężki	KKCz (po zabiegu)	Wstrząs kardiogeny, hiperkalemia	15 godz.	Nie
6	K/51	Przewlekła niewydolność wątroby (WZW B), krwawienie z PP	Ciężki	FFP, KKCz	TRALI	11 dni	Nie

Objaśnienia: \*przetoczenie KKCz bez wyraźnych wskazań (Hb — 9,9 g/dl); \*\*nie potwierdzono TRALI; KD — kończyny dolne; NK — niewydolność krążenia; NZK — nagłe zatrzymanie krążenia; PP — przewód pokarmowy; TRU — toczeń rumieniowaty układowy; TF — tetralogia Fallota; WZW B — wirusowe zapalenie wątroby typu B; ZL — zespół Lerischa

**Przypadek 2.** (2014 r.). Oddział intensywnej opieki medycznej, w dużym szpitalu klinicznym. Kobieta, lat 23, z rozpoznaniem: „Zapalenie mózgu o nieznanej etiologii. Ostra niewydolność nerek w trakcie terapii nerkozastępczej. Wstrząs septyczny”. U chorej stwierdzono stężenie Hb — 9,9 g/dl, które uznano za wskazanie do przetoczenia KKCz, aby „zagwarantować dowóz tlenu do mózgu”. Przed rozpoczęciem transfuzji chora zagorączkowała do 40°C. Rozpoczęto przetoczenie UKKCz. Po przetoczeniu około 100 ml KKCz wystąpiło nagłe zatrzymanie krążenia. Odłączono KKCz. Wykonano skuteczną reanimację, chorą zaintubowano. Przed transfuzją w posiewie krwi pacjentki hodowano *Staphylococcus epidermidis*, natomiast w posiewie krwi aktualnym wykonanym na szczycie gorączki (przed transfuzją) wyhodowano *Acinetobacter bau-*

*mani*. Posiew pobrany z resztek KKCz po transfuzji był jałowy. Wyniki badań w kierunku innych przyczyn ewentualnej reakcji poprzetoczeniowej były ujemne. Chora zmarła po 6 dniach od wystąpienia zatrzymania krążenia. W przypadku tym zakwestionowano pierwotne rozpoznanie powikłania jako wstrząsu septycznego po przetoczeniu krwi i związek zdarzenia z przetoczeniem krwi uznano za wykluczony (poziom przyczynowości 0).

Jak wynika z tabeli 1 grupę 21 przypadków PNRP (z wyłączeniem ostrej immunologicznej reakcji hemolitycznej w wyniku niezgodnego przetoczenia składnika krwi, będącej przedmiotem oddzielnej publikacji) stanowiło 16 kobiet i 5 mężczyzn; mediana wieku pacjenta 54 lata, zakres 1,0–86 lat. W grupie wyraźnie zaznaczała się przewaga kobiet w stosunku do mężczyzn, tj. 3:1.

**Tabela 4.** Poważne niepożądane reakcje po przetoczeniu różnych składników krwi zgłoszone do Komisji Europejskiej z Polski w sprawozdaniach rocznych w okresie 2013–2016**Table 4.** Serious adverse reactions (SAR) following transfusion of various blood components annually reported by Poland to the European Commission (2013–2016)

PNRP	Liczba przypadków: Ogółem (KKCz/FFP/KKP/kilka składników)				Suma	
	Lata	2013	2014	2015	2016	2013–2016
Hemoliza (układ ABO)		6 (3/3/0/0)	5 (4/1/0/0)	2 (2/0/0/0)	0	13
Hemoliza (nie ABO)		1 (1/0/0/0)	2 (2/0/0/0)	2 (2/0/0/0)	1 (1/0/0/0)	6
Hemoliza nieimmunologiczna		0	0	0	0	0
FNHTR		0	3 (2/0/1/0)	2 (0/0/2/0)	1 (1/0/0/0)	6
Alergia/Anafilaksja		1 (1/0/0/0)	15 (7/5/3/0)	8 (2/5/1/0)	7 (2/3/2/0)	31
TRALI		7 (6/1/0/0)	2 (1/0/1/0)	8 (6/0/0/2)	4 (2/2/0/0)	21
Zaburzenia oddychania inne niż TRALI		0	0	0	1 (1/0/0/0)	1
TACO		2 (1/0/1/0)	6 (6/0/0/0)	4 (2/0/0/2)	4 (4/0/0/0)	16
Zaburzenia krążenia inne niż TACO		0	2 (2/0/0/0)	2 (2/0/0/0)	3 (2/0/1/0)	7
TAD		1 (1/0/0/0)	3 (2/1/0/0)	0	0	4
Zakażenia		0	0	0	0	0
Ogółem		18 (13/4/1/0)	38 (26/7/5/0)	28 (16/5/3/4)	21 (13/5/3/0)	105 (68/21/12/4)

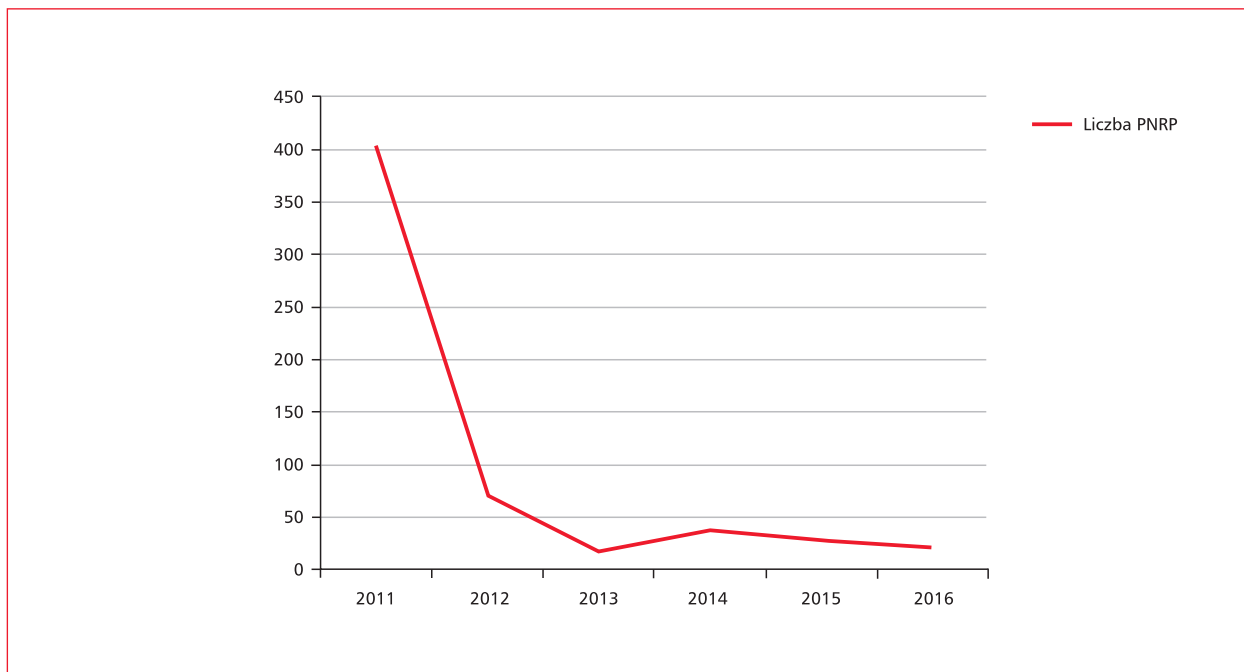
**Tabela 5.** Analiza zgłoszeń PNRP i zgonów w wyniku PNRP z krajów członkowskich UE z 2014 roku**Table 5.** Analysis of serious adverse reactions (SAR) and SAR-related deaths reported by European Union member states in 2014

