

Magdalena Łętowska, Aleksandra Rosiek

Zakład Transfuzjologii i Organizacji Służby Krwi Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Stosowanie komórkowych składników krwi w onkologii

Blood component therapy in oncology

Adres do korespondencji:

doc. dr hab. med. Magdalena Łętowska
Instytut Hematologii i Transfuzjologii
Zakład Transfuzjologii
i Organizacji Służby Krwi
ul. Chocimska 5, 00-957 Warszawa
tel./faks: (022) 849 57 81

STRESZCZENIE

Chorobom nowotworowym często towarzyszą powikłania natury hematologicznej. Mogą one być zarówno następstwem choroby podstawowej, jak i stosowanego leczenia. Zgodnie z zaleceniami współczesnej transfuzjologii, w przypadku konieczności uzupełnienia niedoborów komórkowych składników krwi (krwinek czerwonych, płytek lub leukocytów) należy się kierować indywidualnym zapotrzebowaniem chorego. Stało się to możliwe przede wszystkim dzięki opracowaniu w drugiej połowie ubiegłego wieku metod umożliwiających pobieranie wybranych komórkowych składników krwi (m.in. techniki aferezy). Technologiczny postęp dokonujący się w dziedzinie transfuzjologii umożliwił także wprowadzenie do praktyki klinicznej wielu stosowanych obecnie metod leczniczych, w tym pobierania i transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Niedokrwistość występująca w przebiegu choroby nowotworowej nie tylko pogarsza jakość życia chorego, ale również może wpływać negatywnie na efekty leczenia i zmniejszać szanse jego przeżycia. Przetaczanie krwinek czerwonych u chorych z bardzo niskim stężeniem hemoglobiny ma na celu usprawnienie dostawy tlenu do tkanek w sytuacji wyczerpania fizjologicznych mechanizmów kompensacyjnych. Nowszym i bardziej bezpiecznym sposobem leczenia jest podawanie chorym rHuEPO, pozwalające w wielu przypadkach utrzymać podwyższone stężenie hemoglobiny przez dłuższy czas, bez potrzeby transfuzji allogenicznych krwinek czerwonych.

Większość przetoczeń krwinek płytkowych przeprowadza się profilaktycznie w celu zapobiegania krwawieniom. Chcąc dokładniej określić właściwe wartości progowe, dawki i częstość przetoczeń krwinek płytkowych, należy przeprowadzić większą liczbę badań w zróżnicowanych warunkach klinicznych.

Stosowanie koncentratu granulocytarnego w leczeniu ciężkich zakażeń bakteryjnych i grzybiczych u chorych z przedłużającą się neutropenią już od dłuższego czasu uważano za potencjalnie korzystne. Mimo licznych badań skuteczność i bezpieczeństwo przetaczania granulocytów pozostaje jednak nadal przedmiotem kontrowersji.

Leczenie krwią i jej składnikami może ratować życie chorego, wiąże się jednak z niebezpieczeństwem wystąpienia poważnych, ostrych i przewlekłych powikłań. Przetaczanie składników krwi należy stosować tylko w sytuacji, gdy stan chorego to uzasadnia, a żaden inny sposób leczenia nie przynosi zadowalających efektów.

Słowa kluczowe: przetaczanie składników krwi, niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia

ABSTRACT

Hematologic complications common in patients with cancer are usually related either to the underlying disease or to the treatment. Abnormalities in the red blood cell, leukocyte, platelet count and function may require appropriate blood component support, according to transfusion medicine expertise. Preparation methods developed in the second half of the XXth century, apheresis included, have opened the way to component replacement therapy. The technological progress in transfusion medicine has also given access to several new therapeutic methods including hematopoietic stem cells collection and transplantation.

Anemia, frequently associated with cancer and cancer therapies, not only affects the quality of patient's life but also reduces treatment outcome and chances for survival. Anemia patients are therefore given red cell transfusions to increase the oxygen carrying capacity that cannot be adequately compensated by normal physiologic mechanisms. Recombinant human erythropoietin recently introduced in anemia treatment has proved effective without the risk commonly associated with blood transfusion.

Most platelet transfusions in cancer patients are performed prophylactically, i.e. to prevent bleeding. However, to determine the recommended threshold, dose and frequency of platelet transfusions, it is necessary to conduct more studies in diversified clinical settings.

In prolonged neutropenia, granulocyte transfusion therapy has long seemed a natural approach in the treatment of severe bacterial and fungal infections. Despite numerous clinical trials, the efficacy and safety of granulocyte transfusion therapy still remains controversial.

Blood component therapy, though often life-saving, may however result in acute or delayed complications. It should therefore be recommended mainly in conditions leading to significant morbidity or mortality, that cannot be prevented or managed effectively by other means.

Key words: blood component transfusion, anemia, thrombocytopenia, neutropenia

Wstęp

Chorobom nowotworowym często towarzyszą problemy natury hematologicznej. Mogą one być zarówno następstwem choroby podstawowej, jak i powikłaniem stosowanego leczenia. W celu uzupełnienia u chorych niedoborów krwinek czerwonych, płytkowych i leukocytów konieczne bywa nieraz wykorzystanie możliwości, jakimi dysponuje współczesna transfuzjologia [1, 2]. Postępy w leczeniu chorób nowotworowych, osiągnięte dzięki wprowadzeniu intensywnej polichemioterapii, nie byłyby zapewne możliwe bez równoległego postępującego rozwoju technologii umożliwiającej przeciwdziałanie towarzyszącym powikłaniom hematologicznym. Ponadto osiągnięcia współczesnej transfuzjologii przyczyniły się do wprowadzenia do praktyki klinicznej wielu stosowanych obecnie metod leczniczych, takich jak przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych czy hemafereza lecznicza.

Leczenie krwią i jej składnikami — rys historyczny

Historia leczenia krwią sięga początków samej medycyny, a pierwsze udokumentowane przetoczenie krwi (zwierzęcej) datuje się na 1667 rok. Przetaczanie krwi ludzkiej (transfuzja bezpośrednia) stosowano na większą skalę od XIX wieku. Początki współczesnej transfuzjologii wiążą się jednak w dużym stopniu z odkryciami

dokonanymi na początku ubiegłego wieku. Decydujące znaczenie miało odkrycie układu grupowego AB0 (Landsteiner, 1901 r.). Ważnym etapem dalszego rozwoju krwiolecznictwa było pokonanie trudności związanych z krzepnięciem krwi (1914 r.), przez zastosowanie cytrynianu sodu, będącego do chwili obecnej podstawowym składnikiem większości roztworów konserwujących krew i jej składniki [3]. Dało to początek transfuzjom pośrednim i umożliwiło przechowywanie krwi przed przetoczeniem, a w następstwie — tworzenie banków krwi. Obecnie, na początku XXI wieku, składniki krwi i produkty krwiopochodne nadal należą do najczęściej stosowanych środków leczniczych. W Polsce wykonuje się rocznie około 2 milionów przetoczeń.

W początkach współczesnego krwiolecznictwa pobierano wyłącznie krew pełną, stosując w tym celu szklane butelki. Nie stwarzało to korzystnych warunków dla dalszej preparatyki krwi poza możliwością oddzielenia osocza od składników komórkowych. Wprowadzenie do użytku pojemników z tworzyw sztucznych (lata 60. XX w.) pozwoliło na wdrożenie bardziej zaawansowanych metod izolacji poszczególnych składników krwi. Dokonywany się w XX wieku burzliwy rozwój wiedzy medycznej i naukowych podstaw współczesnej transfuzjologii jednocześnie doprowadził do wyodrębnienia sytuacji klinicznych wymagających przetoczenia tylko jednego lub kilku wybranych składników krwi pełnej (w proporcjach odmiennych od występujących u zdrowego krwiodawcy). Możliwość uzyskiwania wybranych składników krwi zgodnie z indywidualnymi potrzebami chorego otworzy-

ła nowe perspektywy w leczeniu wielu chorób. Obecnie, poza określonymi i wąskimi wskazaniami, nie przetacza się już praktycznie krwi pełnej. Współczesna transfuzjologia zaleca stosowanie wybranych składników, otrzymywanych drogą podziału krwi pełnej, zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem chorego.

