

# Niedokrwistość u chorych na nowotwory – zalecenia grupy ekspertów

## Anemia in cancer patients – Expert Group recommendations

Piotr Radziwon<sup>1,2</sup>, Maciej Krzakowski<sup>3</sup>, Ewa Kalinka-Warzocho<sup>4</sup>, Renata Zaucha<sup>5</sup>,  
Piotr Wysocki<sup>6</sup>, Dariusz Kowalski<sup>7</sup>, Jerzy Gryglewicz<sup>8</sup>, Marek Z. Wojtukiewicz<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku

<sup>2</sup>Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>3</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>4</sup>Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>6</sup>Klinika i Katedra Onkologii, Uniwersytet Jagielloński – *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>7</sup>Oddział Zachowawczy w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>8</sup>Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego w Warszawie

<sup>9</sup>Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

### 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). Zaletami przetaczania koncentratów krwinek czerwonych jest to, że szybko podwyższają stężenie hemoglobiny 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 stosowane są zgodnie z obecnie zalecanymi wskazaniami i nie są podawane w przypadku stężenia Hb wynoszącego 12 g/dl lub wyższego, wówczas nie obserwuje się niekorzystnego wpływu na czas przeżycia całkowitego lub ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Celem przetoczeń krwinek czerwonych w bezobjawowej niedokrwistości jest utrzymanie stężenia Hb 7–9 g/dl. Celem przetoczeń krwinek czerwonych w objawowej niedokrwistości jest podwyższenie stężenia Hb do poziomu koniecznego do ustania objawów, nie wyższego jednak niż 8–10 g/dl. Celem podawania ESA jest utrzymanie u chorych na nowotwór z niedokrwistością towarzyszącą stosowanej chemioterapii jak najniższego stężenia hemoglobiny, 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

Przedrukowano za zgodą z: *Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja* 2017; 3 (5): 226–235

(Artykuł jest tłumaczeniem pracy z: *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 202–210; DOI: 10.5603/OCP.2017.0023)

## 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 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] u ponad połowy spośród 15 367 chorych z 24 krajów Europy w trakcie leczenia przeciwnowotworowego rozwinęła się niedokrwistość. 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 B<sub>12</sub> związane z zaburzeniami wchłaniania (np. po gastrektomii, w nowotworach przewodu pokarmowego);
- hemoliza immunologiczna (chłoniaki, przewlekła białaczka limfatyczna, raki gruczołowe) i nieimmunologiczna (np. mikroangiopatyca w nowotworach produkujących śluz lub raku prostaty – zwykle retykulocyty poniżej 2‰);
- 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 [najczęstsza przyczyna, 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].

Na podstawie 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 anemii syderoblastycznej, przy prawidłowym RDW w przebiegu ACD i sferocytozie;
- normocytarna (MCV 80–100 fl) w przebiegu ACD (najczęściej), po chemioterapii lub napromienianiu (jatrogenna), 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

**Tabela 1.** Wartości referencyjne układu czerwonekrwinkowego

	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 retykulocytów	5–15‰ (28–100 G/l)	
RDW*	11,5–14,5%	

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

grupowo krwi), wskutek niedoboru witaminy B<sub>12</sub> i/lub kwasu foliowego, w zespołach mielodysplastycznych, szpiczaku mnogim, chorobach wątroby, niedoczynności tarczycy, anemii syderoblastycznej i podczas regeneracji układu krwiotwórczego po chemioterapii.

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

- RDW – podwyższone;
- liczba hipochromicznych erytrocytów – podwyższona;
- zawartość Hb w retikulocytach – obniżona;
- stężenie żelaza – obniżone;
- stężenie ferrytyny – niskie;
- saturacja transferyny – niska (Fe/TIBC < 20%);
- stężenie rozpuszczalnych receptorów transferyny (sTfR) – podwyższone;
- całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC) – podwyższona.

### Następstwa niedokrwistości u chorych na nowotwory

Niedokrwistość u chorych na nowotwory:

- pogarsza jakość życia;
- utrudnia i/lub opóźnia rozpoczęcie chemio- lub radioterapii;
- 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).