Rodzaj PNRP	PNRP		Zgony	
	Liczba przypadków	%	Liczba przypadków	%
Anafilaksja/nadwrażliwość	483	34,3	0	0
FNHTR	364	25,8	0	0
TACO	178	12,6	6	22,2
Ostra reakcja hemolityczna immunologiczna, w tym w wyniku	158	11,2	7	25,9
• niezgodności w układzie ABO	69	4,9	5	18,5
• niezgodności poza układem ABO	89	6,3	2	7,4
TRALI	67	4,75	4	14,8
TAD	65	4,6	0	0
Hemoliza nieimmunologiczna	30	2,1	0	0
Przeniesienie zakażenia, w tym	29	2,0	5	18,5
• bakteryjnego	18	1,3	4	14,8
• wirusowego	11	0,8	1	3,7
Poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa	9	0,7	0	0
Ogółem	1410	100	27	100

W tabeli 2 przedstawiono PNRP z uwzględnieniem składnika krwi oraz trafności kwalifikacji

(potwierdzenia) tej reakcji. Potwierdzenie pierwotnej kwalifikacji powikłania miało miejsce w 15





**Rycina 1.** Zgłaszalność PNRP z Polski do Komisji Europejskiej w okresie 2011–2016

**Figure 1.** Reporting of serious adverse reactions (SAR) by Poland to the European Commission in 2011–2016

na 21 przypadków. Niepotwierdzenie pierwotnej kwalifikacji PNRP (6 zgłoszeń) najczęściej dotyczyło przypadków wystąpienia ostrych zaburzeń ze strony układu oddechowego i krążenia (2 przypadki), TACO (1) i TRALI (1), TAD (1) oraz sepsy (1 przypadek — podany jako przypadek 2 w Opisie przypadków).

Najczęściej sprawozdawanymi PNRP były TRALI i TACO (odpowiednio 6 i 5 zgłoszeń). Pierwotne rozpoznanie potwierdzono odpowiednio w 5 i 4 przypadkach. Zwraca uwagę fakt, że wszystkie przypadki TRALI wystąpiły u kobiet, aczkolwiek przewaga kobiet zaznaczyła się w całej analizowanej grupie. Zgłoszono 3 przypadki reakcji anafilaktycznej i 2 przypadki FNHTR o znacznym nasileniu. Kwalifikacja wszystkich przypadków FNHTR i reakcji anafilaktycznej była zasadna, a w jednym przypadku prawidłowość rozpoznania tej reakcji potwierdziło wykazanie obniżonego stężenia IgA u pacjentki. Najmniejsza liczba zgłoszeń dotyczyła przeniesienia zakażenia bakteryjnego; z dwóch zgłoszonych przypadków sepsy tylko jeden można było przypisać przeniesieniu zakażenia drogą przetoczenia zakażonego KKP. W drugim przypadku (2) pacjentka była już wcześniej w stanie sepsy, gorączka wystąpiła przed transfuzją, posiew krwi pobranej na szczycie gorączki, ale przed transfuzją, wskazywał na wzrost bakterii innej niż uprzednio hodowanej z krwi chorej. Przyczyną

sepsy nie było zatem przetoczenie KKCz (posiew z pozostałości po przetoczeniu w pojemniku był jałowy). Jak wynika z tabeli 2, zgłoszono 2 przypadki PNRP, w których dominowały objawy ze strony układu krążenia, niespełniające kryteriów rozpoznania TACO i TRALI. Były to przypadki nagłego zatrzymania krążenia i zaostrzenia istniejącej już niewydolności krążenia. Zdarzenia te najprawdopodobniej wystąpiły niezależnie od transfuzji składnika krwi i były związane z wcześniejszą ciężką chorobą tych układów. Przypadki te wskazują na trudności występujące w prawidłowej kwalifikacji zaburzeń ze strony układu krążenia i oddechowego występujących w trakcie lub po przetoczeniu składnika krwi.

Najczęściej zgłaszane PNRP występowały po przetoczeniu KKCz (10 przypadków), następnie FFP (6), a najrzadziej KKP (1). W 4 przypadkach PNRP wystąpiła po przetoczeniu wieloskładnikowym. W przypadku reakcji alergicznych i anafilaksji ich występowanie było ograniczone wyłącznie do FFP bądź przetoczenia wieloskładnikowego (FFP i KKCz), w przypadku TACO wyłącznie do KKCz bądź KKCz i FFP, natomiast 1 przypadek przeniesienia zakażenia (sepsy) wystąpił po przetoczeniu KKP. Jednoznaczne ustalenie składnika krwi odpowiedzialnego za powikłanie nie było możliwe w 3 przypadkach, ponieważ pacjent otrzymywał kolejno różne składniki krwi.

Spośród 21 analizowanych przez Zespół zgłoszeń PNRP w przypadku 6 zgonów, które wystąpiły w różnym czasie od transfuzji (6 godzin — 11 dni), nie wykazano prawdopodobnego związku przyczynowo-skutkowego zgonu pacjenta z przetoczeniem składnika krwi (tab. 3). W grupie tej zdecydowanie przeważali pacjenci w stanie bardzo ciężkim bądź krytycznym. Z przeprowadzonej analizy wynika, że ustalenie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy transfuzją, a niepożądaną reakcją poprzetoczeniową u pacjentów w stanie bardzo ciężkim/krytycznym może sprawiać duże trudności. Podobna trudność występuje w przypadku ustalenia związku zgonu pacjenta z przetoczeniem, zwłaszcza gdy zgon wystąpi po dłuższym czasie od przetoczenia.