W latach 60. XX wieku wzrosła częstość stosowania agresywnej chemio- i radioterapii. Jednym z obserwowanych następstw tego sposobu leczenia, pozwalającego przedłużyć życie chorych z nowotworami złośliwymi, było przejściowe stłumienie czynności szpiku, a w następstwie — niedokrwistość, trombocytopenia i leukopenia. O ile jednak w leczeniu niedokrwistości można było uzyskać poprawę dzięki przetoczeniu krwinek czerwonych, to krwotoki i zakażenia nadal pozostawały najczęstszymi przyczynami śmierci chorych z nowotworami układu krwiotwórczego [4]. Na podstawie wyników badań eksperymentalnych rozpoczęto próby stosowania koncentratów płytkowych i granulocytarnych, a w związku z tym — także pobieranie ich od dawców. Krew pełna nie jest jednak wydajnym źródłem krwinek płytkowych, a tym bardziej granulocytów (z jednej donacji w najlepszym przypadku można uzyskać liczbę komórek zawartą w 500 ml krwi). Zaistniała zatem potrzeba opracowania bardziej efektywnych metod pozyskiwania komórkowych składników krwi, co w konsekwencji doprowadziło do rozwoju technik separacji krwi opartych na tak zwanej metodzie aferezy.

Afereza (hemaferesa) jest metodą preparowania krwi, podczas której krew pełną pobieraną od dawcy dzieli się na poszczególne składniki, które następnie — w zależności od potrzeby — można zatrzymać lub przetoczyć zwrótnie. Metoda ta, dzięki poddaniu preparatyce odpowiednio dużej objętości krwi jednego dawcy, pozwala na uzyskanie od niego preparatu o wysokiej jakości. Pierwsze badania nad techniką aferezy przeprowadzono już na początku XX wieku [5], jednak zastosowanie jej na większą skalę było możliwe dopiero po skonstruowaniu separatorów komórkowych.

Pierwowzorem dzisiejszych separatorów był tak zwany frakcjonator Cohna, opracowany przez Edwina J. Cohna w latach 50. ubiegłego wieku [6]. Według dzisiejszych standardów było to urządzenie dość prymitywne, jednak badania nad możliwościami jego wykorzystania przyczyniły się do dalszego rozwoju technik aferezy. W latach 60. XX wieku opracowano równolegle 2 rodziny separatorów służących do izolacji komórek krwi za pomocą metody wirowania. Były to uważane za bezpośrednich następców frakcjonatora Cohna separatory o przepływie przerywanym (przede wszystkim aparaty firmy Haemonetics) i — opracowane niezależnie — separatory o przepływie ciągłym, których pierwowzór powstał dzięki współpracy firmy IBM i *National Cancer Institute*. Do wynalezienia tego separatora przyczyniła się osobista tragedia jednego z wynalazców, inżyniera

firmy IBM, George'a Judsona, którego syn chorował na białaczkę [7]. Najbardziej znani przedstawiciele separatorów o przepływie ciągłym to aparaty IBM 2997, Aminco Celltrifuge, Cobe Spectra, Fenwal CS 3000 i CS 3000 plus.

Dzisiejsze separatory oddziela od ich pierwowzorów z lat 60. XX wieku technologiczna przepaść, jednak podstawa ich działania pozostała niezmieniona. Składniki krwi rozdziela się za pomocą metody wirowania, wykorzystującej różnice ich gęstości i różne szybkości sedymentacji w polu siłowym wytwarzanym przez wirówkę. Przepływ krwi przez jednorazowy zestaw separacyjny aparatu odbywa się w niektórych typach separatorów w sposób ciągły, natomiast w innych naczynie wirownicze na zmianę napełnia się i opróżnia, dlatego funkcjonuje wciąż podział na separację o przepływie odpowiednio ciągłym i przerywanym. Obecnie do produkcji koncentratów komórkowych składników krwi najczęściej wykorzystuje się separatory o przepływie ciągłym. Separator komórkowe mają również inne zastosowania, służą między innymi do przeprowadzenia zabiegów hemaferazy leczniczej, do izolacji krwiotwórczych komórek macierzystych z krwi obwodowej, a także do zagęszczania i oczyszczania komórek macierzystych znajdujących się we wcześniej pobranym szpiku.

Składniki krwi — rodzaje i zastosowania

Krwinki czerwone

Podstawy teoretyczne i zastosowania kliniczne

Podstawowym celem transfuzji krwinek czerwonych jest usprawnienie dostawy tlenu do tkanek u chorych z bardzo niskim stężeniem hemoglobiny, w sytuacji gdy fizjologiczne mechanizmy kompensacyjne zostały już wyczerpane lub znajdują się na granicy wyczerpania. Za minimalne stężenie hemoglobiny, wystarczające dla funkcjonowania mechanizmu transportu tlenu, uważa się stężenie wynoszące 70 g/l (hematokryt około 21%) pod warunkiem zachowania właściwej objętości krwi krążącej [8]. W wieloośrodkowych badaniach randomizowanych, przeprowadzonych na oddziałach intensywnej terapii, wykazano, że restrykcyjna strategia przetoczeń (zmierzająca do utrzymania stężenia hemoglobiny w granicach 70–90 g/l) jest przynajmniej równie bezpieczna jak podejście bardziej liberalne (100–120 g/l). Obserwacja ta nie dotyczyła chorych z ostrym zawałem serca lub niestabilną chorobą wieńcową [9]. Nie istnieje jednak stężenie hemoglobiny, które można by określić jako uniwersalną wartość progową dla transfuzji. Podejmując decyzję o przetoczeniu, lekarz musi uwzględnić takie czynniki, jak: wiek chorego, nasilenie niedokrwistości, objętość krwi krążącej, stan układów krąże-

nia, oddechowego i naczyniowego [10]. Aby zapewnić wystarczające zaopatrzenie tkanek w tlen, niektórzy pacjenci mogą wymagać utrzymywania wyższego stężenia hemoglobiny. W szczególności u chorych z nowotworami na ogół dąży się do utrzymania stężenia hemoglobiny na poziomie 80 g/l.

Niedokrwistość występująca w przebiegu choroby nowotworowej może mieć różne przyczyny i stopnie nasilenia. We wczesnych etapach choroby hematopoeza może przebiegać prawidłowo. Z drugiej strony, naciekanie szpiku przez komórki nowotworowe nie jest konieczne dla powstania niedokrwistości, nawet u chorych z przerzutami. Najczęściej niedokrwistość nasila się w miarę postępów choroby nowotworowej.

Wskazania do przetaczania krwi u pacjentów z chorobami nowotworowymi często uważa się za co najmniej kontrowersyjne. Nie budzi zastrzeżeń leczenie krwią chorych przygotowywanych do przyczynowego lub paliatywnego, operacyjnego leczenia guza nowotworowego. Przetaczanie krwi jest również uzasadnione w trakcie intensywnej chemioterapii, jeżeli współistniejąca niedokrwistość nie poddaje się innym sposobom leczenia. Natomiast w innych przypadkach, ze względu na krótkotrwały efekt i niebezpieczeństwo powikłań poprzetoczeniowych, wskazania do przetoczenia bywają wątpliwe. Nowszym i bardziej bezpiecznym sposobem leczenia jest podawanie choremu rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny (rHuEPO, *recombinant human erythropoietin*), pozwalające w wielu przypadkach utrzymać podwyższone stężenie hemoglobiny przez dłuższy czas, bez potrzeby transfuzji allogenicznych krwinek czerwonych.

