

Piotr Radziwon^{1, 2}, Maciej Krzakowski³, Ewa Kalinka⁴, Renata Zaucha⁵, Piotr Wysocki⁶, Dariusz Kowalski⁷, Jerzy Gryglewicz⁸, Marek Z. Wojtukiewicz⁹

¹Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku

²Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

³Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁴Klinika Onkologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

⁵Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁶Klinika i Katedra Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

⁷Oddział Zachowawczy w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁸Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego w Warszawie

⁹Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Niedokrwistość u chorych na nowotwory — zalecenia grupy ekspertów. Aktualizacja na 2020 rok

Anemia in cancer patients — Expert Group recommendations. Revision 2020

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Radziwon P, Krzakowski M, Kalinka E, et al. Anemia in cancer patients — Expert Group recommendations. Revision 2020. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0020.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Radziwon

Klinika Hematologii

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

e-mail: piotr.radziwon@wp.pl

STRESZCZENIE

Niedokrwistość występuje u około 40% chorych w chwili rozpoznania nowotworu i u ponad połowy chorych w trakcie leczenia przeciwnowotworowego. W postępowaniu u chorych na nowotwory z niedokrwistością można stosować substytucję niedoborów, przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych, leki stymulujące erytropoezę (ESA). Zaletę przetaczania koncentratów krwinek czerwonych stanowi to, że szybko podwyższają stężenie hemoglobiny (Hb) i są skuteczne niezależnie od przyczyny niedokrwistości. Po przetoczeniu składników krwi może jednak wystąpić wiele reakcji niepożądanych. Leki stymulujące erytropoezę działają poprzez stymulację receptorów dla erytropoetyny. Stosowanie ESA ogranicza liczbę koniecznych przetoczeń, zmniejsza ryzyko wystąpienia poprzetoczeniowych reakcji niepożądanych oraz poprawia jakość życia chorych z niedokrwistością związaną ze stosowaniem chemioterapii. Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami ESA mogą być stosowane u chorych na nowotwory niemieloidalne z niedokrwistością spowodowaną chemioterapią. Ryzyko związane ze stosowaniem ESA obejmuje występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych i nadciśnienia tętniczego. Gdy ESA są stosowane zgodnie z obecnie zalecanymi wskazaniami i nie są podawane w przypadku stężenia Hb wynoszącego 12 g/dl lub wyższego, nie obserwuje się ich niekorzystnego wpływu na czas przeżycia całkowitego lub ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Bezwzględne przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych jest uzasadnione w przypadku chorych, u których stwierdzono stężenie Hb poniżej 7–8 g/dl i/lub objawy związane z niedokrwistością o ciężkim nasileniu (nawet przy wyższym stężeniu Hb) oraz potrzebę uzyskania natychmiastowej poprawy w zakresie Hb i objawów. Celem podawania ESA jest utrzymanie u chorych na nowotwór z niedokrwistością towarzyszącą stosowanej chemioterapii jak najniższego stężenia Hb, które nie wymaga przetoczenia krwinek czerwonych. Dopuszcza się stosowanie ESA u chorych ze stężeniem Hb wynoszącym 10 g/dl lub niższym w przebiegu objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią. U chorych niepoddawanych chemioterapii lub leczonych radioterapią nie ma wskazań do leczenia ESA.

Słowa kluczowe: niedokrwistość, niedokrwistość indukowana chemioterapią, choroba nowotworowa, przetaczanie krwi, leki stymulujące erytropoezę

ABSTRACT

Anemia is a common feature in about 40% of patients at the moment of cancer diagnosis and in more than half of patients on anticancer therapy. Therapeutic alternatives in cancer patients with anemia include: substitution of lacking agents, red blood cell transfusions, and erythropoiesis stimulating agents (ESAs). The advantages of red

blood cell transfusions are: rapid increase of hemoglobin (Hb) concentration and effectiveness independent of cause of anemia. However, several adverse reactions may occur after blood component transfusion. ESAs act through stimulation of erythropoietin receptors. Use of ESAs reduces the need for red blood cell transfusions, decreases the risk of post-transfusion adverse reactions, and improves quality of life of cancer patients with chemotherapy-induced anemia. In accordance with registered indications, ESA may be administered in non-myeloid cancer patients with chemotherapy-induced anemia. Thromboembolic events and arterial hypertension are known risks of ESA treatment. If ESAs are used in accordance with currently approved indications and are not administered when Hb concentration is 12 g/dL or above, there is no observed unfavorable effect on survival or thromboembolic risk. The administration of RBC transfusions without delay is justified in patients with Hb under 7–8 g/dL and/or severe anemia-related symptoms (even at higher Hb levels) and the need for immediate Hb and symptom improvement. The goal of ESA treatment is maintenance of the lowest hemoglobin concentration needed to avoid red blood cell transfusion. ESAs may be used in patients with symptomatic chemotherapy-induced anemia and Hb concentration at 10 g/dL or below. There is no indication for ESAs in patients who are not receiving chemotherapy or who are receiving radiotherapy.

Key words: anemia, chemotherapy induced anemia, cancer, blood transfusion, erythropoiesis stimulating agents

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6, 5: 353–363

Niedokrwistość — częstość występowania, etiologia, klasyfikacja

Niedokrwistość (łac. *anaemia* — pochodzi od greckiej nazwy *anaimia*, co oznacza brak krwi) polega na obniżeniu zdolności do przenoszenia tlenu przez krew i bardzo często towarzyszy chorobie nowotworowej. Niedokrwistość zaburza przebieg leczenia i wpływa negatywnie na jakość życia chorych.

Niedokrwistość występuje u około 40% chorych w chwili rozpoznania nowotworu i u ponad połowy chorych w trakcie leczenia przeciwnowotworowego. Już od lat 70. XX wieku opisywano wpływ niedokrwistości na męczliwość i jakość życia, dlatego bardzo ważne jest leczenie wszystkich chorych objawowych [1].

W prospektywnym badaniu *European Cancer Anaemia Survey* (ECAS) [2] niedokrwistość rozwinęła się w trakcie leczenia przeciwnowotworowego u ponad połowy spośród 15 367 chorych z 24 krajów Europy. Podobne badanie obserwacyjne POLCAS [3] z udziałem 999 chorych z 13 polskich ośrodków onkologicznych dostarczyło niemal identycznych wyników — niedokrwistość stwierdzono u ponad połowy chorych po zakończeniu leczenia (najczęściej nowotwory żeńskiego układu płciowego, rak płuca i rak jądra). Spadek stężenia hemoglobiny (Hb) korelował z obniżeniem stanu sprawności, ale zaledwie jedna trzecia chorych z niedokrwistością otrzymała leczenie, którym najczęściej było przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych (KKCz).

Wadliwa hematopoeza lub zbyt szybki rozpad czerwonych krwinek oraz ostra lub przewlekła utrata krwi powodują obniżenie stężenia Hb oraz liczby erytrocytów we krwi obwodowej poniżej wartości uznanych za prawidłowe (tab. 1) [4, 5].

