

# Journal of Transfusion Medicine

ISSN 1689-6017  
e-ISSN 2080-1505

Rok 2022, tom 15, nr 3

## **Congenital/inherited thrombophilia in adults — characteristics, laboratory testing and management. Recommendations of the Hemostasis Group of the Polish Society of Hematology and Transfusiology 2022**

*Trombofilie wrodzone — charakterystyka, diagnostyka i postępowanie u dorosłych. Zalecenia Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów — 2022*

Anetta Undas, Jerzy Windyga, Maria Podolak-Dawidziak, Anna Klukowska, Joanna Zdziarska, Krzysztof Chojnowski, Magdalena Łętowska, Paweł Łąguna, Jacek Treliński, Jacek Musiał, Tomasz Urański, Andrzej Mital, Wojciech Młynarski

## **Analysis of the frequency of post transfusion adverse reactions and their association with blood components supplied by the Regional Blood Transfusion Center in Poznań (2011–2018)**

*Analiza częstości występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych i ich związku z transfuzjami u pacjentów leczonych składnikami krwi otrzymanymi z Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu w latach 2011–2018*

Bożena Andrys, Katarzyna Korybalska

## **Retrospective analysis of selected aspects of public blood transfusion service activities as a starting point for assessment of the status of transfusion medicine in Poland. Part 3: Donations of blood and blood components in the period 1997–2017**

*Retrospektywna analiza wybranych aspektów działalności publicznej służby krwi jako punkt wyjścia do oceny stanu polskiego krwiodawstwa. Część 3: Donacje krwi i jej składników w latach 1997–2017*

Agata Mikołowska, Jolanta Antoniewicz-Papis

## **Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in COVID-19**

*Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i leczenie przeciwzakrzepowe w COVID-19*  
Jacek Musiał



# Journal of Transfusion Medicine



Rok 2022, tom 15, nr 3

ISSN 1689-6017  
e-ISSN 2080-1505

**Redaktor naczelna:** Magdalena Łętowska  
**Zastępca redaktora naczelnego:** Jerzy Windyga  
**Sekretarz redakcji:** Krystyna Dudziak  
**Redaktor prowadzący:** Izabela Hallmann  
**Redaktorzy działów:**  
**Transfuzjologia kliniczna:** Ryszard Pogłód  
**Transfuzjologia laboratoryjna:** Piotr Grabarczyk  
**Hematologia i Hemostaza:** Jerzy Windyga

#### Rada Naukowa:

Jean Pierre Allain (Anglia), Margarida Amil Diaz (Portugalia), Jolanta Antoniewicz-Papis, Ewa Brojer, Przemysław Juszczyński, Elżbieta Lachert, Ewa Lech-Marańda, Miquel Lozano (Hiszpania), Mario Muon (Portugalia), Edyta Odnoczko, Piotr Paluszkiwicz, Aleksandra Rosiek, Erwin Scharberg (Niemcy), Zbigniew Szczepiórkowski (Stany Zjednoczone)

**Journal of Transfusion Medicine** (ISSN 1689–6017, eISSN 2080-1505) jest czasopismem wydawanym cztery razy w roku przez VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, tel.: 58 320 94 94; faks: 58 320 94 60; e-mail: viamedica@viamedica.pl; www.viamedica.pl

Wersja elektroniczna czasopisma znajduje się na stronie: <https://journals.viamedica.pl>

#### Adres Redakcji:

Instytut Hematologii i Transfuzjologii  
Zakład Transfuzjologii  
ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa  
tel.: 22 349 63 71, tel./faks: 22 349 63 72  
e-mail: bloodorg@ihit.waw.pl

Zasady edycji i informacje dla autorów zamieszczono na stronie [www.jtm.viamedica.pl](http://www.jtm.viamedica.pl)

Przenumerata w wersji elektronicznej jest bezpłatna  
[https://journals.viamedica.pl/journal\\_of\\_transfusion\\_medicine/about/subscriptions](https://journals.viamedica.pl/journal_of_transfusion_medicine/about/subscriptions)

**Reklamy:** należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica, tel.: (58) 320 94 94; e-mail: [dsk@viamedica.pl](mailto:dsk@viamedica.pl)  
Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Czasopismo jest indeksowane w bazach CrossRef, EBSCO, Free Medical Journals, Google Scholar, Głównej Biblioteki Lekarskiej, Index Copernicus (79,23), Ministerstwa Edukacji i Nauki (20), Polskiej Bibliografii Naukowej, Ulrich's Periodicals Directory, WorldCat.





# Journal of Transfusion Medicine

2022, tom 15, nr 3

ISSN 1689-6017  
e-ISSN 2080-1505

## CONTENTS

### GUIDELINES

**Congenital/herited thrombophilia in adults — characteristics, laboratory testing and management. Recommendations of the Hemostasis Group of the Polish Society of Hematology and Transfusiology 2022**

Anetta Undas, Jerzy Windyga, Maria Podolak-Dawidziak, Anna Klukowska, Joanna Zdziarska, Krzysztof Chojnowski, Magdalena Łętowska, Paweł Łaguna, Jacek Treliński, Jacek Musiał, Tomasz Urański, Andrzej Mital, Wojciech Młynarski..... 171

### ORIGINAL ARTICLES

**Analysis of the frequency of post transfusion adverse reactions and their association with blood components supplied by the Regional Blood Transfusion Center in Poznań (2011–2018)**

Bożena Andrys, Katarzyna Korybalska..... 196

**Retrospective analysis of selected aspects of public blood transfusion service activities as a starting point for assessment of the status of transfusion medicine in Poland. Part 3: Donations of blood and blood components in the period 1997–2017**

Agata Mikołowska, Jolanta Antoniewicz-Papis..... 225

### REVIEW ARTICLE

**Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in COVID-19**

Jacek Musiał ..... 261

## SPIS TREŚCI

### ZALECENIA

**Trombofilie wrodzone — charakterystyka, diagnostyka i postępowanie u dorosłych. Zalecenia Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów — 2022**

Anetta Undas, Jerzy Windyga, Maria Podolak-Dawidziak, Anna Klukowska, Joanna Zdziarska, Krzysztof Chojnowski, Magdalena Łętowska, Paweł Łaguna, Jacek Treliński, Jacek Musiał, Tomasz Urański, Andrzej Mital, Wojciech Młynarski..... 183

### ARTYKUŁY ORYGINALNE

**Analiza częstości występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych i ich związku z transfuzjami u pacjentów leczonych składnikami krwi otrzymanymi z Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu w latach 2011–2018**

Bożena Andrys, Katarzyna Korybalska..... 210

**Retrospektywna analiza wybranych aspektów działalności publicznej służby krwi jako punkt wyjścia do oceny stanu polskiego krwiodawstwa. Część 3: Donacje krwi i jej składników w latach 1997–2017**

Agata Mikołowska, Jolanta Antoniewicz-Papis..... 243

### ARTYKUŁ POGLĄDOWY














**Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i leczenie przeciwzakrzepowe w COVID-19**

Jacek Musiał ..... 266



# Congenital/inherited thrombophilia in adults — characteristics, laboratory testing and management.

## Recommendations of the Hemostasis Group of the Polish Society of Hematology and Transfusiology 2022

Anetta Undas<sup>1</sup> , Jerzy Windyga<sup>2</sup> , Maria Podolak-Dawidziak<sup>3</sup> , Anna Klukowska<sup>4</sup> ,  
 Joanna Zdziarska<sup>5</sup> , Krzysztof Chojnowski<sup>6</sup> , Magdalena Łętowska<sup>7</sup> ,  
 Paweł Łaguna<sup>8</sup> , Jacek Trelński<sup>6</sup> , Jacek Musiał<sup>9</sup> , Tomasz Urański<sup>10</sup> ,  
 Andrzej Mital<sup>11</sup> , Wojciech Młynarski<sup>12</sup> 

<sup>1</sup>Department of Thromboembolic Disorders, Institute of Cardiology,  
 Jagiellonian University Medical College, Krakow

<sup>2</sup>Department of Hemostasis Disorders and Internal Diseases and Department of Hemostasis  
 and Metabolic Diseases, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw

<sup>3</sup>Department and Clinic of Hematology, Blood Cancer and Bone Marrow Transplantation,  
 Medical University, Wrocław

<sup>4</sup>Hemostasis Group of the Polish Society of Hematology and Transfusiology

<sup>5</sup>Department of Hematology, University Hospital, Krakow

<sup>6</sup>Department of Haemostasis and Haemostatic Disorders, Medical University, Lodz

<sup>7</sup>Department of Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw

<sup>8</sup>Department and Clinic of Oncology, Pediatric Hematology, Clinical Transplantology and Pediatrics,  
 Medical University of Warsaw

<sup>9</sup>II Department of Internal Medicine, Jagiellonian University Medical College, Krakow

<sup>10</sup>Department of Paediatrics, Hemato-Oncology and Pediatric Gastroenterology,  
 Pomeranian Medical University, Szczecin

<sup>11</sup>Department and Clinic of Hematology and Transplantology, Medical University of Gdansk

<sup>12</sup>Department of Paediatrics, Oncology and Hematology, Medical University, Lodz

**Reprinted with permission from:** Undas A., Windyga J., Podolak-Dawidziak M., Klukowska A., Zdziarska J., Chojnowski K., Łętowska M., Łaguna P., Trelński J., Musiał J., Urański T., Mital A., Młynarski W.: Zalecenia Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2022. Wrodzone trombofilie — charakterystyka, diagnostyka i postępowanie u dorosłych. *Med. Prakt.* 2022; 4: 57–51

**Key words:** inherited thrombophilia, genetic testing, oral anticoagulation, venous thromboembolism

*J. Transf. Med.* 2022; 15: 171–182

**Correspondence address:** prof. Anetta Undas, MD, PhD, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, Poland, e-mail: mmundas@cyf-kr.edu.pl

Translation: mgr Krystyna Dudziak

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

## Abbreviations:

APC — activated protein C  
APCR — APC resistance  
aPTT — activated partial thromboplastin time  
DOACs — direct oral anticoagulants  
LMWH — low-molecular-weight heparin  
MIM — Mendelian Inheritance in Man database (OMIM online Mendelian Inheritance in Man)  
PAI-1 — plasminogen activator inhibitor type 1  
PCR — polymerase chain reaction  
TAFI — thrombin activatable fibrinolysis inhibitor  
VKA — vitamin K antagonists  
PE — pulmonary embolism  
DVT — deep vein thrombosis  
SVT — superficial vein thrombosis  
VTE — venous thromboembolism

## Introduction

Venous thromboembolism (VTE) is a disease that encompasses deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). The VTE incidence in Europe is estimated at 104–183 cases annually per 100,000 adults with predominance of men (1.2:1). VTE episodes may be triggered by numerous inherited or acquired risk factors, the most important of which include: hospitalization (immobilization) for major surgery, acute medical diseases, active malignancy and contraceptive use. VTE episodes are most often the result of concomitant effect of 2 or more factors of diverse intensity.

Congenital thrombophilias are genetically determined hemostatic disorders which predispose to thromboembolic events. Testing for congenital thrombophilia aims to identify individuals at higher risk of VTE, with the purpose of reducing this risk and preventing complications, in particular - recurrence of thromboembolic events.

There are currently no sufficient high-quality data from clinical trials to support any specific diagnostic strategy. Expert opinions are inconsistent, and the guidance of scientific societies and expert groups vary. The recent years have witnessed a marked decrease in the number of indications for testing thrombophilia. This costly procedure is not recommended for unselected patients after the first VTE episode; abnormal results are unlikely to affect the management. Moreover, there is no safe and cost-effective method of long-term antithrombotic prophylaxis to be applied in most asymptomatic adults diagnosed with congenital thrombophilia. Awareness of the inherited predisposition to VTE may have psychological impact on

the patient and his/her family but otherwise the benefits are not so obvious.

Based on the currently available data and expert opinions, testing for inherited predisposition to thromboembolic events (mostly VTE) involves search for 5 genetically-determined abnormalities:

- Factor V Leiden — mutation of the Factor V (F5) gene Leiden (NM\_000130.4: c.1601G>A [p.Arg534Gln]);
- Prothrombin 20210A — mutation of the Prothrombin (F2) gene G20210A (NM\_000506.5:c. \*97G>A)
- protein C deficiency (*PROC* gene mutations);
- protein S deficiency (*PROS1* gene mutations);
- antithrombin deficiency (*SERPINC1* gene mutations).

Thromboembolic events in a family history indicate the need to rule out dysfibrinogenemia (a separate document by the Hemostasis Group issued in 2019) and to consider performing factor IX and XI activity assays.

Extremely rare congenital thrombophilias involve plasminogen deficiency, increased levels of plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), and heparin II cofactor deficiency. Very few centers are prepared to perform such assays.

A higher risk for VTE is also associated with a blood type. The risk is higher for individuals with non-O blood type (> 70% of Polish citizens) which in partly due to higher factor VIII activity. Higher activity of factor VIII does not however affect the strategy for primary and secondary VTE prophylaxis.

In individuals suspected of thrombophilia it is not recommended to determine mutations/variants of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T gene: (NM\_005957.5:c.1286A>C (p.Glu429Ala) (a separate document by the Hemostasis Group issued in 2019) or the genetic mutations/variants of PAI-1 4G>5G: NM\_000602.4:c.-820\_-817G (4\_5). In the European population these mutations/variants are quite common; in Poland they are detected in about 50% of the population. Confirmation of their presence in no way affects the management in any known clinical situation.

Table 1 presents the recommendations for inherited thrombophilia testing.

The Delphi technique was used to develop recommendations for thrombophilia testing. After 3 voting rounds, 100% agreement was reached regarding all recommendations included in the document. The recommended indications for testing thrombophilia are summarized in Table 2. Three phrases are used:



**Table 1.** Recommendations regarding the scope of thrombophilia testing

No.	Recommendation
1	We recommend performing the following screening tests for patients suspected of congenital thrombophilia: resistance to activated protein C, antithrombin activity (preferably with the thrombin method), protein C activity (preferably with a chromogenic substrate test), free protein S concentration (preferably with an immunoassay), and factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations (preferably with PCR).
2	We suggest assessing fibrinogen level, factor VIII and factor XI activity, if no abnormalities are detected in screening tests for thrombophilia.
3	We suggest expanding the diagnostic panel by assays of rare types of antithrombin, protein C or protein S deficiency, including genetic tests, if no thrombophilia is detected in screening tests for congenital thrombophilia, in individuals suspected of inherited thrombophilia and family history of DVT and/or PE.
4	We do not recommend determining MTHFR 677C>T (c. 665 C>T) and 1298A>C (c. 1286A>C) gene polymorphisms, or the PAI-1 4G/5G genetic variants and 1299 H>R the factor V gene mutation in individuals suspected of congenital thrombophilia.

1. “we recommend” — the whole Group agrees that a strategy has more advantages than risks (according to the currently available evidence);
2. “we suggest” — research outcome and expert opinions regarding a given strategy are inconsistent so members of the Group have doubts concerning the approach in light of the available data. It is therefore recommended to apply a strategy/approach guided by the best interests of the patient;
3. “we do not recommend” — according to the available research data and/or expert opinions, the strategy/approach is of no clinical use.

Below we present a brief overview of the most important congenital thrombophilias and the related diagnostic and therapeutic issues.

## Factor V Leiden

### Characteristics

Factor V Leiden (MIM: 188055) results from a genetic mutation in the F5 gene NM\_000130.4: c.1601G>A (p.; former nomenclature p.Arg506Gln) which leads to an amino acid change (Arg534Gln) in factor V protein and to activated protein C resistance (APCR). The reaction is 10 times slower than for normal factor Va Arg506, therefore factor Va Gln506 is partially resistant to APC. It is considered a mild risk factor for venous thrombosis.

### Clinical features

Factor V Leiden is detected in 5% of the white population and is extremely rare in the black and yellow populations. On the evolutionary timescale it is placed some 20 000–30 000 years back, following separation of white and yellow races. The high prevalence of Factor V Leiden in Whites is

most likely attributable to evolutionary advantages (lower risk of major bleeding eg. during childbirth).

Carriers of factor V Leiden most commonly present with DVT and superficial vein thrombosis (SVT). Relatively infrequent episodes of isolated PE as compared to deficiencies of the natural anticoagulants and the G20210A prothrombin mutation have been observed (“Factor V Leiden paradox”). Factor V Leiden is more frequently detected in individuals with leg ulcers in the course of chronic venous insufficiency (15–40% of patients). Such patients may also develop thrombosis of the cerebral, hepatic, portal and upper extremity veins. Approximately half of the population of factor V Leiden thrombophilia patients with DTV develop unprovoked VTE, typically after surgery, during pregnancy or hormonal contraception. The currently prevalent opinion is that for women with factor V Leiden, the incidence of pregnancy loss and other obstetric complications is no higher than for the general population.

In Europe, the percentage of patients after the first VTE episode and diagnosed factor V Leiden is estimated at 20–25% and approximates 40% for individuals with recurrent unprovoked incidents. The relative DVT and SVT risk in patients with heterozygous factor V Leiden is 4–8 and 4-fold higher, respectively. The risk of VTE in factor V Leiden carriers increases with age: in men  $\geq 70$  years of age it may be 6 times the baseline value. The annual risk of the disease in first-degree relatives of VTE patients who are carriers of factor V Leiden is estimated at about 0.45% (0.25% in the 15–30 age group and 1.1% in individuals  $> 60$ ). Homozygous forms of factor V Leiden mutations have a 50–100 fold higher risk for VTE than the general population and it is estimated that more than 50% are likely to experience a clinically significant epi-

**Table 2.** Recommendations regarding indications for thrombophilia testing

No.	Recommendation
1	We recommend considering testing for congenital thrombophilia in individuals below 50 years with DVT and/or PE of unknown cause.
2	We recommend considering testing for congenital thrombophilia in individuals with DVT and/or PE in history, if the same disorders for unknown causes were reported in 1st degree relatives.
3	We recommend considering testing for congenital thrombophilia in individuals with recurrent DVT and/or PE for unknown cause, if the first episode occurred before the age of 50 years.
4	We recommend considering testing for congenital thrombophilia in individuals with a history of venous thrombosis of unknown cause at atypical sites (e.g. portal, abdominal, cerebral veins).
5	We recommend considering testing for congenital thrombophilia in women who developed DVT and/or PE during pregnancy and/or the puerperium.
6	We recommend considering testing for congenital thrombophilia in women with a history of DVT and/or PE during hormonal contraception or menopausal hormone therapy.
7	We recommend considering testing for congenital thrombophilia (with the exception of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation and after testing for antiphospholipid syndrome) in women with such obstetric complications in history as: spontaneous abortion for unknown causes, death of a morphologically normal foetus, preeclampsia, eclampsia, detached placenta; preferably after exclusion of foetal anatomical abnormalities, maternal endocrine/hormonal disorders, and chromosomal disorders in both parents.
8	We suggest testing for congenital thrombophilia in women with a positive family history of DVT and/or PE, prior to initiation of oral hormonal contraception with estrogens, hormone replacement therapy, or assisted reproduction.
9	We suggest testing for congenital thrombophilia in individuals below 50 years who experienced an arterial thromboembolic episode despite the absence of recognized cardiovascular risk factors.
10	We suggest testing for congenital thrombophilia in individuals who experienced an arterial thromboembolic episode after prior DVT and/or PE or have a positive family history of DVT and/or PE.
11	We suggest testing for congenital thrombophilia in the 1st degree relatives of patients with confirmed congenital thrombophilia, especially with antithrombin, protein C or protein S deficiency, if they are 18 years old or more.
12	We do not recommend performing tests for congenital thrombophilia in individuals with central retinal vein thrombosis, unless they have a positive personal or family history of DVT and/or PE for unknown reason, especially if it occurred at < 50 years of age.
13	We do not recommend performing tests for congenital thrombophilia or antiphospholipid syndrome in women diagnosed with primary infertility.
14	We do not recommend performing a routine testing for congenital thrombophilia in women planning OC or hormone replacement therapy who have a negative personal and family history of DVT and/or PE.
15	We do not recommend performing tests for congenital thrombophilia after the first DVT and/or PE episode related to major trauma or surgery, if the family history of DVT and/or PE is negative.

DVT — deep vein thrombosis; PE — pulmonary embolism

sode during their lifetime. The detection of factor V Leiden does not affect the patient survival.

Myocardial infarction associated with arterial thrombosis has more frequently been reported in factor V Leiden carriers, especially < 50 years of age, including patients with classic cardiovascular risk factors such as obesity, smoking, hypertension or diabetes. Data on the correlation of this mutation with myocardial infarction are however inconclusive. Large meta-analyses and prospective

observational studies do not relate this mutation to ischemic stroke, even in the elderly individuals.

Small observational studies demonstrate that factor V Leiden in children is associated with cerebral infarction or venous thrombosis as well as central venous catheter (CVC) thrombosis.

### Laboratory tests

Activated protein C resistance (APCR), the typical trait of factor V Leiden carriers, is measured with coagulation tests and genetic testing. Plasma

clotting tests are based on the relative prolongation of activated partial thromboplastin time (APTT) or other screening coagulation tests after plasma exposure to activated protein C (APC). Individuals with APCR have lower aPTT prolongation than normal (typically < 1.8). The other coagulometric tests make use of factor V deficient-plasma and provide information which confirms APCR in some patients with lupus anticoagulant, some pregnant women and in patients with inflammatory diseases. The coagulometric test for APCR is sensitive and specific. Abnormally low APCR results may be associated with venous thrombosis, regardless of the presence or absence of factor V Leiden mutations (other genetic causes, e.g. factor V Cambridge or factor V Hong Kong are to be considered), as well as with ischemic stroke. Some experts believe that the classic APCR test based on aPTT measurement in the patient's plasma provides relevant information and should be supplementary to the factor V-deficient plasma assay. Tissue factor-dependent APCR assay detects abnormalities in other essential components of the protein C pathway (e.g. thrombomodulin), although the significance of the results is unclear. The presence of platelets, their microparticles or antibodies to APC in plasma tested for APCR with aPTT tests may lead to false-positive results, so genetic testing is the only method to confirm factor V Leiden mutation. Oral anticoagulants may interfere with the APCR measurement and impede the detection of this abnormality.

Factor V Leiden is mostly detected with the polymerase chain reaction (PCR), the products of which are subjected to analysis of restriction fragment length polymorphism.

Coagulation tests are often used for plasma screening, and positive results are confirmed by PCR, which helps to differentiate between heterozygous and homozygous forms of factor V Leiden mutation. Factor V Leiden “pseudohomozygosity” (heterozygous Factor V Leiden mutation associated with partial type I V deficiency — 50%) is very low on APCR values in the plasma assay but appears as heterozygous in the PCR test.

Ultra-rare genetically determined factor V deficiencies or dysfunctions have also been described. They lead to familial thrombophilia and are diagnosed in high-tech coagulation and genetic

laboratories. These mutations may also coexist with factor V Leiden mutation.

## **Prothrombin 20210A — mutation of the of the Prothrombin (F2) gene G20210A**

### **Characteristics**

The naturally occurring G→A transition at position 20210, (NM\_000506.5: c.\*97G> A) in the 3'UTR region of prothrombin gene (F2) enhances the translation and stability of prothrombin mRNA, which results in increased synthesis and release of prothrombin from hepatocytes. High concentration of prothrombin in plasma (around 130% of the normal range for heterozygotes) may be directly related to higher risk of DVT. At least three mechanisms are most likely responsible for higher thrombosis risk: increased thrombin production, promotion of thrombin-catalysed reactions, e.g. activation of factor V and XIII, and fibrinolysis impairment due to increased activation of the thrombin activable fibrinolysis inhibitor (TAFI).

### **Clinical features**

Prothrombin gene mutation is mainly diagnosed in Whites: in Northern Europe it is detected rarely (1.5–2% of the general population) and occurs most frequently (approx. 5%) in Southern Europe and the Middle East. Individuals with the prothrombin G20210A mutation are at relatively higher risk of DVT and SVT (app. 2–5.5 fold and 4 fold, respectively). The mutation is also detected in patients with venous thrombosis at unusual sites; particularly hepatic, portal and cerebral veins. The reported risk for cerebral vein thrombosis was 10-fold higher. At still higher risk of VTE (100-fold higher) are carriers of this mutation who take oral contraceptives. Prothrombin gene G20210A mutation does not contribute to shortening of the survival.

Data regarding the relation of this mutation with ischemic stroke (particularly in women < 40 years) and myocardial infarction are inconclusive. A meta-analysis of patients with documented arterial events demonstrated that prothrombin 20210A mutation are a risk factor for such events, though mostly for individuals < 55 years of age.

### **Laboratory tests**

Identification of mutations in the 3'- untranslated region of the prothrombin gene requires DNA analysis following PCR amplification of the appropriate region. Although prothrombin concen-

tration in plasma increases by 30% on average, in some patients it is still within the reference range and so the prothrombin activity or antigen assays are not sensitive enough to detect the mutation. Direct oral anticoagulants (DOACs), vitamin K antagonists (VKA), and other anticoagulants do not interfere with genetic testing.

## **Protein C deficiency (PROC gene mutations)**

### **Characteristics**

Protein C is one of the vitamin K-dependent glycoproteins synthesized in the liver. It circulates in plasma as a serine protease zymogen (APC). The endothelial cell protein C receptor (EPCR) accelerates protein C activation by the thrombin-thrombomodulin complex. APC is a strong enzyme that causes irreversible inactivation of factors Va and VIIIa with protein S as cofactor. Reduced levels of protein C zymogen inhibit thrombin production which leads to hypercoagulability. APC also inhibits the process of inflammation and apoptosis.

Type I protein C deficiency is defined as a simultaneous reduction of plasma antigen and anticoagulant activity, whereas in type II deficiency, the level of antigen in plasma is normal, but the circulating dysfunctional protein C molecules contribute to a low anticoagulant activity.

### **Clinical features**

Heterozygous protein C deficiency is inherited in an autosomal dominant manner (MIM: 176 860) and occurs in 0.2–0.4% of healthy individuals and approximately 4–5% of patients with confirmed DVT. Protein C deficiency is responsible for a 6–8 fold increase of VTE risk. Protein C deficient individuals experience the first thrombotic event at the age of 45 (on average). The survival time of individuals with heterozygous protein C deficiency does not differ from that in the general population.

Clinical manifestations range from asymptomatic to massive venous thrombosis in early age. In adults, there is weak correlation between clinical symptoms and protein C activity and level. The most common clinical manifestations of protein C deficiency are DVT and SVT. The disease is estimated to develop before the age of 45 in 50% of individuals with heterozygous form of this mutation who come from families with a positive history of VTE: in half the cases, the disease will not be preceded by any other identifiable cause. Meta-analyses suggest a higher incidence of coronary

events in protein C deficient individuals, including episodes of ischemic stroke.

Protein C deficiency due to biallelic PROC mutations is inherited in a recessive manner (MIM: 612,304). Protein C concentration < 1% of normal presents as purpura fulminans in the neonatal period and as massive venous thrombosis in affected infants. In protein C deficient patients who are on warfarin or acenocoumarol therapy, skin necrosis is rarely reported (mostly localized on the trunk) and usually observed in individuals affected with obesity. VKA in obese individuals rapidly reduces protein C activity to very low levels due to the short half-life of protein C (approx. 8 hours). The half-life of prothrombin, factor IX and factor X is much longer than that of protein C and the half-life of factor VII is comparable to that of protein C therefore, at the beginning of VKA therapy, a transient state of hypercoagulability may occur with skin necrosis as the symptom. VKA must then be discontinued and replaced by a heparin.

### **Laboratory tests**

Protein C activity is usually evaluated with chromogenic substrate tests but also with coagulation assays measuring aPTT or factor Xa activity. Another method is based on the highly specific protein C activator Protac from the venom of the Agkistrodon contortrix snake. Immunoassays are used to distinguish between type I deficiency (lower antigen concentration and activity) and type II deficiency (normal antigen concentration and lower activity). The protein C concentration increases with age (4% per decade).

Protein C deficiency is to be suspected at activity < 70% of normal (no KA, no vitamin K deficiency or advanced liver disease) but the measurement should always be repeated after at least a month. If the result is abnormal, it is suggested to measure protein C activity in first-degree relatives. DOACs do not interfere with the measurement of protein C with the chromogenic method, but they do interfere with test results of coagulometric tests, as do heparins.

A particular challenge is to diagnose hereditary protein C deficiency (just like protein S deficiency) in patients on VKA therapy. Protein C antigen levels are comparable to those of other vitamin K-dependent coagulation factor antigens, providing accurate control ranges are established for the ratio of protein C to 2 other vitamin K-dependent factors. In most cases, a reliable diagnosis can be reached at least 2 weeks after discontinuation of warfarin or acenocoumarol (or a temporary switch

to low molecular weight heparin, LMWH). Warfarin should not be re-initiated before laboratory results become available so as to minimize the risk of warfarin-induced skin necrosis in patients who may be diagnosed as protein C deficient. If purpura fulminans is diagnosed in a neonate, the parents should also be investigated. Detection of PROC gene mutations confirms the congenital nature of the deficiency. More than 500 such mutations have been described so far.

### Protein S deficiency (PROS1 gene mutations)

#### Characteristics

Protein S is one of the vitamin K-dependent glycoproteins synthesized in the liver. It is an APC cofactor for inactivation of coagulation factors Va and VIIIa. Typically, in human plasma, protein S circulates approximately 60% in complex with C4b-binding protein (C4BP) and about 40% as free PS (FPS) which acts as a cofactor for APC. Lower levels of free protein S may impair the inhibition of thrombin production and promote hypercoagulability.