Stężenie osoczowej erytropoetyny (EPO, *erythropoietin*) może być obniżone u chorych z nowotworami w porównaniu z chorymi cierpiącymi na inne rodzaje niedokrwistości o podobnym nasileniu [11]. Poza tym, zdolność do zwiększenia produkcji EPO może być dodatkowo osłabiona w związku ze stosowaniem niektórych schematów chemioterapii. Ponieważ wzrost stężenia EPO w następstwie obniżenia liczby krwinek czerwonych u chorych z nowotworami często jest niewystarczający, stosowanie w ich leczeniu rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny ma mocne podstawy teoretyczne [12, 13]. Badania randomizowane dowiodły, że podawanie rHuEPO łagodzi objawy niedokrwistości i ogranicza potrzebę przetoczeń allogenicznych krwinek czerwonych u chorych leczonych chemioterapią [14–16]. W badaniach przeprowadzonych w grupie 2370 pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu różnego rodzaju nowotworów wykazano, że pod wpływem leczenia rHuEPO poprawia się ich samopoczucie, sprawność i jakość życia, niezależnie od wpływu chemioterapii na przebieg choroby nowotworowej [17]. Stężenie endogennej erytropoetyny może być niskie także po przeszczepieniu szpiku autologicznego

lub allogenicznego [18, 19]. W tej sytuacji leczenie rHuEPO może również ograniczyć konieczność przetaczania krwi allogenicznej dzięki stymulacji endogennej erytropoezy [20, 21].

Najczęściej stosowane koncentraty krwinek czerwonych

Koncentrat krwinek czerwonych

Koncentrat krwinek czerwonych jest najczęściej przetaczanym składnikiem krwi. Jedną jednostką koncentratu krwinek czerwonych jest to składnik krwi uzyskany z jednej jednostki pełnej krwi po usunięciu z niej większości osocza. Zawiera wszystkie krwinki czerwone obecne w jednej jednostce pełnej krwi (hematokryt od 0,65 do 0,75) oraz, w zależności od warunków wirowania, różną liczbę krwinek płytkowych i leukocytów. Przetoczenie jednej jednostki koncentratu krwinek czerwonych powoduje na ogół wzrost stężenia hemoglobiny o 10 g/l, a hematokrytu o 2–3% u osoby dorosłej o wadze 70 kg.

Ubogoleukocytny koncentrat krwinek czerwonych

Składnik uzyskany przez usunięcie większości leukocytów i krwinek płytkowych z jednej jednostki koncentratu krwinek czerwonych powinien zawierać mniej niż 1×10^6 krwinek białych. Ubogoleukocytny koncentrat krwinek czerwonych zmniejsza ryzyko alloimmunizacji antygenami HLA oraz poprzetoczeniowego zakażenia wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*). Jeśli leukocyty zostaną usunięte przed przechowywaniem składnika, zmniejszy się zawartość uwalnianych cytokin oraz możliwość wytworzenia mikroagregatów.

Wskazania do stosowania:

1. W leczeniu chorych z niedokrwistością, u których stwierdzono przeciwciała anti-HLA lub podejrzewa się obecność tych przeciwciał.
2. Dla potencjalnych wielokrotnych biorców (zwłaszcza dla wielokrotnych biorców koncentratu krwinek płytkowych) w celu zabezpieczenia ich przed alloimmunizacją antygenami HLA.
3. Do transfuzji dopłodowych i u noworodków.
4. W celu zabezpieczenia przed przeniesieniem zakażenia wirusem CMV, o ile nie jest dostępny koncentrat krwinek czerwonych od dawcy CMV-ujemnego.

Przemywany koncentrat krwinek czerwonych

Składnik ten stanowią krwinki czerwone uzyskane przez usunięcie osocza z jednej jednostki krwi pełnej i przemyte 0,9-procentowym roztworem NaCl. Przemywanie tym roztworem ma na celu usunięcie przede wszystkim białek osocza. Eliminuje też znaczną ilość leukocytów, krwinek płytkowych i mikroagregatów, ale nie zabezpiecza przed alloimmunizacją antygenami HLA. Przemywany koncentrat krwinek czerwonych jest wskazany jedynie w celu uzupełnienia niedoborów erytrocytów u chorych z przeciwciałami

mi skierowanymi przeciwko białkom osocza, zwłaszcza anty IgA, i u chorych z ciężkimi objawami reakcji alergicznych, występującymi po przetoczeniach składników krwi.

Napromieniowany koncentrat krwinek czerwonych

Składnik ten stanowi koncentrat krwinek czerwonych poddany działaniu dawki promieniowania jonizującego (25–50 Gy). Napromieniowanie hamuje zdolność proliferacyjną limfocytów, co umożliwia zapobieganie potransfuzyjnej chorobie przeszczep przeciw biorcy (TA-GvHD, *Transfusion Associated Graft-versus-Host Disease*), natomiast nie obniża zdolności immunogennych krwinek białych i nie zapobiega immunizacji antygenami HLA.

Stosowanie napromieniowanego koncentratu krwinek czerwonych ma na celu zapobieganie potransfuzyjnej GvHD i wskazane jest w leczeniu chorych z wrodzoną/nabytą niewydolnością układu immunologicznego, zwłaszcza do transfuzji wewnątrzmacicznych i u noworodków z niską urodzeniową masą ciała (albo jeśli stosowano transfuzje wewnątrzmaciczne) oraz u pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne. Napromienianie konieczne jest również w przypadku przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych otrzymanego od dawców spokrewnionych z biorcą (pokrewieństwo I i II stopnia), nawet wówczas, gdy układ immunologiczny biorcy jest w pełni sprawny. Zaleca się je również w przypadku transfuzji składników zgodnych w układzie HLA.

Napromienianie nie powoduje znaczącego uszkodzenia erytrocytów, dlatego napromieniowany koncentrat krwinek czerwonych można stosować u wszystkich biorców.

Krwinki płytkowe

Podstawy teoretyczne i zastosowania kliniczne

Zależność pomiędzy skutecznością hemostatyczną przetoczonych krwinek płytkowych a utrzymującym się wystarczająco długo poprzetoczeniowym wzrostem ich liczby znana jest już od dość dawna, o czym świadczy wcześniejsza publikacja Conleya [22]. Zwrócił on uwagę na fakt, że „działanie hemostatyczne widoczne jest tylko wtedy, gdy przetoczone krwinki płytkowe są żywotne i pozostają w krążeniu biorcy w stopniu wystarczającym dla zapewnienia odpowiednio dużej ich liczby... Wydaje się oczywiste, że problemy związane z przetaczaniem krwinek płytkowych i krwinek czerwonych są pod wieloma względami analogiczne”.

W przeszłości, przed wprowadzeniem do użytku koncentratów krwinek płytkowych, krwotoki były częstą przyczyną zgonów chorych z przewlekłą małopłytkowością. W 1910 roku chorem z małopłytkowością po raz pierwszy przetoczono świeżą krew pełną, uzyskując istotny wzrost liczby płytek i skrócenie czasu krwawienia [23]. W latach 50. XX wieku po raz pierwszy zastosowano przetaczanie płytek w leczeniu małopłytkowości towarzyszącej leczeniu białaczek za pomocą kombinowanej chemio-

terapii [24]. Na początku lat 60. pojawiły się doniesienia o zgonach w następstwie krwotoków u chorych z białaczką podczas leczenia indukującego remisję. Stwierdzono także istnienie ilościowej zależności między liczbą płytek a występowaniem krwawień u chorych z ostrą białaczką [4, 25]. W latach 70. w badaniach przeprowadzonych w grupach dzieci i dorosłych potwierdzono skuteczność transfuzji płytek w zapobieganiu krwawieniom [26, 27].

Jedynie nieliczni pacjenci z nowotworami wymagają przetaczania płytek, mimo to w porównaniu z innymi kategoriami chorych stanowią największą grupę biorców koncentratu krwinek płytkowych.

Małopłytkowość występująca u chorych onkologicznych, o ile nie jest spowodowana bezpośrednio wyparciem układu płytkotwórczego przez proces rozrostowy, często bywa następstwem stosowanej chemio- i radioterapii. Najczęstszym jej powodem jest niedostateczne wytwarzanie płytek przez szpik w związku ze zmniejszeniem liczby megakariocytów.