W zależności od stężenia Hb wyróżnia się niedokrwistość łagodną (Hb > 10 g/dl, ale poniżej wartości prawidłowej), umiarkowaną (Hb 8–10 g/dl), ciężką (Hb 6,5–7,9 g/dl) i zagrażającą życiu (Hb < 6,5 g/dl).

Najważniejszymi przyczynami niedokrwistości są:

- niedobory:
 - żelaza w następstwie krwawienia z guza i do jego wnętrza lub po zabiegach chirurgicznych,
 - kwasu foliowego wskutek niedożywienia,
 - witaminy B12, związane z zaburzeniami wchłaniania (np. po gastrektomii, w nowotworach przewodu pokarmowego);
- hemoliza immunologiczna (chłoniaki, przewlekła białaczka limfocytowa, raki gruczołowe) i nieimmunologiczna (np. mikroangiopatyca w nowotworach produkujących śluz lub w raku prostaty — zwykle retikulocyty poniżej 2‰);

Tabela 1. Wartości referencyjne układu czerwokrwinkowego

Parametr	Kobiety	Mężczyźni
Stężenie hemoglobiny	12,5–15,5 g/dl	13,5–17,5 g/dl
Liczba erytrocytów	4,2–5,4 T/l	4,6–6,2 T/l
Hematokryt	37–47%	40–54%
MCV	80–94 fl	
MCHC	32–38 g/dl	
MCH	27–32 pg	
Odsetek retikulocytów	5–15‰ (28–100 G/l)	
RDW*	11,5–14,5%	

*Wskaźnik zróżnicowania objętości krwinek czerwonych (anizocytoza); MCH (*mean corpuscular hemoglobin*) — średnia masa hemoglobiny w erytocycie; MCHC (*mean corpuscular hemoglobin concentration*) — średnie stężenie hemoglobiny; MCV (*mean corpuscular volume*) — średnia objętość krwinki czerwonej; RDW (*red cell distribution width*) — rozkład objętości krwinek czerwonych

- supresja szpiku po systemowym stosowaniu leków cytotoksycznych (zwłaszcza nefrotoksycznych) lub po napromienianiu > 20% objętości szpiku;
- zahamowanie erytropoezy spowodowane nowotworowym nacieczeniem szpiku;
- erytrofagocytoza w chłoniakach histiocytarnych;
- zahamowanie erytropoezy wskutek supresji wytwarzania endogennej erytropoetyny (np. przez cytokiny) lub nieprawidłowej utylizacji żelaza [najczęstszą przyczyną, czyli tzw. funkcjonalny niedobór żelaza, który daje obraz niedokrwistości chorób przewlekłych (ACD, *anemia of chronic disease*)].

Zdrowy człowiek posiada zapasy żelaza wystarczające dla maksymalnie 2-krotnego zwiększenia erytropoezy. Utrata krwi lub upośledzone wchłanianie prowadzą do prawdziwego niedoboru żelaza ze stężeniem ferrytyny poniżej 30 ng/ml i saturacją transferyny poniżej 15%. Nieprawidłowe wartości powyższych parametrów są klasycznymi wskazaniami do stosowania preparatów żelaza. Należy pamiętać, że u chorych na nowotwory często obserwuje się funkcjonalny niedobór żelaza (ferrytyna — 800 ng/ml lub mniej, saturacja transferyny — poniżej 20%) [5].

W odniesieniu do oceny średniej objętości krwinki niedokrwistość może być:

- mikrocytarna (MCV < 80 fl) — przy podwyższonym rozkładzie objętości krwinek czerwonych (RDW, *red cell distribution width*), najczęściej z niedoboru żelaza w przewlekłym krwawieniu lub niedokrwistości syderoblastycznej, przy prawidłowym RDW w przebiegu ACD i sferocytozie;
- normocytarna (MCV 80–100 fl) w przebiegu ACD (najczęściej), po chemioterapii lub napromienianiu (jatrogenne), w następstwie nacieczenia szpiku, ostrego krwawienia, w początkowym okresie niedokrwistości z niedoboru żelaza, w mieszanych niedoborach witamin, w chorobach nerek, niedoczynności tarczycy;
- makrocytarna (MCV > 100 fl) w hemolizie (często w chorobach limfoproliferacyjnych — późna autoimmunohemoliza, po fludarabinie, po przetoczeniu niezgodnej grupowo krwi), wskutek niedoboru witaminy B12 i/lub kwasu foliowego, w zespołach mielodysplastycznych, szpiczaku mnogim, chorobach wątroby, niedoczynności tarczycy, niedokrwistości syderoblastycznej i podczas regeneracji układu krwiotwórczego po chemioterapii.

Oprócz niskiej wartości MCV do nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych w przypadku niedoboru żelaza należą:

- RDW — podwyższony;
- liczba hipochromicznych erytrocytów — podwyższona;
- zawartość Hb w retikulocytach — obniżona;

- stężenie żelaza — obniżone;
- stężenie ferrytyny — niskie;
- całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC, *total iron binding capacity*) — podwyższona;
- saturacja transferyny — niska (Fe/TIBC < 20%);
- stężenie rozpuszczalnych receptorów transferyny (sTfR, *soluble transferrin receptor*) — podwyższone.

Następstwa niedokrwistości u chorych na nowotwory

Niedokrwistość u chorych na nowotwory:

- pogarsza jakość życia;
- uniemożliwia utrzymanie reżimu chemioterapii, który bezpośrednio wpływa na skuteczność leczenia;
- zmniejsza promieniowyleczalność;
- ma negatywne znaczenie rokownicze;
- koreluje z wyższą śmiertelnością (w szczególności u chorych na chłoniaki, nowotwory narządów głowy i szyi, raka płuca, raka szyjki macicy, raka gruczołu krokowego).

Diagnostyka

Przed podjęciem decyzji o sposobie leczenia niedokrwistości, o ile pozwala na to stan kliniczny chorego, należy wykonać badania, które pozwolą na ustalenie przyczyny niedokrwistości i umożliwią jej leczenie przyczynowe i/lub obciążone najmniejszym ryzykiem wystąpienia reakcji niepożądanych.

Wskazane jest wykonanie następujących badań:

- morfologia krwi;
 - liczba retikulocytów;
 - stężenie żelaza;
 - zdolność wiązania żelaza;
 - wysycenie transferyny;
 - stężenie ferrytyny;
 - stężenie kwasu foliowego;
 - stężenie witaminy B12;
 - badanie krwi utajonej w kale;
 - parametry oceniające wydolność nerek.
- Dodatkowo, jeżeli uzasadnione, można wykonać:
- oznaczenie stężenia erytropoetyny;
 - oznaczenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*);
 - bezpośredni test antyglobulinowy (przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniaki, choroba autoimmunologiczna w wywiadzie);
 - badanie w kierunku hemoglobinopatii.