*PROS1* mutations resulting in quantitative or qualitative protein S deficiency may be inherited in an autosomal dominant (MIM: 612336) or recessive (MIM: 614514) manner. Type I protein S deficiency presents with low levels of total protein S (TPS) and free protein S (FPS) and reduced plasma levels of protein S activity. Type II, associated with dysfunctional molecules in circulation, is identified at normal levels of free protein S antigens in plasma and reduced protein S activity. Type III deficiency presents reduced levels of free protein S, at lower to normal levels of total protein S. More than 450 different *PROS1* gene mutations have been reported as the cause of protein S deficiency.

#### Clinical features

Protein S deficiency is reported in 2–3% of unselected VTE patients. It is more frequent in individuals < 50 years and in patients with VTE in family history. Despite diagnostic difficulties, patients with protein S deficiency are estimated to be at 1.5–10 fold higher risk of VTE which correlates well with the concentration of the protein in blood. DVT and PE are the most common forms of protein S deficiency-related thrombosis, Relatively common are SVT events and thrombosis at unusual sites. Half of the episodes are unprovoked. Arterial thrombosis (ischemic stroke in particular)

has been reported in protein S-deficient individuals especially with cardiovascular risk factors (e.g. smoking). Warfarin-related skin necrosis, mostly on the torso/trunk, has been observed in obese patients with very low levels of protein S.

In asymptomatic relatives of protein S deficient patients, VTE episodes occurred at an annual frequency of 0.7–2.2%. and 50% were cases with major risk factors for thrombosis (surgery or hormonal contraception).

#### Laboratory tests

Screening tests for protein S deficiency currently rely on detection of free protein S antigen (as a parameter). Reference ranges vary by gender and age. Free protein S levels in plasma are determined with free protein S-specific monoclonal antibodies. The available protein S functional tests measure the anticoagulant activity of the APC cofactor with protein S deficient plasma used as a substrate. Evaluation of total and free protein S activity as well as total protein S antigen level is enough to determine the type of deficiency. Type I and III may be phenotypic mutations of the same disease, as for different carriers of the same *PROS1* gene mutation within the same family, the laboratory outcome may indicate both types. Type II deficiency occurs rarely (in approx. 5% of all S protein-deficient individuals) and is diagnosed at normal free protein S antigen level and reduced protein S activity. In healthy individuals there is a strong correlation between free S protein antigen level and anticoagulant activity. The lower limit of normal for free S protein level is different for women and men (55–60% vs 65–70%, respectively), though manufacturers of diagnostic kits sometimes recommend identical reference ranges.

Protein S is extremely sensitive to phase-dependent hormonal changes during the menstrual cycle. Mild protein S deficiency is often acquired. Oral contraceptives and hormone replacement therapy contribute to lower protein S level in plasma. Lower levels of free protein S are typical of pregnancy (reduced to 30%). They are also observed during VKA therapy, in disseminated intravascular coagulation, liver disease, nephrotic syndrome, inflammation and recent thrombosis. Protein S deficiency is also reported in autoimmune diseases or during viral infections.

DOACs do not interfere with laboratory assays for free protein S levels but they do interfere with haemostasis tests.

Lower protein S levels should always be re-tested (confirmed) after a minimum of one month;

warfarin or acenocoumarol therapy should be switched to LMWH and after 7–14 days, the test sample should be collected immediately prior to the coming LMWH injection. It is also advisable to screen family members. Congenital protein S deficiency can be confirmed with PCR tests, although the diagnosis is not easy and often requires new-generation sequencing and expert interpretation of the results.

### **Antithrombin deficiency (SERPINC1 gene mutations)**

#### **Characteristics**

Antithrombin is a plasma protease inhibitor that inactivates thrombin and factors Xa, IXa and XIa in the intrinsic and common coagulation pathways by binding to the active site of these enzymes. The irreversible formation of antithrombin-coagulation factor (1:1) complexes is enhanced by heparin- or heparin sulfate present on the endothelium. Antithrombin deficiency is a blood disorder that impairs the regulation of physiological blood coagulation and leads to hypercoagulability. Antithrombin accounts for 80% of the antithrombin activity in plasma.

Genetically determined antithrombin deficiency (MIM: 613118, mutations in the *SERPINC1* gene) is inherited in an autosomal dominant or recessive manner. There are two main types of antithrombin deficiency. Type I is characterized by lower antigen concentration and activity regardless of the absence or presence of heparin. Type II is determined at normal antigen levels accompanied by defects that act on either the active site (forming a complex with the target enzyme's active site) or the heparin binding site (activation of antithrombin by heparin). Type II antithrombin deficiency is further classified into: type IIa with mutations affecting the reactive site, type IIb which includes mutations in the heparin binding site, and type IIc which involves pleiotropic mutations. To date, approximately 500 mutations associated with antithrombin deficiency have been described.

Severe antithrombin deficiency (< 5% of the normal) is rare, usually diagnosed as type IIb deficiency, and is associated with venous and arterial thrombosis already in early life.

Type I antithrombin deficiency occurs in 0.02% of the general population, and type II in 0.2% of the screened individuals.

#### **Clinical features**

Antithrombin deficiency is reported in approximately 1–3% of unselected patients aged < 70 with first venous thrombosis in documentation. The incidence is higher (> 5%) for patients with VTE in family history, especially if the events occurred before the age of 40. In patients with antithrombin deficiency, the overall risk of VTE (mostly venous thrombosis presenting with or without PE) is 10–20 fold higher than in the general population. There is no evidence of different severity of VTE symptoms between patients with type I heterozygous defects and patients with type II mutations at the thrombin binding site. Patients with type II heparin binding site mutations are at lower risk of thrombosis than those with other forms of heparin deficiency, yet biallelic mutations are associated with a high risk of VTE.

The most common symptom of antithrombin deficiency is DVT of the lower extremities that occurs at an early age. Antithrombin deficiency has been reported in patients with thrombosis at atypical sites such as the mesenteric, hepatic veins or cerebral venous sinuses. Arterial thrombosis is rare in patients with this deficiency (approx. 1%). Almost 70% of patients have their first thrombotic event before the age of 35, and 85% before the age of 50. Antithrombin deficiency increases the risk of obstetric failures, including miscarriages and fetal growth impairment. Cerebral ischemic stroke is reported in 1–7% of patients with confirmed antithrombin deficiency. Complete antithrombin deficiency is considered lethal.

Some patients with antithrombin deficiency were reported resistant to anticoagulant activity of heparin. Acute vascular thrombosis as well as several-day heparin therapy may sometimes reduce antithrombin levels to as low as  $\leq$  50% of normal (usually up to 65–80%). This may lead to misdiagnosis of congenital antithrombin deficiency. Other acquired conditions associated with lower antithrombin levels include liver disease, disseminated intravascular coagulation, nephrotic syndrome, asparaginase therapy, and preeclampsia.

Prospective studies of asymptomatic relatives of patients with antithrombin deficiency report the annual incidence of venous thrombosis to be 4%. Antithrombin deficiency is considered to be the most severe form of congenital thrombophilia.

It has also been demonstrated that the risk of VTE is higher for antithrombin activity within the range of 70–80% than 100%.

### Laboratory tests

Nowadays, most laboratories rely on factor Xa or bovine thrombin to assess antithrombin activity and to avoid the inhibitory effect of heparin cofactor II on human thrombin. Experts of the International Society on Thrombosis and Haemostasis recommend the thrombin test as the first-choice assay for determining this deficiency. Screening tests for antithrombin deficiency rely on chromogenic substrate assay to evaluate the activity of this protein. Tests are performed in the presence of heparin as the defects may involve the heparin-binding site. If results of initial/preliminary tests are abnormal, the abnormality is identified by assessing the ability of the inhibitor to neutralize thrombin in the absence of heparin (progressive antithrombin activity). This test however is not easily accessible. In healthy individuals the plasma antithrombin reference range is usually 80–116%. Antithrombin antigen levels measured with eg. nephelometry or ELISA, help to differentiate between types I and II. Cross-immunoelectrophoresis with antithrombin antibody in the presence and absence of heparin can identify defects in the heparin binding site. In patients with type I and type II deficiency involving the thrombin binding site, antithrombin activity was within the 40–60% range. Antithrombin activity values within 60–80% range may result from other type II deficiencies, but are mostly caused by acquired antithrombin deficiency. An infrequent reason of lower antithrombin activity are disorders of glycosylation of the protein, which is mostly congenital, but also described in alcohol abusers.

The abnormal result indicates that the antithrombin activity assay should be repeated after a month and the patient's family should be included in the testing.

DOACs may interfere with the antithrombin activity assay: in patients on dabigatran therapy the thrombin-related results are overestimated and factor Xa tests are reliable. In patients on rivaroxaban or apixaban therapy, it is the other way round. The effect however, is slight and may be significant for type II antithrombin deficiency. For the test to be reliable, it is recommended to make a min. 24-hour interval since the last DOAC dose (providing renal function is normal).

Genetic testing confirms the diagnosis of hereditary antithrombin deficiency. Such tests, however, are not easily available in Poland.

### Indications for diagnostic procedures

Specific recommendations are presented in Table 2, but some issues require additional comments.

Before pregnancy or the initiation of oral contraceptives, it is recommended to test for this specific deficiency the asymptomatic women who are 1st degree relatives of thrombophilia patients. If the proband is protein C, protein S or antithrombin-deficient, it is recommended to test 1st degree relatives.

It remains controversial whether to subject the closest relatives of thrombophilia patients to Factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation tests. Advocates of testing argue that there is a 50% chance of finding the same genotype in the closest relatives and a 2.5% chance of finding a homozygous variant of the mutation or double heterozygosity of factor V Leiden and prothrombin 20210A in a sibling, as one of the parents is an obligatory carrier and for the other, the risk for either of the mutations is estimated at 1:10 (in Whites). Although heterozygotes for these 2 common polymorphisms have a < 0.7% annual incidence of thrombosis, the cumulative incidence over 30–40 years may be significant and might be minimized/reduced with appropriate prophylaxis. For homozygotes and double heterozygotes the risk is markedly higher. Opponents of such assays underline the arguments of anxiety related to stigmatization, problems with health insurance (particularly in the US) and the high costs. It is estimated that 95% of factor V Leiden or a prothrombin mutation carriers will never experience a VTE event in their lifetime.

Most experts highlight the fact that before ordering thrombophilia testing, the patient should be informed of the pros and cons and be involved in shared decision making. A strong argument in favour of such a decision is a family history of VTE, especially with documented fatalities or early-age episodes.

The predominant opinion is that testing for thrombophilia is not required if distal DVT is the aftermath of trauma or surgery, the more so that the annual recurrence rate in this group of patients is only 1.5%. Likewise, tests for thrombophilia are not recommended if the event was associated with active malignant disease or device implantation (e.g., cardiac pacemaker).

Controversial are also tests for thrombophilia in individuals > 50 years with unprovoked VTE episodes or events associated with the use of selective estrogen receptor modulators.

For individuals < 50 years of age who experienced arterial thrombosis which occurred despite the absence of risk factors for atherosclerosis, evidence of atherosclerosis or any other diseases that might have been responsible for the event (e.g. myocardial infarction, stroke or peripheral arterial embolism), a personalized approach to thrombophilia testing should be considered. It is not clear whether detection of inherited thrombophilia affects the treatment strategy and prognosis if there are no VTE events in the history of a given patient or his/her family.

### **Prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) in patients with inherited thrombophilia**

Recommendations referring to the prophylaxis of thrombophilia patients are presented in Table 3.

Patients with VTE are recommended to lose weight (if required), to avoid immobilization, dehydration, injury, smoking and estrogens (women). Once congenital thrombophilia is diagnosed, the patient must be informed of the fact, also about the risk of thrombosis (during surgery, long air travel, pregnancy, and trauma), the bleeding risk during anticoagulation therapy, implications for the family and recommendations for thromboprophylaxis if VTE risk is high. Close surveillance of VTE in congenital thrombophilia patients is recommended on an outpatient basis in order to evaluate the effects of preventive measures and to keep the patient informed about any new available therapeutic options, including the potential benefits of DOACs. Large varicose veins are a risk factor for SVT and are indication for surgery or other therapeutic procedures with heparin prophylaxis.

Prophylactic doses of LMWH are recommended following surgery, lower limb fracture and other major injuries as well as during pregnancy (see Table 3 — recommendation 1 and 2) and for 6 weeks after delivery, during periods of immobilization and before long flights (> 4 hours). For antithrombin deficient women (and VTE), we recommend considering the use of antithrombin concentrate during surgery, pregnancy and the perinatal period.

Prophylaxis with oral anticoagulants is usually unwarranted for individuals with no history of thromboembolic events and thrombophilia diagnosed during family counselling or in other circumstances; the risk of bleeding may be much higher than that related to vascular thrombosis. However, in situations of higher VTE risk, thromboprophylaxis is suggested (mostly with LMWH)

as it may contribute to minimizing the incidence of VTE.

In the case of women with natural anticoagulant deficiency and obstetric failures (eg. fetal loss) in history but no VTE, LMWH therapy is recommended during pregnancy. Small observational studies demonstrate that this may improve prognosis. In the case of thrombophilia women with  $\geq 2$  miscarriages, stillbirth or preeclampsia in history, experts suggest LMWH prophylaxis throughout pregnancy and 6 weeks postpartum. Decisions should be individualized and the preferences of the patients taken into account.

DOACs should not be used during pregnancy.

### **Hormonal contraception**

In women with no thromboembolic event in medical history (such event is contraindication to the use of estrogens), congenital thrombophilia is not *per se* a contraindication to oral hormonal contraception or menopausal hormone therapy. The therapy should however be administered with great caution and under supervision. Thromboembolic events in the family, especially at younger age, are an argument against the use of oral contraceptive in asymptomatic women, particularly those with natural anticoagulant deficiencies or with homozygous prothrombotic mutations. In such cases intrauterine systems are preferable. In European women-carriers of factor V Leiden, the annual risk of fatal PE is estimated at 14 cases per 100,000 vs 3 cases per 100,000 of women with no such mutation. The risk factors for VTE are: smoking, obesity and higher thrombotic risk (e.g. following injury). Before making the decision about hormonal therapy, the patient should be informed about the potential risk of vascular thrombosis and ways of minimizing the risk. The preferences of the patient should also be considered. Plasma D-dimer concentration occasionally measured after 1 month of therapy, has little prognostic value as regards the pro-thrombotic effect of hormonal contraceptives.

### **Management**

For all patients with congenital thrombophilia, as well as individuals with no congenital thrombophilia but 2 documented unprovoked VTE events, there are strong indications for long-term anticoagulation. An exception here are patients with recurrent major bleeds for no determined reason and unresponsive to therapy. According to recent recommendations, after the first VTE event most patients with congenital thrombophilia should be treated just like the whole population of patients with unprovoked VTE or VTE associated with weak risk factor. The majority of patients with



**Table 3.** Recommendations regarding prophylaxis of thrombophilia patients

No.	Recommendation
1	We recommend thromboprophylaxis with LMWH during pregnancy and puerperium in women with documented antithrombin, protein C or protein S deficiency or with homozygous factor V Leiden or prothrombin 20210A mutation, or combined thrombophilias.
2	We recommend that pharmacological thromboprophylaxis during pregnancy and puerperium should be considered in women with heterozygous for factor V Leiden or prothrombin 20210A mutation and with no history of thrombotic episodes especially in the presence of additional factors that increase the risk of DVT and/or PE.
3	We suggest considering LMWH prophylaxis in individuals with congenital thrombophilia and no documented thrombotic episodes who are not on anticoagulation therapy but at higher risk of DVT and/or PE.

LMWH — low-molecular-weight heparin; DVT — deep vein thrombosis; PE — pulmonary embolism

**Table 4.** Dosing of DOACs in patients with VTE and congenital thrombophilia

Anticoagulant	Initial therapy	Treatment (up to 3-6 months)	Secondary prevention (after 3-6 months)
Apixaban	2 × 10 mg/d for 7 days	2 × 5 mg/d, no dose reduction	2 × 2.5 mg/d or 2 × 5 mg/d at high risk of recurrence <sup>a</sup>
Dabigatran	2 × 150 mg/d after ≥ 5 days of unfractionated heparin or LMWH	2 × 150 mg/d <sup>b</sup>	2 × 150 mg/d (no specific criteria for dose reduction) <sup>c</sup>
Rivaroxaban	2 × 15 mg/d for 21 days	1 × 20 mg/d, no dose reduction <sup>d</sup>	1 × 10 mg/d or 1 × 20 mg/d <sup>a</sup>

<sup>a</sup>suggested doses for obese patients, with recurrent thromboembolic events, antithrombin deficiency, ≥ 2 congenital thrombophilias, etc.

<sup>b</sup>Summary of Product Characteristics (SPC): 2 × 110 mg/d for individuals ≥ 80, those taking verapamil, and are at increased risk of gastrointestinal bleeding

<sup>c</sup>SPC: 2 × 110 mg/d for individuals ≥ 80 and those taking verapamil

<sup>d</sup>SPC: 15 mg/d if the risk of bleeding exceeds the risk of VTE recurrence.

congenital thrombophilia should be on long term DOAC therapy (in Poland: apixaban, dabigatran and rivaroxaban) which is currently the preferred therapeutic option mainly due to lower risk of major bleeding (Table 4).

During secondary prevention of most patients with congenital thrombophilia, i.e. carriers of factor V Leiden or the prothrombin G20210A mutation (heterozygous variants), the dose of apixaban or rivaroxaban may be reduced. After 6 months since VTE episode, full-dose DOACs should be considered if VTE recurred during anticoagulant therapy as well as in patients with intermediate to high risk PE, with pulmonary thromboembolic hypertension, and other concomitant risk factors (e.g. severe obesity). According to expert opinion, long-term anticoagulation for patients with VTE and antithrombin deficiency who are treated with DOACs as well as for individuals with homozygous form of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutations (also others at high risk of VTE recurrence), should be based on standard-dose DOACs, with reduced-dose DOACs if bleeding events occur or the patient prefers such a change. An alternative approach are VKAs (in Poland: warfarin or acenocoumarol) with a target INR of 2–3 (due to low treatment cost).

Recurrent VTE during anticoagulant therapy require heparin doses for a period of ≥ 4 weeks (a 20% higher dose of LMWH if the incident occurred during drug administration), and then a switch to oral drugs, usually of the DOAC group (typically at full dose) or VKAs. the latter option is preferred for patients with additional risk factors for VTE recurrence, who have easy access to INR tests which facilitates long term treatment.

Long term (> 3 months) anticoagulation is not recommended as routine management in patients with congenital thrombophilia after the first VTE episode associated with major trauma or surgery. It may, however, be considered if the patient agrees to secondary prophylaxis and accepts the annual bleeding risk of 0.5–2%. The strategy is suggested for patients with antithrombin deficiency, individuals with homozygous form of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation, particularly after PE of intermediate-high risk PE.

Indefinite anticoagulation in post-VTE patients with congenital thrombophilia must be considered on the individual basis and potential complications of this strategy should undergo periodic evaluation.

Current reports do not demonstrate a relation/correlation between congenital thrombophilia and lower efficacy of DOACs after an unprovoked VTE event. The risk of VTE recurrence does increase

however, with irregular use of anticoagulants that have a half-life of approximately 12 hs. The patient therefore should be informed (both orally and in a written form) about the relevance of the regular intake of anticoagulants, the principles of drug discontinuation prior to minor invasive procedures and in the event of minor or moderate bleeding complications.

Long-term anticoagulation is not to be initiated in asymptomatic individuals with congenital thrombophilia diagnosed incidentally. Thromboprophylaxis with standard LMWH doses should be considered at higher VTE risk (e.g. major surgery, injury and pregnancy [see Table 3 — recommendations 1 and 2]), especially in patients with confirmed deficiency of natural anticoagulants.

The current publication should be considered as the expert opinion. The presented guidelines are to be considered as a support in everyday clinical practice, and they require a regular update based on the results of ongoing research.

### Conflict of interest

**Andrzej Mital** — participated in clinical trials and received lecture honoraria from Pfizer and Bayer

**Anetta Undas** — received lecture honoraria from Pfizer, Bayer and Boehringer Ingelheim

**Anna Klukowska** — no conflict

**Jacek Musiał** — no conflict

**Jacek Treliński** — no conflict

**Jerzy Windyga** — participated in clinical trials and received lecture honoraria from AlfaSigma, Bayer, Pfizer, and Sanofi

**Joanna Zdziarska** — participated in clinical trials and/or received lecture and consultation honoraria from Sanofi

**Krzysztof Chojnowski** — participated in clinical trials and received lecture honoraria from Pfizer and Sanofi

**Magdalena Łętowska** — no conflict

**Maria Podolak-Dawidziak** — no conflict

**Paweł Łaguna** — no conflict

**Tomasz Urański** — participated in clinical trials and received lecture and consultation honoraria from Sanofi














**Wojciech Młynarski** — no conflict

### References

1. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 2016(1): 1–9, doi: 10.1182/asheducation-2016.1.1, indexed in Pubmed: 27913455.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins–Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol*.

- 2018; 132(1): e18–e34, doi: 10.1097/AOG.0000000000002703, indexed in Pubmed: 29939939.
3. Arachchillage DRJ, Makris M. Inherited thrombophilia and pregnancy complications: should we test? *Semin Thromb Hemost*. 2019; 45(1): 50–60, doi: 10.1055/s-0038-1657782, indexed in Pubmed: 29864774.
4. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost*. 2013; 110(4): 697–705, doi: 10.1160/TH13-01-0011, indexed in Pubmed: 23846575.
5. Romiti GF, Corica B, Borgi M, et al. Inherited and acquired thrombophilia in adults with retinal vascular occlusion: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(12): 3249–3266, doi: 10.1111/jth.15068, indexed in Pubmed: 32805772.
6. Bleker SM, Coppens M, Middeldorp S. Sex, thrombosis and inherited thrombophilia. *Blood Rev*. 2014; 28(3): 123–133, doi: 10.1016/j.blre.2014.03.005, indexed in Pubmed: 24768093.
7. Mannucci PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost*. 2015; 114(5): 885–889, doi: 10.1160/TH15-02-0141, indexed in Pubmed: 26018405.
8. Martinelli I, Stefano VDe, Mannucci P. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*. 2014; 11(3): 140–156, doi: 10.1038/nrcardio.2013.211, indexed in Pubmed: 24419261.
9. Moran J, Bauer KA. Managing thromboembolic risk in patients with hereditary and acquired thrombophilias. *Blood*. 2020; 135(5): 344–350, doi: 10.1182/blood.2019000917, indexed in Pubmed: 31917425.
10. Omran SS, Hartman A, Zakai NA, et al. Thrombophilia testing after ischemic stroke: why, when, and what? *Stroke*. 2021; 52(5): 1874–1884, doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032360, indexed in Pubmed: 33874743.
11. Darlow J, Mould H. Thrombophilia testing in the era of direct oral anticoagulants. *Clin Med (Lond)*. 2021; 21(5): e487–e491, doi: 10.7861/clinmed.2020-1008, indexed in Pubmed: 34493545.
12. Bertoletti L, Benhamou Y, Béjot Y, et al. Direct oral anticoagulant use in patients with thrombophilia, antiphospholipid syndrome or venous thrombosis of unusual sites: A narrative review. *Blood Rev*. 2018; 32(4): 272–279, doi: 10.1016/j.blre.2018.01.002, indexed in Pubmed: 29402471.
13. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1): 154–164, doi: 10.1007/s11239-015-1316-1, indexed in Pubmed: 26780744.
14. Campello E, Spiezia L, Simioni P. Diagnosis and management of factor V Leiden. *Expert Rev Hematol*. 2016; 9(12): 1139–1149, doi: 10.1080/17474086.2016.1249364, indexed in Pubmed: 27797270.
15. Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2016; 59(3): 487–497, doi: 10.1097/GRF.0000000000000226, indexed in Pubmed: 27427827.
16. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 49(4): 618–629, doi: 10.1007/s11239-020-02090-y, indexed in Pubmed: 32248336.
17. Alameddine R, Nassabein R, Le Gal G, et al. Diagnosis and management of congenital thrombophilia in the era of direct oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2020; 185: 72–77, doi: 10.1016/j.thromres.2019.11.008, indexed in Pubmed: 31775061.
18. Keeney S., Hasson F, McKenna H.: *The Delphi technique in nursing and health research*. Ames, IO, Wiley-Blackwell, 2011.

# Trombofilie wrodzone — charakterystyka, diagnostyka i postępowanie u dorosłych. Zalecenia Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów — 2022

Anetta Undas<sup>1</sup> , Jerzy Windyga<sup>2</sup> , Maria Podolak-Dawidziak<sup>3</sup> , Anna Klukowska<sup>4</sup> ,  
 Joanna Zdziarska<sup>5</sup> , Krzysztof Chojnowski<sup>6</sup> , Magdalena Łętowska<sup>7</sup> ,  
 Paweł Łaguna<sup>8</sup> , Jacek Trelński<sup>6</sup> , Jacek Musiał<sup>9</sup> , Tomasz Urański<sup>10</sup> ,  
 Andrzej Mital<sup>11</sup> , Wojciech Młynarski<sup>12</sup> 

<sup>1</sup>Zakład Chorób Zatorowo-Zakrzepowych, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński,  
*Collegium Medicum*, Kraków

<sup>2</sup>Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych oraz Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych,  
 Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku,  
 Uniwersytet Medyczny, Wrocław

<sup>4</sup>Grupa do Spraw Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów

<sup>5</sup>Klinika Hematologii, Szpital Uniwersytecki, Kraków

<sup>6</sup>Zakład Zaburzeń Hemostazy, Katedra Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

<sup>7</sup>Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

<sup>8</sup>Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii,  
 Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>9</sup>II Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków

<sup>10</sup>Klinika Pediatrii, Hematoonkologii i Gastroenterologii Dziecięcej,  
 Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

<sup>11</sup>Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>12</sup>Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Undas A, Windyga J, Podolak-Dawidziak M et al. Congenital/inherited thrombophilia in adults — characteristics, laboratory testing and management. Recommendations of the Hemostasis Group of the Polish Society of Hematology and Transfusiology 2022. *J Trans Med* 2022; 15 (3): 171–182. DOI: 10.5603/JTM.2022.0014.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Przedruk za zgodą z:** Undas A., Windyga J., Podolak-Dawidziak M., Klukowska A., Zdziarska J., Chojnowski K., Łętowska M., Łaguna P., Trelński J., Musiał J., Urański T., Mital A., Młynarski W.: Zalecenia Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2022. Wrodzone trombofilie — charakterystyka, diagnostyka i postępowanie u dorosłych. *Med. Prakt.* 2022; 4; 57–71

**Słowa kluczowe:** wrodzona trombofilia, badanie genetyczne, doustna antykoagulacja, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

*J. Transf. Med.* 2022; 15: 183–195

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Anetta Undas, Zakład Chorób Zatorowo-Zakrzepowych, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, e-mail: mmundas@cyf-kr.edu.pl

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

## Skróty

APC (*activated protein C*) — aktywowane białko C  
APCR (*activated protein C resistance*) — oporność na APC

aPTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

DOAC (*direct oral anticoagulants*) — bezpośrednie doustne antykoagulanty

HDCz — heparyna drobnocząsteczkowa

MIM — numer w bazie *Mendelian Inheritance in Man* (omim.org)

PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor 1*) — inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1

PCR (*polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy

TAFI (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*) — inhibitor fibrynolizy aktywowany trombiną

VKA (*vitamin K antagonists*) — antagoniści witaminy K

ZP — zatorowość płucna

ZŻG — zakrzepica żył głębokich

ZŻP — zakrzepica żył powierzchownych

ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

## Wstęp

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) obejmuje zakrzepicę żył głębokich (ZŻG) i zatorowość płucną (ZP). Jej zapadalność szacuje się w Europie na 104–183 na 100 000 pacjentolat, z przewagą mężczyzn (1,2:1). ŻChZZ może być wywołwana przez wiele wrodzonych i nabytych czynników ryzyka. Do najważniejszych należą: hospitalizacja z powodu operacji lub ostrej choroby internistycznej, aktywna choroba nowotworowa oraz stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych. Najczęściej epizod ŻChZZ wynika z jednoczesnego działania  $\geq 2$  czynników o różnej sile działania.

Trombofilie wrodzone to uwarunkowane genetycznie zaburzenia hemostazy, predysponujące do występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Poszukiwanie wrodzonej trombofilii ma na celu zidentyfikowanie osób obciążonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ, a w konsekwencji zmniejszenie tego ryzyka i/lub ryzyka powikłań, zwłaszcza nawrotu incydentu zakrzepowo-zatorowego.

Obecnie brakuje wysokiej jakości danych z badań klinicznych wspierających określoną strategię takiej diagnostyki. Opinie ekspertów są podzielone, a stanowiska towarzystw naukowych i grup ekspertów zróżnicowane. W ostatnich latach ob-

serwuje się wyraźne zmniejszenie liczby wskazań do poszukiwania trombofilii. Nie zaleca się takiej kosztownej diagnostyki u niewyselekcjonowanych grup pacjentów po incydencie zakrzepowo-zatorowym, ponieważ istnieje mała szansa znalezienia osób z nieprawidłowym wynikiem, u których ta informacja wpłynie na postępowanie. Ponadto nie ma bezpiecznej i kosztowo efektywnej metody wieloletniej profilaktyki, którą można by zastosować u większości osób bezobjawowych z wykrytą trombofilią wrodzoną. Informacja o wrodzonej predyspozycji do ŻChZZ może mieć konsekwencje dla stanu psychicznego pacjenta i jego rodziny, nie przynosząc ewidentnych korzyści.