Jeżeli w wyniku choroby nowotworowej dochodzi do splenomegalii, pojawiająca się małopłytkowość może być również następstwem sekwestracji w śledzionie. W takich przypadkach liczba megakariocytów w szpiku może być nawet zwiększona. Małopłytkowość może mieć również charakter immunologiczny (obecność przeciwciał powodujących przyspieszone niszczenie płytek) lub wystąpić w przebiegu rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), zwłaszcza u chorych z ostrą białaczką szpikową, chłoniakami, a także z rakiem płuc, sutka, przewodu pokarmowego albo układu moczowego.

U chorych z niektórymi nowotworami (np. przewlekłe zespoły mieloproliferacyjne, szpiczak mnogi) mogą również występować zaburzenia funkcji płytek, takie jak trombocytopatie objawiające się przedłużeniem czasu krwawienia i występowanie skazy krwotocznej [28].

Koncentraty krwinek płytkowych nie powinny być traktowane jak lekarstwo o działaniu hemostatycznym, lecz jak pochodzące od człowieka produkty biologiczne, przeznaczone do uzupełniania niedoborów. Przetoczenie allogenicznego koncentratu krwinek płytkowych może przynieść korzyść tylko w przypadku, gdy liczba własnych jest niedostateczna lub gdy wykazują one zaburzenia funkcjonalne. Najczęstszym wskazaniem do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych jest leczenie krwawień związanych z małopłytkowością i zapobieganie spontanicznym krwotokom występującym u chorych z niską liczbą krwinek płytkowych [29, 30]. Jak wykazują badania, większość przetoczeń wykonuje się ze wskazań profilaktycznych [31]. Krwinki płytkowe bywają również stosowane „osłonowo” podczas inwazyjnych zabiegów przeprowadzanych przy współistnieniu małopłytkowości. Wyniki niektórych badań wskazują, że inwazyjne zabiegi można przeprowadzać bezpiecznie przy liczbie płytek wynoszącej co najmniej $50 \times 10^9/l$ [32, 33], co wska-

Tabela 1. Ogólne zalecenia dotyczące przetaczania krwinek płytkowych w małopłytkowości uwarunkowanej zmniejszonym wytwarzaniem krwinek płytkowych [44]**Table 1. Platelet transfusion recommendations in amegakaryocytic thrombocytopenic patients [44]**

Profilaktyczne przetoczenia krwinek płytkowych w celu zapobiegania spontanicznym krwawieniom	
Docelowa liczba krwinek płytkowych	$> 25 \times 10^9/l$
Dawka płytek dla chorych o masie ciała powyżej 55 kg	$> 4 \times 10^{11}$
Wartość progowa, jeżeli nie występują kliniczne czynniki ryzyka	$< 10 \times 10^9/l$
Lecnicze przetoczenia krwinek płytkowych:	
Docelowa liczba krwinek płytkowych:	
— krwawienia niezagrażające życiu, zlokalizowane poza ośrodkowym układem nerwowym	$> 40 \times 10^9/l$
— krwawienia dotyczące ośrodkowego układu nerwowego lub zagrażające życiu	$75\text{--}100 \times 10^9/l$
Dawka płytek dla chorych o masie ciała powyżej 55 kg	$> 6 \times 10^{11}$
Wartość progowa	Indywidualnie

zywałoby na potrzebę uzupełnienia ich za pomocą transfuzji przynajmniej do takiej wartości. Jeżeli nie ma możliwości bezpośredniego opanowania krwawienia, konieczne mogą być jeszcze wyższe wartości. W przypadkach gdy wzmożone krwawienie mogłoby być szczególnie groźne (np. zabiegi dotyczące ośrodkowego układu nerwowego lub siatkówki), należy dążyć w miarę możliwości do zachowania liczby płytek $100 \times 10^9/l$ [34].

Wartości progowe dla transfuzji płytek i celowość przetoczeń profilaktycznych pozostają przedmiotem dyskusji. W dwóch istotnych badaniach randomizowanych wykazano, że u chorych z ostrą białaczką ryzyko dużego krwawienia jest podobne, niezależnie od tego, czy za progową dla przetoczenia wartość liczby płytek zostanie uznane $10 \times 10^9/l$ czy też $20 \times 10^9/l$ [35, 36]. Jednocześnie podanie większej dawki płytek może umożliwić wydłużenie przerwy pomiędzy przetoczeniami [37].

Ryzyko krwawienia przy określonej liczbie płytek może być jednak zróżnicowane w zależności od sytuacji klinicznej. Na przykład, chorzy z małopłytkowością występującą w przebiegu ostrej białaczki szpikowej wykazują zwiększoną skłonność do krwawień przy liczbie płytek poniżej $10 \times 10^9/l$, natomiast chorzy z ostrą białaczką limfoblastyczną — poniżej $20 \times 10^9/l$ [38]. Młode krwinki płytkowe wykazują zwiększoną skuteczność hemostaticzną, w związku z tym, przy tej samej liczbie płytek, zapotrzebowanie na przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych może być większe, gdy małopłytkowość nasila się w następstwie chemioterapii, w porównaniu z okresem ponownego wzrostu liczby płytek [39]. Chorzy z przewlekłą małopłytkowością mogą dobrze tolerować nawet znaczne obniżenie liczby płytek bez konieczności transfuzji. W profilaktyce krwawień u chorych z trombocytopatią należy brać pod uwagę nie całkowitą liczbę płytek, ale liczbę płytek funkcjonalnych.

W związku z tym ustalenie progowej liczby płytek wspólnej dla wszystkich sytuacji klinicznych wydaje się niemożliwe. Zarówno czas przetoczeń, jak i dawki profilaktycznie stosowanych koncentratów krwinek płytkowych muszą być określone indywidualnie na podstawie oceny sytuacji klinicznej [40–43].

W tabeli 1 przedstawiono sumarycznie ogólne propozycje dawkowania koncentratu krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością uwarunkowaną zmniejszonym wytwarzaniem krwinek płytkowych, opracowane na podstawie wielu wcześniejszych badań [44]. Zalecane dawki standardowe mogą w większości przypadków służyć jako orientacyjny punkt wyjściowy, jednak ze względu na współistniejące czynniki kliniczne może się okazać konieczne odpowiednie modyfikowanie zarówno dawek, jak i częstości przetoczeń. Aby dokładniej określić właściwe wartości progowe dawek i częstość przetoczeń krwinek płytkowych, należy przeprowadzić większą liczbę badań w zróżnicowanych warunkach klinicznych. Trwają również badania nad płytkotwórczymi czynnikami wzrostu i możliwościami ich wykorzystania, między innymi w leczeniu małopłytkowości towarzyszącej chorobom nowotworowym [45].

Najczęściej stosowane koncentraty krwinek płytkowych

Koncentrat krwinek płytkowych otrzymany metodą manualną

Jedną jednostkę koncentratu krwinek płytkowych stanowią krwinki płytkowe uzyskane przez odpowiednie odwirowanie jednej jednostki świeżej krwi pełnej. Jedna jednostka koncentratu krwinek płytkowych zawiera $0,45\text{--}0,95 \times 10^{11}$ (przeciętnie $0,70 \times 10^{11}$) krwinek płytkowych zawieszonych w około 50 ml osocza oraz $0,05\text{--}0,2 \times 10^9$ leukocytów i $0,2\text{--}1 \times 10^9$ erytrocytów.

Zazwyczaj jednorazowo przetacza się 4–6 jednostek koncentratu krwinek płytkowych (ok. 1 jedn./10 kg mc. biorcy). Bezpośrednio przed wydaniem, pojedyncze jednostki koncentratu krwinek płytkowych mogą być połączone w jeden preparat (zlewany koncentrat krwinek płytkowych). Zazwyczaj zlewany koncentrat krwinek płytkowych składa się z 4–8 pojedynczych jednostek, zawiera $3\text{--}5 \times 10^{11}$ krwinek płytkowych oraz zanieczyszczenia leukocytarne i erytrocytarne, których ilość jest uzależniona od sposobu preparatyki.