Gdy nie udaje się zdiagnozować przyczyny niedokrwistości u chorego na nowotwór, to klasyfikujemy ją jako niedokrwistość indukowaną nowotworem.

Leczenie

W postępowaniu u chorych na nowotwory z niedokrwistością należy w miarę możliwości stosować leczenie przyczynowe i w pierwszej kolejności wyrównać stwierdzone niedobory (żelazo, witamina B₁₂, kwas foliowy). Jeżeli wyrównanie niedoborów nie przynosi oczekiwanych efektów i mimo leczenia przeciwnowotworowego niedokrwistość się nie zmniejsza, to można rozważyć podanie leków stymulujących erytropoezę (ESA, *erythropoiesis stimulating agents*). Przetoczenia KKCz są zarezerwowane dla przypadków, w których wyrównanie niedoborów nie przyniosło oczekiwanego efektu, nie ma wskazań do stosowania ESA, a poziom niedokrwistości nie pozwala na włączenie lub kontynuację leczenia przeciwnowotworowego albo powoduje znaczące objawy.

Suplementacja żelaza

Kryteria rozpoczęcia suplementacji żelaza:

- niedokrwistość ($8 < \text{Hb} < 10 \text{ g/dl}$) lub
- niedobór bezwzględny żelaza (ferrytyna $< 100 \text{ ng/ml}$ lub wysycenie transferyny $< 20\%$);
- niedobór względny (ferrytyna $> 100 \text{ ng/ml}$ i wysycenie transferyny $< 20\%$) — przed rozpoczęciem stosowania ESA należy podać żelazo.

W trakcie stosowania ESA należy monitorować stężenie żelaza i w miarę potrzeb stosować jego suplementację.

Przeciwwskazania do suplementacji żelaza: czynne zakażenie, leczenie lekami mającymi działanie kardiotoksyczne oparte na generowaniu wolnych rodników tlenowych (antracykliny, leki alkilujące i alkaloidy barwinka różyczkowego).

Droga podania

Ze względu na bardzo częste w chorobie nowotworowej znacznie ograniczone wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego należy podawać preparaty żelaza drogą dożylną.

Dawka żelaza

Zalecana dawka to $1000 \mu\text{g}$ jednorazowo lub podzielona, w zależności od rodzaju leku.

Przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych

Preparatami zawierającymi krwinki czerwone są:

- koncentrat krwinek czerwonych (KKCz);
- ubogoleukocytarny KKCz (UKKCz);
- napromieniowany KKCz (NKKCz);
- napromieniowany ubogoleukocytarny KKCz (NUKCz);
- przemywany KKCz.

Zalety przetaczania KKCz są następujące:

- szybko podwyższają stężenie hemoglobiny u chorych z niedokrwistością;

- są skuteczne niezależnie od przyczyny niedokrwistości.

U chorych na nowotwory poddawanych przetoczeniom składników krwi stwierdzono:

- krótszy czas przeżycia całkowitego [6–10];
- wcześniejsze występowanie nawrotów nowotworów [10–12];
- większą śmiertelność z powodu nawrotu choroby nowotworowej [11, 13];
- większą liczbę powikłań pooperacyjnych (w tym infekcji) [14–17];
- wydłużenie czasu hospitalizacji [18];
- większe ryzyko zachorowania na chłoniaki [19];
- większe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Przyczynami negatywnych skutków przetoczeń składników krwi mogą być:

- zmiany zachodzące w trakcie przechowywania erytrocytów;
- immunogenność komórek krwi;
- trombogenność składnika krwi;
- obecność patogenów i/lub leukocytów w składnikach krwi;
- immunomodulacja;
- błąd ludzki;
- stosowanie mniej bezpiecznych składników ze względu na ich niższe koszty.

W związku z coraz powszechniejszym stosowaniem immunoterapii z użyciem inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej u chorych na nowotwory należy mieć na uwadze wpływ przetoczeń składników krwi na układ immunologiczny. Indukowane przetoczeniem składników krwi uwalnianie cytokin (min. interleukin IL-6, IL-8, IL-10) ma udowodnione działanie prozapalne i immunosupresyjne i nie można wykluczyć jego klinicznie istotnej interakcji z mechanizmem działania leków modulujących układ immunologiczny [20].

Nie należy zatem stosować przetoczeń KKCz jako uniwersalnego sposobu leczenia niedokrwistości u chorych na nowotwory, a ograniczać je tylko do sytuacji, w których są one jedynym skutecznym sposobem podniesienia stężenia Hb lub istnieją wskazania do niezwłocznego zniwelowania lub złagodzenia objawów niedokrwistości.

Ponadto, rok 2020 przyniósł dostrzegalny już teraz w wielu krajach świata (w tym w Polsce) dodatkowy problem istotnego zmniejszenia dostępności krwi i jej składników z powodu szerzącej się dynamicznie pandemii SARS-CoV-2 i konieczności racjonalnego ich stosowania.

Ze względu na możliwość wystąpienia licznych poprzetoczeniowych reakcji niepożądanych, w tym śmiertelnych (tab. 2, 3), oraz mając na względzie fakt, że za większość z nich odpowiada obecność leukocytów w składnikach krwi, wskazane jest stosowanie profilaktyki poprzez redukcję leukocytów w składnikach krwi i/lub napromieniowanie promieniami jonizującymi.

Tabela 2. Niepożądane immunizacyjne reakcje poprzetoczeniowe

Niepożądane immunizacyjne reakcje poprzetoczeniowe

Wczesne	Opóźnione
Ostry odczyn hemolityczny	Opóźniony odczyn hemolityczny
Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI)	Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (TA-GvHD)
Niehemolityczny odczyn gorączkowy	Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa
Odczyn anafilaktyczny	Alloimmunizacja do antygenów krwinek
Pokrzywka	Immunosupresja

TA-GvHD (*transfusion-associated graft versus host disease*) — związana z przetoczeniem choroba przeszczep przeciw gospodarzowi; TRALI (*transfusion-related acute lung injury*) — związane z przetoczeniem ostre uszkodzenie płuc

Tabela 3. Niepożądane nieimmunizacyjne reakcje poprzetoczeniowe

Niepożądane nieimmunizacyjne reakcje poprzetoczeniowe

Wczesne	Opóźnione
Hemoliza nieimmunologiczna	Hemosyderoza
Poprzetoczeniowa niewydolność serca (TACO)	Przeniesienie zakażenia wirusowego, bakteryjnego, pierwotniakowego
Posocznica	Przeniesienie prionów
Zator powietrzny	
Zatrucie cytrynianem	

TACO (*transfusion associated circulatory overload*) — poprzetoczeniowa niewydolność serca

Do bezwzględnych wskazań do stosowania UKKCz należą [19]:

- przetoczenia u chorych, u których wystąpiły niehemolityczne reakcje gorączkowe;
- przetoczenia u chorych, u których wystąpiło związane z przetoczeniem ostre uszkodzenie płuc (TRALI, *transfusion-related acute lung injury*);
- przetoczenia u chorych, u których stwierdzono przeciwciała przeciw układowi ludzkich antygenów leukocytarnych (anty-HLA, *human leukocyte antigens*) lub podejrzewa się obecność tych przeciwciał;
- profilaktyka immunizacji antygenami erytrocytów — wielokrotni biorcy (w przebiegu nowotworów układu krwiotwórczego lub przewlekłej niewydolności nerek);
- profilaktyka immunizacji antygenami HLA:
 - niehemolityczne odczyny gorączkowe,
 - oporność na przetaczane płytki krwi;
- profilaktyka infekcji wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*).