### Leczenie

W postępowaniu u chorych na nowotwory z niedokrwistością można stosować:

- substytucję niedoborów (żelazo, witamina B<sub>12</sub>, kwas foliowy), co nie jest przedmiotem niniejszych zaleceń;
- przetoczenia KKCz;
- leki stymulujące erytropoezę.

### Przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych

Preparatami zawierającymi krwinki czerwone są:

- koncentrat krwinek czerwonych (KKCz);
- ubogoleukocytarny KKCz (UKKCz);
- napromieniowany KKCz (NKKCz);
- napromieniowany ubogoleukocytarny KKCz (NUKKCz);
- płukany KKCz.

Zaletami przetaczania KKCz jest to, że:

- 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 śmiertelnością 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;
- błąd ludzki;
- stosowanie mniej bezpiecznych składników ze względu na ich niższe koszty.

Po przetoczeniu składników krwi może wystąpić szereg reakcji niepożądanych (tab. 2 i 3).

W związku ze znaczącą liczbą reakcji niepożądanych związanych z obecnością leukocytów w składnikach krwi oraz możliwymi ich następstwami (w tym powikłania śmiertelne) wskazane jest stosowanie profilaktyki poprzez redukcję leukocytów w składnikach krwi i/lub napromieniowanie promieniami jonizującymi.

Do bezwzględnych wskazań do stosowania UKKCz należą [19]:

- przetoczenia u chorych, u których wystąpiły niehemolityczne reakcje gorączkowe;
- przetoczenia u chorych, u których wystąpiło TRALI;

**Tabela 2.** Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe immunizacyjne

Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe immunizacyjne	
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	Immunomodulacja

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

**Tabela 3.** Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe nieimmunizacyjne

Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe nieimmunizacyjne	
Wczesne	Opóźnione
Hemoliza nieimmunologiczna	Hemosyderoza
Poprzetoczeniowa niewydolność krążenia (TACO)	Przeniesienie zakażenia wirusowego, bakteryjnego, pierwotniakowego
Posocznica	Przeniesienie prionów
Zator powietrzny	
Zatrucie cytrynianem	

TACO (*transfusion associated circulatory overload*) – poprzetoczeniowa niewydolność krążenia

- przetoczenia u chorych, u których stwierdzono przeciwciała anti-HLA 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 odpowiedzialne 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);
- przetoczenia koncentratów granulocytów;
- biorcy 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, kładrybina, deoxycyformicyna) lub antagonistami puryn (bendamustyna, kłofarabina);
- leczenia alemtuzumabem (anty-CD52).

## Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA)

Do leków stymulujących erytropoezę (ESA, *erythropoiesis stimulating agents*) należą:

- epoetyna (alfa, beta, theta);
- 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. 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 (CIA, *chemotherapy-induced anemia*). 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 ESA u chorych z CIA.

Ryzyko związane ze stosowaniem ESA obejmuje występowanie:

- powikłań zakrzepowo-zatorowych – ESA zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych niezależnie od stężenia Hb – szczególnie narażeni są chorzy ze współistniejącymi czynnikami ryzyka zakrzepicy (w tym trombofilia, podwyższona liczba płytek krwi, nadciśnienie tętnicze, przyjmowanie steroidów, dłuższe unieruchomienie, stan po niedawno przebyłym zabiegu operacyjnym, niektóre rodzaje hormonoterapii) [7, 8, 10, 13, 14];
  - nadciśnienia tętniczego – szczególnie narażeni są chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek;
  - progresji choroby nowotworowej oraz skrócenia czasu przeżycia całkowitego. Progresję choroby nowotworowej i krótszy czas przeżycia całkowitego obserwowano w metaanalizach uwzględniających próby kliniczne, w których stosowano ESA u chorych na nowotwory ze stężeniem Hb powyżej 12 g/dl lub poddawanych radioterapii, oraz u chorych z czynną chorobą nowotworową nieotrzymujących radioterapii ani chemioterapii (tab. 4).
- Gdy ESA stosowane są zgodnie z obecnie zalecanymi wskazaniami i nie są wykorzystywane w przypadku stężenia Hb wynoszącego 12 g/dl lub wyższego, wówczas nie obserwuje się niekorzystnego wpływu na czas przeżycia całkowitego i/lub progresję choroby nowotworowej [20, 23, 26, 27, 32, 33].