Koncentrat krwinek płytkowych otrzymany metodą automatycznej aferezy

Składnik ten stanowią krwinki płytkowe uzyskane przy użyciu separatora komórkowego (tj. metodą automatycznej aferezy) z odpowiedniej objętości krwi jednego dawcy. Zawartość płytek w koncentracie waha się $3\text{--}8 \times 10^{11}$. Standardowy koncentrat krwinek płytkowych otrzymany za pomocą metody aferezy odpowiada 5 pojedynczym jednostkom koncentratu krwinek płytkowych. W zależności od stosowanego separatora może zawierać różną ilość zanieczyszczeń leukocytarnych i erytrocytarnych.

Automatyczna trombafera pozwala na uzyskanie koncentratu krwinek płytkowych od jednego dawcy, co wiąże się z ograniczeniem ekspozycji biorcy na kontakty z obcymi antygenami i zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażeń wirusowych drogą krwi. Daje ona możliwość przetaczania koncentratu krwinek płytkowych od dawców dobranych w układzie HLA i HPA, co ma szczególne znaczenie w przypadku biorców, u których stwierdzono obecność przeciwciał.

Ubogoleukocytny koncentrat krwinek płytkowych

Ubogoleukocytny koncentrat krwinek płytkowych jest to składnik uzyskany przez usunięcie większości leukocytów ze zlewane koncentratu krwinek płytkowych lub z koncentratu krwinek płytkowych otrzymanego metodą automatyczną. Nie powinien zawierać więcej niż 1×10^6 krwinek białych. Stosowanie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych zmniejsza ryzyko alloimmunizacji HLA i związanych z tym powikłań: niehemolitycznych odczynów gorączkowych i oporności na transfuzję płytek krwi. Ogranicza również możliwość przeniesienia niektórych zakażeń wirusowych, na przykład CMV.

Wskazania do stosowania:

1. Wielokrotni biorcy koncentratu krwinek płytkowych, potencjalni biorcy przeszczepów krwiotwórczych komórek macierzystych, potencjalni biorcy przeszczepów innych narządów powinni otrzymywać wyłącznie transfuzję ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych (w razie potrzeby również ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych), ponieważ zapobiega to immunizacji antygenami HLA.

2. Wielokrotni biorcy koncentratu krwinek płytkowych, u których wystąpiły co najmniej dwie poprzetoczeniowe niehemolityczne reakcje gorączkowe — jako zabezpieczenie przed powtórnymi odczynami.
3. Do transfuzji dopłodowych, dla noworodków, pacjentów po przeszczepach i dla innych chorych z upośledzeniem układu immunologicznego — w celu zabezpieczenia przed potransfuzyjnym zakażeniem CMV, jeżeli niedostępny jest koncentrat krwinek płytkowych pobrany od dawcy CMV-ujemnego.

Granulocyty

Podstawy teoretyczne i zastosowania kliniczne

Określenie „granulocyty” obejmuje granulocyty obojętnochłonne (neutrofile), kwasochłonne (eozynofile) i zasadochłonne (bazofile) [46]. Koncentraty granulocytarne zawierają wszystkie te rodzaje komórek, jednak neutrofile dominują, stanowiąc 50–75% wszystkich leukocytów, i to one właśnie decydują o leczniczych właściwościach koncentratu granulocytarnego. W niniejszej pracy terminy „granulocyt” i „neutrofil” są używane zamiennie.

Granulocyty stanowią pierwszą linię obrony organizmu przed chorobotwórczymi bakteriami i grzybami, o czym najlepiej świadczą kliniczne następstwa zaburzeń ich liczby lub funkcji. Neutropenia poniżej $1 \times 10^9/l$ znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń, i to w stopniu tym większym, im bardziej jest nasiloną i im dłużej trwa [47]. Obecnie najczęstszą przyczyną neutropenii jest chemioterapia chorób nowotworowych, jednak pierwotne zaburzenia funkcji szpiku i zaburzenia funkcji granulocytów mogą również wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia. W badaniach przeprowadzonych na psach z neutropenią wykazano, że przetoczenie granulocytów w dawce przekraczającej wartość progową $2 \times 10^8/kg$ zwiększa szansę na przeżycie zakażenia o potencjalnie śmiertelnym przebiegu [48]. Pierwsze próby przetoczenia granulocytów pobranych od chorych z przewlekłą białaczką szpikową przeprowadzono już w 1962 roku [49], jednak dopiero po skonstruowaniu pierwszych separatorów komórkowych możliwe stało się izolowanie granulocytów z wydajnością wystarczającą do przeprowadzenia prób klinicznych.

Mimo licznych badań skuteczność i bezpieczeństwo przetaczania koncentratu granulocytarnego nadal pozostają przedmiotem kontrowersji. W przeszłości skuteczność tę kwestionowano przede wszystkim ze względu na trudności w uzyskaniu koncentratów o wystarczającej zawartości granulocytów. Entuzjazm towarzy-

szący pierwszym próbom przetaczania granulocytów szybko wygasł, a w latach 1985–1995 koncentraty granulocytarne wycofano z użytku klinicznego. Stało się tak między innymi w związku z wprowadzeniem do leczenia chorych z neutropenią bardziej skutecznych antybiotyków, a także rekombinowanych cytokin, takich jak czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*) i stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte monocyte colony stimulating factor*).

W drugiej połowie lat 90. ubiegłego wieku dzięki postępom w technice pobierania granulocytów (środki przyspieszające sedymentację, stymulacja kortykosteroidami, a ostatnio także G-CSF) możliwe stało się rutynowe uzyskiwanie koncentratów o jakości wystarczającej do celów klinicznych. Na początku XXI wieku nieco już zapomniany koncentrat granulocytny znowu stał się przedmiotem zainteresowania i badań dotyczących możliwości jego wykorzystania zarówno w leczeniu, jak i w profilaktyce zakażeń u chorych z neutropenią.

Zastosowania profilaktyczne koncentratu granulocytnego

Profilaktyczne stosowanie granulocytów, potencjalnie korzystne i budzące duże zainteresowanie, nie może być obecnie zalecane jako rutynowa metoda postępowania ze względu na niepewną skuteczność przy wysokich kosztach i dużym ryzyku powikłań. Wyniki przeprowadzonej w 1997 roku metaanalizy 8 randomizowanych badań kontrolowanych, dotyczących profilaktycznych przetoczeń granulocytów przeprowadzonych w latach 1970–1995, wykazały, że rezultaty profilaktycznych przetoczeń koncentratu granulocytnego są uzależnione od liczby przetoczonych granulocytów, oceny zgodności między dawcą i biorcą, a także czasu trwania neutropenii [50]. Wykazano również, że przetoczenie dostatecznej dawki granulocytów od dawców dobranych pod względem zgodności antygenowej może wpłynąć na zmniejszenie ryzyka zakażenia, a więc także śmiertelności u chorych

z neutropenią. Obecnie rozważa się możliwość zastosowania profilaktycznych przetoczeń dużych dawek granulocytów, na przykład u biorców przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych [51].

Zastosowania lecznicze koncentratu granulocytnego

Badania kontrolowane dotyczące leczniczego zastosowania koncentratu granulocytnego są stosunkowo nieliczne, a ich wyniki — obarczone błędami [52] i trudne do porównania przede wszystkim ze względu na: niejednolite jakościowo i ilościowo metody pobierania granulocytów w poszczególnych ośrodkach, niedostateczną liczbę granulocytów w większości przetoczeń, jednoczesne stosowanie innych środków leczniczych, trudności w doborze grupy kontrolnej, małą liczbę pacjentów opisanych w poszczególnych opracowaniach i niemożność łączenia danych z uwagi na duże różnice między ośrodkami.