Redukcja leukocytów w składnikach krwi nie zapobiega wystąpieniu związanej z przetoczeniem choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (TA-GvHD, *transfusion-associated graft versus host disease*), za którą od-

powiedzialne są limfocyty dawcy. W celu zmniejszenia ryzyka TA-GvHD konieczne jest napromieniowanie koncentratów krwinek czerwonych.

Stosowanie NKKCz jest bezwzględnie wskazane w przypadku [19]:

- pokrewieństwa (I i II stopień) dawcy z biorcą;
- zgodności składników krwi w układzie HLA;
- niewydolności układu immunologicznego (szczególnie z zespołem dużego niedoboru limfocytów T);
- przetaczania koncentratów granulocytów;
- przeszczepu komórek krwiotwórczych — od rozpoczęcia kondycjonującej chemio- i/lub radioterapii do zakończenia profilaktyki GvHD związanej z przeszczepem, zwykle przez około 3 miesiące (przeszczepienie autologiczne) lub 6 miesięcy (przeszczepienie allogeniczne) po przeszczepie lub do uzyskania liczby limfocytów we krwi powyżej $10^9/l$;
- przewlekłej GvHD;
- pobrania autologicznych komórek krwiotwórczych i do 7 dni przed pobraniem;
- leczenia immunosupresyjnego;
- choroby Hodgkina;
- leczenia analogami puryn (np. fludarabina, kladrybina, deoksykoformicyna) lub antagonistami puryn (bendamustyna, klofarabina);
- leczenia alemtuzumabem (anty-CD52).

Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA)

Do leków stymulujących erytropoezę należą:

- epoetyna (alfa, beta, teta);
- darbepoetyna alfa.

Leki z grupy ESA działają poprzez stymulację receptorów dla erytropoetyny.

Cel leczenia ESA

Stosowanie ESA ogranicza liczbę koniecznych przetoczeń, zmniejsza ryzyko wystąpienia poprzetoczeniowych reakcji niepożądanych oraz poprawia jakość życia chorych z niedokrwistością związaną ze stosowaniem chemioterapii.

Docelowe stężenie hemoglobiny, które niweluje potrzebę przetoczenia KKCz, to około 12 g/dl. Stosując ESA, nie powinno się przekraczać stężenia Hb 12 g/dl.

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami ESA mogą być stosowane u chorych na nowotwory niemieloidalne z niedokrwistością spowodowaną chemioterapią. Według zaleceń *European Society for Medical Oncology* (ESMO) ESA mogą być także stosowane u chorych z zespołem mielodysplastycznym [21].

Niewskazane jest stosowanie ESA u chorych z nadwrażliwością na lek oraz niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym.

We wszystkich metaanalizach potwierdzono skuteczność ESA w zakresie zmniejszenia częstości przetoczeń krwi, co jest głównym celem stosowania leków z tej grupy u chorych z niedokrwistością spowodowaną chemioterapią.

Warto zwrócić uwagę, że ESA, w przeciwieństwie do KKCz, wywierają pozytywny wpływ na układ immunologiczny. Między innymi zmniejszają ekspresję genów cytokin prozapalnych [IL-1 β , IL-6, IL-10, czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor* α)], obniżają stężenie IL-1 α i IL-6 oraz powodują spadek liczby komórek o działaniu supresyjnym (CD8+CD152+) [22–25].

Ryzyko związane ze stosowaniem ESA

Stosowanie ESA zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i nadciśnienia tętniczego.

1. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych

Należy zwrócić uwagę, że na wzrost ryzyka zakrzepowo-zatorowego u chorych na nowotwory może się składać wiele czynników. Najistotniejszymi spośród nich są: wysoki hematokryt, zaawansowany wiek chorego, dłuższe unieruchomienie, duże zabiegi operacyjne, mnogie urazy, incydent zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie, przewlekła niewydolność serca oraz sam typ nowotworu [26]. Znacznie wyższe ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych występuje w raku trzustki i raku żołądka oraz w szpiczaku plazmocytomowym w trakcie leczenia lekami immunomodulującymi [27, 28]. Nie ma jednak przekonujących dowodów klinicznych, że stosowanie ESA dodatkowo zwiększa ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych lenalidomidem lub talidomidem [29, 30].

W związku z brakiem prospektywnych badań z randomizacją, w których wykazano by, że leczenie przeciwzakrzepowe zmniejsza ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych u chorych otrzymujących ESA, oraz z wnioskami z metaanaliz wskazującymi na względnie niskie ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych ESA zgodnie z obecnie uznanymi wskazaniami samo leczenie ESA nie jest zaleceniem do stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej [31].

Tabela 4. Model oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych ambulatoryjnie

Czynniki ryzyka	Punkty
Rak żołądka, rak trzustki	2
Rak płuc, pęcherza, jądra, nerki, chłoniak	1
Liczba płytek krwi przed chemioterapią $\geq 350\ 000/\mu\text{l}$	1
Stężenie hemoglobiny $< 10\ \text{g/dl}$ albo stosowanie ESA	1
Liczba leukocytów przed chemioterapią $> 11\ 000/\mu\text{l}$	1
Wskaźnik masy ciała $\geq 35\ \text{kg/m}^2$	1

Wysokie ryzyko — suma punktów ≥ 3
 Pośrednie ryzyko — suma punktów = 1–2
 Niskie ryzyko — suma punktów = 0

Tabela 5. Model oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych stacjonarnie (modyfikacja autorów)

Czynniki ryzyka	Punkty
Aktywny nowotwór złośliwy	3
Zakrzepica w wywiadzie (bez zakrzepicy powierzchniowej)	3
Ograniczenie mobilności	3
Trombofilia	3
Świeży (do miesiąca) uraz lub operacja chirurgiczna	2
Wiek ≥ 70 lat	1
Niewydolność serca i/lub płuc	1
Zawał serca i/lub udar niedokrwieny	1
Ostra infekcja i/lub choroba reumatologiczna	1
Wskaźnik masy ciała $\geq 30\ \text{kg/m}^2$	1
Aktualne leczenie hormonalne	1
Leczenie ESA	1

Wysokie ryzyko — suma punktów ≥ 4

Należy mieć jednak na względzie inne czynniki ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych na nowotwory i uwzględniać podawanie ESA przy szacowaniu tego ryzyka indywidualnie dla każdego chorego. Pomocne mogą być przy tym uznane algorytmy obliczania wskaźnika ryzyka dla chorych leczonych ambulatoryjnie (przykładowy model przedstawiono w tabeli 4) [32] lub hospitalizowanych (przykładowy model przedstawiono w tabeli 5) [33].