Aktualne dane i stanowiska ekspertów wskazują, że badania w celu wykrycia wrodzonych predyspozycji do występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych (przede wszystkim ŻChZZ) powinny objąć 5 genetycznie uwarunkowanych nieprawidłowości:

- czynnik V Leiden – mutacja genu czynnika V (F5) Leiden (NM\_000130.4:c.1601G>A [p.Arg534Gln]);
- protrombina 20210A – mutacja genu protrombiny (F2) G20210A (NM\_000506.5:c.\*97G>A);
- niedobór białka C (mutacje genu *PROC*);
- niedobór białka S (mutacje genu *PROS1*);
- niedobór antytrombiny (mutacje genu *SERPINC1*).

Jeśli w wywiadzie rodzinnym występują incydenty zakrzepowo-zatorowe, powinno się wykluczyć dysfibrynogemnię (osobny dokument Grupy wydano w 2019 r.) oraz rozważyć oznaczenie aktywności czynników IX i XI.

Bardzo rzadkie trombofilie wrodzone obejmują niedobór plazminogenu, zwiększone stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1), niedobór kofaktora heparyny II, oceniane w nielicznych ośrodkach.

Grupa krwi inna niż grupa O (> 70% Polaków) także wiąże się z większym ryzykiem ŻChZZ, częściowo za sprawą zwiększonej aktywności czynnika VIII, ale jej stwierdzenie nie wpływa na strategię postępowania w pierwotnej i wtórnej prewencji ŻChZZ.

Nie zaleca się oznaczania u osób z podejrzeniem trombofilii wariantów genu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (*MTHFR*) 677C>T: NM\_005957.5:c.665C>T (p.Ala222Val)) i 1298A>C (NM\_005957.5:c.1286A>C (p.Glu429Ala)) (osobny dokument Grupy na ten temat wydano w 2019 r.) ani wariantów genetycznych PAI-1 4G>5G: NM\_000602.4:c.-820\_-817G(4\_5). Warianty te występują w populacji europejskiej bardzo często,

**Tabela 1.** Zalecenia dotyczące zakresu oznaczeń w diagnostyce trombofilii

Lp.	Zalecenie
1	U chorych z podejrzeniem trombofilii wrodzonej zalecamy oznaczenie następujących badań przesiewowych: oporności na aktywowane białko C, aktywności antytrombiny (preferencyjnie metodą z użyciem trombiny), aktywności białka C (preferencyjnie testem z użyciem substratów chromogennych), stężenia wolnego białka S (preferencyjnie testem immunologicznym) oraz mutacji czynnika V Leiden i mutacji protrombiny G20210A (preferencyjnie metodą PCR).
2	U chorych z podejrzeniem trombofilii wrodzonej sugerujemy oznaczenie: stężenia fibrynogenu oraz aktywności czynnika VIII i czynnika XI, jeśli nie wykryto nieprawidłowości w badaniach przesiewowych w kierunku trombofilii.
3	U osób z podejrzeniem trombofilii wrodzonej i dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zakrzepicy żylniej i/lub zatorowości płucnej, u których nie wykryto trombofilii wrodzonej metodami przesiewowymi, sugeruje się poszerzenie diagnostyki o badania służące wykryciu rzadszych typów niedoboru antytrombiny, białka C lub białka S, w tym badania genetyczne.
4	Nie zalecamy oznaczania polimorfizmów genu <i>MTHFR</i> 677C>T (c. 665 C>T) i 1298A>C (c. 1286A>C) ani wariantów genetycznych PAI-1 4G/5G oraz wariantu genu czynnika V 1299 H>R u osób z podejrzeniem trombofilii wrodzonej.

PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor 1*) — inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1; PCR (*polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy

w Polsce u około 50% populacji, a informacja o ich obecności nie zmienia w żaden sposób postępowania w żadnej znanej sytuacji klinicznej.

Zalecenia dotyczące zakresu oznaczeń w diagnostyce trombofilii zebrano w tabeli 1.

Zalecenia dotyczące trombofilii opracowano przy użyciu metody delfickiej. Dla wszystkich zawartych w dokumencie rekomendacji ostatecznie, po 3 rundach głosowania, osiągnięto 100-procentową zgodność opinii. Zalecenia dotyczące wskazań do diagnostyki trombofilii zebrano w tabeli 2. Przedstawiono je, stosując 3 sformułowania:

1. „zalecamy”, jeśli członkowie Grupy zgodzili się, że aktualne dane wskazują na przewagę korzyści nad zagrożeniami związanymi z daną strategią;
2. „sugerujemy”, jeżeli dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności określonego sposobu postępowania nie są zgodne i członkowie Grupy mają wątpliwości co do przewagi danej strategii w świetle dostępnych danych i rekomendują indywidualne podejmowanie decyzji klinicznych;
3. „nie zalecamy”, jeśli dostępne dane naukowe lub zgodne opinie ekspertów wskazują, że określone postępowanie nie jest przydatne klinicznie.

Krótkie omówienie najważniejszych wrodzonych trombofilii i problemów diagnostyczno-terapeutycznych związanych z ich występowaniem przedstawiono poniżej.

## Czynnik V Leiden

### Charakterystyka

Czynnik V Leiden (MIM: 188055) jest wynikiem mutacji o typie tranzycji: NM\_000130.4:c.1601G>A (p.Arg534Gln; dawna nomenklatura p.Arg506Gln), która powoduje substitucję aminokwasową w dojrzałym białku czynnika V, a w konsekwencji oporność zmutowanego czynnika Va na proteolityczną inaktywację przez aktywowane białko C (APC). Ta reakcja jest 10 razy wolniejsza w porównaniu z prawidłowym czynnikiem Va Arg506, zatem czynnik Va Gln506 jest częściowo oporny na APC. Uznaje się go za łagodny czynnik ryzyka zakrzepicy żylniej.

### Cechy kliniczne

Czynnik V Leiden występuje u 5% zdrowych osób rasy białej, a jest niezwykle rzadki u osób rasy czarnej i żółtej. Wykazano dla niego efekt założycielski, określając datę powstania na 20 000–30 000 lat temu, po ewolucyjnym rozejściu się ras białej i żółtej. Duża częstość występowania czynnika V Leiden u osób rasy białej wynika najpewniej z korzyści ewolucyjnych, takich jak zmniejszone ryzyko dużych krwawień (np. w czasie porodu).

Najczęstszymi manifestacjami obserwowanymi u nosicieli mutacji czynnika V Leiden są ZZG i zakrzepica żył powierzchownych (ZZP). Charakterystyczną cechą jest stosunkowo rzadkie występowanie u nich izolowanej ZP w porównaniu z osobami z niedoborem naturalnych antykoagulantów oraz mutacji protrombiny G20210A. Czynnik

**Tabela 2.** Zalecenia dotyczące wskazań do diagnostyki trombofilii

Lp.	Zalecenie
1	Zalecamy rozważenie wykonania badań w kierunku trombofilii wrodzonej u osób < 50. roku życia, u których doszło do zakrzepicy żyłnej i/lub ZP bez znanej przyczyny.
2	Zalecamy rozważenie wykonania badań w kierunku trombofilii wrodzonej u osób, które przebyły zakrzepicę żylną i/lub ZP, jeśli stwierdza się zakrzepicę i/lub zatorowość płucną bez znanej przyczyny u ich krewnych 1. stopnia.
3	Zalecamy rozważenie wykonania badań w kierunku trombofilii wrodzonej u osób z nawracającą zakrzepicą i/lub ZP bez znanej przyczyny, jeśli pierwszy epizod wystąpił przed 50. rokiem życia.
4	Zalecamy rozważenie wykonania badań w kierunku trombofilii wrodzonej u osób po przebytej zakrzepicy żyłnej bez znanej przyczyny, występującej w nietypowej lokalizacji (np. układ żyły wrotnej lub innych żył w obrębie jamy brzusznej, zakrzepica zatok żylnych mózgowia).
5	Zalecamy rozważenie wykonania badań w kierunku trombofilii wrodzonej u kobiet, u których doszło do zakrzepicy żyłnej i/lub ZP w trakcie ciąży i/lub w połogu.
6	Zalecamy rozważenie wykonania badań w kierunku trombofilii wrodzonej u kobiet po przebytej zakrzepicy żyłnej i/lub ZP w czasie antykoncepcji hormonalnej lub menopauzalnej terapii hormonalnej.
7	Sugerujemy wykonanie badań w kierunku trombofilii wrodzonej z wyłączeniem mutacji czynnika V Leiden i mutacji protrombiny G20210A (po wykonaniu badań w kierunku zespołu antyfosfolipidowego) u kobiet po niepowodzeniach położniczych definiowanych jako samoistne poronienia o niewyjaśnionej przyczynie, obumarciu morfologicznie prawidłowego płodu, stan przedrzucawkowy, rzucawka lub niewydolność łożyska, optymalnie po wykluczeniu zmian anatomicznych płodu, zaburzeń hormonalnych u matki i zaburzeń chromosomalnych u obojga rodziców.
8	U kobiet z silnie dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zakrzepicy żyłnej i/lub ZP sugerujemy wykonanie badań w kierunku trombofilii wrodzonej przed rozpoczęciem doustnej antykoncepcji hormonalnej preparatami zawierającymi estrogeny, metod wspomaganego rozrodu lub menopauzalnej terapii hormonalnej.
9	Sugerujemy wykonanie badań w kierunku trombofilii wrodzonej u osób < 50. roku życia, u których doszło do tętniczego incydentu zakrzepowo-zatorowego mimo niewystępowania uznanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.
10	Sugerujemy wykonanie badań w kierunku trombofilii wrodzonej u osób, u których doszło do incydentu tętniczego po epizodzie zakrzepicy żyłnej i/lub ZP w przeszłości, lub z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zakrzepicy żyłnej i/lub ZP.
11	Sugerujemy wykonywanie badań w kierunku trombofilii wrodzonej u krewnych 1. stopnia pacjentów z potwierdzoną trombofilią wrodzoną, zwłaszcza z niedoborem antyprotrombiny, białka C lub białka S, jeśli ukończyli 18. rok życia.
12	Nie zalecamy wykonywania badań w kierunku trombofilii wrodzonej u osób z zakrzepicą żyły środkowej siatkówki, chyba że są obciążone dodatnim wywiadem osobistym lub rodzinnym w kierunku zakrzepicy żyłnej i/lub ZP bez znanej przyczyny, zwłaszcza u osób < 50. roku życia.
13	Nie zalecamy wykonywania badań w kierunku trombofilii wrodzonej ani w kierunku zespołu antyfosfolipidowego u kobiet z pierwotną niepłodnością.
14	Nie zalecamy rutynowego wykonywania badań w kierunku trombofilii wrodzonej u kobiet planujących doustną antykoncepcję hormonalną lub menopauzalną terapię hormonalną z ujemnym wywiadem osobistym i rodzinnym w kierunku zakrzepicy żyłnej i/lub ZP.
15	Nie zalecamy wykonywania badań w kierunku trombofilii wrodzonej u chorych po pierwszym incydencie zakrzepicy żyłnej i/lub ZP związanymi z dużym urazem lub operacją, jeśli wywiad rodzinny w kierunku zakrzepicy żyłnej i/lub ZP jest ujemny.

ZP — zatorowość płucna

V Leiden stwierdza się także częściej u 15–40% chorych z owrzodzeniami kończyn dolnych w przebiegu przewlekłej niewydolności żyłnej. U osób z tym czynnikiem występują również: zakrzepica żył mózgowych, wątrobowych, wrotnej i kończyn

górnych. U około połowy nosicieli czynnika V Leiden z zakrzepicą rozwija się niesprowokowana ŻChZZ, ale odnotowuje się ją częściej po operacji, w ciąży lub podczas przyjmowania antykoncepcji hormonalnej. Obecnie dominuje pogląd, że u kobiet

z czynnikiem V Leiden nie obserwuje się częstszego niż w populacji ogólnej występowania utraty ciąży i innych powikłań położniczych.

Odsetek pacjentów z pierwszym epizodem ŻChZZ, u których wykrywa się czynnik V Leiden, w Europie wynosi 20–25%. Wśród osób z nawracającymi niesprowokowanymi incydentami ŻChZZ odsetek ten zwiększa się nawet do 40%. Względne ryzyko ŻŻG i ŻŻP u pacjentów heterozygotycznych pod względem czynnika V Leiden jest zwiększone odpowiednio 4–8 razy i 4 razy. Ryzyko ŻChZZ u nosicieli czynnika V Leiden zwiększa się z wiekiem, osiągając 6-krotność wartości wyjściowej u mężczyzn w wieku  $\geq 70$  lat. U krewnych pierwszego stopnia chorych z ŻChZZ będących nosicielami czynnika V Leiden roczne ryzyko pojawienia się choroby szacuje się na około 0,45% (0,25% w grupie wiekowej 15–30 lat i 1,1% u osób  $> 60$ . rż.). Homozygoty dla czynnika V Leiden mają 50 do 100 razy większe ryzyko ŻChZZ niż populacja ogólna i szacuje się, że ponad 50% takich osób doświadczy w ciągu swojego życia klinicznie istotnego epizodu tej choroby. Obecność czynnika V Leiden nie skraca czasu przeżycia.

Zawał serca związany z zakrzepicą tętnic wieńcowych opisywano częściej u nosicieli czynnika V Leiden, zwłaszcza  $< 50$ . roku życia, także tych z klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, takimi jak otyłość, palenie papierosów, nadciśnienie lub cukrzyca. Dane na temat związku tej mutacji z zawałem serca są jednak niejednoznaczne. Dostępne dane, w tym duże metaanalizy oraz prospektywne badania obserwacyjne, nie wskazują na związek tej mutacji z udarem niedokrwiennym mózgu, także w podeszłym wieku.

Z małych badań obserwacyjnych wynika, że u dzieci czynnik V Leiden jest powiązany z zawałem mózgu lub zakrzepicą żylną oraz zakrzepicą związaną z cewnikiem w żyłę centralnej.

## Diagnostyka

Do identyfikacji osób z opornością na APC (APCR) typową cechą nosicieli czynnika V Leiden, stosuje się testy krzepnięcia (koagulometryczne) i testy genetyczne. Osoczowe testy krzepnięcia polegają na względnym wydłużeniu czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) lub innych przesiewowych testów krzepnięcia po dodaniu APC. U osób z APCR obserwuje się mniejsze wydłużenie aPTT niż normalnie (typowy wynik  $< 1,8$ ). Pozostałe testy koagulometryczne wykorzystują osocze z niedoborem czynnika V i dostarczają informacji wskazujących na obecność APCR u niektórych chorych z antykoagulantem

tocznym, u części kobiet w ciąży i chorych ze stanami zapalnymi. Test koagulometryczny wykrywający APCR jest czuły i swoisty. Nieprawidłowo niski wynik oznaczenia APCR może być związany z zakrzepicą żylną, bez względu na obecność lub nie mutacji czynnika V Leiden (możliwe inne genetyczne przyczyny, np. czynnik V Cambridge lub czynnik V Hong Kong), a także z udarem niedokrwiennym. Część ekspertów uważa, że klasyczny test APCR oparty na oznaczeniu aPTT w osoczu pacjenta przynosi istotne informacje i powinno się go wykonywać jako uzupełnienie testu przy użyciu osocza z niedoborem czynnika V. Dzięki testom APCR z użyciem czynnika tkankowego można wykryć nieprawidłowości w zakresie innych składowych układu białka C (np. trombomoduliny), choć znaczenie wyników takich oznaczeń nie jest jasne. Obecność płytek krwi, ich mikrocząstek lub przeciwciał przeciwko APC w osoczu badanym pod kątem APCR za pomocą testów aPTT może prowadzić do wyników fałszywie dodatnich, zatem tylko badanie genetyczne pozwala potwierdzić obecność czynnika V Leiden. Doustne antykoagulanty mogą zakłócać pomiar APCR, utrudniając wykrycie tej nieprawidłowości.

Mutację czynnika V Leiden wykrywa się najczęściej za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR), której produkty poddaje się analizie polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych.

Do badań przesiewowych często używa się testów krzepnięcia osocza, a wyniki pozytywne potwierdza się za pomocą testu PCR, co umożliwia rozróżnienie wariantów heterozygotycznego i homozygotycznego czynnika V Leiden. „Pseudohomozygoty”, które są złożonymi heterozygotami czynnika V Leiden i niedoboru czynnika V (aktywność czynnika V ok. 50%), mają bardzo niskie współczynniki APCR w teście osoczym, ale są heterozygotami w badaniu metodą PCR.

Opisano również ultrazadkie genetycznie uwarunkowane niedobory czynnika V lub jego dysfunkcje, które prowadzą do rodzinnej trombofilii i mogą być diagnozowane w wyspecjalizowanych laboratoriach koagulologicznych i genetycznych. Mutacje te mogą również towarzyszyć mutacji czynnika V Leiden.

## Mutacja genu protrombiny (F2) G20210A

### Charakterystyka

Zastąpienie G przez A wnt 20210 (NM\_000506.5: c.\*97G>A) w regionie 3' UTR genu protrombiny (F2) zwiększa translację i stabilność mRNA

protrombiny, co powoduje zwiększoną syntezę i wydzielanie protrombiny przez hepatocyty. Zwiększone stężenie protrombiny w osoczu, wynoszące średnio 130% wartości prawidłowej u heterozygot, może się bezpośrednio przyczynić do zwiększonego ryzyka zakrzepicy, za co odpowiadają potencjalnie przynajmniej 3 mechanizmy: zwiększone wytwarzanie trombiny, nasilenie reakcji katalizowanych przez trombinę, np. aktywacji czynników V i XIII oraz upośledzenie fibrynolizy z powodu zwiększonej aktywacji inhibitora fibrynolizy aktywowanego trombiną (TAFI).

### Cechy kliniczne

Mutację genu protrombiny G20210A stwierdza się głównie w populacjach rasy białej: jest najrzadsza w Europie Północnej (1,5–2% populacji ogólnej), a najczęstsza (ok. 5%) w Europie Południowej i na Bliskim Wschodzie. U osób z mutacją genu protrombiny G20210A względne ryzyko ZZG jest zwiększone około 2–5,5-krotnie, a ZZP około 4-krotnie. Stwierdza się ją także u pacjentów z zakrzepicą w nietypowych lokalizacjach, szczególnie zakrzepicą żył wątrobowych, żyły wrotnej i zatok żylnych mózgu; w tej ostatniej lokalizacji obserwowano nawet 10-krotne zwiększenie ryzyka. Doustne środki antykoncepcyjne zwiększają prawdopodobieństwo ŻChZZ u nosicielek tej mutacji (nawet 100-krotnie). Obecność mutacji genu protrombiny G20210A nie skraca czasu przeżycia.

Niejednoznaczne dane wiążą mutację genu protrombiny z udarem niedokrwiennym mózgu (zwłaszcza u kobiet < 40. roku życia) i z zawałem serca. Metaanaliza badań, do której włączono pacjentów z udokumentowanymi incydentami tętnicznymi, wykazała związek tych zdarzeń z protrombiną 20210A, ale głównie u osób w wieku < 55 lat.

### Badania laboratoryjne

Identyfikacja mutacji w nieulegającym transkrypcji regionie 3' genu protrombiny wymaga analizy DNA po amplifikacji odpowiedniego regionu za pomocą PCR. Chociaż stężenie protrombiny w osoczu jest zwiększone o średnio 30%, u części osób utrzymuje się w zakresie wartości referencyjnych, a zatem oznaczenie aktywności protrombiny lub jej antygeny ma zbyt małą czułość, by mogło służyć do wykrywania mutacji. Bezpośrednie doustne antykoagulanty (DOAC), antagoniści witaminy K (VKA) ani inne antykoagulanty nie zakłócają badań genetycznych.

## Niedobór białka C (mutacje genu PROC)

### Charakterystyka

Białko C jest jednym z białek zależnych od witaminy K, jest syntetyzowane w wątrobie i krąży w osoczu jako zymogen proteazy serynowej (APC). Białko C jest aktywowane przez trombinę związaną z trombomoduliną na powierzchni śródbłonna, z dodatkowym przyspieszeniem tej reakcji przez śródbłonkowy receptor białka C (EPCR). APC jest silnym enzymem, który powoduje nieodwracalną inaktywację czynników Va i VIIIa. Białko S jest kofaktorem w tych reakcjach. Zmniejszone stężenie zymogenu białka C osłabia hamowanie wytwarzania trombiny, przyczyniając się do nadkrzepliwości. Ponadto APC hamuje proces zapalny i apoptozę.

Niedobór białka C typu I definiuje się jako jednoczesne zmniejszenie stężenia antygeny w osoczu i aktywności przeciwzakrzepowej, podczas gdy w niedoborze typu II stężenie antygeny w osoczu jest prawidłowe, ale krążące dysfunkcyjne cząsteczki białka C powodują małą wartość aktywności przeciwzakrzepowej.

### Cechy kliniczne

Niedobór heterozygotyczny białka C o autosomalnie dominującym modelu dziedziczenia (MIM: 176 860) występuje u 0,2–0,4% zdrowych osób i u około 4–5% kolejnych pacjentów z potwierdzoną ZZG. Niedobór białka C zwiększa 6–8-krotnie ryzyko ŻChZZ. U osób z niedoborem białka C pierwsze zdarzenie zakrzepowe występuje średnio około 45. roku życia. Pod względem czasu przeżycia heterozygoty z niedoborem białka C nie odbiegają od populacji ogólnej.

Manifestacje tego niedoboru obejmują spektrum od przebiegu w pełni bezobjawowego po masywne zakrzepice w młodym wieku, wykazujące słabą zależność od aktywności i stężenia białka C u dorosłych. ZZG i ZZP są najczęstszymi objawami klinicznymi niedoboru białka C. Szacuje się, że choroba rozwinię się przed 45. rokiem życia u 50% heterozygot z rodzin, w których pojawiła się ŻChZZ, a w połowie przypadków nie poprzedzi jej żadna inna identyfikowalna przyczyna. Metaanalizy badań obserwacyjnych sugerują częstsze występowanie incydentów tętnicznych, w tym udaru niedokrwiennego u osób z niedoborem białka C.

Niedobór białka C o recesywnym modelu dziedziczenia (MIM: 612304) ze stężeniem białka C < 1% wartości prawidłowych powoduje noworodkową płamicę piorunującą i masywną zakrzepicę u dotkniętych nią niemowląt. Martwica skóry u osób z niedoborem białka C leczonych



warfaryną lub acenokumarolem występuje obecnie rzadko, najczęściej na tułowiu, częściej u osób z otyłością. U takich osób stosowanie VKA szybko prowadzi do zmniejszenia aktywności białka C do bardzo małych wartości z powodu krótkiego okresu półtrwania białka C (ok. 8 godz.). Ponieważ okres półtrwania protrombiny, czynnika IX i czynnika X jest znacznie dłuższy niż białka C, a czynnika VII — porównywalny z białkiem C, na początku terapii VKA może wystąpić przemijający stan nadkrzepliwości, czego wyrazem może być właśnie martwica skóry. Wtedy VKA trzeba niezwłocznie odstawić i wdrożyć heparynę.

### Badania laboratoryjne

Aktywność białka C najczęściej ocenia się obecnie za pomocą testów z użyciem substratów chromogennych. Wykonuje się także ocenę aktywności białka C testami koagulometrycznymi opartymi na pomiarze aPTT lub aktywności czynnika Xa. Inną metodą oceny jest test aktywności białka C, w którym do aktywacji białka C wykorzystuje się wysoce specyficzną proteazę Protac z jadu węża *Agkistrodon contortrix*. Testy immunologiczne służą do odróżnienia niedoboru typu I (zmniejszenie stężenia antygeny i aktywności) od niedoboru typu II (prawidłowe stężenie antygeny i zmniejszona aktywność). Stężenie białka C zwiększa się wraz z wiekiem (4% na dekadę).

Aktywność białka C < 70% normy (przy niestosowaniu VKA, bez obecności niedoboru witaminy K ani zaawansowanej choroby wątroby) sugeruje jego niedobór, ale oznaczenie zawsze należy powtórzyć po minimum miesiącu od pierwszego pomiaru i w razie nieprawidłowego wyniku rozważyć jego oznaczenie u krewnych pierwszego stopnia. DOAC nie zakłócają pomiaru białka C metodą chromogenną, ale wpływają na wyniki testów koagulometrycznych, które zakłócają także heparyny.

Rozpoznanie dziedzicznego niedoboru białka C (podobnie jak białka S, p. niżej) u chorych otrzymujących VKA jest szczególnie trudne. Stężenia antygeny białka C można porównać ze stężeniami antygeny innych czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, ale tylko wtedy, gdy zostaną ustalone dokładne zakresy kontrolne dla stosunku białka C do 2 innych czynników zależnych od witaminy K. W większości sytuacji do ustalenia wiarygodnego rozpoznania niezbędny jest co najmniej 2-tygodniowy okres po odstawieniu warfaryny lub acenokumarolu (ewentualnie czasowe przejście na heparynę drobnocząsteczkową [HDCz]). Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia warfaryną przed

uzyskaniem wyników badań laboratoryjnych, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy skóry wywołanej przez warfarynę u chorych, u których później stwierdzi się niedobór białka C. W przypadku rozpoznania noworodkowej plamicy piorunującej należy objąć badaniami rodziców dziecka. Wykrycie mutacji w genie *PROC* potwierdza wrodzony charakter niedoboru tego białka, a dotąd opisano ponad 500 takich mutacji.

### Niedobór białka S (mutacje genu *PROS1*)

#### Charakterystyka

Białko S jest jednym z syntezowanych w wątrobie białek układu krzepnięcia zależnych od witaminy K i pełni funkcję kofaktora inaktywacji cz. Va i cz. VIIIa przez APC. Białko S odwracalnie wiąże się z białkiem wiążącym czynnik dopełniacza C4b w osoczu (C4BP). W warunkach prawidłowych około 60% białka S wiąże się z C4BP, a 40% krąży w postaci wolnej, która działa jako kofaktor dla APC. W konsekwencji zmniejszone stężenie wolnego białka S może osłabiać hamowanie wytwarzania trombiny i sprzyjać stanom nadkrzepliwości.

Mutacje genu *PROS1* prowadzące do ilościowego lub jakościowego niedoboru białka S można dziedziczyć w sposób autosomalnie dominujący (MIM: 612336) lub recesywny (MIM: 614514). Niedobór białka S typu I definiuje się jako równoległe zmniejszenie stężenia antygeny i aktywności antykoagulantu w osoczu. Niedobór typu II, który jest związany z krążącymi dysfunkcyjnymi cząsteczkami, stwierdza się, jeśli prawidłowemu stężeniu wolnego antygeny białka S w osoczu towarzyszy zmniejszona aktywność przeciwzakrzepowa. W niedoborze typu III stwierdza się z kolei zmniejszone stężenie wolnego białka S, podczas gdy całkowite stężenie antygeny białka S mieści się zwykle w zakresie od zmniejszonego do prawidłowego. Opisano ponad 450 różnych mutacji genu *PROS1* powodujących niedobór białka S.

#### Cechy kliniczne

Niedobór białka S obserwuje się u 2–3% niewyselekcjonowanych chorych na ŻChZZ. Większą chorobowość obserwuje się u osób w wieku < 50 lat oraz u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku tej choroby. Wobec trudności diagnostycznych szacuje się, że u chorych z niedoborem białka S ryzyko rozwoju ŻChZZ jest zwiększone 1,5–10-krotnie i dobrze koreluje ze stężeniem białka S we krwi. ŻŻG i zator tętnicy płucnej są najczęstszymi postaciami zakrzepicy

związanej z niedoborem białka S, chociaż stosunkowo często obserwuje się ZZP i zakrzepicę w nietypowych miejscach. Połowa przypadków to incydenty niesprowokowane. Zakrzepica tętnicza, zwłaszcza udary niedokrwienne mózgu, opisywano u osób z niedoborem białka S, szczególnie u tych, u których występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (np. palenie tytoniu). U otyłych chorych z niedoborem białka S, u których stwierdzono bardzo małe stężenie tego białka, opisywano, choć bardzo rzadko martwicę skóry wywołaną przez warfarynę, najczęściej w obrębie tułowia.

U bezobjawowych krewnych chorych z niedoborem białka S ŻChZZ występowała z częstością 0,7–2,2% rocznie, w tym w 50% przypadków w stanach zwiększonego ryzyka zakrzepowego (np. po operacji lub w czasie antykoncepcji hormonalnej).