W 1997 roku Strauss dokonał przeglądu 34 historycznych publikacji, omawiających lecznicze zastosowanie transfuzji granulocytów u chorych z ciężką neutropenią poniżej $0,5 \times 10^9/l$ granulocytów [53]. Dane dotyczące chorych uporządkowano według rodzaju zakażenia (tab. 2), przy czym każdego pacjenta uwzględniono tylko raz, niezależnie od liczby współistniejących zakażeń. Wszystkich chorych z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi zaliczono do jednej kategorii. Leczenie granulocytami uznawano za skuteczne, jeżeli tak właśnie ocenili je autorzy. W sumie jako skuteczne oceniono przetoczenia koncentratu granulocytnego u 62% (127 pacjentów) z posocznicą bakteryjną i u 83% (39 pacjentów) z zakażeniami zlokalizowanymi. Współczynnik skuteczności był najniższy w przypadku inwazyjnych zakażeń grzybiczych (36%, tj. 28 pacjentów). Oceniane badania były jednak obciążone wszystkimi wyżej wymienionymi niedostatkami, interpretacja ich wyników była więc niezmiernie trudna. Wyniki kilku przeprowadzonych w latach 90. XX wieku metaanaliz wskazują jednak, że na ocenę skuteczności przetoczeń w decydującym stopniu

Tabela 2. Zakażenia leczone przetoczeniami granulocytów w 34 badaniach dotyczących chorych z neutropenią [53]
Table 2. Infections treated with granulocyte transfusion in 34 studies of neutropenic patients [53]

Rodzaj zakażenia	Chorzy leczeni	Chorzy oceniani	Współczynnik skuteczności
Posocznica bakteryjna	298	206	127/206 = 62%
Posocznica, czynnik przyczynowy nieokreślony	132	39	18/39 = 46%
Inwazyjne zakażenia grzybicze i drożdżakowe	83	77	28/77 = 36%
Zapalenie płuc	115	11	7/11 = 64%
Zakażenia ograniczone	143	47	39/47 = 83%
Gorączka o nieustalonej przyczynie	184	85	64/85 = 75%

Tabela 3. Wyniki badań niekontrolowanych dotyczących stosowania koncentratów granulocytarnych nowej generacji, pobranych od dawców stymulowanych G-CSF [55]**Table 3. Uncontrolled studies of modern PMN transfusions using PMNs collected from G-CSF-Stimulated Donors [55]**

Pozycja piśmiennictwa	Dawka granulocytów $\times 10^{10}$	Wskaźnik powodzenia
Hester i wsp. [56]	4,1	60% (9 na 16) w zakażeniach grzybiczych
Grigg i wsp. [57]	5,9	100% (3 na 3) w zakażeniach bakteryjnych 0% (0 na 5) w postępujących zakażeniach grzybiczych 67% (2 na 3) w stabilnych zakażeniach grzybiczych
Peters i wsp. [58]	3,5	82% (14 na 17) w zakażeniach bakteryjnych 54% (7 na 13) w zakażeniach grzybiczych
Price i wsp. [59]	8,2	100% (4 na 4) w zakażeniach bakteryjnych 0% (0 na 8) w zakażeniach grzybiczych 57% (4 na 7) w zakażeniach drożdżakowych
Hübel i wsp. [60]	4,6–8,1	Zakażenia bakteryjne — 55% w przypadku dawców niespokrewnionych — 75% w przypadku dawców rodzinnych Zakażenia drożdżakowe — 70% w przypadku dawców niespokrewnionych — 40% w przypadku dawców rodzinnych Zakażenia grzybicze — 15% w przypadku dawców niespokrewnionych — 25% w przypadku dawców rodzinnych
Lee i wsp. [61]	5,1–10,6	40% (10 na 25) w zakażeniach florą mieszaną

wpływa stosowana dawka granulocytów i wskaźnik przeżycia obserwowany w grupie kontrolnej [50, 54]. U chorych z ciężką neutropenią i z zakażeniami obciążonymi znaczną śmiertelnością zastosowanie odpowiednio dużych dawek granulocytów może przynieść korzyść terapeutyczną. W tabeli 3 przedstawiono wyniki kilku niekontrolowanych badań grup pacjentów otrzymujących przetoczenia koncentratu granulocytarnego nowej generacji (pochodzących od dawców stymulowanych G-CSF i zawierających dużą liczbę granulocytów) [55]. Obserwacje te nie pozwalają na wyciągnięcie definitywnych wniosków ze względu na:

- brak odpowiedniej grupy kontrolnej;
- małą liczbę chorych objętych badaniem;
- zróżnicowane metody pobierania granulocytów;
- różnice stosowanych dawek.

Na ich podstawie można jednak sformułować hipotezę, że przetoczenia koncentratu granulocytarnego nowej generacji przynoszą znaczące korzyści w przypadku zakażeń bakteryjnych, umiarkowane korzyści w przypadku łagodnych zakażeń grzybiczych, natomiast poważne zakażenia grzybicze połączone z uszkodzeniem tkanek często wykazują oporność nawet na przetoczenia bardzo dużych dawek koncentratu granulocytarnego [57, 59, 60]. Przedmiotem dyskusji pozostaje także zna-

czenie zgodności dawcy i biorcy w układzie HLA [55]. Znaczenie i rola koncentratu granulocytarnego nowej generacji, uzyskanych od dawców stymulowanych G-CSF i kortykosteroidami, zostaną określone w sposób wiarygodny dopiero po przeprowadzeniu randomizowanych badań klinicznych na odpowiednio dużej liczbie chorych. Obecnie ocenia się, że badania takie mogą trwać około 4 lata [62].

Koncentrat granulocytarny

Pomijając próby stosowania, przede wszystkim u dzieci, granulocytów preparowanych z kożuszków leukocytarnych [63], można przyjąć, że obecnie podstawową metodą pozyskiwania koncentratu granulocytarnego jest afereza przy użyciu separatorów komórkowych (określana również mianem leukaferazy lub bardziej precyzyjnie — granulocytoaferazy).

Koncentrat granulocytarny stanowią zawieszone w osoczu granulocyty, otrzymane od jednego dawcy metodą aferezy. Składnik powinien zawierać nie mniej niż 1×10^{10} granulocytów. Zawiera również znaczną ilość zanieczyszczeń komórkowych (pozostałe krwinki białe, krwinki czerwone oraz $3\text{--}7 \times 10^{11}$ krwinek płytkowych). Koncentraty granulocytarne są zanieczyszczono-

ne w znacznym stopniu limfocytami, co stwarza zagrożenie wystąpienia TA-GvHD. Aby zapobiec temu groźnemu powikłaniu, koncentraty granulocytarne przed podaniem rutynowo poddaje się napromieniowaniu dawką 25 Gy [51]. Ze względu na dużą zawartość erytrocytów składnik może być przetaczany wyłącznie po wykonaniu próby zgodności krwinek czerwonych.

Przechowywaniu koncentratów granulocytarnych poświęcono liczne badania, których wyniki wskazywały jednoznacznie na konieczność przetoczenia ich możliwie jak najszybciej po uzyskaniu [64–66]. Obecnie jednak dopuszcza się ich przechowywanie do 24 godzin od chwili zakończenia zabiegu aferezy, ponieważ natychmiastowe przetoczenie często jest niemożliwe [67].

Decyzję o rozpoczęciu leczniczych przetoczeń koncentratu granulocytarnego należy podejmować indywidualnie, przy uwzględnieniu przebiegu zagrażających życiu zakażeń bakteryjnych i grzybiczych u chorych z ciężką neutropenią (poniżej $0,5 \times 10^9/l$) lub z zaburzeniami funkcji granulocytów. Zakażenia reagujące szybko na leczenie samymi antybiotykami, ewentualnie także innymi środkami leczniczymi (dożylnie immunoglobuliny, G-CSF albo inne rekombinowane cytokiny) nie wymagają przetaczania koncentratu granulocytarnego, ponieważ uzyskane w ten sposób korzyści nie przeważałyby potencjalnych zagrożeń. Jeżeli jednak znacząca liczba pacjentów z grup wysokiego ryzyka nie reaguje na standardowo stosowane metody leczenia, należy rozważyć dodatkowo stosowanie granulocytów. W przypadku podjęcia decyzji o leczeniu granulocytami należy zadbać o efektywność przetoczeń. Dawka dobową granulocytów powinna wynosić $2-4 \times 10^{10}$, ale nigdy nie mniej niż 1×10^{10} . Przetoczenia należy kontynuować codziennie, do czasu wznowienia czynności szpiku chorego, zwalczania zakażenia, braku poprawy mimo stosowania odpowiednio dużych dawek koncentratu granulocytarnego albo pojawienia się poważnych powikłań poprzetoczeniowych [53, 68].