U chorych na nowotwory przeprowadzono ponad 90 badań poświęconych ocenie wartości ESA, ale w większości

**Tabela 4.** Wpływ czynników stymulujących erytropoezę (ESA) na czas do progresji choroby (na podstawie [34])

Metaanaliza	Liczba badań (liczba chorych)	Rodzaj leczenia	Wpływ na progresję choroby
Hedenus i wsp. 2005 [35]	4 (1129)	4 chemioterapia	HR dla PFS = 0,92 (95% CI: 0,78–1,07)
Boogaerts i wsp. 2006 [36]	3 (454)	3 chemioterapia	Nie zidentyfikowano ryzyka progresji guza w odniesieniu do stosowania ESA
Seidenfeld i wsp. 2006 [37]	5 (688)	3 chemioterapia 2 tylko radioterapia	Ryzyko względne dla całkowitej odpowiedzi = 1,00 (95% CI: 0,92–1,10)
Ludwig i wsp. 2009 [20]	6 (2122)	6 chemioterapia	HR dla progresji choroby = 0,92 (95% CI: 0,82–1,03) HR dla PFS = 0,93 (95% CI: 0,84–1,04)
Aapro i wsp. 2009 [38]	12 (2297)	9 chemioterapia 2 chirurgia 1 tylko radioterapia	HR dla progresji choroby = 0,85 (95% CI: 0,72–1,01)
Glaspy i wsp. 2010 [23]	26 (9646)	21 chemioterapia 1 radioterapia 4 tylko radioterapia	OR dla progresji choroby = 1,01 (95% CI: 0,90–1,14)

CI (confidence interval) – przedział ufności; OR (odds ratio) – iloraz szans; HR (hazard ratio) – współczynnik ryzyka; PFS (progression free survival) – czas wolny od progresji choroby

doświadczeń nie planowano przeprowadzenia analizy czasu przeżycia całkowitego. Ponadto w wielu badaniach oceniano ESA poza zarejestrowanymi wskazaniami (np. wyższe niż zalecane początkowe i/lub docelowe stężenie Hb, stosowanie w trakcie radioterapii oraz leczenie niedokrwistości u chorych na nowotwory, którzy nie otrzymywali chemioterapii). Ze względu na duże zróżnicowanie dostępnych wyników badań dotyczących ESA ocena stosunku korzyści do ryzyka była utrudniona, co uzasadniało przeprowadzenie kilku metaanalizy. Metaanalizy podsumowują dane pochodzące z wielu badań klinicznych i obejmują duże grupy chorych. Zestawienie wyników najważniejszych metaanaliz przedstawiono w tabelach 4 i 5.

## 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 większości osób z wyższym niż 7 g/dl stężeniem Hb nie zwiększa ilości tlenu dostarczanego do narządów. U chorych z objawami 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 [41]. Nie stwierdza się wyższego wskaźnika śmiertelności w okresie okołoperacyjnym chorych, u których przed zabiegiem stężenie Hb wynosiło

między 6 i 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 [42].

Zalecany algorytm postępowania w niedokrwistości u chorych na nowotwory przedstawiono na rycinie 1 [43].

Przed rozpoczęciem leczenia ESA należy przeanalizować i usunąć inne potencjalne przyczyny niedokrwistości (np. niedobór żelaza, krwawienie, niedobory żywieniowe lub hemolizę).

U chorych ze stężeniem hemoglobiny poniżej 9 g/dl należy rozważyć przetoczenie KKCz celem szybkiego złagodzenia objawów niedokrwistości, natomiast w ramach dalszego postępowania można rozważyć zastosowanie ESA.

U chorych otrzymujących chemioterapię ESA powinny zostać włączone przy stężeniu Hb w granicach 9–11 g/dl, jeśli występują objawy związane z niedokrwistością.