### Badania laboratoryjne

W badaniach przesiewowych pacjentów z podejrzeniem niedoboru białka S wykorzystuje się obecnie oznaczenie stężenia wolnego antygeny białka S. Zakresy referencyjne różnią się w zależności od płci i wieku. Do oznaczenia stężenia wolnego antygeny białka S można zastosować przeciwciała monoklonalne specyficzne dla wolnego białka S. Dostępne testy czynnościowe białka S mierzą aktywność antykoagulacyjną kofaktora APC przy użyciu osocza pozbawionego białka S jako substratu. Ocena całkowitej i wolnej aktywności białka S i stężenia całkowitego białka S powinna pozwolić na rozpoznanie typu niedoboru. Niedobory typów I i III mogą być fenotypowymi wariantami tej samej choroby, wiadomo bowiem, że u różnych nosicieli tej samej mutacji genu *PROS1* w obrębie jednej rodziny wyniki laboratoryjne mogą wskazywać na niedobory obu typów. Niedobór typu II, który rozpoznaje się, gdy stężenie antygeny wolnego białka S jest prawidłowe, a aktywność białka S zmniejszona, występuje rzadko (ok. 5% wszystkich osób z niedoborem tego białka). U zdrowych osób obserwuje się silną korelację między stężeniem wolnego antygeny białka S a aktywnością antykoagulacyjną. Dolna granica normy dla stężenia wolnego białka S jest mniejsza u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio do 55–60% w porównaniu z 65–70%), choć według niektórych producentów zestawów do oznaczeń tego parametru można przyjąć identyczne zakresy wartości referencyjnych.

Białko S jest niezwykle wrażliwe na zmiany hormonalne zależne od fazy cyklu menstruacyjnego. Niewielkie niedobory białka S są często nabyte. Doustne środki antykoncepcyjne i hormonalna terapia zastępcza zmniejszają stężenie białka S w oso-

czu. Zmniejszone stężenia wolnego białka S są typowe dla ciąży (ze zmniejszeniem nawet do 30%), występują również u osób przyjmujących VKA, w rozsianym wykrzepianiu wewnątrznaczyniowym, chorobach wątroby, zespole nerczycowym, stanach zapalnych oraz świeżej zakrzepicy. Niedobór białka S może wystąpić u osób z autoprzeciwciałami przeciwko białku S, na przykład po zakażeniach wirusowych lub w chorobach autoimmunologicznych.

DOAC nie zakłócają pomiaru stężenia wolnego białka S, ale zakłócają wyniki testów koagulometrycznych.

Zmniejszone stężenie białka S należy zawsze ponownie potwierdzić po upływie przynajmniej miesiąca od pierwszego oznaczenia; u chorych leczonych warfaryną lub acenokumarolem należy przejść na HDCz i po 7–14 dniach pobrać materiał do badania bezpośrednio przed kolejnym wstrzyknięciem HDCz. Testowanie członków rodziny jest bardzo przydatne. Pewne rozpoznanie wrodzonego niedoboru białka S można ustalić przy użyciu metod PCR, choć diagnostyka jest trudna i często wymaga technik sekwencjonowania nowej generacji oraz eksperckiej interpretacji wyników.

### Niedobór antytrombiny (mutacje genu *SERPINC1*)

#### Charakterystyka

Antytrombina jest inhibitorem proteaz osocza, który neutralizuje trombinę oraz czynniki Xa, IXa i XIa przez nieodwracalne tworzenie kompleksów 1:1 w reakcjach przyspieszanych przez heparynę lub siarczan heparanu na powierzchniach śródbłonna. Niedobór antytrombiny osłabia fizjologiczne hamowanie krzepnięcia i powoduje stan nadkrzepliwości. Antytrombina odpowiada za 80% aktywności przeciwtrrombinowej osocza.

Genetycznie uwarunkowany niedobór antytrombiny (MIM: 613118, mutacje genu *SERPINC1*) może być dziedziczony autosomalnie dominująco lub recesywnie. Klinicznie i laboratoryjnie dzieli się na dwa typy. Typ I definiuje się jako zmniejszenie zarówno stężenia antygeny, jak i jego aktywności badanej przy nieobecności lub w obecności heparyny. Niedobór typu II stwierdza się, jeśli prawidłowemu stężeniu antygeny towarzyszą defekty wpływające albo na centrum aktywne inhibitora (tworzące kompleks z miejscem aktywnym docelowego enzymu), albo na miejsce wiązania heparyny przez inhibitor (pośredniczące w zależnym od heparyny wzmocnieniu aktywności antytrombiny). Niedobór antytrombiny typu II dzieli się dalej

na: typ IIa z mutacjami wpływającymi na miejsce reaktywne, typ IIb obejmujący mutacje w miejscu wiązania heparyny i typ IIc obejmujący plejotropową grupę mutacji. Dotąd opisano około 500 mutacji związanych z niedoborem antytrombiny.

Ciężki niedobór antytrombiny (<5% normy) jest rzadki, obejmuje zwykle niedobór typu IIb i wiąże się z występowaniem zakrzepicy żyłnej i tętniczej już w pierwszych latach życia.

Niedobór antytrombiny typu I występuje u 0,02% osób w populacji ogólnej, a typu II u 0,2% osób poddawanych badaniom przesiewowym.

### Cechy kliniczne

Niedobór antytrombiny występuje u około 1–3% niewyselekcjonowanych pacjentów w wieku < 70 lat z pierwszą obiektywnie udokumentowaną zakrzepicą żylną. Częstość występowania jest większa (> 5%) u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym ŻChZZ, zwłaszcza gdy incydenty wystąpiły < 40. roku życia. Ogółem ryzyko ŻChZZ, najczęściej zakrzepicy z ZP lub bez niej, u pacjentów z niedoborem antytrombiny jest 10–20 razy większe niż w populacji ogólnej. Nie ma dowodów na różnice w nasileniu objawów ŻChZZ między pacjentami z heterozygotycznymi defektami typu I a pacjentami z mutacjami typu II obejmującymi miejsce wiązania trombiny. U pacjentów z mutacjami typu II miejsca wiązania heparyny ryzyko zakrzepicy jest mniejsze niż w innych postaciach tego niedoboru, ale warianty bialleliczne są związane z dużym ryzykiem ŻChZZ.

Zakrzepica żylna kończyn dolnych, która występuje we wczesnym wieku, jest najczęstszym objawem niedoboru antytrombiny. Niedobór antytrombiny opisywano u chorych z zakrzepicą w nietypowych miejscach, takich jak żyły krezkowe, wątrobowe lub zatoki żyłne mózgu. Zakrzepica tętnic występuje rzadko (ok. 1% chorych z tym niedoborem). U prawie 70% pacjentów do pierwszego epizodu zakrzepowego dochodzi przed 35. rokiem życia, a u 85% przed 50. rokiem życia. Niedobór antytrombiny zwiększa ryzyko niepowodzeń położniczych, w tym poronień oraz zaburzeń rozwoju wewnątrzmacicznego płodu. Udar niedokrwienny mózgu obserwuje się u 1–7% chorych z potwierdzonym niedoborem antytrombiny. Całkowity niedobór antytrombiny uznaje się za cechę letalną.

U niektórych pacjentów z niedoborem antytrombiny obserwowano oporność na przeciwzakrzepowe działanie heparyny. Zarówno ostra zakrzepica, jak i kilkudniowa terapia heparyną mogą zmniejszyć stężenie antytrombiny, czasami nawet do ≤ 50% normy (zwykle do 65–80%), co

może prowadzić do błędnego rozpoznania wrodzonego niedoboru antytrombiny. Inne stany nabyte związane ze zmniejszeniem stężenia antytrombiny obejmują chorobę wątroby, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, zespół nerczycowy, leczenie asparaginazą i stan przedrzucawkowy.

Prospektywne badania bezobjawowych krewnych chorych z niedoborem antytrombiny wykazały, że częstość występowania zakrzepicy żyłnej wynosiła 4% rocznie. Panuje pogląd, że stanowi on najsilniejszą wrodzoną trombofiliją.

Wykazano także, że aktywność antytrombiny mieszcząca się w zakresie 70–80% wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ŻChZZ w porównaniu z aktywnością około 100%.

### Badania laboratoryjne

W większości laboratoriów w testach służących do oceny aktywności antytrombiny stosuje się obecnie czynnik Xa lub trombinę bydlęcą, aby uniknąć hamującego wpływu kofaktora heparyny II na ludzką trombinę. Eksperti International Society on Thrombosis and Haemostasis zalecają, aby to test z użyciem trombiny był testem pierwszego wyboru w diagnostyce tego niedoboru. Testy przesiewowe na niedobór antytrombiny wykorzystują substrat chromogenny do oceny aktywności tego białka. Testy przeprowadza się w obecności heparyny, ponieważ defekty mogą obejmować centrum reaktywne inhibitora lub miejsce wiązania heparyny. W razie uzyskania nieprawidłowych wyników w badaniach początkowych w celu scharakteryzowania nieprawidłowości należy ocenić zdolność inhibitora do neutralizacji trombiny przy nieobecności heparyny (postępująca aktywność antytrombiny), jest to jednak badanie mało dostępne. Wartości referencyjne antytrombiny w osoczu u zdrowych osób zwykle obejmują zakres 80–116%. Oznaczenia stężenia antygeny antytrombiny, na przykład metodą nefelometryczną lub testem ELISA, służą do rozróżnienia typów I i II. Immunoelektroforeza krzyżowa z użyciem przeciwciała antytrombiny w obecności i przy nieobecności heparyny może pomóc w identyfikacji defektów w miejscu wiążącym heparynę. U chorych z niedoborem typu I i u wielu osób z zaburzeniami typu II obejmującymi miejsce wiązania trombiny aktywność antytrombiny mieściła się w zakresie 40–60%. Wartości w przedziale 60–80% mogą wynikać z innych niedoborów typu II, ale często są spowodowane nabytym niedoborem antytrombiny. Rzadką przyczyną zmniejszonej aktywności antytrombiny są zaburzenia glikozylacji tego białka, cecha najczęściej wrodzona, ale opisywana także u osób nadużywających alkoholu.

W razie uzyskania nieprawidłowego wyniku należy powtórzyć oznaczenie aktywności antytrombiny po miesiącu od pierwszego oznaczenia i w miarę możliwości objąć badaniami rodzinę chorego.

DOAC mogą zakłócać pomiar aktywności antytrombiny: u leczonych dabigatranem uzyskuje się wyniki zawyżone w teście z użyciem trombiny i wiarygodne w teście z użyciem czynnika Xa, u leczonych rywaroksabanem lub apiksabanem odwrotnie. Wpływ ten jest jednak zwykle niewielki i może mieć znaczenie głównie w typie II niedoboru antytrombiny. Aby zapewnić wiarygodność testu niezbędna jest minimum 24-godzinna przerwa od ostatniej dawki DOAC (przy prawidłowej czynności nerek).

Pewne rozpoznanie wrodzonego niedoboru antytrombiny można ustalić na podstawie badań genetycznych, są one jednak w Polsce mało dostępne.

### Wskazania do diagnostyki

Szczegółowe zalecenia przedstawiono wcześniej w tabeli 2, jednak pewne kwestie wymagają komentarza, przedstawionego poniżej.

Przed zajściem w ciążę lub zastosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych należy rozważyć przebadanie kobiet bezobjawowych, które są krewnymi 1. stopnia chorych na trombofilie, w kierunku konkretnej jednostki występującej u probanda. W razie stwierdzenia niedoborów białka C, białka S lub antytrombiny u probanda zaleca się przebadanie krewnych 1. stopnia.

Zlecenie objęcia najbliższych krewnych chorych na trombofilie badaniem pod kątem czynnika V Leiden i mutacji protrombiny G20210A jest kontrowersyjne. Zwolennicy oznaczania tych parametrów argumentują, że istnieje 50-procentowa szansa na znalezienie tego samego genotypu u najbliższych krewnych i 2,5-procentowa szansa na znalezienie homozygotycznego wariantu tej mutacji lub podwójnej heterozygotyczności czynnika V Leiden i protrombiny 20210A u rodzeństwa, ponieważ jedno z rodziców jest nosicielem obligatoryjnym, a u drugiego ryzyko nosicielstwa jednej z tych cech ocenia się na 1:10 (u rasy białej). Choć u heterozygot pod względem tych 2 częstych polimorfizmów roczną zapadalność na zakrzepicę szacuje się na < 0,7%, w okresie 30–40 lat skumulowana zapadalność staje się znacząca i można ją zmniejszyć dzięki odpowiedniej profilaktyce. U homozygot i podwójnych heterozygot ryzyko jest znacznie większe. Przeciwnicy testów twierdzą, że niepokój spowodowany stygmatyzacją, problemami z ubezpieczeniem zdrowotnym (przede wszystkim

w USA) i kosztami jest zbyt duży. Szacuje się, że ponad 95% nosicieli czynnika V Leiden lub mutacji protrombiny nie doświadczy incydentu ŻChZZ w ciągu całego swojego życia.

Większość ekspertów uważa, że zanim zleci się badania w kierunku trombofilii, należy uwzględnić preferencje pacjenta po przedstawieniu mu argumentów za i przeciw. Pacjenci powinni uczestniczyć w podejmowaniu decyzji o wykonaniu badania. Mocnym argumentem za taką diagnostyką jest obciążony wywiad rodzinny w kierunku ŻChZZ, zwłaszcza z udokumentowanymi incydentami zakończonymi zgonem lub występującymi w młodym wieku.

Dominuje pogląd, że badanie w kierunku trombofilii nie jest konieczne u osób, u których wystąpiła zakrzepica żył dystalnych po urazie lub operacji, ponieważ odsetek nawrotów w tej grupie jest bardzo mały (1,5% rocznie). Pod kątem trombofilii nie powinno się też badać pacjentów, u których zdarzenie było związane z aktywną chorobą nowotworową lub wystąpiło po wszczępieniu urządzenia (np. kardiostymulatora).

Badanie osób w wieku > 50 lat, u których wystąpiła niesprowokowana ŻChZZ lub zdarzenie było związane ze stosowaniem modulatorów receptora estrogenowego, budzi kontrowersje.

U osób < 50. roku życia, u których doszło do zakrzepicy tętniczej mimo braków czynników ryzyka miażdżycy lub cech miażdżycy czy innych chorób mogących powodować takie incydenty (np. zawał serca, udar mózgu lub zator tętnic obwodowych), powinno się rozważyć taką diagnostykę przy indywidualizacji podejścia. Nie jest jasne, czy trombofilia ma wpływ na strategię leczenia i rokowanie w takich sytuacjach, jeśli u pacjenta lub w jego rodzinie nie stwierdzono incydentów ŻChZZ.

### Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w trombofilii wrodzonej

Zalecenia dotyczące profilaktyki u osób z trombofilia zebrano w tabeli 3.

Chorym z ŻChZZ należy zalecić redukcję masy ciała (jeśli to konieczne), unikanie unieruchomienia, odwodnienia, urazów oraz zaprzestanie stosowania estrogenów (u kobiet) i palenia tytoniu (jeśli dotyczy). Po rozpoznaniu trombofilii wrodzonej pacjent musi zostać poinformowany o tym fakcie, a także o ryzyku zakrzepicy (podczas operacji, długiej podróży samolotem, ciąży, urazu), ryzyku krwawienia podczas leczenia przeciwzakrzepowego, implikacjach rodzinnych i wskazaniach do tromboprofilaktyki w sytuacjach wysokiego ryzyka ŻChZZ. Wskazana jest regularna kontrola ambula-

Tabela 3. Zalecenia dotyczące profilaktyki u osób trombofilią

Lp.	Zalecenie
1	Zalecamy stosowanie tromboprofilaktyki za pomocą HDCz w czasie ciąży i porodu u kobiet z udokumentowanym niedoborem antytrombiny, białka C lub białka S bądź homozygotycznym wariantem czynnika V Leiden lub protrombiny 20210A bądź trombofilii złożonych.
2	Zalecamy rozważenie zastosowania farmakologicznej tromboprofilaktyki w czasie ciąży i porodu u kobiet z heterozygotycznym wariantem czynnika V Leiden lub protrombiny 20210A bez przebytego incydentu zakrzepowego, zwłaszcza jeśli występują dodatkowe czynniki zwiększające ryzyko zakrzepicy żyłnej i/lub ZP.
3	Sugerujemy rozważenie tromboprofilaktyki za pomocą HDCz u osób z trombofilią wrodzoną bez udokumentowanego incydentu zakrzepowo-zatorowego, którzy nie są leczeni przeciwkrzepliwie, jeśli występuje u nich zwiększone ryzyko rozwoju zakrzepicy żyłnej i/lub ZP.

HDCz — heparyna drobnocząsteczkowa; ZP — zatorowość płucna

toryjna chorych z ŻChZZ i trombofilią wrodzoną w celu oceny efektów działań profilaktycznych oraz poinformowania chorego o nowych możliwościach terapeutycznych, w tym potencjalnych korzyściach ze stosowania DOAC. W przypadku występowania dużych żyłaków jako czynnika sprzyjającego ZZP zajętej kończyny należy rozważyć operację lub inne metody terapii w osłonie odpowiedniej profilaktyki heparyną.

HDCz należy podawać w dawkach profilaktycznych po operacji, po złamaniu kości kończyn dolnych i innych dużych urazach, w czasie ciąży (p. tab. 3 — zalecenia 1 i 2) i przez 6 tygodni po porodzie, w okresach unieruchomienia oraz przed długą podróżą samolotem (> 4 godz.). U kobiet z niedoborem antytrombiny, zwłaszcza z ŻChZZ, należy rozważyć użycie koncentratu antytrombiny podczas operacji oraz w ciąży i w okresie okołoporodowym.

Profilaktyczna terapia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi zwykle nie jest uzasadniona u osób bez incydentu zakrzepowego w wywiadzie, u których wykryto trombofilie w ramach poradnictwa rodzinnego lub z innego powodu. W tym przypadku ryzyko krwawienia może przewyższać ryzyko związane z zakrzepicą. Sugeruje się jednak, że w okresach zwiększonego ryzyka ŻChZZ profilaktyka przeciwzakrzepowa (najczęściej z użyciem HDCz) zmniejsza częstość występowania ŻChZZ.

U kobiet z niedoborem naturalnych antykoagulantów, ale bez ŻChZZ, u których wystąpiły niepowodzenia położnicze, takie jak utrata płodu, powinno się rozważyć włączenie HDCz w ciąży, co zgodnie z wynikami małych badań obserwacyjnych poprawia rokowanie. Ekspertki sugerują stosowanie profilaktyki HDCz przez cały okres ciąży i 6 tygodni po porodzie u kobiet z trombofilią, które ≥ 2-krotnie poroniły, urodziły martwe dziecko lub przeszły stan przedrzucawkowy. Decyzje powin-

no się podejmować indywidualnie, uwzględniając preferencje pacjentek.

W ciąży nie należy stosować DOAC.

### Antykoncepcja hormonalna

Trombofilia wrodzona nie stanowi *per se* przeciwwskazania do doustnej antykoncepcji hormonalnej ani menopauzalnej terapii hormonalnej u kobiet, które nie przeżyły incydentu zakrzepowo-zatorowego (przebycie incydentu jest przeciwwskazaniem do stosowania estrogenów), ale zaleca się dużą ostrożność i nadzór nad takimi pacjentkami. Incydenty zakrzepowe w rodzinie, zwłaszcza w młodym wieku, są argumentem, aby odradzać doustne stosowanie środków antykoncepcyjnych u bezobjawowych kobiet, zwłaszcza z niedoborami naturalnych antykoagulantów lub homozygotycznymi wariantami mutacji prozakrzepowych. Preferowane są systemy wewnątrzmaciczne. Roczne ryzyko zgonu z powodu ZP u nosicieli czynnika V Leiden szacuje się w Europie na 14 przypadków na 100 tys. kobiet w porównaniu z 3 przypadkami na 100 tys. kobiet niemających tej mutacji. Ryzyko ŻChZZ zwiększają: palenie tytoniu, otyłość oraz stany zwiększonego ryzyka zakrzepowego (np. po urazie). Przed podjęciem decyzji o wyborze antykoncepcji hormonalnej powinno się poinformować pacjentkę o ryzyku zakrzepowym i sposobach jego zmniejszenia i uwzględnić jej preferencje. Stosowane niekiedy oznaczenia stężenia dimeru D po rozpoczęciu antykoncepcji (po ok. 1 mies.) w celu oceny prozakrzepowego działania hormonów płciowych mają w tej sytuacji klinicznej ograniczoną wartość rokowniczą.

### Leczenie

U każdego chorego z trombofilią wrodzoną, podobnie jak u chorego bez niej, u którego wystąpiły 2 udokumentowane niesporowokowane incydenty ŻChZZ, istnieją silne wskazania do bezterminowej

**Tabela 4.** Dawkowanie bezpośrednich doustnych antykoagulantów u chorych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ) i trombofilią wrodzoną

Antykoagulant	Terapia początkowa	Leczenie (do 3–6 mies.)	Prewencja wtórna (po 3–6 mies.)
Apiksaban	2 × 10 mg/d. przez 7 dni	2 × 5 mg/d., bez zmniejszenia dawki	2 × 2,5 mg/d. lub 2 × 5 mg/d. w przypadku dużego ryzyka nawrotu <sup>a</sup>
Dabigatran	2 × 150 mg/d. po ≥ 5 dniach leczenia heparyną niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową	2 × 150 mg/d. <sup>b</sup>	2 × 150 mg/d. (brak określonych kryteriów zmniejszania dawki) <sup>c</sup>
Rywaroksaban	2 × 15 mg/d. przez 21 dni	1 × 20 mg/d., bez zmniejszenia dawki <sup>d</sup>	1 × 10 mg/d. lub 1 × 20 mg/d. <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Według charakterystyki produktu leczniczego (ChPL): sugerowane dawkowanie u osób bardzo otyłych, z nawracającymi incydentami zakrzepowo-zatorowymi, z niedoborem antytrombiny, z ≥ 2 trombofiliami wrodzonymi itp.

<sup>b</sup>ChPL: 2 × 110 mg/d. u osób ≥ 80. rż., przyjmujących jednocześnie werapamil, obciążonych zwiększonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego.

<sup>c</sup>ChPL: 2 × 110 mg/d. u osób ≥ 80. rż., przyjmujących jednocześnie werapamil.

<sup>d</sup>ChPL: 15 mg/d., jeśli ryzyko krwawienia przewyższa ryzyko nawrotowej ŻChZZ.

antykoagulacji; wyjątkiem są osoby z nawracającymi poważnymi krwawieniami, których przyczyny nie można ustalić i/lub wyleczyć. Większość chorych z trombofilią wrodzoną po pierwszym incydencie ŻChZZ powinna być leczona zgodnie z aktualnymi zaleceniami dla całej populacji chorych z ŻChZZ niesprowokowaną lub związaną ze słabym czynnikiem sprawczym. U większości chorych z trombofilią wrodzoną powinno się zastosować przewlekłe leczenie DOAC (w Polsce: apiksabaniem, dabigatranem i rywaroksabanem) — jest to obecnie terapia preferowana głównie z powodu mniejszego ryzyka poważnego krwawienia (tab. 4).

U większości chorych z trombofilią wrodzoną, czyli nosicieli czynnika V Leiden lub mutacji protrombiny G20210A (warianty heterozygotyczne), można w prewencji wtórnej zredukować dawkę apiksabanu lub rywaroksabanu. Po upływie 6 miesięcy od ŻChZZ pełną dawkę DOAC powinno się rozważyć u osób, u których doszło do nawrotu ŻChZZ w czasie antykoagulacji oraz u pacjentów z ŻP pośredniego lub wysokiego ryzyka zgonu, z nadciśnieniem płucnym i ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka nawrotu ŻChZZ (np. otyłością dużego stopnia). Ekspertki sugerują, aby u chorych po ŻChZZ leczonych DOAC z niedoborem antytrombiny i u homozygot czynnika V Leiden lub mutacji protrombiny G20210A (lub innych, u których ryzyko nawrotu choroby ocenia się jako wysokie), przewlekłą antykoagulację prowadzić za pomocą pełnych dawek DOAC, redukując je w przypadku powikłań krwotocznych lub preferencji pacjenta. Alternatywą jest stosowanie VKA (warfaryna lub acenokumarol w Polsce) z docelowym INR 2–3 (np. z powodu niskich kosztów takiego leczenia).

W razie nawrotu ŻChZZ w czasie leczenia eksperti zalecają włączenie terapeutycznych dawek heparyn przez okres ≥ 4 tygodni (lub włączyć o 20% większą dawkę HDCz, jeśli incydent wystąpił podczas stosowania tego leku), a następnie przejście na leki doustne, zwykle inny lek z grupy DOAC (typowo w pełnej dawce) lub VKA; tę drugą opcję preferuje się u osób z dodatkowymi czynnikami ryzyka nawrotu ŻChZZ, u których łatwy dostęp do oznaczenia INR może ułatwić prowadzenie przewlekłego leczenia.

Nie zaleca się rutynowo przewlekłej (> 3 mies.) antykoagulacji po pierwszym incydencie ŻChZZ związanym z dużym urazem lub operacją, jeśli współistnieje wrodzona trombofilia. Można ją jednak rozważyć, jeśli preferencje pacjenta przemawiają za wdrożeniem prewencji wtórnej przy akceptacji ryzyka poważnego krwawienia na poziomie 0,5–2% na rok. Sugeruje się taką strategię w niedoborze antytrombiny, u homozygot czynnika V Leiden lub mutacji protrombiny G20210A zwłaszcza po zatorze płucnym pośredniego lub wysokiego ryzyka zgonu.

Decyzja o bezterminowej antykoagulacji u chorych po ŻChZZ z trombofilią wrodzoną musi być zindywidualizowana i podlegać okresowej ocenie pod kątem powikłań takiej strategii.

Aktualne dane nie wskazują, aby trombofilia wrodzona wiązała się z mniejszą skutecznością leków z grupy DOAC po niesprowokowanym incydencie ŻChZZ, ale należy uwzględnić istotne ryzyko nawrotu podczas nieregularnego stosowania leków o około 12-godzinnym okresie półtrwania efektu antykoagulacyjnego. Konieczne jest zatem poinformowanie pacjenta (najlepiej w formie zarówno ustnej, jak i pisemnej) o znaczeniu regularnego stosowania leków przeciwwkrzepliwych, zasadach

przerywania leczenia przed drobnymi zabiegami inwazyjnymi i w razie powikłań krwotocznych o małym lub umiarkowanym nasileniu.

Nie stosuje się przewlekłej antykoagulacji u bezobjawowych osób, u których przypadkowo wykryto wrodzoną trombofilie. Należy rozważyć tromboprofilaktykę z użyciem typowych dawek HDCz w stanach zwiększonego ryzyka wystąpienia ŻChZZ (np. po dużych operacjach, urazach i w czasie ciąży [p. tab. 3 — zalecenia 1 i 2]), zwłaszcza u osób z niedoborem naturalnych antykoagulantów.

Aktualne stanowisko powinno się traktować jako opinię ekspertów, pamiętając, że zawarte w nim wskazówki pomocne w praktyce lekarskiej będą wymagały aktualizacji wraz z pojawieniem się nowych wyników badań.

### Konflikt interesów

**Krzysztof Chojnowski** — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Pfizer i Sanofi.

**Anna Klukowska** — brak.

**Paweł Łąguna** — brak.

**Magdalena Łętowska** — brak.

**Andrzej Mital** — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Pfizer i Bayer.

**Wojciech Młynarski** — brak.

**Jacek Musiał** — brak.

**Maria Podolak-Dawidziak** — brak.

**Jacek Trelński** — brak.

**Anetta Undas** — uczestniczyła w badaniach klinicznych i otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Pfizer, Bayer and Boehringer Ingelheim.

**Tomasz Urasiński** — brał udział w badaniach klinicznych oraz otrzymywał wynagrodzenie za konsultacje i wygłoszone wykłady od firmy Sanofi.

**Jerzy Windyga** — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Alfasigma, Bayer, Pfizer, Sanofi.

**Joanna Zdziarska** — uczestniczyła w badaniach klinicznych i/lub otrzymywała wynagrodzenie za konsultacje i wygłoszone wykłady od firmy Sanofi.