Krwiotwórcze komórki macierzyste

Obecnie w leczeniu schorzeń hematologicznych i onkologicznych stosuje się szeroko przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych. Postępowanie takie ma na celu odtworzenie krwiotworzenia oraz funkcji immunologicznych po wcześniejszym zniszczeniu endogenego szpiku kostnego.

Przetaczane komórki macierzyste mogą być komórkami własnymi pacjenta (przeszczepienie autologiczne) lub pochodzić od dawcy (przeszczepienie allogeniczne). Do celów transplantacji pobiera się i przygotowuje komórki uzyskiwane z trzech źródeł: szpiku, krwi

obwodowej i krwi pępowinowej. Obecnie najczęściej stosowaną metodą pozyskiwania komórek krwiotwórczych jest ich izolacja z krwi obwodowej po uprzedniej mobilizacji za pomocą czynników wzrostu i/lub cytostatyków [69].

Obszerniejsze omówienie zagadnień związanych z podstawami teoretycznymi stosowania krwiotwórczych komórek macierzystych, a także z metodami ich pobierania i zastosowaniami klinicznymi wykraczałoby poza ramy niniejszego opracowania. Czytelnicy zainteresowani tą problematyką znajdą dokładniejsze informacje w specjalistycznych publikacjach [70–73].

Przetaczanie składników krwi — zasady ogólne

1. Leczenie krwią może ratować życie chorego, wiąże się jednak z niebezpieczeństwem wystąpienia ostrych i przewlekłych powikłań, powinno więc być stosowane tylko wtedy, gdy korzyści z niego wypływające przewyższają potencjalne szkody.
2. Należy przetaczać jedynie bezpieczne składniki krwi i preparaty krwiopochodne, i to tylko w sytuacji, gdy chorego nie można skutecznie leczyć w żaden inny sposób. Leczenie krwią należy traktować jako część całego systemu leczenia pacjenta.
3. Należy zlecać przetoczenia krwi i jej składników zgodnie z obowiązującymi w kraju przepisami, kierując się przede wszystkim indywidualnymi potrzebami chorego. W miarę możliwości należy przetaczać tylko te składniki krwi, których brak jest przyczyną objawów chorobowych.
4. Podejmując decyzję o przetoczeniu, należy oceniać stan kliniczny chorego, a nie tylko niektóre wskaźniki hematologiczne (np. liczbę krwinek czerwonych czy płytkowych).
5. Sposób i organizację leczenia krwią w zakładach opieki zdrowotnej, w których przebywają pacjenci ze wskazaniami do leczenia krwią i jej składnikami, określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 19 września 2005 roku (Dz.U. 05.191.1607). Dotyczy ono między innymi obowiązków lekarzy i pielęgniarek, organizacji leczenia krwią w oddziałach szpitala i w szpitalnym banku krwi, najczęstszych powikłań poprzetoczeniowych i postępowania w wypadku ich wystąpienia.
6. Szczegółowe informacje na temat produkowanych i stosowanych w Polsce składników krwi zawiera publikacja „Medyczne zasady pobierania krwi, oddzielania jej składników i wydawania, obowiązujące w jednostkach organizacyjnych publicznej służby krwi” (red. M. Łętowska, IHiT 2006).

Piśmiennictwo

- Webb I.J., Anderson K.C. Transfusion support in acute leukemias. *Semin. Oncol.* 1997; 24: 141–146.
- Webb I.J., Anderson K.C. Risks, costs, and alternatives to platelet transfusions. *Leuk. Lymphoma.* 1999; 34: 71–84.
- Pawelski S. Rys historyczny leczenia krwią i jej pochodnymi. W: Rudowski W., Pawelski S. (red.). *Współczesna transfuzjologia*. PZWL, Warszawa 1985; 15–21.
- Hersh E.M., Bodey G.P., Nies B.A., Freireich E.J. Causes of death in acute leukemia. A 10-year study of 414 patients from 1954–1963. *JAMA* 1965; 193: 105–109.
- Abel J., Rowntree L.G., Turner B.B. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1914; 5: 628–641.
- Corbin F., Cullis H.M., Freireich E.J. i wsp. Development of apheresis instrumentation. Cohn centrifuge. W: McLeod B.C. (red.). *Apheresis: principles and practice*. AABB Press, Bethesda 2003; 1–3.
- Freireich E.J. Development of apheresis instrumentation. NCI-IBM blood cell separator. W: McLeod B.C. (red.). *Apheresis: principles and practice*. AABB Press, Bethesda 2003; 5–14.
- Audet A.M., Goodnough L.T. Practice strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 403–406.
- Hebert P.C., Wells G., Blajchman M.A. i wsp. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 409–17.
- Stehling L., Luban N.L., Anderson K.C. i wsp. Guidelines for blood utilization review. *Transfusion* 1994; 34: 438–448.
- Miller C.B., Jones R.J., Plantadosi S., Abeloff M.D., Spivak J.L. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1689–1692.
- Spivak J.L. Recombinant human erythropoietin and the anemia of cancer. *Blood* 1994; 84: 997–1004.
- Ludwig H., Fritz E., Kotzmann H., Hocker P., Gisslinger H., Barnes U. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1693–1699.
- Cascinu S., Fedeli A., Del Ferro E., Luzi Fedeli S., Catalano G. Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin-associated anemia: a randomized, double-blind trial with placebo. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 1058–1062.
- Osterborg A., Boogaerts M.A., Cimino R. i wsp. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma — a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1996; 87: 2675–82.
- Cazzola M., Messinger D., Battistel V. i wsp. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 1995; 86: 4446–4453.
- Demetri G.D., Kris M., Wade J., Degos L., Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *Procrit Study Group. J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3412–3425.
- Schapira L., Antin J.H., Ransil B.J. i wsp. Serum erythropoietin levels in patients receiving intensive chemotherapy and radiotherapy. *Blood* 1990; 76: 2354–2359.
- Beguín Y., Clemons G.K., Oris R., Fillet G. Circulating erythropoietin levels after bone marrow transplantation: inappropriate response to anemia in allogeneic transplants. *Blood* 1991; 77: 868–873.
- Ayash L.J., Elias A., Hunt M. i wsp. Recombinant human erythropoietin for the treatment of the anaemia associated with autologous bone marrow transplantation. *Br. J. Haematol.* 1994; 87: 153–161.
- Link H., Boogaerts M.A., Fauser A.A. i wsp. A controlled trial of recombinant human erythropoietin after bone marrow transplantation. *Blood* 1994; 84: 3327–3335.
- Conley C.L. Blood platelets and platelet transfusions. *Arch. Intern. Med.* 1961; 107: 635–638.
- Duke W.W. The relation of blood platelets to hemorrhagic disease. Description of a method for determining the bleeding time and coagulation time and report of three cases of hemorrhage relieved by transfusion. *JAMA* 1910; 55: 1192.
- Farber S., Klein E. The nature and control of bleeding in acute leukemia and other thrombocytopenic states; a review of a ten year program of research. *Ann. Paediatr. Fenn.* 1957; 3: 348–362.
- Gaydos L.A., Freireich E.J., Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1962; 266: 905–909.
- Murphy S., Litwin S., Herring L.M. i wsp. Indications for platelet transfusion in children with acute leukemia. *Am. J. Hematol.* 1982; 12: 347–356.
- Higby D.J., Cohen E., Holland J.F., Sinks L. The prophylactic treatment of thrombocytopenic leukemic patients with platelets: a double blind study. *Transfusion* 1974; 14: 440–446.
- Zawilska K. Skazy krwotoczne płytkowe. W: Janicki K. (red.). *Hematologia kliniczna*. PZWL, Warszawa 1992; 500–538.
- Schiffer C.A., Anderson K.C., Bennett C.L. i wsp. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1519–1538.
- British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br. J. Haematol.* 2003; 122: 10–23.
- Pisciotta P.T., Benson K., Hume H. i wsp. Prophylactic versus therapeutic platelet transfusion practices in hematology and/or oncology patients. *Transfusion* 1995; 35: 498–502.
- McVay P.A., Toy P.T. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 1991; 31: 164–171.
- McVay P.A., Toy P.T. Lack of increased bleeding after liver biopsy in patients with mild hemostatic abnormalities. *Am. J. Clin. Pathol.* 1990; 94: 747–753.
- Herman J.H., Benson K. Platelet transfusion therapy. W: Mintz P.D. (red.). *Transfusion therapy. Clinical principles and practice*. AABB Press, Bethesda, Maryland 2005; 335–353.
- Rebulla P., Finazzi G., Marangoni F. i wsp. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1870–1875.
- Wandt H., Frank M., Ehninger G. i wsp. Safety and cost effectiveness of a $10 \times 10^9/L$ trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional $20 \times 10^9/L$ trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1998; 91: 3601–3606.
- Norol F., Bierling P., Roudot-Thoraval F. i wsp. Platelet transfusion: a dose-response study. *Blood* 1998; 92: 1448–1453.
- Aderka D., Praff G., Santo M., Weinberger A., Pinkhas J. Bleeding due to thrombocytopenia in acute leukemias and reevaluation of the prophylactic platelet transfusion policy. *Am. J. Med. Sci.* 1986; 291: 147–151.
- Shulman N.R., Watkins S.P. Jr., Itscoitz S.B., Students A.B. Evidence that the spleen retains the youngest and hemostatically most effective platelets. *Trans. Assoc. Am. Physicians.* 1968; 81: 302–313.
- Baer M.R., Bloomfield C.D. Controversies in transfusion medicine. Prophylactic platelet transfusion therapy: pro. *Transfusion* 1992; 32: 377–380.
- Schiffer C.A. Prophylactic platelet transfusion. *Transfusion* 1992; 32: 295–298.
- Beutler E. Platelet transfusions: the 20,000/microL trigger. *Blood* 1993; 81: 1411–1413.
- Patten E. Controversies in transfusion medicine. Prophylactic platelet transfusion revisited after 25 years: con. *Transfusion* 1992; 32: 381–385.
- Strauss R.G. Clinical perspectives of platelet transfusions: defining the optimal dose. *J. Clin. Apher.* 1995; 10: 124–127.
- Chojnowski K. Zastosowanie płytkotwórczych czynników wzrostu w leczeniu małopłytkowości. *Acta Haemat. Pol.* 2004; 35: 51–60.
- Sawicki W. Krew. *Histologia*. PZWL, Warszawa 1993.
- Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S., Freireich E.J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.* 1966; 64: 328–340.
- Dale D.C., Reynolds H.Y., Pennington J.E., Elin R.J., Herzig G.P. Experimental *Pseudomonas pneumonia* in leukopenic dogs: comparison of therapy with antibiotics and granulocyte transfusions. *Blood* 1976; 47: 869–876.
- Freireich E.J., Levin R.H., Whang J., Carbone P.P., Bronson W., Morse E.E. The function and fate of transfused leukocytes from donors with chronic myelocytic leukemia in leukopenic recipients. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1964; 113: 1081–1089.