Stosowanie ESA można rozważyć u wybranych chorych bez objawów niedokrwistości poddawanych chemioterapii przy stężeniu HB wynoszącym 11–11,9 g/dl, jeżeli spodziewamy się dalszego jej spadku.

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 krwinki 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

Tabela 5. Wpływ czynników stymulujących erytropoezę (ESA) na czas przeżycia całkowitego u chorych na nowotwory (na podstawie [23])

Metaanaliza	Liczba badań	Liczba chorych	Statystyka	95% CI
<b>Glaspy i wsp. 2010 [23]</b>	<b>60</b>	<b>15 323</b>	<b>1,06 OR</b>	<b>0,97–1,15</b>
Badania z chemioterapią	47	12 108	1,03 OR	0,93–1,13
Średnie stężenie początkowe Hb < 10 g/dl	16	3265	0,99 OR	0,80–1,22
Średnie stężenie początkowe Hb 10–12 g/dl	13	3661	0,91 OR	0,77–1,08
Średnie stężenie początkowe Hb > 12 g/dl	13	4522	1,13 OR	0,94–1,36
Badania AoC	9	1901	1,09 OR	0,87–1,36
Badania z radioterapią	4	1314	1,18 OR	0,95–1,47
<b>Bohlius i wsp. 2006 [39]</b>	<b>42</b>	<b>8167</b>	<b>1,08 OR</b>	<b>0,99–1,18</b>
Wszystkie badania, stężenie początkowe Hb < 10 g/dl	20	3765	1,01 OR	0,89–1,15
Wszystkie badania, stężenie początkowe Hb 10 do < 12 g/dl	8	1712	0,98 OR	0,82–1,16
Wszystkie badania, stężenie początkowe Hb > 12 g/dl	7	1696	1,27 OR	1,05–1,54
Badania u chorych poddawanych chemioterapii	30	6282	1,02 OR	0,90–1,15
Badania u chorych z AoC	3	276	1,14 OR	0,56–2,31
Badania u chorych poddanych radioterapii	8	1187	1,27 OR	1,05–1,5
<b>Seidenfeld i wsp. 2006 [37]</b>	<b>39</b>	<b>7891</b>	<b>1,08 Peto OR</b>	<b>0,98–1,18</b>
Wszystkie badania, stężenie początkowe Hb < 10 g/dl	17	3489	1,01 Peto OR	0,89–1,15
Wszystkie badania, stężenie początkowe Hb 10–12 g/dl	8	1712	0,98 Peto OR	0,82–1,16
Wszystkie badania, stężenie początkowe Hb > 12 g/dl	7	1696	1,27 Peto OR	1,05–1,54
<b>Ross i wsp. 2006 [40]</b>	<b>17</b>	<b>2895</b>	<b>1,14 OR</b>	<b>0,90–1,45</b>
Badania u chorych z CIA, stężenie początkowe Hb < 11 g/dl	11	2014	0,99 OR	0,72–1,36
Badania u chorych bez CIA	6	881	1,39 OR	0,96–2,00
<b>Bennett i wsp. 2008 [25]</b>	<b>51</b>	<b>13 611</b>	<b>1,10 HR</b>	<b>1,01–1,20</b>
Badania u chorych poddawanych chemioterapii lub radioterapii	45	11 522	1,09 HR	0,99–1,19
Badania u chorych z AoC	6	1800	1,29 HR	1,00–1,67

Hb – hemoglobina; AoC (*anemia of cancer*) – niedokrwistość towarzysząca chorobie nowotworowej; CIA (*chemotherapy induced anemia*) – anemia indukowana chemioterapią; CI (*confidence interval*) – przedział ufności; OR (*odds ratio*) – iloraz szans; HR (*hazard ratio*) – współczynnik ryzyka

jest stosowanie UKKcz u chorych na nowotwory, u których przewiduje się wielokrotne przetaczania składników krwi.

## 2. Cel leczenia niedokrwistości

Leczenie chorych z niedokrwistością jest prowadzone w celu:

- zmniejszenia lub ustąpienia objawów niedokrwistości;
- umożliwienia leczenia przeciwnowotworowego;
- uzyskania lepszej jakości życia.