W zdecydowanej większości przypadków (19 na 21), w których wystąpiła PNRP, składniki krwi przetaczano zgodnie z aktualnie przyjętymi zaleceniami. Tylko u dwóch pacjentów (patrz Opis przypadków) przetoczenie składnika krwi można uznać za nieuzasadnione. I tak, pacjentce z zapaleniem mózgu (przypadek 1) przetaczano KKCz w sytuacji, gdy stężenie Hb wynosiło 9,9 g/dl (nie wystąpiła niepożądana reakcja poprzetoczeniowa). W drugim przypadku (2) za wskazanie do przetoczenia FFP przyjęto hipoproteinemię.

### **Analiza przypadków PNRP zgłoszonych przez Polskę w ramach rocznych sprawozdań przekazywanych do Komisji Europejskiej (KE)**

Wyniki analizy przedstawiono w tabelach 4, 5, 6 i 7 oraz na rycinach 1 i 2. Rycina 1 przedstawia liczbę PNRP zgłaszanych rocznie w okresie 2011–2016, tj. w okresie obejmującym okres prowadzonej analizy (2011–2014) oraz dwa następne lata (2015–2016). Wyraźnie widać zmniejszenie liczby zgłoszonych PNRP od 2013 roku i utrwalenie tej tendencji w kolejnych latach.

Jak zaznaczono wcześniej w sekcji **Materiał i metody**, za okres wiarygodnego sprawozdawania PNRP przyjęto lata 2013–2016, zatem analizie poddano dane z tego właśnie okresu. Dane te przedstawiono w tabeli 4 w wartościach bezwzględnych, a na rycinie 2 w postaci udziału odsetkowego poszczególnych PNRP. W okresie 2013–2016 zgłoszono do KE w sumie 105 PNRP, w tym 18 przypadków w 2013 roku, 38 — w 2014 roku, 28 — w 2015 roku i 21 — w 2016 roku, zatem liczba PNRP nie przekraczała 40 przypadków w skali roku. W tym czteroletnim okresie do najczęściej zgłaszanych należały w kolejności malejącej: reakcje alergiczne/anaflaktyczne — 31 przypadków (29,5%), TRALI — 21 (20%), reakcje hemolityczne w wyniku niezgodności w układzie ABO — 13 (12,4%) i innych układach grupowych — 6 (5,7%) oraz TACO — 16 (15,2%) przypadków. Do rzadziej sprawozdawanych PNRP należały FNTHR — 6 (5,7%), a także inne reakcje ze strony układu krążenia i oddechowego, tj. TAD — 4 (3,8%) przypadki, zaburzenia krążenia inne niż TACO — 7 (6,7%), czy zaburzenia oddychania inne niż TRALI, które zgłoszono w 1 (1%) przypadku. Jak wynika z tabeli 4 najczęściej zgłaszano wystąpienie PNRP po przetoczeniu KKCz (68 przypadków), następnie FFP (21), najrzadziej — po KKP (12). W 4 przypadkach jednoznacznie ustalenie składnika krwi, po którym wystąpiła PNRP, nie było możliwe, gdyż reakcja wystąpiła po przetoczeniu kilku składników.

W tabeli 5 przedstawiono zestawienie PNRP oraz zgonów w wyniku PNRP zgłoszonych przez kraje członkowskie do KE z jednego wybranego roku (2014 r.). Do instytucji tej sprawozdano 1410 PNRP o poziomie przyczynowości 1–3. Do najczęściej zgłaszanych należały: reakcje alergiczne i anaflaktyczne (34,3% zgłoszeń), FNTHR (25,8%), i TACO (12,6%). Przypadki ostrej reakcji hemolitycznej po przetoczeniu obcogrupowym stanowiły

**Tabela 6.** Liczba PNRP i liczba zgonów w wyniku PNRP w Unii Europejskiej i w Polsce rocznie w okresie 2013–2016

**Table 6.** Number of serious adverse reactions (SAR) and SAR-related deaths in European Union and Poland in 2013–2016

Rok	Unia Europejska			Polska		
	Liczba PNRP	Liczba zgonów	% zgonów do wszystkich PNRP	Liczba PNRP	Liczba zgonów	% zgonów do wszystkich PNRP
2013	1739	22	1,3	18	1	5,6
2014	1410	27	1,9	38	0	0
2015	1349	25	1,9	28	0	0
2016	b.d.*	b.d.*	b.d.	21	0	0

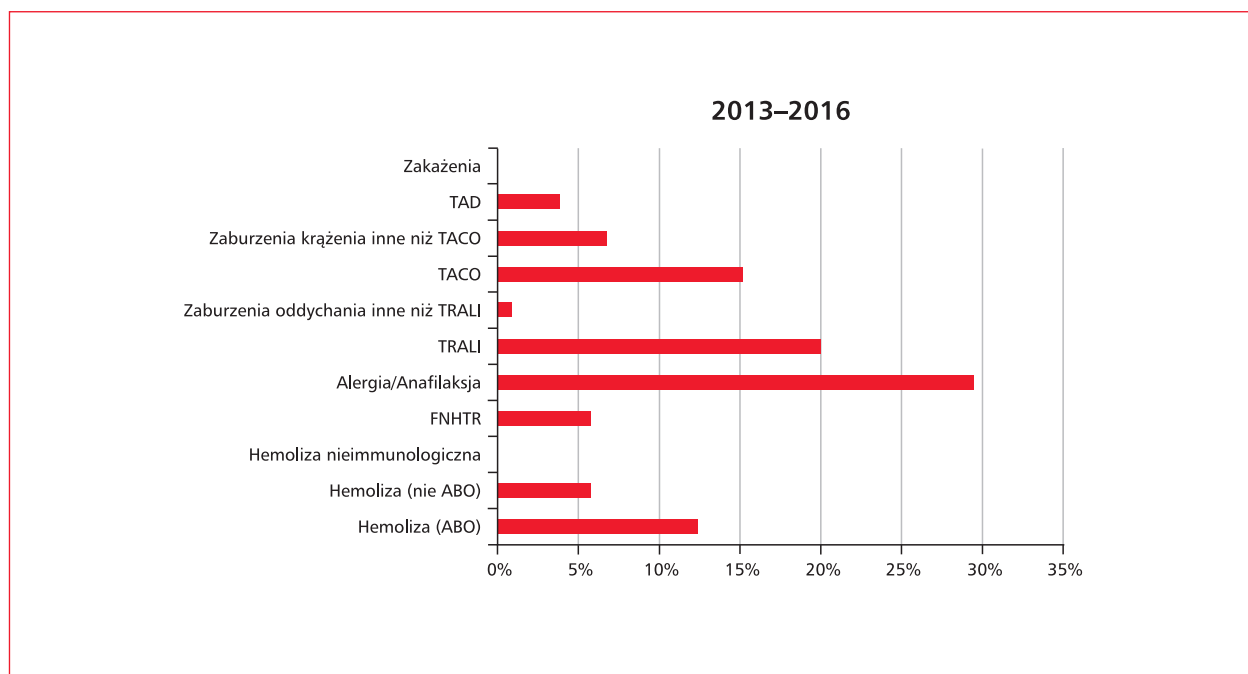
Objaśnienia: \*brak dostępnych danych

**Tabela 7.** Liczba PNRP w Polsce w odniesieniu do liczby wydanych jednostek składników krwi z określeniem współczynnika PNRP na 100 000 jednostek w latach 2013–2016