50. Vamvakas E.C., Pineda A.A. Determinants of the efficacy of prophylactic granulocyte transfusions: a meta-analysis. *J. Clin. Apher.* 1997; 12: 74–81.
51. Adkins D., Spitzer G., Johnston M., Velasquez W., Dunphy F., Petruska P. Transfusions of granulocyte-colony-stimulating factor-mobilized granulocyte components to allogeneic transplant recipients: analysis of kinetics and factors determining post-transfusion neutrophil and platelet counts. *Transfusion* 1997; 37: 737–748.
52. Huestis D.W., Glasser L. The neutrophil in transfusion medicine. *Transfusion* 1994; 34: 630–646.
53. Strauss R.G. Przetaczanie koncentratów granulocytarnych. W: Mintz P.D. (red.). *Leczenie krwią. Zasady postępowania klinicznego*. Sekcja Transfuzjologiczna PTHiT, Warszawa 2001; 91–108.
54. Vamvakas E.C., Pineda A.A. Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of granulocyte transfusions in the treatment of bacterial sepsis. *J. Clin. Apher.* 1996; 11: 1–9.
55. Strauss R.G. Granulocyte (neutrophil) transfusion therapy. W: Mintz P.D. (red.). *Transfusion therapy. Clinical principles and practice*. AABB Press, Bethesda, Maryland 2005; 355–371.
56. Hester J.P., Dignani M.C., Anaissie E.J., Kantarjian H.M., O'Brien S., Freireich E.J. Collection and transfusion of granulocyte concentrates from donors primed with granulocyte stimulating factor and response of myelosuppressed patients with established infection. *J. Clin. Apher.* 1995; 10: 188–193.
57. Grigg A., Vecchi L., Bardy P., Szer J. G-CSF stimulated donor granulocyte collections for prophylaxis and therapy of neutropenic sepsis. *Aust. N. Z. J. Med.* 1996; 26: 813–818.
58. Peters C., Minkov M., Matthes-Martin S. i wsp. Leucocyte transfusions from rhG-CSF or prednisolone stimulated donors for treatment of severe infections in immunocompromised neutropenic patients. *Br. J. Haematol.* 1999; 106: 689–696.
59. Price T.H., Bowden R.A., Boeckh M. i wsp. Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2000; 95: 3302–3309.
60. Hübel K., Carter R.A., Liles W.C. i wsp. Granulocyte transfusion therapy for infections in candidates and recipients of HPC transplantation: a comparative analysis of feasibility and outcome for community donors versus related donors. *Transfusion* 2002; 42: 1414–1421.
61. Lee J.J., Chung I.J., Park M.R. i wsp. Clinical efficacy of granulocyte transfusion therapy in patients with neutropenia-related infections. *Leukemia* 2001; 15: 203–207.
62. Price T.H. Granulocyte transfusion therapy: it's time for an answer. *Transfusion* 2006; 46: 1–5.
63. Baley J.E., Stork E.K., Warkentin P.I., Shurin S.B. Buffy coat transfusions in neutropenic neonates with presumed sepsis: a prospective, randomized trial. *Pediatrics* 1987; 80: 712–720.
64. Glasser L. Functional considerations of granulocyte concentrates used for clinical transfusions. *Transfusion* 1979; 19: 1–6.
65. Glasser L., Lane T.A., McCullough J., Price T.H. Neutrophil concentrates: functional considerations, storage, and quality control. *J. Clin. Apher.* 1983; 1: 179–184.
66. Rosiek A., Konecka G., Daszyński J., Furman J. Badania nad możliwością przechowywania koncentratów leukocytarnych. *Acta Haemat. Pol.* 1989; 20: 42–46.
67. Antoniewicz-Papis J., Dzieciatkowska A. Preparatyka krwi i jej składników. W: Łętowska M. (red.). *Medyczne zasady pobierania krwi, oddzielania jej składników i wydawania, obowiązujące w jednostkach organizacyjnych publicznej służby krwi*. Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa 2006; 5.1–5.101.
68. Klein H.G., Strauss R.G., Schiffer C.A. Granulocyte transfusion therapy. *Semin. Hematol.* 1996; 33: 359–368.
69. Walter Z., Skotnicki A.B. Metody i źródła pozyskiwania komórek krwiotwórczych do transplantacji auto- i allogeniczných. *Acta Haemat. Pol.* 2004; 35 suppl. 1: 79–86.
70. Kessinger A. Clinical features of autologous and allogenic peripheral blood progenitor cell transplantation. W: McLeod B.C., Price T.H., Weinstein R. (red.). *Apheresis: principles and practice*. AABB Press, Bethesda, MD 2003; 493–502.
71. Mechanic S.A., Krause D., Proytcheva M.A., Snyder E.L. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells. W: McLeod B.C., Price T.H., Weinstein R. (red.). *Apheresis: principles and practice*. AABB Press, Bethesda MD 2003; 503–530.
72. Sell S. (red.). *Stem cells handbook*. Totowa, NJ, Humana Press Inc. 2004.
73. Ball E.D. Lister J.W., Law P. (red.). *Hematopoietic stem cell therapy*. Philadelphia, Churchill Livingstone 2000.