## 3. Sposób leczenia

- 3.1. Eliminacja przyczyn (suplementacja Fe zahamowanie krwawienia, blokowanie reakcji hemolitycznej)
- 3.2. Przetaczanie KKCz
  - 3.2.1. Wady i ograniczenia

Ryzyko wystąpienia poprzetoczeniowych reakcji niepożądanych, w tym zagrażających życiu, ryzyko progresji choroby nowotworowej, konieczność hospitalizacji.

### 3.2.2. Zalety

Wysoka skuteczność leczenia niedokrwistości. Szybkie działanie – niwelacja objawów niedokrwistości.

### 3.3. Stosowanie ESA

#### 3.3.1. Wady i ograniczenia

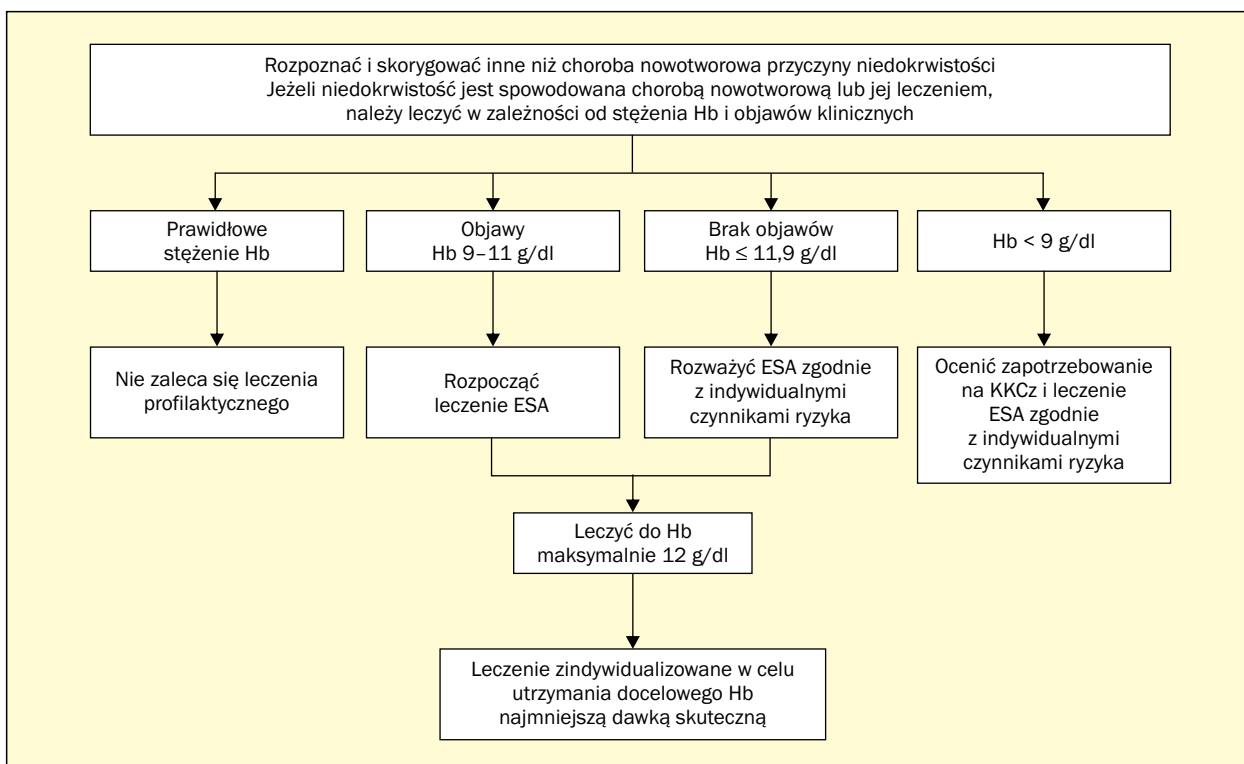
Długi czas potrzebny na działanie, ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, nadciśnienia tętniczego, graniczne stężenie hemoglobiny 12 g/dl, którego nie wolno przekraczać w trakcie stosowania ESA.