**Table 7.** Number of serious adverse reactions (SAR) in Poland with regard to the number of units of issued blood components and the SAR coefficient per 100 000 units in 2013–2016

Rok	Składnik krwi						Ogółem*		
	KKCz		FFP		KKP		Liczba jednostek	Liczba PNRP	Współczynnik
	Liczba jednostek	Liczba PNRP (współczynnik)	Liczba jednostek	Liczba PNRP (współczynnik)	Liczba dawek terapeutycznych	Liczba PNRP (współczynnik)			
2013	1141936	13 (1,14)	365 135	4 (1,09)	107485	1 (0,93)	1 614 556	18	1,11
2014	1127076	26 (2,31)	340 019	7 (2,06)	113154	5 (4,41)	1 580249	38	2,40
2015	1149343	16 (1,39)	333 391	5 (1,51)	114163	3 (2,63)	1 596 897	24	1,30
2016	1152744	13 (1,15)	323 432	5 (1,50)	118391	3 (2,53)	159 4567	21	1,51
2013–2016	4571099	68 (1,48)	1361977	21 (1,54)	453193	12 (2,65)	6 386269	101	1,58

\*bez kategorii „przetoczenie kilku składników”



**Rycina 2.** Charakterystyka i udział odsetkowy poważnych niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych zgłoszonych z Polski w sprawozdaniach rocznych do Komisji Europejskiej w okresie 2013–2016

**Figure 2.** Characteristics and percentage share of serious adverse reactions (SAR) reported annually by Poland to the European Commission in 2013–2016

11,2% zgłoszeń. W roku tym w państwach UE zarejestrowano ogółem 27 zgonów w przebiegu PNRP. Najwięcej wśród tej liczby zgonów wystąpiło

w przebiegu ostrej hemolizy immunologicznej po obcogrupowym przetoczeniu KKCz (25,9%), w tym w wyniku niezgodności w układzie ABO — 18,5%.

Drugą przyczynę zgonów stanowiło TACO (22,2%), następnymi w kolejności przyczynami były zakażenia (18,5%, w tym zakażenia bakteryjne 14,8%) oraz TRALI (14,8%).

W tabeli 6 przedstawiono zgłoszone przez Polskę do KE w okresie 2013–2016 liczby PNRP i zgonów na tle liczb PNRP i zgonów sprawozdanych z obszaru Unii Europejskiej. Widoczne jest zmniejszenie liczby PNRP w obrębie Unii Europejskiej zgłaszanych rocznie w ciągu ostatnich 4 lat z 1739 do 1349. Roczna liczba zgonów wahała się od 22 do 27. Odsetek zgonów w odniesieniu do wszystkich zgłoszonych PNRP w analizowanym okresie wahał się od 1,3% do 1,9%. W Polsce w całym okresie 2013–2016 zarejestrowano 1 zgon w wyniku przetoczenia obcogrupowego KKCz w 2013 roku (5,6% zgłoszonych przypadków PNRP w 2013 r.). W pozostałych 3 latach z naszego kraju nie zgłoszono żadnego przypadku zgonu.

W tabeli 7 przedstawiono liczbę PNRP w Polsce w odniesieniu do liczby wydanych jednostek składników krwi z określeniem współczynnika PNRP na 100 000 jednostek w okresie 2013–2016. W okresie tym liczba wydanych rocznie składników krwi była stosunkowo stabilna i wahała się od 1 580 249 do 1 614 556, natomiast współczynnik liczby PNRP na 100 000 wydanych składników ogółem wynosił od 1,11 do 2,40. W odniesieniu do poszczególnych składników najbardziej stabilna pozostawała liczba wydanych jednostek KKCz (1 141 936–1 152 744), nieznacznie wzrosła liczba wydanych KKP (107 485 do 118 391). Daje się zauważyć zmniejszenie liczby jednostek wydawanego FFP z 365 135 w 2013 roku do 323 432 w 2016 roku. W odniesieniu do poszczególnych składników krwi współczynnik liczby PNRP na 100 000 wydanych jednostek wykazywał pewne zróżnicowanie i wahał się od 1,48 dla KKCz, 1,54 (FFP) do 2,65 (KKP) średnio w okresie 4-letniej retrospekcji. Współczynnik ten wykazywał największą zmienność w przypadku KKP i przyjmował wartości od 0,93 do 4,41.

Uzupełnieniem do tabeli 7 jest tabela 8, w której przedstawiono liczbę PNRP w państwach UE w odniesieniu do liczby jednostek przetoczonych składników krwi na 100 000 jednostek w latach 2010–2014 (obejmujących częściowo również okres naszej analizy, tj. zgłoszeń PNRP z Polski za lata 2013 i 2014). Widoczna jest duża zmienność współczynnika (od 6,6 w 2014 r. do 13,0 w 2011 r.), generalnie jednak wyraźna jest tendencja malejąca od 2011 r. (w 2011 — 13,0, w 2014 r. — 6,6).