### Piśmiennictwo

- Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 2016(1): 1–9, doi: 10.1182/asheducation-2016.1.1, indexed in Pubmed: 27913455.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018; 132(1): e18–e34, doi: 10.1097/AOG.0000000000002703, indexed in Pubmed: 29939939.
- Arachchillage DRJ, Makris M. Inherited thrombophilia and pregnancy complications: should we test? *Semin Thromb Hemost*. 2019; 45(1): 50–60, doi: 10.1055/s-0038-1657782, indexed in Pubmed: 29864774.
- De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost*. 2013; 110(4): 697–705, doi: 10.1160/TH13-01-0011, indexed in Pubmed: 23846575.
- Romiti GF, Corica B, Borgi M, et al. Inherited and acquired thrombophilia in adults with retinal vascular occlusion: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(12): 3249–3266, doi: 10.1111/jth.15068, indexed in Pubmed: 32805772.
- Bleker SM, Coppens M, Middeldorp S. Sex, thrombosis and inherited thrombophilia. *Blood Rev*. 2014; 28(3): 123–133, doi: 10.1016/j.blre.2014.03.005, indexed in Pubmed: 24768093.
- Mannucci PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost*. 2015; 114(5): 885–889, doi: 10.1160/TH15-02-0141, indexed in Pubmed: 26018405.
- Martinelli I, Stefano VDe, Mannucci P. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*. 2014; 11(3): 140–156, doi: 10.1038/nrcardio.2013.211, indexed in Pubmed: 24419261.
- Moran J, Bauer KA. Managing thromboembolic risk in patients with hereditary and acquired thrombophilias. *Blood*. 2020; 135(5): 344–350, doi: 10.1182/blood.2019000917, indexed in Pubmed: 31917425.
- Omran SS, Hartman A, Zakai NA, et al. Thrombophilia testing after ischemic stroke: why, when, and what? *Stroke*. 2021; 52(5): 1874–1884, doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032360, indexed in Pubmed: 33874743.
- Darlow J, Mould H. Thrombophilia testing in the era of direct oral anticoagulants. *Clin Med (Lond)*. 2021; 21(5): e487–e491, doi: 10.7861/clinmed.2020-1008, indexed in Pubmed: 34493545.
- Bertoletti L, Benhamou Y, Béjot Y, et al. Direct oral anticoagulant use in patients with thrombophilia, antiphospholipid syndrome or venous thrombosis of unusual sites: A narrative review. *Blood Rev*. 2018; 32(4): 272–279, doi: 10.1016/j.blre.2018.01.002, indexed in Pubmed: 29402471.
- Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1): 154–164, doi: 10.1007/s11239-015-1316-1, indexed in Pubmed: 26780744.
- Campello E, Spiezia L, Simioni P. Diagnosis and management of factor V Leiden. *Expert Rev Hematol*. 2016; 9(12): 1139–1149, doi: 10.1080/17474086.2016.1249364, indexed in Pubmed: 27797270.
- Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2016; 59(3): 487–497, doi: 10.1097/GRF.0000000000000226, indexed in Pubmed: 27427827.
- Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 49(4): 618–629, doi: 10.1007/s11239-020-02090-y, indexed in Pubmed: 32248336.
- Alameddine R, Nassabein R, Le Gal G, et al. Diagnosis and management of congenital thrombophilia in the era of direct oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2020; 185: 72–77, doi: 10.1016/j.thromres.2019.11.008, indexed in Pubmed: 31775061.
- Keeney S, Hasson F, McKenna H. *The Delphi technique in nursing and health research*. Ames, IO, Wiley-Blackwell, 2011.

# Analysis of the frequency of post transfusion adverse reactions and their association with blood components supplied by the Regional Blood Transfusion Center in Poznań (2011–2018)

Bożena Andrys<sup>1</sup> , Katarzyna Korybalska<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Regional Blood Transfusion Center, Poznan

<sup>2</sup>Department and Clinic of Pathophysiology, Medical University of Karol Marcinkowski, Poznan

## Summary

**Background:** *Blood component transfusions are common, often life-saving therapies, however they sometimes (0.2–10%) result in adverse reactions (ARs). The study aim was to analyse AR frequency and relation to transfusion in patients treated with blood components as well as to present recipient, donor, and blood component factors that induce ARs.*

**Material and methods:** *The retrospective analysis included 650 cases of ARs following transfusion which were reported to the Blood Transfusion Center in Poznań in the period 2011–2018. The reported ARs were analysed for their intensity/severity, component modification and storage time prior to transfusion, patient's clinical condition and transfusion history as well as sex and age of both donors and recipients. Finally, for each AR case the imputability with transfusion was assessed.*

**Results:** *In the study population, ARs were infrequent (< 0.1%) and depended on the type of blood component, age and sex of the recipient and donor as well as on transfusion history. The symptoms observed were found to be related to transfusion in less than 50% of cases. It has been demonstrated that the deaths reported in the study were related to patients whose clinical condition was either severe or fairly/relatively good and who usually manifested severe adverse reactions (SARs) following transfusion.*

**Conclusions:** *(i) identified ARs were rarely reported. The lower incidence rate as compared to the published data indicates that not all ARs are reported. The reporting procedure needs to be changed. (ii) Confirmed relation with transfusion was determined in less than 50% of cases. (iii) Some donor/recipient/blood component — specific factors may induce certain types of adverse reactions.*

**Key words:** post-transfusion adverse reactions (P-ARs), imputability level, blood donor, blood component recipient, blood components

*J. Transf. Med. 2022; 15: 196–209*

**Correspondence address:** dr n. med. Bożena Andrys, Regional Blood Transfusion Center in Poznań, ul. Marcelińska 44, 60–354 Poznań, e-mail: bozenaandrys@o2.pl

Translation: mgr Krystyna Dudziak

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.



## Introduction

Transfusion of blood components is a common therapy. According to the World Health Organization (WHO), each year, various types of blood components are transfused worldwide prepared from 112.5 mln blood donations [1]. Transfusions of red blood cell concentrate (RBC) are estimated at 90 mln units and platelet concentrate (PC) at 10 mln units) [2–3]. In the USA (328 mln inhabitants), 21 mln units of blood components are transfused annually, including 15 mln RBC, 4 mln fresh frozen plasma (FFP) and 2 mln PC. In Poland (38 mln inhabitants), the annual consumption of blood components is 1.5–1.7 mln, including 1.2 mln RBCC, 0.3 mln FFP and 0.12–0.13 mln PCs [4–6].

Though undoubtedly life-saving procedures, transfusions are also burdened with the risk of ARs which may sometimes be life-threatening. ARs are associated with transfusions of 0.2–10% of components and 0.26/100.000 of them are fatal [7–9]. In the USA and France, the AR incidence rate (component type included) was similar (0.2% of all transfusions; 0.2% related to RBC; 0.1% to FFP; 0.4% to PC transfusions). In Poland, post transfusion ARs were distributed as follows: 0.09% were related to RBC; 0.04% to FFP and 0.17% to PC [10–12]. In the USA (2010–2012), 83% of reported ARs were related to febrile nonhemolytic transfusion reactions (FNHTR) and allergies, 6% to alloimmunization, 4% to transfusion-associated circulatory overload (TACO), 3% to hypotension, 2% to delayed haemolytic transfusion reaction (DHTR), 1% to transfusion-associated dyspnea (TAD) and less than 1% to transfusion related acute lung injury (TRALI), acute haemolytic transfusion reaction (AHTR) and infections [10]. According to the data presented by prof. dr hab. n. med. Magdalena Łętowska, during the 09/06/2020 webinar entitled “Adverse reactions in Blood Donors” (Niepożądane reakcje u biorców), the distribution of post transfusion ARs reported in Poland in the years 2006–2017 was as follows: 28% related to FNHTR, 25% to allergy, 3% to TACO, 3% to hypotension, 4% to DHTR, 1% to AHTR, 1% to TRALI, 7% to TAD, 1% to infection, 27% to others.

Adverse reactions are responses of the recipient's immune system to the genetic incompatibility with the transfused component or inflammatory responses most likely due to a combination of overlapping factors related to the donor, blood component and recipient [13]. Therefore it is sometimes difficult to determine a cause-and-effect

relationship between transfusion and the observed AR [14].

In view of the above, the study aim was to analyse the frequency rate of ARs and to assess their relationship with transfusions of blood components supplied by the Regional Blood Transfusion Center (RCKiK) in Poznań in the period 2011–2018. The specific objectives were to identify the AR-inducing factors related to the recipient, donor and the transfused blood component.

## Material and methods

### Study population

The retrospective study included data of patients admitted to the hospitals in the Greater Poland Voivodeship (Województwo Wielkopolskie) in the years 2011–2018 who suffered ARs related to blood component therapy. The ARs were reported to the Regional Blood Transfusion Center in Poznań. The study population comprised 650 persons aged from 2 days to 93 years (median 55). The results are presented in two variants: for adults (n = 525; age: 18–93 years ; median 60; women 56%; men 44%) and for children (n = 125; age: 2 days up to 18 years; median 5; girls 43%; boys 57%). The data come from completed AR/AE (adverse reaction/event) reporting templates which are an appendix to the Announcement of the Minister of Health regarding blood and blood component therapy in medical entities performing therapeutic activities such as stationary/inpatient and 24-hour health services [15].

### Methods

Information on blood components issued to hospitals and transfused to patients was obtained from the RCKiK Poznań-database. Modified blood components were included in the study.

Modification refers to additional preparation procedures used in order to strengthen the safety of blood components and to minimize the risk of ARs. The procedures include: filtration (special filters used to obtain leukocyte-reduced RBC and PC), irradiation with  $\gamma$  rays (25–50 Gy) to inhibit proliferative capacity of lymphocytes in cellular blood components (prevention against transfusion-associated graft-vs-host disease, TA-GvHD), washing of RBC and/or PC with 0.9% NaCl or appropriate additive solutions to remove plasma proteins (the potential source of allergens); pathogen reduction in FFP with methylene blue.

**Table 1.** Correlation between symptoms and AR imputability levels according to Polish criteria [16]

Imputability		Explanation
NA	Not assessable	When there is insufficient data for imputability assessment
0	Excluded	Where there is conclusive evidence beyond reasonable doubt for attributing the adverse reaction to alternative causes
	Unlikely	Where the evidence is clearly in favor of attributing the adverse reaction to causes other than blood or blood components
1	Possible	When the evidence is indeterminate for attributing the adverse reaction either to the blood or blood components or to alternative causes
2	Likely, Probable	When the evidence is clearly in favor of attributing the adverse reaction to the blood or blood component
3	Certain	Where there is conclusive evidence beyond reasonable doubt for attributing the adverse reaction to the blood or blood component

Among all the reported allergic-type ARs, the study distinguished anaphylaxis as a severe, life-threatening hypersensitivity with symptoms of shock and/or loss of consciousness and dyspnea, and an allergic reaction, mainly skin-type (sporadically accompanied by dyspnea). Each AR was finally assessed in terms of relation to transfusion, according to the criteria accepted in Poland (Table 1) [16].

### Statistical analysis

The results were subjected to statistical analysis using software GraphPad Prism v 6. The adult and children group were each divided into four age-dependant quartiles. Chi-squared test ( $\chi^2$ ) was used in the retrospective analysis. The charts and tables also included the *p value for trend* (full name in the statistical software: *Chi-squared test for trend*). In this case, the *p*-value shows not so much the trend as the age-dependant differentiation in the number of ARs in adults and children. In short, it shows the percentage difference between the number of ARs in particular age groups (quartiles). A *p* value of less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

The frequency of ARs in the study population was referred to/presented in relation to the number of blood components issued and/or transfused. Age-dependant use of blood components as reported by hospitals included data on the following groups: (i) below 5 years, (ii) 5–14 years, (iii) 15–44 years, (iv) 45–59 years. Separate data for adults over 60 and children below 18 was unavailable, so it was impossible to determine the ARs frequency in these study groups.

### AR frequency in the study population and their differentiation in adult and children groups.

ARs occurred most frequently after transfusions of PC or FFP, and FNHTR and allergy prevailed. FNHTR occurred mostly in adults ( $p < 0.001$ ), and allergy in children ( $p < 0.0001$ ) (Table 2).

### AR frequency depending on their intensity/severity, the type of the transfused component and the clinical condition of the patient prior to transfusion.

Mild reactions prevailed (Table 3).

### Relationship between patient's death, his clinical status prior to transfusion, and intensity of ARs

In the study group of patients ( $n = 650$ ) with ARs, 15 deaths were reported. Nine among adult patients hospitalized for exacerbation of the underlying disease or comorbidity (cancer, stroke, heart and kidney failure, hemorrhagic shock, advanced pulmonary tuberculosis). Their condition was severe even before transfusion.

Six patients were in fairly good condition prior to transfusion. In this group, one reported fatal case was a six-year-old operated on for a brain/cerebral tumor, who developed thrombocytopenia. The child was transfused with cryoprecipitate with donor HLA (human leukocyte antigen) antibodies class I, detected in LCT test (lymphocytotoxicity test). Five adults died after RBC therapy for anemia or gastrointestinal bleeding. An 89-year-old with gastrointestinal bleeding died of sudden cardiac arrest. Two patients died of pulmonary edema. Two deaths were ascribed to haemolysis: a 57-year-old fol-

**Tabela 2.** Frequency rate and differentiation of ARs in adults and children in relation to type of blood component

Type of adverse reaction (%) [frequency/100.000]	Adults n (%)	Children n (%)	Adverse reactions following RBCs n (%)		Adverse reactions following FFP n (%)		Adverse reactions following PC n (%)	
			[frequency/100.000]		[frequency/100.000]		[frequency/100.000]	
			Adults	Children	Adults	Children	Adults	Children
FNHTR n = 278 (43) [29]	254 (48)	24 (19)***	221 (63) [36]	19 (28)****	16 (12) [10]	1 (7)	17 (40) [21]	4 (10)**
Allergy n = 236 (36.3) [25]	159 (30)	77 (62)****	36 (10) [11]	33 (49)****	102 (77) [62]	10 (66)	21 (50) [54]	34 (81)**
TACO n = 28 (4.3) [3]	25 (5)	3 (2)	23 (7) [4]	3 (4)	2 (2) [1]	0	0 [0]	0
Haemolysis n = 25 (3.8) [3]	23 (4)	2 (2)	19 (5) [3]	0	3 (2) [2]	0	1 (2.5) [3]	2 (4)
TAD n = 18 (2.7) [2]	18 (3)	0*	17 (5) [3]	0	1 (1) [1]	0	0 [0]	0
TRALI n = 10 (1.5) [1]	7 (1)	3 (2)	3 (1) [1]	2 (3)	4 (3) [2]	0	0 [1]	1 (2.5)
Anaphylaxis n = 8 (1.2) [1]	4 (1)	4 (3)	0 [0]	0	3 (2) [3]	3 (20)***	1 (2.5) [2]	1 (2.5)
PTP <sup>1</sup> n = 4 (0.6) [0.4]	2 (1)	2 (2)	1 (1) [0.3]	1 (2)	0 [0]	0	1 (2.5) [1]	0
Infections n = 2 (0.3) [0.2]	0	2 (2)**	0 [0.2]	1 (2)*	0 [0.6]	1 (7)**	0 [0]	0
Others n = 41 (6.3) [4]	33 (7)	8 (6)	31 (8) [6]	8 (12)	1 (1) [0.6]	0	1 (2.5) [1]	0
<b>Total n (%)</b>	525 (81) [68]	125 (19)*** [68]	351 (67) [63]	67 (54)** [63]	132 (25) [82]	15 (12)** [82]	42 (8) [84]	42 (34)**** [84]

<sup>1</sup>The table does not include PTP after cryoprecipitate transfusion in a child n = 1 (25) [5]; <sup>2</sup>Adverse reactions following PC transfusion 12.8%, following cryoprecipitate transfusion 0.2%; Statistical significance of children vs. adults \*p < 0.05, \*\*p < 0.01, \*\*\*p < 0.001, \*\*\*\*p < 0.0001; n — number of adverse reactions; (%) — percentage of adverse reactions for all reports in adults and children by type of blood component. FNHTR — febrile non-haemolytic transfusion reactions; TACO — transfusion associated circulatory overload; TAD — transfusion associated dyspnea; TRALI — transfusion related acute lung injury; PTP — post transfusion (thrombocytopenic) purpura; RBCs — red blood cells; FFP — fresh frozen plasma; PC — platelet concentrate; [frequency/100.000] — frequency per 100 000 transfused blood components

lowing arterial embolization for kidney cancer (no antibodies to RBC antigens detected in laboratory tests) and a 79-year-old woman with leg ulcer and erysipelas of the leg (anti-K antibodies detected 11 days after transfusion of 1 unit of RBC with

Kell system antigens DHTR with hyperhemolysis; HHTR — hyperhemolytic transfusion reaction).

The deaths reported for patients who were in severe or fairly good condition prior to transfusion

**Table 3.** The frequency of ARs related to severity, type of component and the clinical condition of the patient prior to transfusion

	Condition prior to transfusion				Intensity of adverse reaction		
	No entry	Severe	Fairly good	Good	Serious	Mild	Deaths
RBC n = 418 [frequency/100.000]	40	68	282	28	70 [10]	348 [53]	13 [2]
FFP n = 147 [frequency/100.000]	12	23	97	15	15 [8]	132 [74]	1 [0,6]
PC n = 84 [frequency/100.000]	8	7	61	8	5 [5]	79 [79]	0 [0]
Cryo n = 1 [frequency/100.000]	0	0	1	0	1 [5]	0 [0]	1 [5]
Total n = 650 (%) [frequency/100.000]	60 (9)	98 (15)	441 (68)	51(8)	91 (14) [10]	559 (86) [58]	15 (2) [2]

n — number of adverse reactions; (%) — percentage of adverse reactions related to (i) condition prior to transfusion (ii) intensity of the reaction; RBC — red blood cells; FFP — fresh frozen plasma; PC — platelet concentrate; Cryo — cryoprecipitate [frequency/100.000] — frequency per 100 000 transfused blood components

**Table 4.** Mortality (N = 9) in patients critically ill prior to transfusion (n = 98) depending on the severity of ARs

Intensity of adverse reaction	Serious condition prior to transfusion	Deaths N (%)	p
Serious n (%) [frequency/100.000]	29 (30) [3]	7 (78) [0.7]	0,0034
Mild n (%) [frequency/100.000]	69 (70) [7]	2 (22) [0.2]	

n (%) — the number of adverse reactions (%) related to intensity of the reaction; N (%) — the number of fatal adverse reactions (%) related to the intensity of the reaction [frequency/100.000] — frequency per 100 000 transfused blood components

**Table 5.** Mortality (N = 6) in cases of fairly good-condition prior to transfusion (n = 441) depending on the severity of ARs

Intensity of AR	Fairly good condition prior to transfusion	Mortality N (%)	p
Serious n (%) [frequency/100.000]	51 (12) [5]	6 (100) [0.6]	< 0.0001
Mild n (%) [frequency/100.000]	390 (88) [41]	0 (0) [0]	

n (%) — number and % of ARs depending on intensity; N (%) — number of ARs ending with death and % of deaths related to the intensity of reaction; [frequency/100.000] — frequency per 100 000 transfused blood components. the chi — square test was used for data analysis

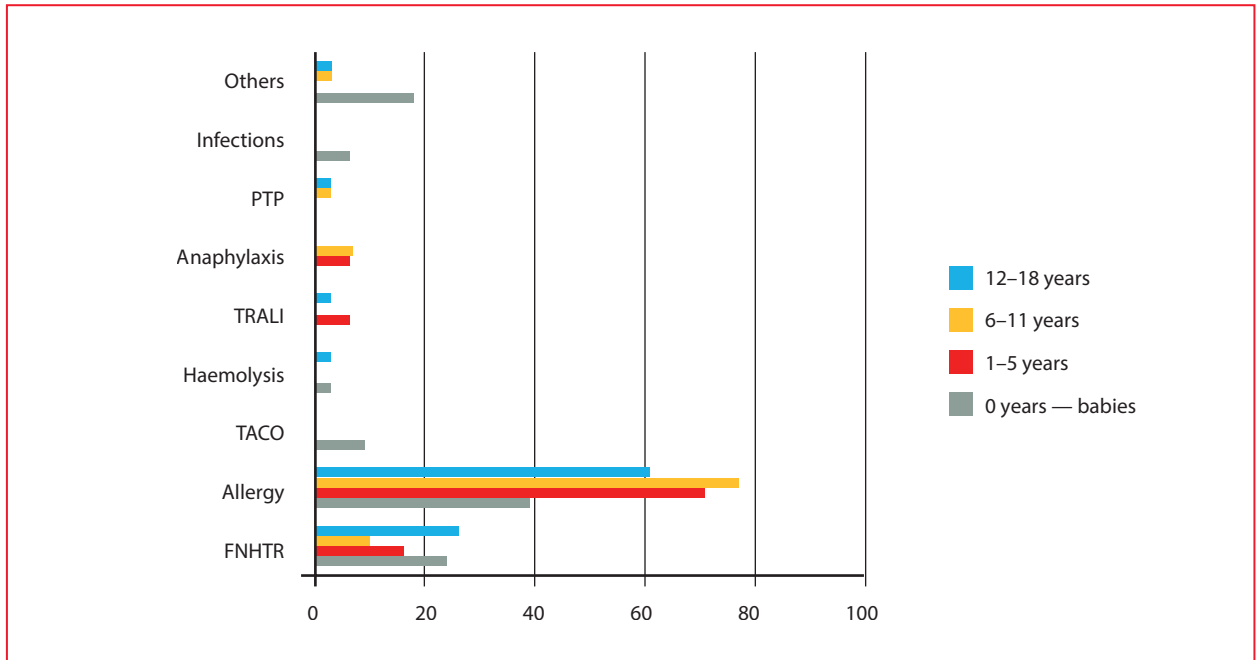
occurred more frequently as result of SAR ( $p < 0,01$  and  $p < 0,0001$  respectively; Table 4, 5).

### Post transfusion ARs broken down into age groups for children and adults

In children of all age groups, allergy was the most frequently reported AR (Fig. 1). The incidence rate was different for 6–11 year olds as compared to the youngest children ( $p < 0.01$ ). Transfusion associated circulatory overload (TACO) and infec-

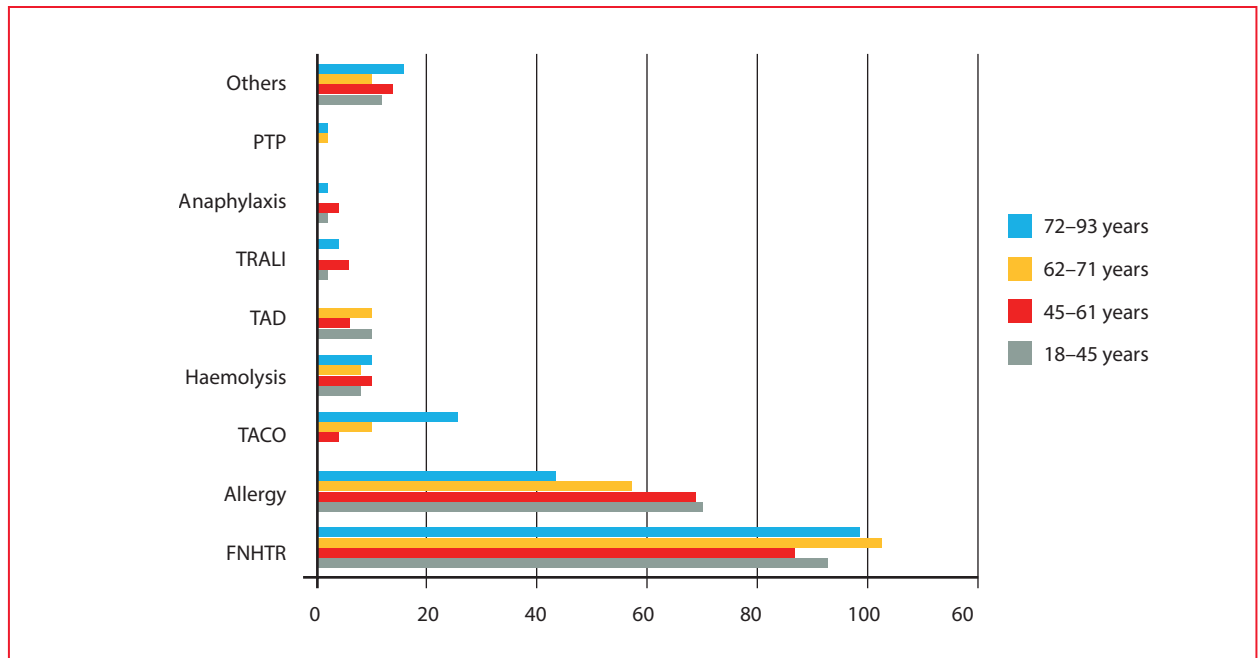
tions were reported only amongst infants (TACO  $p$  for trend  $< 0.05$ ).

FNHTR was reported most frequently amongst adults, but no statistically significant differences were observed between age groups. Age-dependent differences in AR frequency in adult recipients were reported only for allergic reactions which most often occurred in young adults of 18–45 ( $p$  for trend  $< 0.01$ ) and for TACO which mostly occurred in the eldest age group 72–93 ( $p$  for trend  $< 0.0001$ ) (Fig. 2).



**Figure 1.** Age-dependent percentage of ARs in children

PTP — post-transfusion purpura; TRALI — transfusion related acute lung injury; TACO — transfusion-associated circulatory overload; FNHTR — febrile nonhemolytic transfusion reaction



**Figure 2.** Age-dependent ARs in adults (%)

PTP — post-transfusion purpura; TRALI — transfusion related acute lung injury; TAD — transfusion-associated dyspnea; TACO — transfusion-associated circulatory overload; FNHTR — febrile nonhemolytic transfusion reaction

The abovementioned allergic ARs in the adult groups did not include anaphylaxis and were usually skin allergies sporadically accompanied by dyspnea.

### **Impact of donor age and sex on the number of reported post transfusion ARs**

The highest number of reported ARs was related to blood components from men ( $n = 512$ ) which correlates with the number of male donors (79%) (Table 6). Haemolytic reactions, TRALI, and anaphylaxis were most often reported following transfusion of blood components collected from women ( $p < 0.05$ ) (Table 6).

All the anti-HLA antibodies found in the immune TRALI cases were detected in blood components from female donors aged 38–45 years (Table 7).

### **Impact of component modification and pre-transfusion storage time on the incidence rate of ARs**

The highest number of adverse reactions related to RBC transfusion referred to unmodified component ( $p < 0.0001$ ) (Table 8 and Table 9). For modified RBCs, the reports of FNHTR, TACO, haemolysis, TAD, etc. were less frequent. No such correlation was found for allergies (Table 8). The smallest number of adverse reactions related to RBC concerned transfusion of RBCs stored for  $> 28$  days of collection ( $< 14$  days vs.  $> 28$  days  $p < 0.0001$ ) — Table 8 and Table 9. For PC transfusions, the highest number of adverse reactions was associated with leuko-reduced PC ( $p < 0.0001$ ) (Table 8 and Table 9). In the period under investigation, 79% of PCs issued for clinical use were subjected to filtration.

### **The incidence rate of ARs among adults and children, related to type of transfused component and transfusion history**

More ARs were reported in patients previously treated with blood components (74% adults, 82% children; Table 10). In both multiple and first-time recipients, the largest number of reported ARs was related to RBC transfusions (Table 10).

### **Assessment of imputability levels of reported ARs**

Conclusive evidence beyond reasonable doubt for attributing the AR to transfusion (imputability level 3) referred to no more than 20% of reported ARs and differed with regard to the type of reaction (Table 11). In the highest number of reports,

TRALI was assessed as certain, allergic reactions and anaphylaxis as likely, FNHTR as probable. In 11% of reported AR cases the imputability level with transfusion and symptoms was assessed as unlikely, excluded, or not assessable (Table 11).

## **Discussion**

Adverse reactions are associated with transfusion of 0.2–10% of blood components, and their frequency and reporting-rate depends on the efficiency of the hemovigilance system (legally sanctioned standardization, implementation of IT tools for transmission and analysis of data) as well as responsibility and involvement of the persons who supervise the reporting of incompatibilities [7, 8, 10, 17–18].

Reports usually refer to symptoms of mild ARs but it is the serious adverse reactions (SARs) that deserve special attention because they are the life-threatening reactions [10, 17].

The most common adverse reactions reported include febrile non-haemolytic transfusion reactions (FNTR) and allergic reactions [19].

Adverse reactions in our study were related to transfusion of  $< 0.1\%$  of blood components. The ARs were usually mild and mostly classified as FNHTR or allergy (80% in total).

According to literature data, there is a correlation between the type of the transfused component and the frequency of ARs [10, 20]. This is consistent with our results.

Assessment of imputability level with transfusion is often difficult because during and/or after transfusion many patients experience symptoms that may also be attributed to the underlying or concomitant diseases.

Our study results are consistent with the publication of Vidya Shree M. et al. as regards allergic reactions (imputability level: certain 11%, probable 63%, possible 26%) [21], but inconsistent with the results of Harvey et al. (imputability level: certain 52%, probable 30%, possible 18%) [10].

Donor and recipient incompatibility (biological differences) are considered the main factor affecting transfusion outcome [22].