2. Ryzyko nadciśnienia tętniczego — szczególnie narażeni są chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek

Gdy ESA są stosowane zgodnie z dokumentacją rejestracyjną i na podstawie rekomendacji w zakresie leczenia niedokrwistości indukowanej chemioterapią i nie są podawane w przypadku, gdy stężenie Hb wynosi 12 g/dl lub więcej, wówczas nie obserwuje się niekorzystnego wpływu na czas przeżycia całkowitego; brak również

dowodów z badań klinicznych (zarówno pojedynczych badań, jak i metaanaliz) wskazujących na stymulujący wpływ ESA na progresję choroby nowotworowej lub jej nawrót [34–53].

Zalecenia

1. Wskazania do rozpoczęcia leczenia niedokrwistości

W większości przypadków niedokrwistości normowolemicznej ze stężeniem Hb powyżej 7 g/dl zapewnione jest prawidłowe utlenowanie tkanek bez konieczności uruchamiania mechanizmów adaptacyjnych, o ile wykonywane są zwykle czynności życiowe niewymagające większego wysiłku fizycznego. Przetaczanie krwinek czerwonych u większości osób ze stężeniem Hb wyższym niż 7 g/dl nie zwiększa ilości tlenu dostarczanego do narządów. U chorych z objawami ciężkiej niedokrwistości (objawy choroby niedokrwiennej serca, tachykardia, duszność, hipotensja ortostatyczna, męczliwość) wskazane jest przetoczenie krwinek czerwonych, gdy stężenie Hb jest niższe niż 8 g/dl. Większość chorych — nawet w stanie ciężkim — dobrze toleruje stężenie Hb w granicach 7–10 g/dl [54]. Nie stwierdza się wyższego wskaźnika śmiertelności w okresie okołoperacyjnym u chorych, u których przed zabiegiem stężenie Hb wynosiło 6–10 g/dl w porównaniu z chorymi ze stężeniem Hb powyżej 10 g/dl. Co więcej, istnieją doniesienia wskazujące, że liberalna strategia przetaczania krwinek czerwonych (stężenie Hb < 10 g/dl) wiąże się z wyższą śmiertelnością w porównaniu ze strategią restrykcyjną, w której stosowanie KKCz zlecane jest dopiero po obniżeniu się stężenia Hb poniżej 7–8 g/dl [55].

Należy podkreślić, że we wczesnych stadiach choroby nowotworowej obserwowano statystycznie istotną dodatnią korelację pomiędzy przetoczeniem KKCz i krótszym czasem przeżycia całkowitego oraz większą śmiertelnością. Zdaniem autorów niniejszych zaleceń istnieje ryzyko związane z leczeniem przetoczeniami KKCz niedokrwistości we wczesnym stadium choroby nowotworowej. Najprawdopodobniej jest to spowodowane immunomodulującym działaniem przetoczonego składnika krwi, które hamuje układ immunologiczny biorcy i osłabia jego funkcję kontrolującą rozwój choroby nowotworowej.

Jeżeli stężenie Hb wynosi powyżej 6 g/dl i u chorego nie występują objawy ciężkiej niedokrwistości wymagające pilnego przetoczenia KKCz, zaleca się diagnostykę przyczyn(y) niedokrwistości i zastosowanie postępowania odpowiedniego do diagnozy (np. wyrównanie niedoboru żelaza, zahamowanie krwawienia, zahamowanie hemolizy). Jeżeli powyższe postępowanie nie przynosi oczekiwanych efektów (wzrostu stężenia Hb powyżej 8 g/dl), można rozważyć zastosowanie ESA (ryc. 1). U chorych otrzymujących chemioterapię lub łącznie chemioterapię i radioterapię ESA powinny zostać włą-

czone przy stężeniu Hb poniżej 10 g/dl, jeśli występują objawy związane z niedokrwistością. Stosowanie ESA można rozważyć u wybranych chorych bez objawów niedokrwistości poddawanych chemioterapii przy stężeniu HB wynoszącym poniżej 8 g/dl.

Nie jest zalecane stosowanie ESA w profilaktyce niedokrwistości u chorych z prawidłowym stężeniem Hb przed chemioterapią.

Brak jednoznacznych dowodów, że przetoczenia UKKCz mają korzystniejszy wpływ na przebieg choroby nowotworowej niż przetoczenia krwinek bez zmniejszonej liczby leukocytów. Ze względu jednak na wyższe ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych związanych z obecnością leukocytów w koncentratkach (niehemolityczny odczyn gorączkowy, TRALI, immunizacja, przeniesienie CMV) wskazane jest stosowanie UKKCz u chorych na nowotwory, u których przewiduje się wielokrotne przetoczenia składników krwi.

2. Cele leczenia niedokrwistości

Leczenie chorych z niedokrwistością prowadzi się w celu:

- zmniejszenia lub zniwelowania objawów niedokrwistości;
- umożliwienia leczenia przeciwnowotworowego;
- uzyskania lepszej jakości życia z uwzględnieniem oczekiwanego czasu życia chorego.

Cele te powinny zostać osiągnięte przy użyciu najmniej inwazyjnych i najbezpieczniejszych metod leczenia. Porównanie korzyści i ryzyk związanych ze sposobem leczenia przedstawia tabela 6.