**Tabela 8.** Liczba PNRP w państwach Unii Europejskiej w odniesieniu do liczby jednostek przetoczonych składników krwi na 100 000 jednostek w latach 2010–2014

**Table 8.** Number of serious adverse reactions (SAR) in member states of EU with regard to the number of units of transfused blood components per 100 000 units in 2010–2014

Rok	PNRP/100 000 j. przetoczonych
2010	7,5
2011	13,0
2012	10,3
2013	9,8
2014	6,6

## Dyskusja

Poważne niepożądane reakcje poprzetoczeniowe niezwiązane z obcogrupowym przetoczeniem składnika krwi wystąpiły u pacjentów w wieku młodszym niż w przypadkach PNRP związanych z niezgodnym przetoczeniem składnika krwi (mediana wieku: odpowiednio 54 i 64 lata). Zaznaczyła się też wyraźna przewaga kobiet. Zaobserwowane zjawisko demograficzne wydaje się mieć charakter przypadkowy. Spośród zgłoszonych do IHiT 21 przypadków PNRP niezwiązanych z niezgodnym przetoczeniem reakcją najczęściej rozpoznawaną była TRALI. Reakcja ta została zdefiniowana w 2005 roku [8]. W analizowanym materiale TRALI wystąpiło u 5 pacjentów, natomiast w 4-letnim okresie poddawanych analizie wśród zgłoszeń PNRP z Polski do UE sprawozdano 21 przypadków TRALI, od 2 do 7 rocznie. Z analizy zgłoszeń do IHiT wynika, że TRALI wystąpiło u chorych, którym przetaczano osocze; trzem spośród tych 5 pacjentów przetaczano również KKCz. TRALI najczęściej występuje po przetoczeniu FFP i składników krwi zawierających osocze, na przykład KKP. Ocenia się, że przetoczenie tych właśnie składników stwarza 7-krotnie większe ryzyko wystąpienia TRALI niż przetoczenie KKCz, ale TRALI może także występować po przetoczeniu KKCz [8, 9]. Nie należy również zapominać o czynnikach związanych z ustrojem pacjenta, które usposabiają do wystąpienia TRALI [8, 9, 10]. Niekiedy różnicowanie TRALI z innymi stanami chorobowymi o podobnej symptomatologii bywa trudne [8, 10]; w naszej analizie również nastęrczało trudności. Częstość występowania TRALI w rejestrach PNRP w różnych krajach jest zróżnicowana. W statystykach brytyjskich (rejestr SHOT) odnotowano w ciągu 10 lat znaczące zmniejszenie

liczby sprawozdawanych przypadków TRALI; z 36 — w 2003 roku do 11 — w 2012 roku [11]. Jest to w dużej mierze efekt wprowadzonych działań prewencyjnych, głównie decyzją niepobierania osocza od kobiet [8]. Inną metodą profilaktyki w przypadku tej niepożądanego reakcji poprzetoczeniowej może być badanie kobiet-dawców na obecność przeciwciał anti-HNA/HLA [8]. Wśród zgłoszonych do IHiT przypadków PNRP nie było żadnego zgonu w następstwie TRALI. W statystykach SHOT przyczyn zgonów z ostatnich 10 lat nie wykazywano TRALI [11], natomiast powikłanie to stanowiło główną przyczynę zgonów z powodu PNRP w amerykańskich rejestrach FDA (74 spośród 198 przypadków w okresie 2008–2013 r.) [2]. TRALI w Stanach Zjednoczonych było rozpoznawane zdecydowanie częściej niż w Wielkiej Brytanii [2, 11, 12]. W krajach europejskich TRALI nie jest wiodącą przyczyną zgonów. Liczba sprawozdawanych rocznie przypadków zgonów z powodu TRALI czy TACO na obszarze Wspólnoty Europejskiej pozostaje stosunkowo stabilna [4–7] i w danych za 2014 rok wyniosła odpowiednio 15% i 22% na 27 zgonów spośród 1410 zgłoszonych PNRP [5].

W okresie 4 lat objętych analizą retrospektywną do IHiT zgłoszono 5 przypadków TACO, z czego 4 potwierdzono, natomiast w okresie 2013–2016 nasz kraj sprawozdał do UE 16 przypadków TACO. W żadnym z nich nie stwierdzono zgonu. TACO jest oddzielną jednostką, raportowaną do SHOT od 2007 roku; kryteria rozpoznania TACO ustalono w 2006 roku [13]. TACO w rejestrze SHOT stanowi najczęstszą i wykazującą tendencję wzrostową przyczynę zgonów i chorobowości, a w Stanach Zjednoczonych drugą najczęstszą, obejmującą 18% przypadków, przyczynę zgonów raportowanych do FDA [2, 11, 14]. Większość przypadków TACO występuje u pacjentów w starszym wieku (57% przypadków stanowiły osoby powyżej 70 rż.), ale grupę ryzyka stanowią również kobiety ciężarne [13, 15]. W naszej analizie 3 na 4 przypadki TACO wystąpiły u kobiet w wieku > 60 roku życia. Obecnie uważa się, że etiologia TACO jest bardziej złożona i nie wynika wyłącznie z mechanicznego przeciążenia krążenia w efekcie przetoczenia większej objętości składnika krwi. Może wystąpić także po transfuzji stosunkowo niewielkiej objętości krwi lub składnika krwi. Tym niemniej należy unikać przetaczania nadmiernej objętości składników krwi, szczególnie ostrożność zachowując w przypadku osób o niskiej masie ciała [13, 15–17].

W okresie 2011–2014 CKiK zgłosiły do IHiT 3 przypadki reakcji anafilaktycznej; dwa przypadki po przetoczeniu FFP i jeden po przetoczeniu

KKCz, nie zgłoszono natomiast łżejszych klinicznie reakcji alergicznych. Natomiast w zgłoszeniach do KE reakcje alergiczne, w tym anafilaktyczne, stanowiły największą liczbę przypadków (31). Nie zgłoszono żadnego przypadku zgonu z powodu tej PNRP. W jednym przypadku stwierdzono u pacjenta predyspozycję do wystąpienia takiej reakcji; wykryto obniżone stężenie IgA w surowicy. U pacjenta otrzymującego składnik krwi zagrażająca życiu reakcja anafilaktyczna występuje rzadko, zdecydowanie częściej obserwuje się reakcje alergiczne. Częstość ich występowania po przetoczeniu poszczególnych składników krwi jest zróżnicowana. Reakcje alergiczne po przetoczeniu KKP i KKCz występują odpowiednio z częstością 3,7% i 0,15% [18, 19]. Z analizy częstości reakcji uczuleniowych u pacjentów, którym przetaczano znaczne objętości FFP, tj. chorym na zakrzepową płamicę małopłytkową, wynika, że powikłanie to występowało u 65,8% chorych, ale nie zaobserwowano żadnego przypadku anafilaksji [20]. Przyczyna większości reakcji anafilaktycznych jest nieznana. Wyrażana jest opinia, że obecność przeciwciał anti-IgA nie jest odpowiedzialna za większość reakcji anafilaktycznych, a w populacji japońskiej częściej stwierdza się w takich reakcjach obecność przeciwciał anti-haptoglobulinowych [18]. Przyczyn anafilaksji upatruje się też w innych czynnikach, takich jak na przykład obecność alergenów pokarmowych we krwi pobranej u dawcy. Z kolei większa częstość reakcji anafilaktycznych po przetoczeniu KKP może wynikać z obecności mikrocząstek i aktywnych błon płytkowych [19]. W raportach przyczyn zgonów w wyniku PNRP za okres 2008–2012 w Stanach Zjednoczonych zgony z powodu anafilaksji stanowiły 6% zgonów [2].