#### 3.3.2. Zalety

Możliwość podawania ambulatoryjnego, duże odstępy pomiędzy podawaniem dawek leku, możliwość utrzymywania względnie stałego stężenia hemoglobiny, zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia krwinek czerwonych, poprawa jakości życia.

### Cel przetoczeń krwinek czerwonych

Celem przetoczeń krwinek czerwonych w bezobjawowej niedokrwistości jest utrzymanie stężenia Hb 7–9 g/dl.



Rycina 1. Algorytm postępowania w niedokrwistości u chorych na nowotwory [43]. Hb — hemoglobina; ESA (erythropoiesis stimulating agents) — czynniki stymulujące erytropoezę; KKCz — koncentrat krwinek czerwonych

Celem przetoczeń krwinek czerwonych w objawowej niedokrwistości jest podwyższenie stężenia Hb do poziomu koniecznego do ustania objawów, nie wyższego jednak niż 8–10 g/dl.

Przy zleceniu przetoczenia krwinek czerwonych należy uwzględnić stosowanie bezpieczniejszych składników krwi (takich jak ubogoleukocytarne i/lub napromieniowane).

### Cel podawania ESA

Celem podawania ESA jest utrzymanie u chorych na nowotwór z niedokrwistością towarzyszącą stosowanej chemioterapii jak najniższego stężenia hemoglobiny, które nie wymaga przetoczenia krwinek czerwonych.

Sprzeczne wyniki metaanaliz w zakresie wpływu ESA na czas przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji nowotworu, wynikające w głównej mierze z ujmowania w nich badań pozwalających na stosowanie ESA u chorych ze stężeniem hemoglobiny powyżej 12 g/dl są przyczyną dużej rezerwy w formułowaniu zaleceń do stosowania ESA u chorych leczonych z intencją wyleczenia (przede wszystkim z powodu ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych).

Europejska Agencja ds. Leków (EMA, European Medicines Agency) dopuszcza stosowanie ESA w przebiegu objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią w następujący sposób:

- u chorych poddawanych chemioterapii ze stężeniem Hb wynoszącym 10 g/dl lub niższym można rozważyć

leczenie ESA celem podniesienia stężenia Hb o więcej niż 2 g/dl lub uniknięcia dalszego spadku Hb;

- u chorych nie poddawanych chemioterapii nie ma wskazań do leczenia ESA i możliwe jest zwiększenie ryzyka zgonu w przypadku stosowania ESA w celu uzyskania stężenia Hb w granicach 12–14 g/dl;
- u chorych leczonych z intencją uzyskania wyleczenia stosowanie ESA powinno być prowadzone z ostrożnością.

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.

Zaleca się szczegółowe informowanie chorych o planowanym stosowaniu ESA wraz z wyczerpującą informacją dotyczącą celu i potencjalnych reakcji niepożądanych związanych z leczeniem (zwłaszcza powikłań zakrzepowo-zatorowych). Zaleca się także poinformowanie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej o stosowaniu ESA.

## Dawkowanie ESA

Dawka początkowa ESA wynosi:

- epoetyna – 150 U/kg 3 ×/tydzień lub 30 000 U/tydzień;
- darbepoetyna – 2,25 µg/kg/tydzień lub 500 µg/3 tyg.

Konieczna jest wstępna ocena gospodarki żelazem i rozpoczęcie stosowania ESA dopiero po wyrównaniu ewentualnych niedoborów. W trakcie leczenia wskazane jest monitorowanie u chorego stężenia hemoglobiny i zasobów żelaza. W przypadku niedoboru żelaza konieczna jest jego suplementacja, ale tylko drogą dożylną.

W przypadku mniejszego wzrostu hemoglobiny niż oczekiwany dawki ESA można zmniejszyć do:

- epoetyna – 300 U/kg 3 ×/tydzień lub 60 000 U/tydzień;
- darbepoetyna – 4,5 µg/kg/tydzień.