3. Dawkowanie leków

Dawkowanie żelaza

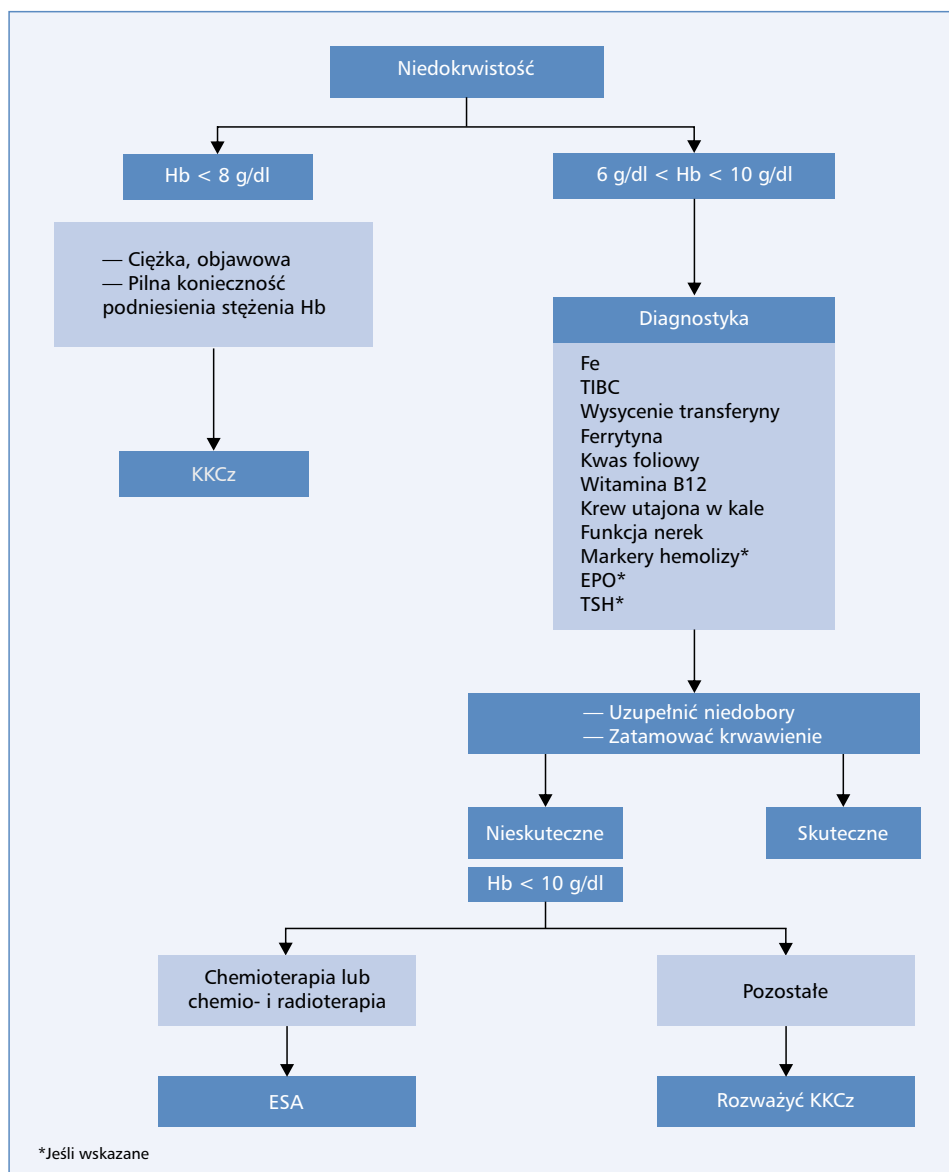
Ze względu na bardzo częste u chorych na nowotwory podwyższone stężenie hepcydyny, blokującej ferroportynę odpowiedzialną za transport żelaza z enterocytów do krwi, żelazo podawane doustnie nie będzie skuteczne. U tych chorych żelazo powinno być podawane tylko dożylnie. Obecnie stosowane preparaty żelaza są bezpieczne i zgodnie z zaleceniami Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medical Agency*) nie wymagają podania próbnej dawki [56]. Przy wyborze preparatu żelaza należy się kierować stopniem niedoboru i czasem suplementacji (tab. 7). Zalecana jest dawka 1000 mg jednorazowo lub w dawce podzielonej.

Dawkowanie ESA

Dawka początkowa ESA wynosi:

- epoetyna — 150 j./kg 3 ×/tydz. lub 30 000 j./tydz.;
- darbepoetyna — 2,25 μg/kg/tydz. lub 500 μg/3 tyg.

Konieczna jest wstępna ocena gospodarki żelazem i rozpoczęcie stosowania ESA dopiero po wyrównaniu



Rycina 1. Algorytm postępowania w niedokrwistości u chorych na nowotwory. Hb — hemoglobina; KKCz — koncentrat krwinek czerwonych; EPO; ESA (erythropoiesis stimulating agents) — czynniki stymulujące erytropoezę; TIBC (total iron binding capacity) — całkowita zdolność wiązania żelaza; TSH (thyroid-stimulating hormone) — hormon tyreotropowy

ewentualnych niedoborów. W trakcie leczenia wskazane jest monitorowanie u chorego stężenia Hb i zasobów żelaza [57]. W przypadku niedoboru żelaza konieczna jest jego suplementacja, ale tylko drogą dożylną.

Dawki ESA należy zmniejszyć o około 25–50%, jeżeli stężenie Hb wzrośnie do poziomu pozwalającego uniknąć przetoczenia krwinek czerwonych lub wzrośnie o więcej niż 2 g/dl w ciągu 4 tygodni.

Zaleca się szczególnie informowanie chorych o planowanym stosowaniu ESA wraz z udzieleniem wyczerpującej informacji dotyczącej celu leczenia i związanych z nim potencjalnych reakcji niepożądanych (zwłaszcza powikłań zakrzepowo-zatorowych). Zaleca się także

poinformowanie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej o stosowaniu ESA.

Z wyjątkiem chorych otrzymujących epoetynę teta (podawaną celowo w niskiej początkowej dawce) zwiększenie dawek ESA i zmiana leków z grupy ESA u pacjentów bez odpowiedzi w ciągu 4–8 tygodni nie są zalecane. U chorych, u których nie stwierdzono przynajmniej początkowej odpowiedzi w zakresie Hb po upływie tego okresu, należy odstawić leki z grupy ESA.

Zaprzestanie stosowania ESA zalecane jest też po maksymalnie 4 tygodniach od zakończenia chemioterapii oraz w przypadku pojawienia się przeciwciał neutralizujących ESA.

Tabela 6. Korzyści i ryzyka związane ze sposobem leczenia niedokrwistości

Sposób leczenia niedokrwistości	Korzyści	Ryzyka i ograniczenia
Przetoczenia KKCz	Szybko niwelują objawy niedokrwistości, niezależnie od jej przyczyny i podwyższa stężenie Hb	Mogą być przyczyną wielu reakcji niepożądanych, w tym śmiertelnych Wymagają badań przedtransfuzyjnych Konieczność hospitalizacji Brak możliwości utrzymania stałego stężenia Hb Niekorzystny wpływ na układ immunologiczny (immunosupresja, możliwa interakcja z immunoterapią)
ESA	Możliwość leczenia ambulatoryjnego Stabilne stężenie Hb podczas leczenia Korzystny wpływ na układ immunologiczny Poprawa jakości życia chorych	Wzrost ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych Czas wymagany na uzyskanie efektu leczenia Wskazania ograniczone do grupy chorych otrzymujących chemioterapię lub chemo- i radioterapię Mogą być nieskuteczne u części chorych

Tabela 7. Dawki i minimalny czas infuzji preparatów żelaza

Preparat żelaza	Dawka maksymalna	Min. czas infuzji
Glukonian	125 mg	60 min
Sacharynian	200–500 mg	30–210 min
Dekstran	Różne	240–360 min
Derizomaltozyd	20 mg/kg	15 min (dla dawki ≤ 1000 mg)
Karboksymaltozyd	Od 20 mg/kg do 1000 mg	15 min