W analizowanych przez zespół IHiT zgłoszeń PNRP z okresu 2011–2014 stwierdzono tylko 1 przypadek potwierdzonego przeniesienia zakażenia bakteryjnego na drodze transfuzji KKP, natomiast w sprawozdawanych PNRP przez Polskę do KE w okresie 2013–2016 nie sprawozdawano ani jednego takiego przypadku. Niewielka liczba tego typu reakcji stanowi odzwierciedlenie światowego trendu. W ciągu 13 lat działalności SHOT zaobserwowano wyraźne zmniejszenie liczby zakażeń bakteryjnych w następstwie przetoczenia składnika krwi. W latach 1996–2002 w SHOT zarejestrowano 24 przypadki poprzetoczeniowych zakażeń bakteryjnych, w tym 6 śmiertelnych. Były one głównie następstwem przetoczenia KKP [1]. W Stanach Zjednoczonych w latach 2009–2013 stwierdzono, że przeniesienie zakażenia było przyczyną 19 zgonów; w 12 przypadkach spowodowanych przetoczeniem

zakazonego KKP [2]. Na zmniejszenie liczby zakażeń poprzetoczeniowych niewątpliwie wpłynęło wprowadzenie zmian w postępowaniu z dawcą, takich jak ulepszenie procedury dokładnej dezynfekcji skóry, odrzucanie pierwszych pobranych od dawcy 20 ml krwi, bądź, tak jak w Wielkiej Brytanii, wprowadzenie badań przesiewowych KKP na obecność bakterii [1, 11]. Powyższe działania spowodowały, że powikłania bakteryjne występowały rzadziej, a od 2010 roku nie były wcale raportowane do SHOT [11]. Zmniejszenie liczby zakażeń w ciągu ostatnich trzech dekad uznano za czynnik, który decydująco wpłynął na poprawę bezpieczeństwa przetoczeń [1]. Uważa się również, że liczba zakażeń zdecydowanie zmniejszyła się, pośrednio dlatego, że zakażenia stały się priorytetowym zagadnieniem bezpieczeństwa krwiolecznictwa [21].

W okresie 2011–2014 zgłoszono do IHiT 2 przypadki FNHTR, natomiast w okresie 2013–2016 do KE zgłoszono z Polski 6 takich przypadków. W praktyce lekarskiej jest to najczęściej występująca niepożądana reakcja poprzetoczeniowa, ale liczba zgłaszanych FNHTR jest w naszym kraju niska. Reakcja ta może jednak mieć dość ciężki przebieg, powoduje znaczny dyskomfort, a niekiedy cierpienie pacjenta, budzi niepokój lekarza i może być mylna, zwłaszcza bezpośrednio po wystąpieniu, z innymi powikłaniami. Jej rozpoznanie następuje zasadniczo w wyniku wyłączenia innych przyczyn gorączki. Reakcje tego typu wynikają z obecności w przechowywanych składnikach krwi cytokin pochodzących ze zniszczonych leukocytów i płytek krwi, bądź, bardziej w odniesieniu do KKCz, z powodu niezgodności pomiędzy antygenami leukocytów obecnych w KKCz a przeciwciałami w osoczu biorcy. Skutecznym postępowaniem prewencyjnym, które wpłynęło na zmniejszenie liczby tego typu reakcji, jest stosowanie filtrowanych składników krwi [22, 23].

Istotnym elementem sprawozdawania PNRP są też zgony w wyniku przetoczenia składnika krwi. W statystykach przyczyn poprzetoczeniowych zgonów widoczne są różnice między rejestrami. I tak, liczba zgonów w latach 2013–2015 w rejestrze KE nie przekraczała 30, chociaż zaznaczył się niewielki wzrost między 2013 rokiem i 2015 rokiem. Przykładowo, na 1410 przypadków PNRP zgłoszonych do KE w 2014 roku zarejestrowano 27 zgonów, z których największy odsetek był związany z immunologiczną hemolizą (26%) i TACO (22%), następnie TRALI (15%), poprzetoczeniowym przeniesieniem zakażenia bakteryjnego (15%) i wirusowego (4%) oraz innymi przyczynami (22%) [5]. Z kolei w Stanach Zjednoczonych najczęstszymi

przyczynami zgonów związanych z przetoczeniem krwi w latach 2008–2012 były: TRALI (37%), immunologiczne reakcje hemolityczne (27%), TACO (18%) oraz zakażenia bakteryjne (11%), anafilaksja (6%) oraz inne przyczyny (1%) [2]. Widoczne jest w tym kraju pewne przesunięcie przyczyn zgonów w odniesieniu do lat poprzednich, gdyż w poprzednim analizowanym okresie 1976–1985 główną przyczyną zgonów w wyniku PNRP w Stanach Zjednoczonych stanowiła ostra reakcja hemolityczna w następstwie niezgodnego grupowo przetoczenia krwi [24]. Dane dotyczące wiodących przyczyn zgonów w Europie różnią się od tych ze Stanów Zjednoczonych. I tak, o ile w USA w analogicznym okresie największą liczbę zgłoszonych przypadków śmiertelnych spowodowały TRALI i TACO, a następnie zakażenie bakteryjne, poprzetoczeniowa reakcja hemolityczna i anafilaksja, to w Europie (obszar UE i EOG) według danych zawartych w raporcie PNRP za 2015 rok największa liczba zgonów związanych z transfuzją krwi i jej składników była spowodowana immunologiczną hemolizą, a następnie TACO, TRALI i przeniesieniem zakażenia bakteryjnego [4].

Generalnie podkreśla się, że zdecydowana większość zgonów nie wynika z jakości i bezpieczeństwa składnika krwi, ale jest związana raczej z praktyką kliniczną (hemoliza immunologiczna) lub wystąpieniem nieprzewidzianych reakcji, takich jak TACO czy TRALI.