Blood component therapy is always performed in a hospital setting and patients who require transfusion (10% of all patients hospitalized) are a heterogeneous population [23]. Pro-inflammatory mechanisms are confirmed for such diseases as diabetes, obesity, cancer, chronic kidney disorders, hypertension, hypercholesterolaemia, unstable angina pectoris, myocardial infarction, and stroke

Tabela 6. Donor sex-related adverse reactions

Donors (n = 650)	Adverse reaction		p
	Yes (%)	No (%)	
<b>FNHTR (n = 278)</b>			
Men (n = 512)	220 (43)	292 (57)	0.8430
Women (n = 138)	58 (42)	80 (58)	
<b>Allergic reaction (n = 236)</b>			
Men (n = 512)	190 (37)	322 (63)	0.4130
Women (n = 138)	46 (33)	92 (67)	
<b>TACO (n=28)</b>			
Men (n = 512)	24 (5)	488 (95)	0.3583
Women (n = 138)	4 (3)	134 (97)	
<b>Hemolytic reaction (n = 25)</b>			
Men (n = 512)	15 (3)	497 (97)	0.0193*
Women (n = 138)	10 (7)	128 (93)	
<b>TAD (n=18)</b>			
Men (n = 512)	16 (3)	496 (97)	0.2870
Women (n = 138)	2 (1)	136 (99)	
<b>TRALI (n = 10)</b>			
Men (n = 512)	5 (1)	507 (99)	0.0250*
Women (n = 138)	5 (4)	133 (96)	
<b>Anaphylaxis (n = 8)</b>			
Men (n = 512)	4 (1)	508 (99)	0.0453*
Women (n = 138)	4 (3)	134 (97)	
<b>PTP (n = 4)</b>			
Men (n = 512)	4 (1)	508 (99)	0.2976
Women (n = 138)	0	138 (100)	
<b>Infections (n = 2)</b>			
Men (n = 512)	1 (0,2)	511 (99,8)	0.3190
Women (n = 138)	1 (1)	137 (99)	
<b>Others (not classified) (n = 41)</b>			
Men (n = 512)	33 (6)	479 (94)	0.7810
Women (n = 138)	8 (6)	130 (94)	

Statistical significance \*p < 0.05; n — number of adverse reactions; (%) — percentage of adverse reactions by donor sex; FNHTR-febrile non-haemolytic transfusion reactions; TACO — transfusion associated circulatory overload; TAD — transfusion associated dyspnea; TRALI — transfusion related acute lung injury; PTP — post transfusion (thrombocytopenic) purpura

Tables 7. Donor age and sex-related anti-HLA antibodies detected in blood components following ARs

Reaction (imputability)	Antibodies detected	Donor sex	Donor age (years)
TRALI (3)	Anti-HLA class I	Woman	43
TRALI (3)	Anti-HLA class I and II	Woman	45
TACO/TRALI (3)	Anti-HLA class II non-complement binding	Woman	38

TRALI — transfusion related acute lung injury; TACO — transfusion associated circulatory overload; HLA — human leukocyte antigens

Table 8. ARs related to the storage time and modification of the transfused blood component

	FNHTR (n = 278)	Allergy (n = 236)	TACO (n = 28)	Hemolysis (n = 25)	TAD (n = 18)	TRALI (n = 10)	Anaphylaxis (n = 8)	PTP* (n = 4)	Infections (n = 2)	Others (n = 41)	Total
RBC	240 (%)	69 (%)	26 (%)	19 (%)	17 (%)	5 (%)	-	2 (%)	1 (%)	39 (%)	418 (100)
No BC	185 (77)	32 (46)	20 (77)	16 (84)	14 (82)	1 (20)	-	-	-	28 (72)	296 (71)
IRBC	22 (9)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22 (5)
LDRBC	-	-	1 (4)	2 (11)	2 (12)	1 (20)	-	1 (50)	-	3 (8)	10 (2)
ILRBC	32 (13)	36 (52)	5 (19)	1 (5)	1 (6)	1 (20)	-	1 (50)	1 (100)	8 (20)	86 (21)
WRBC	1 (1)	1 (2)	-	-	-	2 (40)	-	-	-	-	4 (1)
RBC up to 14 days	89	38	7	9	6	3	-	1	1	21	175 (42)
RBC 14–28 days	115	24	17	6	9	1	-	1	-	13	186 (44)
RBC > 28 days	36	7	2	4	2	1	-	-	-	5	57 (14)
FFP	17 (%)	112 (%)	2 (%)	3 (%)	1 (%)	4 (%)	6 (%)	-	1 (%)	1 (%)	147 (100)
qFFP	16 (94)	106 (95)	2 (100)	3 (100)	1 (100)	4 (100)	4 (67)	-	-	1 (100)	137 (93)
iFFP	1 (6)	6 (5)	-	-	-	-	2 (33)	-	1 (100)	-	10 (7)
PC	21 (%)	55 (%)	-	3 (%)	-	1 (%)	2 (%)	1 (%)	-	1 (%)	84 (100)
Pooled	9 (43)	7 (13)	-	1 (33)	-	-	-	-	-	1	18 (21)
LPC	8 (38)	19 (34)	-	2 (67)	-	1 (100)	-	-	-	-	30 (36)
RLPC	1 (5)	17 (31)	-	-	-	-	1 (50)	1 (100)	-	-	20 (24)
LPC-Ap	3 (14)	12 (22)	-	-	-	-	1 (50)	-	-	-	16 (19)
PC	2	8	-	-	-	-	-	-	1	1	12 (14)
1 day											
PC	4	4	-	1	-	1	-	-	-	-	10 (12)
2 days											
PC	1	9	-	1	-	-	2	-	-	-	13 (16)
3 days											
PC	10	21	-	-	-	-	-	-	-	-	31 (37)
4 days											
PC	4	13	-	1	-	-	-	-	-	-	18 (21)
5 days											

\*RBC — red blood cells; BC — buffy coat; IRBC — irradiated red blood cells; LRBC — leukoreduced red blood cells; WRBC — washed red blood cells; FFP — fresh frozen plasma; qFFP — quarantine FFP; iFFP pathogen reduced/inactivated FFP; PC — platelet concentrate; LPC — leukoreduced platelet concentrate; RLPC — reconstituted leukoreduced platelet concentrate; LPC-Ap-leukoreduced platelet concentrate from apheresis; FNHTR — febrile non-haemolytic transfusion reactions; TACO — transfusion associated circulatory overload; TAD — transfusion associated dyspnea; TRALI — transfusion related acute lung injury; PTP — post transfusion (thrombocytopenic) purpura  
 \*The table does not include PTP following cryoprecipitate transfusion; n — number of ARs; (%) — percentage of ARs with regard to (i) type of transfused component (white lines) and (ii) pre-transfusion storage time (light gray lines), 100% are data in the dark gray lines RBC, FFP, PC



**Table 9.** Reported ARs related to storage time and modification of the transfused blood component

Component	Adverse reaction		p
	Yes n (%)	No n (%)	
<b>RBCs</b>			
RBC-no buffy coat	296 (71)	122 (29)	<b>&lt; 0.0001</b>
RBC after modification	122 (29)	296 (71)	
<b>RBC related to storage time p for trend &lt; 0.0001</b>			
< 14 days	175 (42)	243 (58)	<b>&lt; 14 days vs. 14–28 days 0.9966</b>
14–28 days	186 (44)	232 (56)	
> 28 days	57 (14)	361 (86)	<b>&lt; 14 days vs. &gt; 28 days &lt; 0.0001</b>
<b>FFP</b>			
After quarantine	137 (93)	10 (7)	<b>&lt; 0.0001</b>
After pathogen inactivation	10 (7)	137 (93)	
<b>PC</b>			
Irradiated PC-pooled	18 (21)	66 (79)	<b>&lt; 0.0001</b>
Leukocyte reduced irradiated PC	66 (79)	18 (21)	
<b>PC related to storage time</b>			
Up to 3 days	35 (42)	49 (58)	0.5872
More than 3 days	49 (58)	35 (42)	

RBC — red blood cells; FFP — fresh frozen plasma; PC — platelet concentrate; IPC — irradiated platelet concentrate  
n = number of ARs; % of ARs; significant statistical values are marked in Bold

**Table 10.** ARs related to type of blood component, storage time and modification of blood component in adults and children

	Haemolysis (n = 25)	PTP (n = 4)	Allergy (n = 236)	Anaphylaxis (n = 8)	TRALI (n = 10)	TAD (n = 18)	Infections (n = 2)	FNHTR (n = 278)	TACO (n = 28)	Others (n = 41)	Total (n = 650) (%)
<b>Multiple recipients of blood components</b>											
RBC	17	2	49	0	5	11	1	177	15	28	305 (47)
FFP	1	0	85	4	2	0	1	11	2	0	106 (16)
PC	3	1	50	2	1	0	0	20	0	0	77 (12)
Cryo	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
Adults	19	2	119	3	5	11	–	190	15	22	386 (74)
Children	2	2	65	3	3	–	2	18	2	6	103 (82)
<b>First-time recipients of blood components</b>											
RBC	2	0	20	0	0	6	0	63	11	11	113 (17)
FFP	2	0	27	2	2	1	0	6	0	1	41 (6)
PC	0	0	5	0	0	0	0	1	0	1	7 (1)
Adults	4	0	40	1	2	7	0	64	10	11	139 (26)
Children	0	0	12	1	0	0	0	6	1	2	22 (18)

n — number of adverse reactions; (%) — percentage of adverse reactions; RBC — red blood cells; FFP — fresh frozen plasma; PC — platelet concentrate; Cryo — cryoprecipitate; FNHTR — febrile non-haemolytic transfusion reactions; TACO — transfusion associated circulatory overload; TAD — transfusion associated dyspnea; TRALI — transfusion related acute lung injury; PTP — post transfusion (thrombocytopenic) purpura

**Table 11.** ARs imputability level in the study population (n = 650)

Imputability	FNHTR n = 278	Allergy n = 236	TACO n = 28	Haemolysis n = 25	TAD n = 18	TRALI n = 10	Anaphylaxis n = 8	PTP n = 4	Infections n = 2	Others n = 41
NA (n = 2) (0,3%)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (50)	0
0 (n = 70) (10,7%)	8 (3)	4 (1)	1 (3)	11 (44)	9 (50)	0	0	3 (75)	1 (50)	33 (81)
1 (n = 293) (45%)	201 (72)	59 (25)	12 (43)	3 (12)	9 (50)	0	0	1 (25)	0	8 (19)
2 (n = 168) (26%)	3 (1)	148 (63)	10 (36)	0	0	2 (20)	5 (62)	0	0	0
3 (n = 117) (18%)	65 (23)	25 (11)	5 (18)	11 (44)	0	8 (80)	3 (38)	0	0	0

n — number of adverse reactions; FNHTR — febrile non-haemolytic transfusion reactions; TACO — transfusion associated circulatory overload; TAD — transfusion associated dyspnea; TRALI — transfusion related acute lung injury; PTP — post transfusion (thrombocytopenic) purpura; NA — not assessable; 0 — excluded, unlikely; 1 — possible; 2 — probable, likely; 3 — certain

[24, 25]. At this point, it is worthwhile to pay attention to such common demographic phenomenon as longer life-span and aging observed in high-income countries. This results i.a. in a higher percentage of elderly recipients of blood therapy (about 80% of components are transfused to patients over 65 [1]. At the same time, the elderly population is diagnosed with numerous age-related pro-inflammatory diseases [24]. Inflammation is also induced by the aging process itself. In literature, “inflammation” and “seno-inflammation” are used to define these relations [24, 26].

Numerous ARs observed after transfusion have confirmed pro-inflammatory background. The transfusion itself may also induce a pro-inflammatory response in the recipient [13, 23, 27].

The response of the immune system to transfusion depends on the clinical condition of the patient, so it is not always easy to determine which reaction results from the underlying disease and which may be ascribed to transfusion of a blood component [28–30].

Patients may be predisposed to the occurrence of some adverse reactions (eg. TACO in neonate, elderly and critically ill patients and high-risk heart patients) [30–32]. Our results are consistent with literature data.

Many studies discuss the potentially harmful effect of RBC transfusions on the recipient’s immune system, especially if the patient is critically ill [5, 30]. Retrospective analyses in this population of patients showed that exacerbation of the clinical condition and increase in mortality rate correlates with transfusion of long-stored RBCs [33, 34]. This is not consistent with the observations of other authors [19, 30, 35].

In the population of transfused patients, deaths are more frequently reported than in those who received no blood components (7–10% vs. 3–4%) [36]. For the fatal cases, the authors have dem-

onstrated various intensity of ARs in patients in severe and fairly good clinical condition prior to transfusion.

We also analysed the correlation between the sex of recipient and donor and occurrence of ARs. Adverse reactions were reported in 56% of women and 44% of men (group of adults), and in 57% of boys and 43% of girls (group of children). Similar data is presented by other authors [21].

Literature reports describe severe, life-threatening adverse reactions (SARs) following RBC transfusions mostly to women who had previously developed antibodies against RBCs or platelet antigens (during pregnancy, previous transfusions). The antibodies were undetected before transfusion [29, 37–38].

The correlation between TRALI and transfusion of blood components from women immunized during pregnancy was also confirmed [36, 39, 40]. Three TRALI cases were demonstrated as related to components from 38–45 aged women with anti-HLA antibodies.

According to some authors, ARs occur more frequently in multiple recipients [17]; others are of an opposite opinion, especially as regards allergy/hypersensitivity [41]. Hypersensitivity may therefore be induced not by one factor but a number of overlapping factors that ultimately result in an AR [42–43].

Larger numbers of ARs were reported in multiple transfusion-recipients as compared to patients treated with blood components for the first time (74% vs. 26%).

Although blood components issued for clinical use are liable to specific regulations, principles of good manufacturing practice (GMP) and qualitative tests, they still demonstrate high variability resulting from the differences between individual blood donors [44].

Numerous studies confirm that the origin and type of blood component as well as the preparation method and storage time have big impact on transfusion outcome [5, 20, 23, 44–47].

Over the last 20 years, numerous publications have reported adverse outcome following transfusion of long-stored RBCs [6, 30, 33], and recently also of short-stored RBCs [13, 23, 45]. Some authors, however believe that the storage lesions in RBCs have no influence on transfusion outcome and that oxygen supply to tissues is equally effective regardless of storage time [48].

FFP transfusions are controversial. On the one hand, such transfusions are believed to cause inflammation and damage to endothelial cells (increase of IL-8, IL-1 in TRALI), on the other, improved survival has been reported for trauma patients previously transfused with large volumes of FFP [49–50]. The beneficial effect of FFP transfusion remains unclear, but it seems that plasma transfusion does not induce an inflammatory response but rather has a endothelial cell stabilizing effect [49–50].

Allergic transfusion reactions and FNHTR in patients transfused with platelets stored in platelet additive solutions (PAS) are reported less frequently than reactions following transfusions of platelets stored in plasma. Suspension of platelet concentrate (PC) in a mixture of 30–40% plasma results in reduction of the incidence rate of allergic and FNHTR reactions following PC transfusions [23, 41, 51].

The frequency rate of some ARs can also be reduced by PC filtration prior to storage. This inhibits production of reactive oxygen species (ROS) [19, 41, 52, 53]. We have observed that ARs related to transfusion of unfiltered PCs were less frequently reported than for leukoreduced PCs. This may be attributed to PC filtration during storage as well as to the fact that leukoreduced components have no effect on allergy reactions which are most frequently reportable after PC transfusions [51].

## Summary

Adverse reactions observed after transfusion are a rare outcome of blood component therapy. Their intensity/severity and course are affected by a multitude of recipient, donor and blood component — related factors and therefore the consequences of transfusions cannot easily be predicted. In view of the above, the benefits are most likely to outweigh the transfusion-related risks if: (i) blood components are used rationally, (ii) special atten-

tion is focused on patients susceptible to specific adverse reactions with the purpose of minimizing their occurrence, (iii) recommendations related to blood component therapy are strictly observed (iv) the knowledge regarding pathophysiology of adverse reactions is sufficient.

## Conclusions

1. ARs following transfusion were less frequently reported to the Regional Blood Transfusion Center in Poznań in 2011–2018 than reflected in the published data (< 0.1% percent of transfused blood components).
2. Imputability of < 50% of reportable ARs was likely/probable (level 2) or certain (level 3).
3. Some recipient, donor, and component-related factors induce specific ARs.

## Acknowledgments

The authors express their thanks to Prof. dr hab. n. med. Piotr Radziwon for his valuable contribution to the review of Bożena Andrys doctoral dissertation. The comments were referred to during the preparation of this manuscript.

**Conflict of interest:** none declared

## References

1. Garraud O, Sut C, Haddad A, et al. Transfusion-associated hazards: A revisit of their presentation. *Transfus Clin Biol.* 2018; 25(2): 118–135, doi: 10.1016/j.traci.2018.03.002, indexed in Pubmed: 29625790.
2. Lozano M, Cid J. Platelet concentrates: Balancing between efficacy and safety? *Presse Med.* 2016; 45(7-8 Pt 2): e289–e298, doi: 10.1016/j.lpm.2016.06.020, indexed in Pubmed: 27476010.
3. Hod EA, Godbey EA. The outsider adverse event in transfusion: Inflammation. *Presse Med.* 2016; 45(7-8 Pt 2): e325–e329, doi: 10.1016/j.lpm.2016.06.025, indexed in Pubmed: 27476779.
4. Francis RO, Spitalnik SL. Red blood cell components: Meeting the quantitative and qualitative transfusion needs. *Presse Med.* 2016; 45(7-8 Pt 2): e281–e288, doi: 10.1016/j.lpm.2016.06.019, indexed in Pubmed: 27476016.
5. Kliensky DJ, Abdel-Aziz AK, Abdelfatah S, et al. Immunologic effects of trauma and transfusion. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017; 82(6S Suppl 1): S50–S56, doi: 10.1097/TA.0000000000001434, indexed in Pubmed: 28333832.
6. Rosiek A, Nieradkiewicz A, Lachert E, et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2020 roku. *J Transf Med.* 2021; 14: 195–214.
7. Schoettker P, Marcucci CE, Casso G, et al. Revisiting transfusion safety and alternatives to transfusion. *Presse Med.* 2016; 45(7-8 Pt 2): e331–e340, doi: 10.1016/j.lpm.2016.06.023, indexed in Pubmed: 27476018.
8. Krzych Ł. Krwawienia w okresie okołoperacyjnym. *Anestezjol Ratown.* 2017; 11: 202–210.

9. Frazier SK, Higgins J, Bugajski A, et al. Adverse Reactions to Transfusion of Blood Products and Best Practices for Prevention. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2017; 29(3): 271–290, doi: 10.1016/j.cnc.2017.04.002, indexed in Pubmed: 28778288.
10. Harvey A, Basavaraju S, Chung KW, et al. Transfusion-related adverse reactions reported to the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module, United States, 2010 to 2012. *Transfusion.* 2014; 55(4): 709–718, doi: 10.1111/trf.12918, indexed in Pubmed: 25371300.
11. Rosiek A, Dąbrowska A, Tomaszewska A, et al. Bezpieczeństwo krwiolecznictwa – analiza powikłań związanych z przetaczaniem krwi i jej składników. *Acta Haematologica Polonica.* 2013; 44: 127, doi: 10.1016/j.achaem.2013.07.118.
12. Cognasse F, Garraud O. Cytokines and related molecules, and adverse reactions related to platelet concentrate transfusions. *Transfus Clin Biol.* 2019; 26(3): 144–146, doi: 10.1016/j.tracli.2019.06.324, indexed in Pubmed: 31327557.
13. Sut C, Tariket S, Aubron C, et al. The Non-Hemostatic Aspects of Transfused Platelets. *Front Med (Lausanne).* 2018; 5: 42, doi: 10.3389/fmed.2018.00042, indexed in Pubmed: 29536007.
14. Poglód R, Rosiek A, Michalewska B, et al. Analiza poważnych niepożądanych zdarzeń i poważnych niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w Polsce w latach 2011–2014. Część II. Reakcje poprzetoczeniowe niezwiązane z obcogrupowym przetoczeniem składników krwi. *J Transf Med.* 2018; 11: 75–90.
15. Dz.U.2021 poz.504, Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie leczenia krwią i jej składnikami w podmiotach leczniczych wykonujących działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne.
16. Dz.Urz.Min.Zdr.2019 poz.25, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 6 marca 2019r. w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi.
17. Hatayama Y, Matsumoto S, Hamada E, et al. Analysis of Acute Transfusion Reactions and Their Occurrence Times. *Yonago Acta Med.* 2018; 61(1): 87–90, doi: 10.33160/yam.2018.03.013, indexed in Pubmed: 29599628.
18. Hauser RG, Kwon RJ, Ryder A, et al. Transfusion Medicine Equations Made Internet Accessible. *Transfus Med Rev.* 2020; 34(1): 5–9, doi: 10.1016/j.tmr.2019.10.003, indexed in Pubmed: 31785949.
19. Chang CC, Lee TC, Su MJ, et al. Transfusion-associated adverse reactions (TAARs) and cytokine accumulations in the stored blood components: the impact of prestorage versus poststorage leukoreduction. *Oncotarget.* 2017; 9(4): 4385–4394, doi: 10.18632/oncotarget.23136, indexed in Pubmed: 29435110.
20. Noulsri E, Palasuwan A. Effects of donor age, donor sex, blood-component processing, and storage on cell-derived microparticle concentrations in routine blood-component preparation. *Transfus Apher Sci.* 2018; 57(4): 587–592, doi: 10.1016/j.transci.2018.07.018, indexed in Pubmed: 30082165.
21. M VS, T V, Prasad S, et al. A Study on Blood and Blood Components Transfusion, Adverse Reaction at a Tertiary Care Teaching Hospital, Bangalore. *J Blood Disord Transfus.* 2016; 07(06), doi: 10.4172/2155-9864.1000372.
22. D'Alessandro A, Liunbruno G. Personalised Transfusion Medicine. *Blood Transfus.* 2019; 17(4): 255–257, doi: 10.2450/2018.0142-19, indexed in Pubmed: 31385798.
23. Storch EK, Custer BS, Jacobs MR, et al. Review of current transfusion therapy and blood banking practices. *Blood Rev.* 2019; 38: 100593, doi: 10.1016/j.blre.2019.100593, indexed in Pubmed: 31405535.
24. Chung HY, Kim DH, Lee EK, et al. Redefining Chronic Inflammation in Aging and Age-Related Diseases: Proposal of the Senoinflammation Concept. *Aging Dis.* 2019; 10(2): 367–382, doi: 10.14336/AD.2018.0324, indexed in Pubmed: 31011483.
25. Kannan M, Ahmad F, Saxena R. Platelet activation markers in evaluation of thrombotic risk factors in various clinical settings. *Blood Rev.* 2019; 37: 100583, doi: 10.1016/j.blre.2019.05.007, indexed in Pubmed: 31133440.
26. Fulop T, Witkowski JM, Olivieri F, et al. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol.* 2018; 40: 17–35, doi: 10.1016/j.smim.2018.09.003, indexed in Pubmed: 30287177.
27. Tariket S, Hamzeh-Cognasse H, Laradi S, et al. Evidence of CD40L/CD40 pathway involvement in experimental transfusion-related acute lung injury. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 12536, doi: 10.1038/s41598-019-49040-0, indexed in Pubmed: 31467410.
28. Gehrie EA, Roubinian NH, Chowdhury D, et al. A multicentre study investigating vital sign changes occurring in complicated and uncomplicated transfusions. *Vox Sanguinis.* 2017; 113(2): 160–169, doi: 10.1111/vox.12621, indexed in Pubmed: 29277907.
29. Andrys B, Korybalska K. Retrospektywna analiza przypadku wzmożonej hemolizy u pacjentki z opóźnioną hemolityczną reakcją poprzetoczeniową spowodowaną przeciwciałami anty-K. *Med Rodz.* 2018; 21(2): 133–138, doi: 10.25121/mr.2018.21.2.133.
30. Zhang W, Yu K, Chen N, et al. Age of red cells for transfusion and outcomes in critically ill patients: a meta-analysis. *Transfus Med Hemother.* 2019; 46: 248–255.
31. Goel R, Josephson CD. Recent advances in transfusions in neonates/infants. *F1000Res.* 2018; 7, doi: 10.12688/f1000research.13979.1, indexed in Pubmed: 29904575.
32. Bosboom J, Klenderman R, Migdady Y, et al. Transfusion-associated circulatory overload: a clinical prospective. *Transfus Med Rev.* 2019; 33: 69–77, doi: 10.1016/j.tmr.2019.01.003, indexed in Pubmed: 30853167.
33. Goel R, Johnson DJ, Scott AV, et al. Red blood cells stored 35 days or more are associated with adverse outcomes in high-risk patients. *Transfusion.* 2016; 56(7): 1690–1698, doi: 10.1111/trf.13559, indexed in Pubmed: 27062463.
34. Chadebech P, Bodivit G, Razazi K, et al. Red blood cells for transfusion in patients with sepsis: respective roles of unit age and exposure to recipient plasma. *Transfusion.* 2017; 57(8): 1898–1904, doi: 10.1111/trf.14170, indexed in Pubmed: 28568651.
35. Alexander P, Barty R, Fei Y, et al. Transfusion of fresher vs. older red blood cells in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2016; 127: 400–410, doi: 10.1182/blood-2015-09-670950, indexed in Pubmed: 26626995.
36. Heddl NM, Cook RJ, Liu Y, et al. The association between blood donor sex and age and transfusion recipient mortality: an exploratory analysis. *Transfusion.* 2019; 59(2): 482–491, doi: 10.1111/trf.15011, indexed in Pubmed: 30414291.
37. Zimring J, Hudson K. Cellular immune responses in red blood cell alloimmunization. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016; 1: 452–456, doi: 10.1182/asheducation-2016.1.452, indexed in Pubmed: 27913515.
38. Andrys B, Polcyn-Adamczak M. Poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa spowodowana przeciwciałami anty-HPA-1a – retrospektywny opis przypadku. *Diagn Lab.* 2020; 56: 1–6.
39. Delaney M, Wendel S, Bercovitz R, et al. Transfusion rea-

- ctions: prevention, diagnosis, and treatment. *The Lancet*. 2016; 388(10061): 2825–2836, doi: 10.1016/s0140-6736(15)01313-6.
40. Weinstock C, Schnaidt M. Human Leucocyte Antigen Sensitisation and Its Impact on Transfusion Practice. *Transfus Med Hemother*. 2019; 46(5): 356–369, doi: 10.1159/000502158, indexed in Pubmed: 31832061.
  41. Kato H, Nakayama T, Uruma M, et al. A retrospective observational study to assess adverse transfusion reactions of patients with and without prior transfusion history. *Vox Sang*. 2015; 108(3): 243–250, doi: 10.1111/vox.12208, indexed in Pubmed: 25536173.
  42. Goel R, Tobian AAR, Shaz BH. Noninfectious transfusion-associated adverse events and their mitigation strategies. *Blood*. 2019; 133(17): 1831–1839, doi: 10.1182/blood-2018-10-833988, indexed in Pubmed: 30808635.
  43. Savage WJ, Tobian AA, Fuller AK, et al. Allergic transfusion reactions to platelets are associated more with recipient and donor factors than with product attributes. *Transfusion*. 2011; 51(8): 1716–1722, doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.03009.x, indexed in Pubmed: 21214586.
  44. Sparrow RL. Red blood cell components: time to revisit the sources of variability. *Blood Transfus*. 2017; 15(2): 116–125, doi: 10.2450/2017.0326-16, indexed in Pubmed: 28263168.
  45. Yoshida T, Prudent M, D'alessandro A. Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences. *Blood Transfus*. 2019; 17(1): 27–52, doi: 10.2450/2019.0217-18, indexed in Pubmed: 30653459.
  46. Bianchi M, Vaglio S, Pupella S, et al. Leucoreduction of blood components: an effective way to increase blood safety? *Blood Transfus*. 2016; 14(2): 214–227, doi: 10.2450/2015.0154-15, indexed in Pubmed: 26710353.
  47. Marcoux G, Boilard E. Mitochondrial damage-associated molecular patterns in blood transfusion products. *ISBT Science Series*. 2017; 12(4): 501–505, doi: 10.1111/vox.12381.
  48. Dhabangi A, Ainomugisha B, Cserti-Gazdewich C, et al. Effect of transfusion of red blood cells with longer vs. shorter storage duration on elevated blood lactate levels in children with severe anemia: the TOTAL randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 314: 2514–2523, doi: 10.1001/jama.2015.13977, indexed in Pubmed: 26637812.
  49. Straat M, Müller MCA, Meijers JCM, et al. Effect of transfusion of fresh frozen plasma on parameters of endothelial condition and inflammatory status in non-bleeding critically ill patients: a prospective substudy of a randomized trial. *Crit Care*. 2015; 19: 163, doi: 10.1186/s13054-015-0828-6, indexed in Pubmed: 25880761.
  50. Figueiredo S, Benhamou D. Use of fresh frozen plasma: from the 2012 French guidelines to recent advances. *Transfus Apher Sci*. 2017; 56(1): 20–25, doi: 10.1016/j.transci.2016.12.011, indexed in Pubmed: 28110840.
  51. van der Meer PF, de Korte D. Platelet Additive Solutions: A Review of the Latest Developments and Their Clinical Implications. *Transfus Med Hemother*. 2018; 45(2): 98–102, doi: 10.1159/000487513, indexed in Pubmed: 29765292.
  52. Ghasemzadeh M, Hosseini E, Shahbaz Ghasabeh A, et al. Reactive Oxygen Species Generated by CD45-Cells Distinct from Leukocyte Population in Platelet Concentrates Is Correlated with the Expression and Release of Platelet Activation Markers during Storage. *Transfus Med Hemother*. 2018; 45(1): 33–41, doi: 10.1159/000475845, indexed in Pubmed: 29593458.
  53. Kreuger AL, Caram-Deelder C, Jacobse J, et al. Effect of storage time of platelet products on clinical outcomes after transfusion: a systematic review and meta-analyses. *Vox Sang*. 2017; 112(4): 291–300, doi: 10.1111/vox.12494, indexed in Pubmed: 28271517.

# Analiza częstości występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych i ich związku z transfuzjami u pacjentów leczonych składnikami krwi otrzymanymi z Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu w latach 2011–2018

Bożena Andrys<sup>1</sup> , Katarzyna Korybalska<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa, Poznań

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

## Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Andrys B., Korybalska K. Analysis of the frequency of post transfusion adverse reactions and their association with blood components supplied by the Regional Blood Transfusion Center in Poznań (2011–2018). *J Trans Med* 2022; 15 (3): 196–209. DOI: 10.5603/JTM.2022.0015. Należy cytować wersję pierwotną.

## Streszczenie

**Wstęp:** Leczenie składnikami krwi jest powszechnie stosowaną terapią, często ratującą życie chorego, związaną jednak z ryzykiem wystąpienia reakcji niepożądanych (0,2–10%). Celem niniejszej pracy jest analiza częstości występowania reakcji niepożądanych i ich związku z transfuzjami u pacjentów leczonych składnikami krwi wraz z określeniem czynników sprzyjających ich występowaniu zależnych od biorcy, dawcy i przetoczonego składnika.