Piśmiennictwo

- Curt GA, Breitbart W, Cella D, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist*. 2000; 5(5): 353–360, doi: [10.1634/theoncologist.5-5-353](https://doi.org/10.1634/theoncologist.5-5-353), indexed in Pubmed: [11040270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11040270/).
- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004; 40(15): 2293–2306, doi: [10.1016/j.ejca.2004.06.019](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.06.019), indexed in Pubmed: [15454256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15454256/).
- Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Rybaltowski M, et al. The Polish Cancer Anemia Survey (POLCAS): a retrospective multicenter study of 999 cases. *Int J Hematol*. 2009; 89(3): 276–284, doi: [10.1007/s12185-009-0273-x](https://doi.org/10.1007/s12185-009-0273-x), indexed in Pubmed: [19343481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19343481/).
- Podolak-Dawidziak M, Szczeklik A. *Choroby Wewnętrzne*. Kraków 2006: 1441–1464.
- Auerbach M, Henry DH. Increased importance of intravenous iron in chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 2007; 25(15): 2145–2146, doi: [10.1200/JCO.2007.11.8364](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.8364), indexed in Pubmed: [17513828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17513828/).
- Bhude SA, Ahmed M, Rengarajan V, et al. Anemia during sequential induction chemotherapy and chemoradiation for head and neck cancer: the impact of blood transfusion on treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 73(2): 391–398, doi: [10.1016/j.ijrobp.2008.04.052](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.04.052), indexed in Pubmed: [18692326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18692326/).
- Chau JKM, Harris JR, Seikaly HR. Transfusion as a predictor of recurrence and survival in head and neck cancer surgery patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 39(5): 516–522, indexed in Pubmed: [20828514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20828514/).
- Panagopoulos ND, Karakantza M, Koletsis E, et al. Influence of blood transfusions and preoperative anemia on long-term survival in patients operated for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008; 62(2): 273–280, doi: [10.1016/j.lungcan.2008.02.025](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.02.025), indexed in Pubmed: [18430486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18430486/).
- Ling FC, Hoelscher AH, Vallböhmer D, et al. Leukocyte depletion in allogeneic blood transfusion does not change the negative influence on survival following transthoracic resection for esophageal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13(4): 581–586, doi: [10.1007/s11605-008-0787-1](https://doi.org/10.1007/s11605-008-0787-1), indexed in Pubmed: [19152023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152023/).
- Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, et al. Perioperative blood transfusion promotes recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Surgery*. 1994; 115(3): 303–309, indexed in Pubmed: [8128355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8128355/).
- Schiergens TS, Rentsch M, Kasperek MS, et al. Impact of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on recurrence and overall survival after resection of colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum*. 2015; 58: 74–82.
- Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1): CD005033, doi: [10.1002/14651858.CD005033.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005033.pub2), indexed in Pubmed: [16437512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437512/).
- Vamvakas EC. Perioperative blood transfusion and cancer recurrence: meta-analysis for explanation. *Transfusion*. 1995; 35(9): 760–768, doi: [10.1046/j.1537-2995.1995.35996029162.x](https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1995.35996029162.x), indexed in Pubmed: [7570938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7570938/).
- Thomas P, Michelet P, Barlesi F, et al. Impact of blood transfusions on outcome after pneumonectomy for thoracic malignancies. *Eur Respir J*. 2007; 29(3): 565–570, doi: [10.1183/09031936.00059506](https://doi.org/10.1183/09031936.00059506), indexed in Pubmed: [17079259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17079259/).
- Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. 2003; 237(6): 860–869, doi: [10.1097/01.SLA.0000072371.95588.DA](https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000072371.95588.DA), indexed in Pubmed: [12796583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796583/).
- Cescon M, Vetrone G, Grazi GL, et al. Trends in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1500 consecutive unselected cases over 20 years. *Ann Surg*. 2009; 249(6): 995–1002, doi: [10.1097/SLA.0b013e3181a63c74](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181a63c74), indexed in Pubmed: [19474679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19474679/).
- Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, et al. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med*. 2008; 36(4): 1114–1118, doi: [10.1097/CCM.0b013e318168f89d](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318168f89d), indexed in Pubmed: [18379235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18379235/).