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

Stosowanie ESA należy zakończyć po maksymalnie 4 tygodniach (epoetyna) lub 9 tygodniach (darbepoetyna alfa) w przypadku braku skuteczności oraz maksymalnie po 4 tygodniach od zakończenia chemioterapii. Zaprzestanie stosowania ESA zalecane jest też w przypadku pojawienia się przeciwciał neutralizujących ESA.

## 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 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 unfavourable effect on survival or thromboembolic risk. The goal of red blood cell transfusions in asymptomatic anemia is maintenance of a hemoglobin concentration of 7–9 g/dL. The goal of red blood cell transfusions in symptomatic anemia is a hemoglobin increase to the concentration needed for recovery of symptoms, but not higher than 8–10 g/dL. 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 have Hb concentration 12 g/dL or above, or who are not receiving chemotherapy or who are receiving radiotherapy.

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

## Piśmiennictwo

1. 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, indexed in Pubmed: 11040270.
2. 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, indexed in Pubmed: 15454256.
3. 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, indexed in Pubmed: 19343481.
4. Podolak-Dawidziak M, Szczeklik A. *Choroby Wewnętrzne*. Kraków 2006: 1441–1464.
5. 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, indexed in Pubmed: 17513828.
6. Bhide 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, indexed in Pubmed: 18692326.



7. 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.
8. 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, indexed in Pubmed: 18430486.
9. 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, indexed in Pubmed: 19152023.
10. 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.
11. 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.
12. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2006(1), doi: 10.1002/14651858.CD005033.pub2, indexed in Pubmed: 16437512.
13. 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, indexed in Pubmed: 7570938.
14. 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, indexed in Pubmed: 17079259.
15. 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, indexed in Pubmed: 12796583.
16. 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, indexed in Pubmed: 19474679.
17. 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, indexed in Pubmed: 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. In: Wojtukiewicz MZ, Deptała A (ed.). *Problemy hematologiczne u chorych na nowotwory.* Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2014: 449–475.
20. 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, indexed in Pubmed: 19380447.
21. 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, indexed in Pubmed: 19407261.
22. 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), doi: 10.1002/14651858.CD007303.pub2, indexed in Pubmed: 19588423.
23. 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, indexed in Pubmed: 20051958.
24. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12, doi: 10.1002/14651858.CD003407.pub5, indexed in Pubmed: 23235597.
25. 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, indexed in Pubmed: 18314434.
26. 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, indexed in Pubmed: 22277104.
27. 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, indexed in Pubmed: 22497574.
28. 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, indexed in Pubmed: 23860204.
29. Nitz U, Gluz O, Oberhoff C. Adjuvant chemotherapy with or without darbepoetin alpha in node-positive breast cancer: survival and quality of life analysis from the prospective randomized WSG ARA trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas 2011.*
30. Blohmer JU, Paepke S, Sehouli J, et al. Randomized phase III trial of sequential adjuvant chemoradiotherapy with or without erythropoietin Alfa in patients with high-risk cervical cancer: results of the NOGGO-AGO intergroup study. *J Clin Oncol.* 2011; 29(28): 3791–3797, doi: 10.1200/JCO.2010.30.4899, indexed in Pubmed: 21860000.
31. Pirker R, Ramlau RA, Schuetz W, et al. Safety and efficacy of darbepoetin alpha 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, indexed in Pubmed: 18467726.
32. 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. *J Clin Oncol.* 2008; 29(15): 9048.
33. 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, indexed in Pubmed: 20368566.

34. 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, indexed in Pubmed: 22395661.
35. 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, indexed in Pubmed: 16192582.
36. 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.
37. 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).
38. 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, indexed in Pubmed: 19997109.
39. 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, indexed in Pubmed: 16705125.
40. Ross SD, Allen IE, Henry DH, et al. Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther*. 2006; 28(6): 801–831, doi: 10.1016/j.clinthera.2006.06.003, indexed in Pubmed: 16860166.
41. 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.
42. 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, indexed in Pubmed: 16960287.
43. 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, indexed in Pubmed: 17182241.
44. Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *The Oncologist*. 2008; 13 Suppl 3: 33–36, doi: 10.1634/theoncologist.13-S3-33, indexed in Pubmed: 18458123.