**Materiał i metody:** Analizie retrospektywnej poddano 650 niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych zgłoszonych do Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu w latach 2011–2018. Reakcje niepożądane przeanalizowano pod kątem: ich nasilenia, modyfikacji składników krwi oraz czasu ich przechowywania przed przetoczeniem, stanu klinicznego pacjentów, wcześniejszych transfuzji oraz płci i wieku dawców i biorców. Finalnie dla każdej reakcji został określony poziom przyczynowości, czyli jej związek z transfuzją.

**Wyniki:** W badanej populacji reakcje niepożądane występowały rzadko (< 0,1%) i zależały od rodzaju przetoczonego składnika, wieku i płci biorcy i dawcy oraz uprzednich transfuzji. Oceniono, że występujące objawy miały związek z transfuzją w przypadku mniej niż połowy reakcji. Wykazano, że zgony ujęte w badaniu dotyczyły pacjentów w ciężkim i dość dobrym stanie klinicznym, u których przeważnie stwierdzano poważną reakcję niepożądaną.

**Wnioski:** (i) Stwierdzone reakcje niepożądane były zgłaszane rzadko. Mniejsza częstość ich występowania w porównaniu z publikowanymi danymi wskazuje, że nie wszystkie reakcje niepożądane są zgłaszane. Skłania to do wdrożenia zmian w tym zakresie. (ii) Rzeczywisty związek występujących objawów z transfuzją uznano w przypadku mniej niż połowy reakcji.

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Bożena Andrys, Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu, ul. Marcelińska 44, 60–354 Poznań, e-mail: bozenaandrys@o2.pl

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

(iii) Istnieją czynniki sprzyjające wystąpieniu określonych reakcji niepożądanych związane z biorcą, dawcą oraz przetaczanym składnikiem.

**Słowa kluczowe:** niepożądane reakcje poprzetoczeniowe, przyczynowość, dawca, biorca, składniki krwi

*J. Transf. Med.* 2022; 15: 210–224

## Wstęp

Leczenie składnikami krwi jest powszechnie stosowaną terapią. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) każdego roku na świecie przetaczane są różnego rodzaju składniki krwi pobrane i przetworzone ze 112,5 mln donacji [1]. Szacuje się, że transfuzje koncentratów krwinek czerwonych (KKCz) stanowią 90 mln jednostek, a koncentratów krwinek płytkowych (KKP) — 10 mln [2, 3]. W Stanach Zjednoczonych (328 mln mieszkańców) przetacza się rocznie 21 mln składników krwi, w tym 15 mln jednostek KKCz, 4 mln osocza świeżo mrożonego (FFP, *fresh frozen plasma*) i 2 mln KKP. W Polsce (38 mln mieszkańców) roczne zużycie składników krwi wynosi 1,5–1,7 mln jednostek, w tym 1,2 mln KKCz, 0,3 mln FFP i 0,12–0,13 mln KKP [4–6].

Niewątpliwie transfuzje w wielu sytuacjach ratują życie pacjentów, ale jednocześnie są terapią obciążoną ryzykiem wystąpienia reakcji niepożądanych, również zagrażających życiu. Reakcje niepożądane są związane z przetoczeniem od 0,2% do prawie 10% składników, a 0,26/100 000 transfuzji kończy się zgonem [7–9]. W Stanach Zjednoczonych i Francji częstość występowania reakcji niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju składnika kształtowała się podobnie (0,2% wszystkich przetoczeń; 0,2% podanych KKCz, 0,1% podanego FFP, 0,4% podanych KKP), natomiast w Polsce reakcje niepożądane były związane z transfuzją 0,09% KKCz, 0,04% FFP i 0,17% KKP [10–12]. Wśród reakcji niepożądanych zgłoszonych w latach 2010–2012 w Stanach Zjednoczonych częstość niehemolitycznej reakcji gorączkowej (FNHTR, *febrile nonhemolytic transfusion reaction*) i alergii wynosiła 83%, a pozostałe 17% obejmowały: alloimmunizację (6%), poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia (TACO, *transfusion-associated circulatory overload*) (4%), hipotensję (3%), opóźnioną poprzetoczeniową reakcją hemolityczną (DHTR, *delayed haemolytic transfusion reaction*) (2%), duszność poprzetoczeniową (TAD, *transfusion-associated dyspnea*) (1%) i ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI, *transfusion related acute lung injury*), ostrą poprzetoczeniową reakcją hemolityczną

(AHTR, *acute haemolytic transfusion reaction*) oraz zakażenia (< 1%) [10]. W Polsce (dane z prezentacji prof. dr hab. n. med. Magdaleny Łętowskiej *Niepożądane reakcje u biorców*, webinarium z dnia 09.06.2020) procentowy udział niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych zgłaszanych w latach 2006–2017 przedstawiał się następująco: 28% FNHTR, 25% alergia, 3% TACO, 3% hipotensja, 4% DHTR, 1% AHTR, 1% TRALI, 7% TAD, 1% zakażenia, 27% inne.

Reakcje niepożądane są wynikiem odpowiedzi układu immunologicznego, która wiąże się z różnicą genetyczną między przetaczanym składnikiem a tkankami ustroju biorcy bądź z reakcją o charakterze zapalnym, będącą najprawdopodobniej efektem łącznego wpływu czynników pochodzących od dawcy, składnika krwi oraz biorcy [13]. Ze względu na ich złożoną naturę w wielu przypadkach ustalenie związku przyczynowo-skutkowego między transfuzją i objawami niepożądanymi okazuje się bardzo trudne [14].

W odniesieniu do tego różnicowania celem niniejszej pracy jest analiza częstości występowania reakcji niepożądanych i ich związku z transfuzjami u pacjentów leczonych składnikami krwi otrzymanymi z Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (RCKiK) w Poznaniu w latach 2011–2018. Cele szczegółowe obejmują określenie czynników sprzyjających występowaniu niepożądanych reakcji potransfuzyjnych związanych z biorcą, dawcą i przetaczanym składnikiem.

## Materiał i metody

### Badani pacjenci

Badanie miało charakter retrospektywny i dotyczyło wszystkich pacjentów hospitalizowanych w latach 2011–2018 w szpitalach na terenie województwa wielkopolskiego, u których w związku z leczeniem składnikami krwi wystąpiły reakcje niepożądane zgłoszone do RCKiK w Poznaniu. Badaną populację stanowiło 650 osób w wieku od 2 dni do 93 lat (mediana: 55 lat). Wyniki przedstawiono w dwóch wariantach: dla osób dorosłych (n = 525; wiek: 18–93 lata; mediana: 60 lat; kobiety: 56%, mężczyźni: 44%) oraz dla dzieci (n = 125; wiek: od

**Tabela 1.** Związek występujących objawów z transfuzją (przyczynowość) według kryteriów przyjętych w Polsce [16]

Przyczynowość		Wyjaśnienie
TO	Trudno ocenić	W przypadku niewystarczających danych do oceny przyczynowości
0	Wykluczona	W przypadku jednoznacznych dowodów na to, że niepożądana reakcja wystąpiła z innych przyczyn
	Mało prawdopodobna	W przypadku wyraźnych dowodów na to, że niepożądaną reakcję można przypisać przyczynom innym niż krew lub jej składniki
1	Możliwa	Jeżeli na podstawie dowodów nie da się ustalić, czy niepożądaną reakcję można przypisać krwi lub jej składnikom bądź innym przyczynom
2	Prawdopodobna	W przypadku jasnych dowodów na to, że niepożądaną reakcję można przypisać krwi lub jej składnikom
3	Pewna	W przypadku przekonujących dowodów na to, że niepożądaną reakcję można przypisać krwi lub jej składnikom

2 dni do 18. roku życia; mediana: 5 lat; dziewczynki: 43%, chłopcy: 57%). Dane dotyczące chorych pochodziły z formularzy zgłoszenia niepożądanego reakcji lub zdarzenia, których wzór jest załącznikiem do Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie leczenia krwią i jej składnikami w podmiotach leczniczych wykonujących działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne [15].

## Metody

Informacje na temat wydanych do szpitali i przetoczonych składników krwi uzyskano z bazy danych RCKiK w Poznaniu. W pracy uwzględniono modyfikowane składniki krwi.

Modyfikacja składników krwi oznacza zastosowanie dodatkowych procedur preparatyki w celu zwiększenia bezpieczeństwa transfuzji i redukcji ryzyka wystąpienia niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych. Wśród procedur zastosowano: filtrowanie przy użyciu odpowiednich dla KKCz i KKP filtrów laboratoryjnych pozwalające uzyskać składniki ubogoleukocytarne (UKKCz, UKKP); napromieniowanie promieniami  $\gamma$  w dawce 25–50 Gy w celu zniszczenia zdolności proliferacyjnych limfocytów zawartych w komórkowych składnikach krwi (profilaktyka poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi — TA-GvHD, *transfusion-associated graft-vs-host disease*); przemywanie KKCz i/lub KKP 0,9% NaCl (0,9-procentowy roztwór chlorku sodowego) lub odpowiednimi roztworami wzbogacającymi w celu usunięcia białek osocza — potencjalnego źródła alergenów; redukcję patogenów w FFP przy użyciu błękitu metylenowego.

Spośród wszystkich zgłoszonych reakcji niepożądanych o charakterze alergii w badaniu wyodrębniono anafilaksję jako ciężką, zagrażającą życiu

reakcję nadwrażliwości przebiegającą ze wstrząsem i/lub utratą przytomności z towarzyszącą dusznością oraz reakcję alergiczną przebiegającą głównie z komponentą skórną (sporadycznie z dusznością). Każdą niepożądaną reakcję poprzetoczeniową oceniono finalnie pod kątem związku z transfuzjami, korzystając z kryteriów przyjętych w Polsce (tab. 1) [16].

## Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej przy użyciu programu GraphPad Prism v 6. Każdą grupę (dorośli oraz dzieci) podzielono na cztery kwartyle w zależności od wieku. W analizie retrospektywnej wykorzystywano test Chi-kwadrat ( $\chi^2$ ). Na wykresach i w tabelach zamieszczono również wartość *p for trend* (pełna nazwa w programie statystycznym: *Chi-square test for trend*). Wartość *p* pokazuje w tym przypadku nie tyle trend, co zróżnicowanie w zakresie występowania niepożądanych reakcji potransfuzyjnych w zależności od wieku osób dorosłych i dzieci. Mówiąc wprost, wskazuje, czy odsetek występowania reakcji niepożądanych w poszczególnych grupach wiekowych (kwartylach) bardzo się między sobą różni. Wartość *p* mniejszą od 0,05 uznawano za istotną statystycznie.

## Wyniki

Częstość reakcji niepożądanych w badanej populacji określono w odniesieniu do wydanych i/lub przetoczonych składników krwi. Ze względu na raportowanie przez szpitale zużycia składników krwi w przedziałach wiekowych pacjentów: (i) < 5 lat, (ii) 5–14 lat, (iii) 15–44 lat, (iv) 45–59 lat, (v) > 60 lat nie można było uzyskać informacji dotyczących zużycia składników krwi oddzielnie



dla dzieci (do 18. roku życia) oraz dorosłych (> 18 roku życia), a co za tym idzie — określić częstości występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w badanych grupach.

### **Częstość występowania reakcji niepożądanych w całej badanej populacji oraz ich zróżnicowanie w grupie dorosłych i dzieci**

Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe występowały najczęściej po transfuzjach KKP lub FFP, a wśród zgłoszonych reakcji niepożądanych dominowały FNHTR i alergia. FNHTR dotyczyła w większym stopniu osób dorosłych ( $p < 0,001$ ), a alergia dzieci ( $p < 0,0001$ ) (tab. 2).

### **Częstość występowania reakcji niepożądanych w zależności od ich nasilenia z uwzględnieniem rodzaju przetaczanego składnika i stanu klinicznego chorego przed transfuzją**

Wśród zgłoszonych reakcji niepożądanych dominowały reakcje o lekkim nasileniu (tab. 3).

### **Zależność pomiędzy zgonem pacjenta, jego stanem klinicznym przed transfuzją i nasileniem reakcji poprzetoczeniowej**

W badanej grupie osób ( $n = 650$ ), u których wystąpiły niepożądane reakcje poprzetoczeniowe, stwierdzono 15 zgonów. Dziewięć z nich dotyczyło dorosłych pacjentów w ciężkim stanie przed transfuzją, hospitalizowanych z powodu progresji choroby zasadniczej lub chorób współistniejących, takich jak: nowotwory, udar mózgu, niewydolność serca i nerek, wstrząs krwotoczny, zaawansowana gruźlica płuc.

Sześć zgonów stwierdzono u chorych w dość dobrym stanie przed transfuzją. W tej grupie 1 zgon dotyczył 6-letniego dziecka operowanego z powodu guza mózdzku, u którego wystąpiła małopłytkowość. Dziecko otrzymało transfuzję krioprecypitatu z wykrytymi u dawcy przeciwciałami do ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) klasy I reagującymi w teście limfocytotoksycznym (LCT, *lymphocytotoxicity test*). Natomiast 5 zgonów wystąpiło u osób dorosłych leczonych KKCz z powodu niedokrwistości lub krwawienia do przewodu pokarmowego. U 89-letniej pacjentki z krwawieniem do przewodu pokarmowego zgon nastąpił w związku z nagłym zatrzymaniem krążenia, a u 2 chorych był następstwem obrzęku płuc. Kolejne 2 zgony były związane z hemolizą: u 57-letniego mężczyzny po embolizacji guza nerki (w badaniach laboratoryjnych nie wykryto

przeciwciał do antygenów krwinek czerwonych) oraz u 79-letniej kobiety z owrzodzeniem podudzia i rozpoznaną różą przyranną, u której 11 dni po przetoczeniu 1 jednostki KKCz z antygenem K z układu Kell wykryto przeciwciała anty-K (DHTR z nadmierną hemolizą; HHTR, *hyperhemolytic transfusion reaction*).

Zgony, które wystąpiły u chorych w ciężkim lub dość dobrym stanie przed transfuzją, były obserwowane częściej w przypadku stwierdzenia poważnej reakcji niepożądanej (istotność statystyczna odpowiednio  $p < 0,01$  i  $p < 0,0001$ ; tab. 4, 5).

### **Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w poszczególnych grupach wiekowych wśród dzieci i dorosłych**

U dzieci we wszystkich grupach wiekowych największa liczba zgłoszeń dotyczyła alergii (ryc. 1). Zaobserwowano zróżnicowanie jej występowania u 6–11-latków w porównaniu z najmłodszymi dziećmi ( $p < 0,01$ ). Przeciążenie krążenia związane z transfuzją (TACO) i zakażenia obserwowano tylko wśród niemowląt (TACO *p for trend*  $< 0,05$ ).

U osób dorosłych FNHTR była zgłaszana w największej liczbie przypadków, jednak nie zaobserwowano istotnego statystycznie zróżnicowania jej występowania w poszczególnych grupach wiekowych. Zróżnicowanie reakcji poprzetoczeniowych w zależności od wieku dorosłych biorców odnotowano jedynie w przypadku reakcji alergicznej, która w największej liczbie zgłoszeń dotyczyła młodych dorosłych w wieku 18–45 lat (*p for trend*  $< 0,01$ ), i TACO, zgłaszanej przeważnie u najstarszych pacjentów w wieku 72–93 lat (*p for trend*  $< 0,0001$ ) (ryc. 2). Wymienione reakcje alergiczne obserwowane u osób dorosłych nie obejmowały anafilaksji i miały zwykle charakter reakcji skórnych, którym sporadycznie towarzyszyła duszność.

### **Wpływ wieku i płci dawcy na liczbę zgłoszonych niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych**

Największa liczba zgłoszeń reakcji niepożądanych wiązała się z transfuzją składników krwi pochodzących od mężczyzn ( $n = 512$ ), co koreluje z liczbą dawców tej płci (79%) (tab. 6). Reakcje hemolityczne, TRALI, anafilaksja (zagrożająca życiu reakcja nadwrażliwości) były zgłaszane w większej liczbie po przetoczeniu składników pochodzących od kobiet ( $p < 0,05$ ) (tab. 6).

Wszystkie przeciwciała do antygenów z układu HLA wykryte w przypadkach TRALI immunologicznego ( $n = 3$ ) stwierdzono w składnikach krwi pobranych od kobiet w wieku 38–45 lat (tab. 7).

**Tabela 2.** Częstość występowania oraz zróżnicowanie niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych z uwzględnieniem rodzaju przetoczonego składnika w grupach dorosłych i dzieci

Rodzaj reakcji n (%)	Dorośli n (%)	Dzieci n (%)	Reakcje po KKCz n (%)		Reakcje po FFP n (%)		Reakcje po KKP n (%)	
			[częstość/100 000]		[częstość/100 000]		[częstość/100 000]	
			Dorośli	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli	Dzieci
FNHTR n = 278 (43) [29]	254 (48)	24 (19)***	221 (63) [36]	19 (28)****	16 (12) [10]	1 (7)	17 (40) [21]	4 (10)**
Alergia n = 236 (36,3) [25]	159 (30)	77 (62)****	36 (10) [11]	33 (49)****	102 (77) [62]	10 (66)	21 (50) [54]	34 (81)**
TACO n = 28 (4,3) [3]	25 (5)	3 (2)	23 (7) [4]	3 (4)	2 (2) [1]	0	0 [0]	0
Hemoliza n = 25 (3,8) [3]	23 (4)	2 (2)	19 (5) [3]	0	3 (2) [2]	0	1 (2,5) [3]	2 (4)
TAD n = 18 (2,7) [2]	18 (3)	0*	17 (5) [3]	0	1 (1) [1]	0	0 [0]	0
TRALI n = 10 (1,5) [1]	7 (1)	3 (2)	3 (1) [1]	2 (3)	4 (3) [2]	0	0 [1]	1 (2,5)
Anafilaksja n = 8 (1,2) [1]	4 (1)	4 (3)	0 [0]	0	3 (2) [3]	3 (20)***	1 (2,5) [2]	1 (2,5)
PTP <sup>1</sup> n = 4 (0,6) [0,4]	2 (1)	2 (2)	1 (1) [0,3]	1 (2)	0 [0]	0	1 (2,5) [1]	0
Zakażenia n = 2 (0,3) [0,2]	0	2 (2)**	0 [0,2]	1 (2)*	0 [0,6]	1 (7)**	0 [0]	0
Inne n = 41 (6,3) [4]	33 (7)	8 (6)	31 (8) [6]	8 (12)	1 (1) [0,6]	0	1 (2,5) [1]	0
<b>Razem</b> n (%)	525 (81) 650 (100) [68]	125 (19)***	351(67) 418 (64) [63]	67 (54)**	132 (25) 147 (23) [82]	15 (12)**	42 (8) 84 (12,8) <sup>2</sup> [84]	42 (34)****

<sup>1</sup>W tabeli nie uwzględniono PTP po transfuzji krioprecypitatu u dziecka n = 1 (25%) [5]; <sup>2</sup>reakcje niepożądane po KKP — 12,8%, po krioprecypitacie — 0,2%. Istotność statystyczna dzieci vs. dorośli \*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001, \*\*\*\*p < 0,0001; n — liczba reakcji niepożądanych; % — procentowy udział reakcji niepożądanych w odniesieniu do wszystkich zgłoszeń w grupie dorosłych oraz grupie dzieci z uwzględnieniem rodzaju przetoczonego składnika. FNHTR (*febrile nonhemolytic transfusion reaction*) — niehemolityczna reakcja gorączkowa; TACO (*transfusion-associated circulatory overload*) — przeciążenie krążenia związane z transfuzją; TAD (*transfusion-associated dyspnea*) — duszność poprzetoczeniowa; TRALI (*transfusion related acute lung injury*) — ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; PTP (*post-transfusion purpura*) — poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa; KKCz — koncentrat krwinek czerwonych; FFP (*fresh frozen plasma*) — osocze świeżo mrożone; KKP — koncentrat krwinek płytkowych; [częstość/100 000] — częstość na 100 000 przetoczonych składników krwi

**Tabela 3.** Częstość występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w zależności od ich nasilenia, rodzaju podanego składnika i stanu klinicznego pacjenta przed transfuzją

	Stan pacjenta przed transfuzją				Nasilenie reakcji niepożądanej		
	Brak wpisu	Ciężki	Dość dobry	Dobry	Poważna	Lekka	Zgony
KKCz n = 418 [częstość/100 000]	40	68	282	28	70 [10]	348 [53]	13 [2]
FFP n = 147 [częstość/100 000]	12	23	97	15	15 [8]	132 [74]	1 [0,6]
KKP n = 84 [częstość/100 000]	8	7	61	8	5 [5]	79 [79]	0 [0]
Krio n = 1 [częstość/100 000]	0	0	1	0	1 [5]	0 [0]	1 [5]
Razem n = 650 (%) [częstość/100 000]	60 (9)	98 (15)	441 (68)	51(8)	91 (14) [10]	559 (86) [58]	15 (2) [2]

n — liczba reakcji niepożądanych; % — udział procentowy reakcji niepożądanych w odniesieniu do (i) stanu pacjenta przed transfuzją oraz (ii) nasilenia reakcji. KKCz — koncentrat krwinek czerwonych; FFP (*fresh frozen plasma*) — osocze świeżo mrożone; KKP — koncentrat krwinek płytkowych; Krio — krioprecypitat; [częstość/100 000] — częstość na 100 000 przetoczonych składników krwi

**Tabela 4.** Zgony (N = 9) u pacjentów w ciężkim stanie przed transfuzją (n = 98) w zależności od nasilenia reakcji poprzetoczeniowej

Nasilenie reakcji niepożądanej	Ciężki stan chorego przed transfuzją	Zgony N (%)	p
Poważna, n (%) [częstość/100 000]	29 (30) [3]	7 (78) [0,7]	0,0034
Lekka, n (%) [częstość/100 000]	69 (70) [7]	2 (22) [0,2]	

n (%) — liczba reakcji niepożądanych i procentowy udział w zależności od nasilenia reakcji; N (%) — liczba reakcji niepożądanych zakończonych zgonem i procentowy udział zgonów w zależności od nasilenia reakcji; [częstość/100 000] — częstość na 100 000 przetoczonych składników krwi

**Tabela 5.** Zgony (N = 6) u pacjentów w dość dobrym stanie przed transfuzją (n = 441) w zależności od nasilenia reakcji poprzetoczeniowej

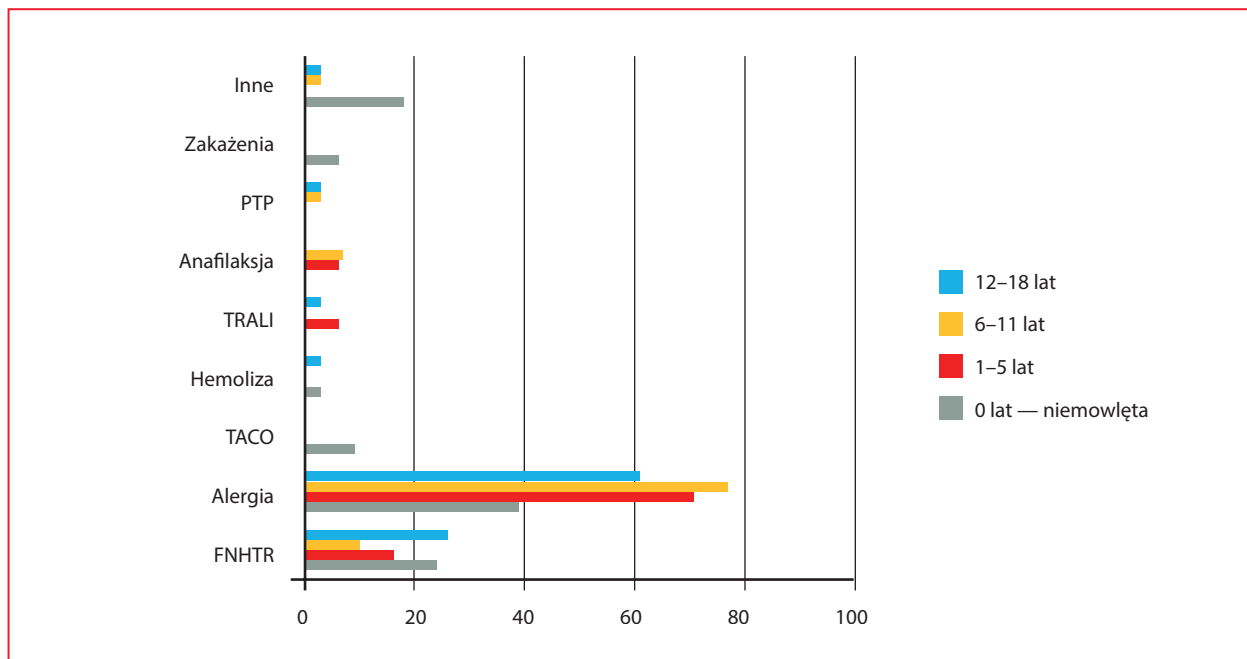
Nasilenie reakcji niepożądanej	Dość dobry stan chorego przed transfuzją	Zgony N (%)	p
Poważna, n (%) [częstość/100 000]	51 (12) [5]	6 (100) [0,6]	< 0,0001
Lekka, n (%) [częstość/100 000]	390 (88) [41]	0 (0) [0]	

n (%) — liczba reakcji niepożądanych i procentowy udział w zależności od nasilenia reakcji; N (%) — liczba reakcji niepożądanych zakończonych zgonem i procentowy udział zgonów w zależności od nasilenia reakcji; [częstość/100 000] — częstość na 100 000 przetoczonych składników krwi. Wyniki analizowano testem  $\chi^2$

### Wpływ modyfikacji i czasu przechowywania przed przetoczeniem składników krwi na występowanie reakcji niepożądanych

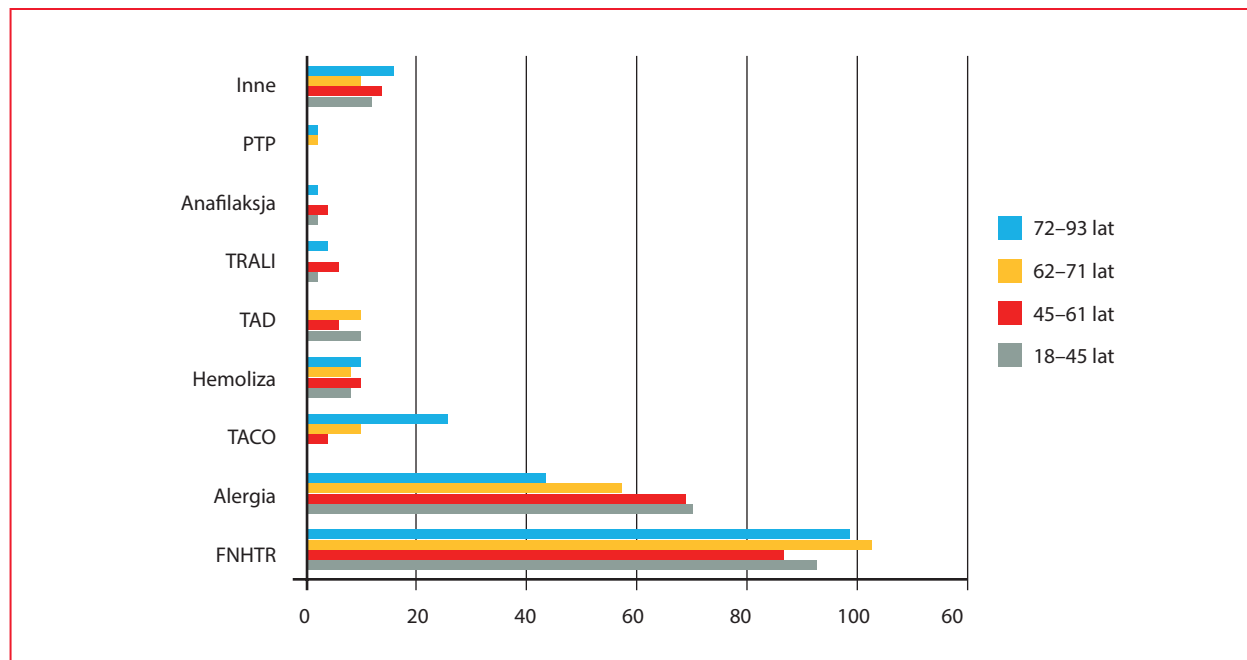
Reakcje niepożądane zgłaszane po transfuzji KKCz w największej liczbie przypadków dotyczyły przetoczenia składnika niemodyfikowanego ( $p < 0,0001$ ) (tab. 8, 9). Po podaniu modyfikowa-

nych KKCz w mniejszej liczbie zgłoszeń obserwowano FNHTR, TACO, hemolizę, TAD oraz inne reakcje niepożądane, natomiast nie stwierdzono takiej zależności w przypadku alergii (tab. 8). Reakcje niepożądane związane z podaniem KKCz w najmniejszej liczbie zgłoszeń dotyczyły transfuzji KKCz przechowywanego przez ponad 28 dni od daty pobrania ( $< 14$  dni *vs.*  $> 28$  dni  $p < 0,0001$ ) (tab. 8, 9). W przypadku transfuzji KKP największa