18. Castillo JJ, Dalia S, Pascual SK. Association between red blood cell transfusions and development of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Blood*. 2010; 116: 2897–2907.
19. Radziwon P, Wojtukiewicz MZ. Bezpieczne i skuteczne stosowanie składników krwi w onkologii. W: Wojtukiewicz MZ, Deptala A (red.). *Problemy hematologiczne u chorych na nowotwory*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2014: 449–475.
20. Ydy LR, Shlessarenko N, de Aguiar-Nascimento JE. Effect of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on the immune-inflammatory response after colorectal cancer resection. *World J Surg*. 2007; 31(10): 2044–2051, doi: [10.1007/s00268-007-9159-3](https://doi.org/10.1007/s00268-007-9159-3), indexed in Pubmed: [17671807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17671807/).
21. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. ESMO Guidelines Committee, ESMO Guidelines Committee. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 4): iv96–iv9iv110, doi: [10.1093/annonc/mdx758](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx758), indexed in Pubmed: [29471514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29471514/).
22. Zhang J, Zou YR, Zhong X, et al. Erythropoietin pretreatment ameliorates renal ischaemia-reperfusion injury by activating PI3K/Akt signalling. *Nephrology (Carlton)*. 2015; 20(4): 266–272, doi: [10.1111/nep.12384](https://doi.org/10.1111/nep.12384), indexed in Pubmed: [25581532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25581532/).
23. Rong R, Xijun X. Erythropoietin pretreatment suppresses inflammation by activating the PI3K/Akt signaling pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Exp Ther Med*. 2015; 10(2): 413–418, doi: [10.3892/etm.2015.2534](https://doi.org/10.3892/etm.2015.2534), indexed in Pubmed: [26622330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26622330/).
24. Lisowska M, Bryl E, Witkowski JM. Wpływ rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny na układ odpornościowy. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2009; 3: 359–366.
25. Li J, Xu J, Yan X, et al. Targeting Interleukin-6 (IL-6) Sensitizes Anti-PD-L1 Treatment in a Colorectal Cancer Preclinical Model. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 5501–5508, doi: [10.12659/MSM.907439](https://doi.org/10.12659/MSM.907439), indexed in Pubmed: [30087314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30087314/).
26. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer*. 2007; 43(2): 258–270, doi: [10.1016/j.ejca.2006.10.014](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.10.014), indexed in Pubmed: [17182241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17182241/).
27. Musallam KM, Dahdaleh FS, Shamseddine AI, et al. Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory therapy. *Thromb Res*. 2009; 123(5): 679–686, doi: [10.1016/j.thromres.2008.09.008](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.09.008), indexed in Pubmed: [18992924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18992924/).
28. Zonder JA. Thrombotic complications of myeloma therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006: 348–355, doi: [10.1182/asheducation-2006.1.348](https://doi.org/10.1182/asheducation-2006.1.348), indexed in Pubmed: [17124082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17124082/).
29. Galli M, Elice F, Crippa C, et al. Recombinant human erythropoietin and the risk of thrombosis in patients receiving thalidomide for multiple myeloma. *Haematologica*. 2004; 89(9): 1141–1142, indexed in Pubmed: [15377478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15377478/).
30. Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006; 354(19): 2079–2080, doi: [10.1056/NEJMc053530](https://doi.org/10.1056/NEJMc053530), indexed in Pubmed: [16687729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16687729/).
31. Mulder FJ, Chandloro M, Kamphuisen PW, et al. CAT-prediction collaborators. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019; 104(6): 1277–1287, doi: [10.3324/haematol.2018.209114](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209114), indexed in Pubmed: [30606788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30606788/).
32. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2020; 38(5): 496–520, doi: [10.1200/JCO.19.01461](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461), indexed in Pubmed: [31381464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381464/).
33. Germini F, Agnelli G, Fedele M, et al. Padua prediction score or clinical judgment for decision making on antithrombotic prophylaxis: a quasi-randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 42(3): 336–339, doi: [10.1007/s11239-016-1358-z](https://doi.org/10.1007/s11239-016-1358-z), indexed in Pubmed: [27052516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052516/).
34. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 2009; 27(17): 2838–2847, doi: [10.1200/JCO.2008.19.1130](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.1130), indexed in Pubmed: [19380447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19380447/).
35. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009; 180(11): E62–E71, doi: [10.1503/cmaj.090470](https://doi.org/10.1503/cmaj.090470), indexed in Pubmed: [19407261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19407261/).
36. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer — meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3): CD007303, doi: [10.1002/14651858.CD007303.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007303.pub2), indexed in Pubmed: [19588423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19588423/).
37. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer*. 2010; 102(2): 301–315, doi: [10.1038/sj.bjc.6605498](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605498), indexed in Pubmed: [20051958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20051958/).
38. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12: CD003407, doi: [10.1002/14651858.CD003407.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003407.pub5), indexed in Pubmed: [23235597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235597/).
39. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008; 299(8): 914–924, doi: [10.1001/jama.299.8.914](https://doi.org/10.1001/jama.299.8.914), indexed in Pubmed: [18314434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18314434/).
40. Vansteenkiste J, Glaspy J, Henry D, et al. Benefits and risks of using erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in lung cancer patients: study-level and patient-level meta-analyses. *Lung Cancer*. 2012; 76(3): 478–485, doi: [10.1016/j.lungcan.2011.12.015](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.12.015), indexed in Pubmed: [22277104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22277104/).
41. Hedenus M, Osterborg A, Tomita D, et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on survival and other outcomes in patients with lymphoproliferative malignancies: a study-level meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2012; 53(11): 2151–2158, doi: [10.3109/10428194.2012.684347](https://doi.org/10.3109/10428194.2012.684347), indexed in Pubmed: [22497574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22497574/).
42. Moebus V, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. AGO Breast Study Group. Adding epoetin alfa to intense dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105(14): 1018–1026, doi: [10.1093/jnci/djt145](https://doi.org/10.1093/jnci/djt145), indexed in Pubmed: [23860204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23860204/).
43. Nitz U, Oberhoff C, Reimer T, et al. Adjuvant chemotherapy with or without darbepoetin in node-positive breast cancer: a safety analysis from the phase III ARA plus trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, San Antonio, Texas 2011.
44. Pirker R, Ramlau RA, Schuette W, et al. Safety and efficacy of darbepoetin alfa in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. *J Clin Oncol*. 2008; 26(14): 2342–2349, doi: [10.1200/JCO.2007.15.0748](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0748), indexed in Pubmed: [18467726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467726/).
45. Delarue R, Haioun C, Coiffier B, et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNH03-6B study. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 29(15_suppl): 9048, doi: [10.1200/jco.2011.29.15_suppl.9048](https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.9048).
46. Engert A, Josting A, Haverkamp H, et al. Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(13): 2239–2245, doi: [10.1200/JCO.2009.25.1835](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.1835), indexed in Pubmed: [20368566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368566/).
47. Aapro M, Jelkmann W, Constantinescu SN, et al. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Br J Cancer*. 2012; 106(7): 1249–1258, doi: [10.1038/bjc.2012.42](https://doi.org/10.1038/bjc.2012.42), indexed in Pubmed: [22395661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22395661/).
48. Hedenus M, Vansteenkiste J, Kotasek D, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: disease progression and survival analysis from four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Oncol*. 2005; 23(28): 6941–6948, doi: [10.1200/JCO.2005.03.434](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.434), indexed in Pubmed: [16192582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16192582/).
49. Boogaerts M, Oberhoff C, Ten Bokkel Huinink W, et al. Epoetin beta (NeoRecormon) therapy in patients with solid tumours receiving platinum and non-platinum chemotherapy: a meta-analysis. *Anticancer Res*. 2006; 26(1B): 479–484, indexed in Pubmed: [16739308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16739308/).
50. Seidenfeld J, Piper M, Bohlius J, et al. Comparative effectiveness of epoetin and darbepoetin for managing anemia in patients undergoing cancer treatment: comparative effectiveness review. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK42982> (2006).
51. Aapro M, Osterwalder B, Scherhag A, et al. Epoetin-beta treatment in patients with cancer chemotherapy-induced anaemia: the impact of initial haemoglobin and target haemoglobin levels on survival, tumour progression and thromboembolic events. *Br J Cancer*. 2009; 101(12): 1961–1971, doi: [10.1038/sj.bjc.6605255](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605255), indexed in Pubmed: [19997109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19997109/).
52. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(10): 708–714, doi: [10.1093/jnci/djj189](https://doi.org/10.1093/jnci/djj189), indexed in Pubmed: [16705125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16705125/).
53. Gascón P, Nagarkar R, Šmakal M, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Noninferiority Study of the Long-Term Safety and Efficacy of Darbepoetin Alfa for Chemotherapy-Induced Anemia in Patients With Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2020;

- 15(2): 190–202, doi: [10.1016/j.jtho.2019.10.005](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.005), indexed in Pubmed: [31629060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629060/).
54. Hebert PC, McDonald BJ, Tinmouth A. Clinical consequences of anemia and red cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin.* 2004; 20: 225–235.
55. McIntyre LA, Fergusson DA, Hutchison JS, et al. Effect of a liberal versus restrictive transfusion strategy on mortality in patients with moderate to severe head injury. *Neurocrit Care.* 2006; 5(1): 4–9, doi: [10.1385/ncc.5:1:4](https://doi.org/10.1385/ncc.5:1:4), indexed in Pubmed: [16960287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16960287/).
56. European Medicines Agency: Assessment report for: Iron containing intravenous (IV) medicinal products. EMEA/H/A-31/1322. European Medicines Agency, 2013 [Last accessed: July 15, 2018] Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/IV_iron_31/WC500150771.pdf.
57. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Advances.* 2019; 3(8): 1197–1210, doi: [10.1182/bloodadvances.2018030387](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018030387).