W celu obiektywizacji liczby PNRP i możliwości dokonywania odpowiednich porównań istnieje potrzeba posługiwania się właściwymi wskaźnikami określającymi częstość występowania PNRP, na przykład liczby PNRP w odniesieniu do liczby przetoczonych składników krwi. Jednym z takich wskaźników stosowanych w UE jest współczynnik liczby PNRP na 100 000 j. przetoczonych składników krwi. Innym jest liczba jednostek przetoczonego składnika krwi przypadająca na jedną PNRP [4–7]. Problemem dotyczącym niektórych krajów UE jest nierejestrowanie liczby przetoczonych jednostek składników krwi i posługiwanie się wskaźnikami liczby jednostek wydanych. Odnosi się to również do naszego kraju. Posługując się zmodyfikowanym współczynnikiem PNRP do liczby jednostek wydanych w ciągu roku w Polsce, uzyskano wartości wahające się od 1,1 do 2,4 (dla wszystkich składników krwi). Największe wahania tego współczynnika (od 0,9 do 4,0) odnotowano w odniesieniu do KKP. Liczba PNRP w państwach UE w odniesieniu do liczby jednostek przetoczonych składników krwi na 100 000 jednostek w 2012 roku wyniosła 10,3, a w 2014 roku — 6,6 [4–7]. Ta ostatnia wartość współczynnika w opinii zespołu

KE oceniającego PNRP jest uznawana za wartość niską [4]. Zwraca jednak uwagę duża zmienność tego współczynnika — od 6,6 do 13,0 — w stosunku krótkim, bo 5-letnim okresie [4–7].

Dążenie do zmniejszenia liczby PNRP związanych z transfuzją allogenicznej krwi powinno uwzględniać również szerszej zakrojoną strategię krwiolecznictwa obejmującą przede wszystkim unikanie transfuzji niepotrzebnych poprzez stosowanie bardziej rygorystycznych, opartych na dowodach, wytycznych do ich stosowania [25, 26]. Ryzyko wystąpienia TRALI u biorców KKP można zmniejszyć, przetaczając składnik pobierany tylko od dawców — mężczyzn albo kobiet, które nie zachodziły w ciążę, bądź u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anty-leukocytarnych we krwi [27, 28]. Niezwykle istotne znaczenie ma także profilaktyka potransfuzyjnej hemolizy na drodze wzmocnienia procedur identyfikacyjnych pacjentów [29]. Ważną w tym przypadku rolę może odegrać powszechne zastosowanie systemów informatycznych. Wykazano, że wykorzystanie systemów informatycznych do zgłaszania zamówień na składniki krwi przyczynia się również do zmniejszenia liczby samych przetoczeń [26]. Innym działaniem prewencyjnym jest zapobieganie wytwarzaniu alloprzeciwciał w ustroju pacjentów, którzy w przyszłości mogą potrzebować transfuzji, jak również unikanie zlewania składników krwi pochodzących od wielu dawców [27, 28, 30].

W ciągu ostatnich 30 lat nastąpiła znaczna poprawa bezpieczeństwa transfuzji krwi, związana zwłaszcza ze zmniejszeniem ryzyka przeniesienia zakażenia drogą transfuzji. Jednak transfuzja nadal wiąże się z potencjalnym ryzykiem zachorowalności i śmiertelności, chociaż ryzyko to jest niewielkie. Według analiz SHOT w 2012 roku w Wielkiej Brytanii na 2,9 milionów wydanych składników krwi, ryzyko zgonu wyniosło 1 na 1 322 580 wydanych składników [11]. Analiza nadsyłanych raportów przez systemy czuwania nad bezpieczeństwem krwi prowadzi do zmian w praktyce przetaczania krwi, a przede wszystkim skutkuje poprawą jakości kształcenia/szkolenia personelu medycznego [1].

W ramach działań podejmowanych w celu zwiększenia bezpieczeństwa krwiolecznictwa podkreśla się rolę poprawnej i wiarygodnej sprawozdawczości PNRP. Wyższa liczba zgłaszanych PNRP może wskazywać na rzetelny i dokładny system raportowania, ale zbyt duża liczba może przemawiać za zbyt pochopnym zgłaszaniem i niezbyt ścisłym przestrzeganiem kryteriów PNRP [3]. Z kolei znaczne zmniejszenie liczby sprawozdawanych PNRP może odzwierciedlać rzeczywiście

małą liczbę PNRP, ale też może budzić obawę niedoszacowania. W kontekście krajów UE liczby te należy również interpretować ostrożnie, ponieważ wiele sprawozdań do KE z krajów europejskich nadal ma charakter fragmentaryczny, a różnice pomiędzy poszczególnymi krajami niekoniecznie muszą wskazywać na zróżnicowanie poziomu bezpieczeństwa krwiolecznictwa w tych krajach [4–7].

Dostrzegając wagę tego zagadnienia, KE powołała w styczniu 2017 roku specjalną Grupę Ekspertów w ramach Organów Odpowiedzialnych za Substancje Pochodzenia Ludzkiego (*Competent Authorities on Substances of Human Origin Expert Group*) CASoHO E01718. Uzgodniono zakres obowiązków utworzonej grupy. Obejmuje on: wspieranie rozwoju i doskonalenia systemu raportowania PNRP (ang. SARE) [31]. Prace te mają przyczynić się do udoskonalenia i ujednoczenia procedur sprawozdawania PNRP, wsparcia rozwoju krajowych systemów czuwania nad SoHO oraz prowadzenia stałej oceny prawnej dotyczącej krwi, tkanek i komórek.

Reasumując, wśród PNRP niezwiązanych z obcogrupowym przetoczeniem składników krwi zgłoszonych przez CKiK do IHiT i analizowanych przez Zespół IHiT największą ich liczbę stanowiły przypadki TRALI, TACO oraz reakcje anafilaktyczne. Natomiast w corocznych sprawozdaniach PNRP z naszego kraju do KE przeważają reakcje alergiczne i anafilaktyczne oraz reakcje hemolityczne w wyniku niezgodnego przetoczenia składnika krwi. Istotną część tych zgłoszeń stanowią także TRALI i TACO. Pozytywnym zjawiskiem jest mała liczba zakażeń bakteryjnych przenoszonych w wyniku przetoczenia składników krwi. Składniki krwi w zdecydowanej większości przypadków przetaczano według wskazań, a wstępna kwalifikacja PNRP i określenie poziomu przyczynowości były na ogół właściwe, chociaż uwidoczniły się pewne trudności w zakresie kwalifikacji niepożądanych reakcji ze strony układu oddechowego i krążenia, a także ustalenia związku zgonu pacjenta z przetoczeniem. W analizowanym okresie nastąpiła wyraźna poprawa sprawozdawczości PNRP z naszego kraju do KE skutkująca urealnieniem i stabilizacją zgłaszanej liczby tych reakcji w skali roku. Wyniki przeprowadzonej analizy pokazują też, jak ważnym elementem działań związanych z czuwaniem nad bezpieczeństwem krwi jest rzetelne i wiarygodne sprawozdawanie PNRP.

## Piśmiennictwo

1. Bolton-Maggs PHB, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol.* 2013; 163(3): 303–314, doi: 10.1111/bjh.12547, indexed in Pubmed: 24032719.

2. U.S Food and Drug Administration (FDA) 2013. Fatalities reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion. Dostępny: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Safety-Availability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/ucm346639.htm>.
3. Common approach for definition of reportable serious adverse events and reactions as laid down in The Directive 2002/98/Ec1 (The Blood Directive) and Commission Directive 2005/61/Ec2 Version 5 (2014) European Commission Health and Consumers Directorate-General Directorate D - Health systems and products D4 – Substances of Human Origin and Tobacco Control Brussels, 2014 SANCO/D4/IH.
4. Summary of the 2016 annual reporting of serious adverse reactions and events for blood and blood components (data collected from 01/01/2015 to 31/12/2015). Dostępny: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood\\_tissues\\_organs/docs/2016\\_sare\\_blood\\_summary\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/2016_sare_blood_summary_en.pdf).
5. Summary of the 2015 annual reporting of serious adverse reactions and events for blood and blood components (data collected from 01/01/2014 to 31/12/2014). Dostępny: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood\\_tissues\\_organs/docs/2014\\_sare\\_blood\\_summary\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/2014_sare_blood_summary_en.pdf).
6. Summary of the 2014 annual reporting of serious adverse reactions and events for blood and blood components (data collected from 01/01/2013 to 31/12/2013). Dostępny: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood\\_tissues\\_organs/docs/blood\\_sare\\_2014\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/blood_sare_2014_en.pdf).
7. Summary of the 2013 annual reporting of serious adverse reactions and events for blood and blood components (data collected from 01/01/2012 to 31/12/2012). Dostępny: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood\\_tissues\\_organs/docs/tissues\\_cells\\_adverse\\_events\\_2013\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/tissues_cells_adverse_events_2013_en.pdf).
8. Popovsky MA. Transfusion-Related Acute Lung Injury: Incidence, Pathogenesis and the Role of Multicomponent Apheresis in Its Prevention. *Transfus Med Hemother*. 2008; 35(2): 76–79, doi: 10.1159/000117811, indexed in Pubmed: 21512631.
9. Toy P, Gajic O, Bacchetti P, et al. TRALI Study Group. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood*. 2012; 119(7): 1757–1767, doi: 10.1182/blood-2011-08-370932, indexed in Pubmed: 22117051.
10. Nossaman BD. Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI): Report of 2 Cases and a Review of The Literature. *Ochsner J*. 2008; 8(1): 32–38, indexed in Pubmed: 21603554.
11. SHOT annual report 2014 <http://www.shotuk.org/wp-content/uploads/summary-20141.pdf>.
12. Holness L, Knippen MA, Simmons L, et al. Fatalities caused by TRALI. *Transfus Med Rev*. 2004; 18(3): 184–188, indexed in Pubmed: 15248168.
13. Popovsky MA, Audet AM, Andrzejewski C. Transfusion-associated circulatory overload in orthopedic surgery patients: a multi-institutional study. *Immunohematology*. 1996; 12(2): 87–89, indexed in Pubmed: 15387748.
14. Annual summary for 2015: Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion Annual Summary for Fiscal Year 2016. Dostępny: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/UCM518148.pdf>.
15. Piccin A, Cronin M, Brady R, et al. Transfusion-associated circulatory overload in Ireland: a review of cases reported to the National Haemovigilance Office 2000 to 2010. *Transfusion*. 2015; 55(6): 1223–1230, doi: 10.1111/trf.12965, indexed in Pubmed: 25522667.
16. Agnihotri N, Agnihotri A. Transfusion associated circulatory overload. *Indian J Crit Care Med*. 2014; 18(6): 396–398, doi: 10.4103/0972-5229.133938, indexed in Pubmed: 24987240.
17. Narick C, Triulzi DJ, Yazer MH. Transfusion-associated circulatory overload after plasma transfusion. *Transfusion*. 2012; 52(1): 160–165, doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03247.x, indexed in Pubmed: 21762464.
18. Hirayama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *Br J Haematol*. 2013; 160(4): 434–444, doi: 10.1111/bjh.12150, indexed in Pubmed: 23215650.
19. Gilstad CW. Anaphylactic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol*. 2003; 10(6): 419–423, indexed in Pubmed: 14564171.
20. Reutter JC, Sanders KF, Brecher ME, et al. Incidence of allergic reactions with fresh frozen plasma or cryo-supernatant plasma in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*. 2001; 16(3): 134–138, indexed in Pubmed: 11746540.
21. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion*. 2010; 50(10): 2080–2099, doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02851.x, indexed in Pubmed: 20738828.
22. Heddle NM. Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol*. 1999; 6(6): 420–426, indexed in Pubmed: 10546797.
23. Paglino JC, Pomper GJ, Fisch GS, et al. Reduction of febrile but not allergic reactions to RBCs and platelets after conversion to universal prestorage leukoreduction. *Transfusion*. 2004; 44(1): 16–24, indexed in Pubmed: 14692962.
24. Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion*. 1990; 30(7): 583–590, indexed in Pubmed: 2402771.
25. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA*. 2016; 316(19): 2025–2035, doi: 10.1001/jama.2016.9185, indexed in Pubmed: 27732721.
26. Goodnough LT, Shander A. Patient blood management. *Anesthesiology*. 2012; 116(6): 1367–1376, doi: 10.1097/ALN.0b013e318254d1a3, indexed in Pubmed: 22487863.
27. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood*. 2009; 113(15): 3406–3417, doi: 10.1182/blood-2008-10-167643, indexed in Pubmed: 19188662.
28. Vamvakas EC, Blajchman MA. Blood still kills: six strategies to further reduce allogeneic blood transfusion-related mortality. *Transfus Med Rev*. 2010; 24(2): 77–124, doi: 10.1016/j.tmr.2009.11.001, indexed in Pubmed: 20303034.
29. Pagliaro P, Rebullia P. Transfusion recipient identification. *Vox Sang*. 2006; 91(2): 97–101, doi: 10.1111/j.1423-0410.2006.00783.x, indexed in Pubmed: 16907869.
30. Görlinger K, Saner FH. Prophylactic plasma and platelet transfusion in the critically ill patient: just useless and expensive or even harmful? *BMC Anesthesiol*. 2015; 15: 86, doi: 10.1186/s12871-015-0074-0, indexed in Pubmed: 26054337.
31. Evaluation of Union legislation on blood, tissues and cells. Dostępny: [https://ec.europa.eu/health/blood\\_tissues\\_organs/policy/evaluation\\_en](https://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/policy/evaluation_en).