**Rycina 1.** Występowanie niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w grupie dzieci w zależności od ich wieku (w odsetkach)

PTP (*post-transfusion purpura*) — poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa; TRALI (*transfusion related acute lung injury*) — ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; TACO (*transfusion-associated circulatory overload*) — przeciążenie krążenia związane z transfuzją; FNHTR (*febrile nonhemolytic transfusion reaction*) — niehemolityczna reakcja gorączkowa



**Rycina 2.** Występowanie niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w grupie dorosłych w zależności od ich wieku (w odsetkach)

PTP (*post-transfusion purpura*) — poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa; TRALI (*transfusion related acute lung injury*) — ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; TAD (*transfusion-associated dyspnea*) — duszność poprzetoczeniowa; TACO (*transfusion-associated circulatory overload*) — przeciążenie krążenia związane z transfuzją; FNHTR (*febrile nonhemolytic transfusion reaction*) — niehemolityczna reakcja gorączkowa

Tabela 6. Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w zależności od płci dawców

Dawcy (n = 650)	Reakcja niepożądana		p
	Tak (%)	Nie (%)	
<b>FNHTR, n = 278</b>			
Mężczyźni (n = 512)	220 (43)	292 (57)	0,8430
Kobiety (n = 138)	58 (42)	80 (58)	
<b>Reakcja alergiczna, n = 236</b>			
Mężczyźni (n = 512)	190 (37)	322 (63)	0,4130
Kobiety (n = 138)	46 (33)	92 (67)	
<b>TACO, n = 28</b>			
Mężczyźni (n = 512)	24 (5)	488 (95)	0,3583
Kobiety (n = 13)	4 (3)	134 (97)	
<b>Reakcja hemolityczna, n = 25</b>			
Mężczyźni (n = 512)	15 (3)	497 (97)	<b>0,0193*</b>
Kobiety (n = 138)	10 (7)	128 (93)	
<b>TAD, n = 18</b>			
Mężczyźni (n = 512)	16 (3)	496 (97)	0,2870
Kobiety (n = 138)	2 (1)	136 (99)	
<b>TRALI, n = 10</b>			
Mężczyźni (n = 512)	5 (1)	507 (99)	<b>0,0250*</b>
Kobiety (n = 138)	5 (4)	133 (96)	
<b>Anafilaksja, n = 8</b>			
Mężczyźni (n = 512)	4 (1)	508 (99)	<b>0,0453*</b>
Kobiety (n = 138)	4 (3)	134 (97)	
<b>PTP, n = 4</b>			
Mężczyźni (n = 512)	4 (1)	508 (99)	0,2976
Kobiety (n = 138)	0	138 (100)	
<b>Zakażenia, n = 2</b>			
Mężczyźni (n = 512)	1 (0,2)	511 (99,8)	0,3190
Kobiety (n = 138)	1 (1)	137 (99)	
<b>Inne (niesklasyfikowane), n = 41</b>			
Mężczyźni (n = 512)	33 (6)	479 (94)	0,7810
Kobiety (n = 138)	8 (6)	130 (94)	

Istotność statystyczna \*p < 0,05 (bold); n — liczba reakcji niepożądanych; % — udział procentowy reakcji niepożądanych w zależności od płci dawców; FNHTR (*febrile nonhemolytic transfusion reaction*) — niehemolityczna reakcja gorączkowa; TACO (*transfusion-associated circulatory overload*) — przeciążenie krążenia związane z transfuzją; TAD (*transfusion-associated dyspnea*) — duszność poprzetoczeniowa; TRALI (*transfusion related acute lung injury*) — ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; PTP (*post-transfusion purpura*) — poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa

Tabela 7. Przeciwciała anty-HLA wykryte w składnikach krwi w związku z wystąpieniem niepożądanego reakcji poprzetoczeniowej z uwzględnieniem wieku i płci dawcy

Reakcja (przyczynowość)	Wykryte przeciwciała	Płeć dawcy	Wiek dawcy (lata)
TRALI (3)	Anty-HLA klasy I	Kobieta	43
TRALI (3)	Anty-HLA klasy I i II	Kobieta	45
TACO/TRALI (3)	Anty-HLA klasy II niewiążące dopełniacza	Kobieta	38

TACO (*transfusion-associated circulatory overload*) — przeciążenie krążenia związane z transfuzją; TRALI (*transfusion related acute lung injury*) — ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; HLA (*human leukocyte antigens*) — ludzkie antygeny leukocytarne

Tabela 8. Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w zależności od czasu przechowywania i modyfikacji przetoczonego składnika krwi

	FNHTR n = 278	Alergia n = 236	TACO n = 28	Hemoliza n = 25	TAD n = 18	TRALI n = 10	Anafilaksja n = 8	PTP* n = 4	Zakażenia n = 2	Inne n = 41	Razem n (%)
KKCz	240 (86)	69 (29)	26 (9)	19 (7)	17 (6)	5 (2)	-	2 (1)	1 (0)	39 (15)	418 (100)
Bez KLP	185 (67)	32 (13)	20 (7)	16 (6)	14 (5)	1 (0)	-	-	-	28 (11)	296 (71)
NKKCz	22 (8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22 (5)
UKKCz	-	-	1 (4)	2 (1)	2 (1)	1 (0)	-	1 (5)	-	3 (8)	10 (2)
NUKKCz	32 (13)	36 (15)	5 (2)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	-	1 (5)	1 (0)	8 (2)	86 (21)
PKKCz	1 (0)	1 (0)	-	-	-	2 (0)	-	-	-	-	4 (1)
KKCz do 14 dni	89	38	7	9	6	3	-	1	1	21	175 (42)
KKCz 14–28 dni	115	24	17	6	9	1	-	1	-	13	186 (44)
KKCz >28 dni	36	7	2	4	2	1	-	-	-	5	57 (14)
FFP	17 (6)	112 (47)	2 (0)	3 (1)	1 (0)	4 (2)	6 (3)	-	1 (0)	1 (0)	147 (100)
Karenc. FFP	16 (6)	106 (45)	2 (0)	3 (1)	1 (0)	4 (2)	4 (2)	-	-	1 (0)	137 (93)
Inakt. FF	1 (0)	6 (3)	-	-	-	-	2 (1)	-	1 (0)	-	10 (7)
KKP	21 (8)	55 (23)	-	3 (1)	-	1 (0)	2 (1)	1 (5)	-	1 (0)	84 (100)
Zlewane	9 (3)	7 (3)	-	1 (0)	-	-	-	-	-	1	18 (21)
UKKP	8 (3)	19 (8)	-	2 (0)	-	1 (0)	-	-	-	-	30 (36)
RUKKP	1 (0)	17 (7)	-	-	-	-	1 (5)	1 (100)	-	-	20 (24)
UKKP-Af	3 (1)	12 (5)	-	-	-	-	1 (5)	-	-	-	16 (19)
KKP	2	8	-	-	-	-	-	-	1	1	12 (14)
1 dzień											
KKP	4	4	-	1	-	1	-	-	-	-	10 (12)
2 dni											
KKP	1	9	-	1	-	-	2	-	-	-	13 (16)
3 dni											
KKP	10	21	-	-	-	-	-	-	-	-	31 (37)
4 dni											
KKP	4	13	-	1	-	-	-	-	-	-	18 (21)
5 dni											

\*W tabeli nie uwzględniono PTP po transfuzji krioprecypitatu; n — liczba reakcji niepożądanych, % — procentowy udział reakcji niepożądanych w odniesieniu do (i) rodzaju przetoczonego składnika (białe tło) oraz (ii) czasu przechowywania przed przetoczeniem (jasnoszare tło), 100% stanowią dane zawarte w wierszach KKCz, FFP, KKP oznaczonych, kolorem ciemnoszarym; KKCz — koncentrat krwinek czerwonych; KLP — kożuszek leukocyтарно-plateletowy; NKKCz — napromieniony koncentrat krwinek czerwonych; UKKCz — obogoleukocyтарny koncentrat krwinek czerwonych; NUKKCz — napromieniony obogoleukocyтарny koncentrat krwinek czerwonych; PKKCz — przemiany koncentrat krwinek czerwonych; FFP (fresh frozen plasma) — osocze świeżo mrożone; Karenc. FFP — FFP karencjonowane; inakt. FFP — FFP inaktywowane błękitem metylenowym; KKP — koncentrat krwinek plateletowych; UKKP — obogoleukocyтарny koncentrat krwinek plateletowych; RUKKP — rekonstruowany obogoleukocyтарny koncentrat krwinek plateletowych; UKKP-Af — koncentrat krwinek plateletowych otrzymany metodą automatycznej aferzy; FNHTR (febrile nonhemolytic transfusion reaction) — niehemolityczna reakcja gorączkowa; TACO (transfusion-associated circulatory overload) — przeciążenie krążenia związane z transfuzją; TAD (transfusion-associated dyspnea) — duszność poprzetoczeniowa; TRALI (transfusion related acute lung injury) — ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; PTP (post-transfusion purpura) — poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa

**Tabela 9.** Zróżnicowanie liczby zgłoszonych reakcji niepożądanych w zależności od czasu przechowywania i modyfikacji przetoczonego składnika krwi

Składnik	Reakcja niepożądana		p
	Tak, n (%)	Nie, n (%)	
<b>KKCz</b>			
KKCz bez KLP	296 (71)	122 (29)	< 0,0001
KKCz po modyfikacji	122 (29)	296 (71)	
<b>KKCz w zależności od czasu przechowywania</b>			
<b>p for trend &lt; 0,0001</b>			
< 14 dni	175 (42)	243 (58)	< 14 dni vs. 14–28 dni 0,9966
14–28 dni	186 (44)	232 (56)	
> 28 dni	57 (14)	361 (86)	< 14 dni vs. > 28 dni < 0,0001
<b>FFP</b>			
Po karencji	137 (93)	10 (7)	< 0,0001
Po inaktywacji	10 (7)	137 (93)	
<b>KKP</b>			
NKKP zlewane	18 (21)	66 (79)	< 0,0001
UNKKP	66 (79)	18 (21)	
<b>KKP w zależności od czasu przechowywania</b>			
Do 3 dni	35 (42)	49 (58)	0,5872
Powyżej 3 dni	49 (58)	35 (42)	

n — liczba reakcji niepożądanych; % — udział procentowy reakcji niepożądanych; KKCz — koncentrat krwinek czerwonych; KKCz bez KLP — koncentrat krwinek czerwonych pozbawiony kożuszka leukocyarno-platekowego; FFP (*fresh frozen plasma*) — osocze świeżo mrożone; KKP — koncentrat krwinek płytkowych; NKKP — napromieniowany koncentrat krwinek płytkowych; UNKKP — ubogoleukocytarny, napromieniowany koncentrat krwinek płytkowych; wyboldowano wartość p istotną statystycznie

liczba reakcji niepożądanych była związana z zastosowaniem ubogoleukocytarnych KKP (UKKP) ( $p < 0,0001$ ) (tab. 8, 9). W okresie objętym badaniem 79% KKP wydanych do użytku klinicznego było poddanych filtracji.

### Występowanie reakcji niepożądanych w grupie dorosłych i dzieci z uwzględnieniem rodzaju przetoczonego składnika oraz wcześniejszych transfuzji

Reakcje niepożądane były zgłaszane w większej liczbie przypadków w grupie pacjentów leczonych w przeszłości składnikami krwi (74% dorośli, 82% dzieci (tab. 10). Zarówno u biorców wielokrotnych, jak i pierwszorazowych zgłaszane reakcje niepożądane w największej liczbie były związane z transfuzjami KKCz (tab. 10).

### Przyczynowość reakcji niepożądanych

Udowodniony związek z transfuzją (poziom przyczynowości 3) nie przekraczał 20% wszystkich zgłoszonych reakcji niepożądanych i kształtował się różnie, w zależności od rodzaju reakcji niepożądanej

(tab. 11). W największej liczbie zgłoszeń związek pewny dotyczył TRALI, prawdopodobny — reakcji alergicznej i anafilaksji, możliwy — FNHTR. W 11% zgłoszeń związek transfuzji i objawów był mało prawdopodobny, wykluczony lub trudny do oceny (tab. 11).

## Dyskusja

Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe są związane z transfuzją 0,2–10% składników krwi, a częstość ich występowania lub zgłaszania zależy od sprawności działania systemu czuwania nad bezpieczeństwem krwi (standaryzacja usankcjonowana prawnie, wprowadzenie narzędzi informatycznych do przesyłania i analizowania danych) oraz świadomości i zaangażowania osób odpowiedzialnych za zgłaszanie wszelkich odchyłeń [7, 8, 10, 17, 18].

Najczęściej raportowane są objawy lekkich reakcji niepożądanych, jednak na szczególną uwagę zasługują reakcje poważne, ponieważ wiążą się z zagrożeniem życia chorego [10, 17].

**Tabela 10.** Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe w grupach dorosłych i dzieci z uwzględnieniem rodzaju podanego składnika i wcześniejszych transfuzji

	Hemoliza n = 25	PTP n = 4	Alergia n = 236	Anafilaksja n = 8	TRALI n = 10	TAD n = 18	Zakażenia n = 2	FNHTR n = 278	TACO n = 28	Inne n = 41	Razem n = 650 (%)
<b>Biorcy wielokrotni różnych składników krwi</b>											
KKCz	17	2	49	0	5	11	1	177	15	28	305 (47)
FFP	1	0	85	4	2	0	1	11	2	0	106 (16)
KKP	3	1	50	2	1	0	0	20	0	0	77 (12)
Krio	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
Dorośli	19	2	119	3	5	11	–	190	15	22	386 (74)
Dzieci	2	2	65	3	3	–	2	18	2	6	103 (82)
<b>Biorcy pierwszorazowi poszczególnych składników krwi</b>											
KKCz	2	0	20	0	0	6	0	63	11	11	113 (17)
FFP	2	0	27	2	2	1	0	6	0	1	41 (6)
KKP	0	0	5	0	0	0	0	1	0	1	7 (1)
Dorośli	4	0	40	1	2	7	0	64	10	11	139 (26)
Dzieci	0	0	12	1	0	0	0	6	1	2	22 (18)

n — liczba reakcji niepożądanych; % — udział procentowy reakcji niepożądanych; KCz — koncentrat krwinek czerwonych; FFP (*fresh frozen plasma*) — osocze świeżo mrożone; KKP — koncentrat krwinek płytkowych; Krio — krioprecypitat; PTP (*post-transfusion purpura*) — poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa; TRALI (*transfusion related acute lung injury*) — ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; TAD (*transfusion-associated dyspnea*) — duszność poprzetoczeniowa; FNHTR (*febrile nonhemolytic transfusion reaction*) — niehemolityczna reakcja gorączkowa; TACO (*transfusion-associated circulatory overload*) — przeciążenie krążenia związane z transfuzją

**Tabela 11.** Przyczynowość reakcji niepożądanych w badanej populacji (n = 650)

Przyczynowość	FNHTR n = 278	Alergia n = 236	TACO n = 28	Hemoliza n = 25	TAD n = 18	TRALI n = 10	Anafilaksja n = 8	PTP n = 4	Zakażenia n = 2	Inne n = 41
TO, n = 2 (0,3%)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (50)	0
0, n = 70 (10,7%)	8 (3)	4 (1)	1 (3)	11 (44)	9 (50)	0	0	3 (75)	1 (50)	33 (81)
1, n = 293 (45%)	201 (72)	59 (25)	12 (43)	3 (12)	9 (50)	0	0	1 (25)	0	8 (19)
2, n = 168 (26%)	3 (1)	148 (63)	10 (36)	0	0	2 (20)	5 (62)	0	0	0
3, n = 117 (18%)	65 (23)	25 (11)	5 (18)	11 (44)	0	8 (80)	3 (38)	0	0	0

n — liczba reakcji niepożądanych, w nawiasach podano udział procentowy reakcji niepożądanych; FNHTR (*febrile nonhemolytic transfusion reaction*) — niehemolityczna reakcja gorączkowa; TACO (*transfusion-associated circulatory overload*) — przeciążenie krążenia związane z transfuzją; TAD (*transfusion-associated dyspnea*) — duszność poprzetoczeniowa; TRALI (*transfusion related acute lung injury*) — ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc; PTP (*post-transfusion purpura*) — poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa; TO — trudno ocenić; 0 — wykluczona, mało prawdopodobna; 1 — możliwa; 2 — prawdopodobna; 3 — pewna, udowodniona

Wśród zgłoszeń dominują niehemolityczna reakcja gorączkowa i alergja [19].

W prezentowanej pracy niepożądane reakcje poprzetoczeniowe były związane z transfuzją mniej niż 0,1% składników krwi, zwykle miały nasilenie lekkie i w większości zostały zakwalifikowane jako FNHTR lub alergja (łącznie ok. 80%).

Jak podają publikacje, rodzaj przetaczanego składnika wiąże się z częstością występowania reakcji niepożądanych [10, 20]. Znalazło to odzwierciedlenie w wynikach niniejszego opracowania.

Ustalenie przyczynowości występujących niepożądanych reakcji potransfuzyjnych niejedno-

krotnie bywa trudne, ponieważ wielu pacjentów doświadcza w czasie transfuzji i/lub po przetoczeniu składników krwi objawów, które mogą również towarzyszyć chorobie zasadniczej czy schorzeniom współistniejącym.

Uzyskane przez autorki wyniki są spójne w zakresie reakcji alergicznych z badaniem, które przeprowadzili Vidya Shree i wsp. (przyczynowość pewna — 11%, prawdopodobna — 63%, możliwa — 26%) [21], ale różnią się od tych, które zaprezentowali Harvey i wsp. (przyczynowość pewna — 52%, prawdopodobna — 30%, możliwa — 18%) [10].



Biologiczne zróżnicowanie (niedopasowanie) dawców i biorców jest uważane za główny czynnik wywierający wpływ na skuteczność transfuzji [22].

Leczenie składnikami krwi odbywa się w szpitalach, gdzie pacjenci trafiają z powodu bardzo różnych schorzeń. Chorzy, którzy wymagają transfuzji (10% wszystkich osób hospitalizowanych), stanowią zatem heterogenną grupę [23]. Istnieje szereg chorób o udowodnionym patomechanizmie zapalnym (cukrzyca, otyłość, nowotwory, przewlekłe choroby nerek, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, niestabilna dławica piersiowa, zawał serca, udar mózgu) [24, 25]. W tym miejscu należy zwrócić uwagę na powszechnie znany problem, obserwowany w krajach wysoko rozwiniętych, związany z wydłużeniem życia i starzeniem się populacji. Konsekwencją tego zjawiska jest między innymi większy udział starszych osób w leczeniu krwią (ok. 80% składników otrzymują chorzy > 65. roku życia [1]. U osób w podeszłym wieku stwierdza się też wiele schorzeń, często o podłożu zapalnym [24]. Sam proces starzenia również generuje stan zapalny. W piśmiennictwie funkcjonują terminy *inflammaging* i *senoinflammation*, które określają te relacje [24, 26].

Wiele niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych ma udowodnione podłoże zapalne. Sama transfuzja także może powodować odpowiedź zapalną w organizmie biorcy [13, 23, 27].

Ze względu na to, że kondycja układu immunologicznego pacjenta wiąże się z jego stanem klinicznym i jednocześnie z odpowiedzią na transfuzję, trudno ocenić, które reakcje są wynikiem choroby, a które efektem podania składnika krwi [28–30].

Niektórzy chorzy wykazują predyspozycje do pewnych reakcji niepożądanych (TACO u biorców neonatologicznych, w starszym wieku, w ciężkim stanie i z niewydolnością serca) [30–32]. Wyniki prezentowane przez autorki niniejszej pracy potwierdzają publikowane dane.

Istnieje wiele prac wskazujących na potencjalnie szkodliwy wpływ transfuzji KKCz na układ immunologiczny biorcy, szczególnie w przypadku pacjentów w ciężkim stanie klinicznym [5, 30]. W tej grupie chorych retrospektywne analizy wykazały korelację pogorszenia stanu klinicznego i zwiększenia śmiertelności z transfuzjami dłużej przechowywanych KKCz [33, 34]. Inni autorzy prezentują jednak odmienne spostrzeżenia [19, 30, 35].

Wśród hospitalizowanych pacjentów otrzymujących transfuzje zgony są stwierdzane częściej niż u chorych, którzy nie otrzymywali składników krwi (7–10% vs. 3–4%) [36]. Autorki wykazały zróżnicowanie nasilenia niepożądanej reakcji poprzeto-

zeniowej u pacjentów w stanie ciężkim lub dość dobrym przed transfuzją, u których wystąpił zgon.

W pracy przeanalizowano również występowanie reakcji niepożądanych w zależności od płci biorców i dawców. Niepożądane reakcje były raportowane u 56% kobiet i 44% mężczyzn, a w grupie dzieci u 57% chłopców i 43% dziewczynek. Podobne dane prezentują inni autorzy [21].

W literaturze opisywano przypadki ciężkich reakcji niepożądanych po transfuzji KKCz głównie u kobiet, które w przeszłości wytworzyły przeciwciała do antygenów krwinek czerwonych czy płytkowych (ciężce, transfuzje), ale nie zostały one wykryte przed przetoczeniem, co w efekcie doprowadziło do zagrożenia życia [29, 37, 38].

Potwierdzony został też związek TRALI z transfuzją składników krwi pochodzących od kobiet zimmunizowanych przez ciężce [36, 39, 40]. Jak wykazano, w 3 przypadkach TRALI immunologicznego wszystkie przetoczone składniki pochodziły od kobiet w wieku 38–45 lat, u których stwierdzono przeciwciała anti-HLA.

Niepożądane reakcje potransfuzyjne według niektórych autorów występują częściej u wielokrotnych biorców [17], według innych zaś — wręcz przeciwnie, szczególnie w przypadku reakcji nadwrażliwości [41]. Być może do wystąpienia reakcji nadwrażliwości doprowadza w efekcie nie jedna przyczyna, a szereg nakładających się czynników [42, 43].

Objawy niepożądane w większej liczbie były zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymywali transfuzje w przeszłości, w porównaniu z chorymi leczonymi składnikami krwi po raz pierwszy (74% vs. 26%).

Mimo że składniki krwi wydawane do użytku klinicznego podlegają określonym przepisami zasadom pobierania, przetwarzania i przechowywania (GMP, *good manufacturing practice*) oraz związanych z nimi badaniami jakościowym, wykazują jednak bardzo dużą zmienność wynikającą z osobniczych różnic osób oddających krew [44].

Prace wielu autorów nie pozostawiają żadnych wątpliwości, że pochodzenie składnika, jego rodzaj oraz sposób pozyskiwania i przechowywania wywierają duży wpływ na powodzenie transfuzji [5, 20, 23, 44–47].

W okresie ostatnich 20 lat pojawiło się wiele publikacji wskazujących na negatywny wpływ transfuzji długo przechowywanych KKCz [6, 30, 33], a w ostatnim czasie również opisujących niekorzystny wpływ przetaczania krótko przechowywanych krwinek czerwonych [13, 23, 45]. Niektórzy autorzy uważają, że zmiany nastę-

pujące w trakcie przechowywania KKCz nie mają znaczenia po przetoczeniu, a erytrocyty dostarczają tlen do tkanek tak samo dobrze niezależnie od tego, czy są przechowywane przez długi czy też krótki czas [48].

Transfuzje FFP budzą wiele kontrowersji. Z jednej strony uważa się, że przetoczenie osocza powoduje odczyn zapalny i uszkodzenie komórek śródbłonna (wzrost stężeń interleukin IL-8, IL-1 w TRALI), a z drugiej zaobserwowano poprawę przeżycia u pacjentów z urazem, którym we wczesnym okresie podano duże ilości FFP [49, 50]. Mechanizm korzystnego efektu przetoczenia FFP nie jest jasny, ale wydaje się, że transfuzja osocza nie wywołuje odpowiedzi zapalnej, a raczej stabilizuje komórki śródbłonna [49, 50].

Ze względu na to, że wykazano, iż składniki krwi zawierające osocze powodują więcej reakcji niepożądanych niż składniki jego pozbawione, do zawieszania KKP stosuje się roztwory wzbogacające (PAS, *platelet additive solutions*) w mieszaninie zawierającej 30–40% osocza [51]. Spowodowało to zmniejszenie częstości występowania reakcji alergicznych i FNHTR po transfuzji KKP [23, 41, 51].

Także filtrowanie KKP przed przechowywaniem, prowadząc do zahamowania wytwarzania wolnych rodników tlenowych (ROS, *reactive oxygen species*), redukuje częstość występowania niektórych reakcji niepożądanych [19, 41, 52, 53]. Jak zaobserwowały autorki niniejszej pracy, reakcje niepożądane związane z transfuzją niefiltrowanych KKP były zgłaszane w mniejszej liczbie niż po zastosowaniu UKKP. Może być to spowodowane filtrowaniem KKP w trakcie przechowywania oraz wynikać z faktu, że najczęściej zgłaszaną reakcją niepożądaną po podaniu KKP była alergologia, na której występowanie nie wpływa stosowanie składników ubogoleukocytarnych [51].

## Podsumowanie

Niepożądane reakcje poprzetoczeniowe są rzadko występującymi, niekorzystnymi dla pacjenta skutkami leczenia składnikami krwi. Na ich nasilenie i przebieg ma wpływ wiele czynników związanych z biorcą, dawcą i przetaczanym składnikiem. Ze względu na ich wieloczynnikową naturę nie można przewidzieć następstw transfuzji. W takiej sytuacji, aby pacjent uzyskał maksymalne korzyści wynikające z transfuzji, przy ograniczeniu do minimum ryzyka z nią związanego, niezbędne są: (i) rozsądne stosowanie składników krwi, (ii) zwrócenie szczególnej uwagi na pacjentów podatnych na wystąpienie określonych reakcji niepożądanych

w celu zastosowania prewencji, (iii) przestrzeganie rekomendacji związanych z leczeniem składnikami krwi oraz (iv) posiadanie wiedzy dotyczącej patofizjologii reakcji niepożądanych.

## Wnioski

1. Niepożądane reakcje potransfuzyjne były zgłaszane do Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu w latach 2011–2018 rzadziej, niż wskazują publikowane dane. W odniesieniu do przetoczonych składników krwi ich częstość nie przekraczała 0,1%.
2. W przypadku mniej niż połowy zgłoszeń reakcje niepożądane były z dużym prawdopodobieństwem lub pewnością związane z transfuzją (poziom przyczynowości 2 i 3).
3. Istnieją czynniki sprzyjające wystąpieniu określonych reakcji niepożądanych związane z biorcą, dawcą oraz przetaczanym składnikiem.

## Podziękowania

Autorki składają podziękowania prof. dr. hab. n. med. Piotrowi Radziwonowi za cenne uwagi zawarte w recenzji rozprawy doktorskiej Bożeny Andrys, które zostały uwzględnione przy powstawaniu niniejszej pracy.

**Konflikt interesów:** nie stwierdzono

## Piśmiennictwo

1. Garraud O, Sut C, Haddad A, et al. Transfusion-associated hazards: A revisit of their presentation. *Transfus Clin Biol*. 2018; 25(2): 118–135, doi: 10.1016/j.traci.2018.03.002, indexed in Pubmed: 29625790.
2. Lozano M, Cid J. Platelet concentrates: Balancing between efficacy and safety? *Presse Med*. 2016; 45(7-8 Pt 2): e289–e298, doi: 10.1016/j.lpm.2016.06.020, indexed in Pubmed: 27476010.
3. Hod EA, Godbey EA. The outsider adverse event in transfusion: Inflammation. *Presse Med*. 2016; 45(7-8 Pt 2): e325–e329, doi: 10.1016/j.lpm.2016.06.025, indexed in Pubmed: 27476779.
4. Francis RO, Spitalnik SL. Red blood cell components: Meeting the quantitative and qualitative transfusion needs. *Presse Med*. 2016; 45(7-8 Pt 2): e281–e288, doi: 10.1016/j.lpm.2016.06.019, indexed in Pubmed: 27476016.
5. Klionsky DJ, Abdel-Aziz AK, Abdelfatah S, et al. Immunologic effects of trauma and transfusion. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017; 82(6S Suppl 1): S50–S56, doi: 10.1097/TA.0000000000001434, indexed in Pubmed: 28333832.
6. Rosiek A, Nieradkiewicz A, Lachert E, et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2020 roku. *J Transf Med*. 2021; 14: 195–214.
7. Schoettker P, Marcucci CE, Casso G, et al. Revisiting transfusion safety and alternatives to transfusion. *Presse Med*. 2016; 45(7-8

- Pt 2): e331–e340, doi: 10.1016/j.lpm.2016.06.023, indexed in Pubmed: 27476018.
8. Krzych Ł. Krwawienia w okresie okołoperacyjnym. *Anestezjol Ratown.* 2017; 11: 202–210.
  9. Frazier SK, Higgins J, Bugajski A, et al. Adverse Reactions to Transfusion of Blood Products and Best Practices for Prevention. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2017; 29(3): 271–290, doi: 10.1016/j.cnc.2017.04.002, indexed in Pubmed: 28778288.
  10. Harvey A, Basavaraju S, Chung KW, et al. Transfusion-related adverse reactions reported to the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module, United States, 2010 to 2012. *Transfusion.* 2014; 55(4): 709–718, doi: 10.1111/trf.12918, indexed in Pubmed: 25371300.
  11. Rosiek A, Dąbrowska A, Tomaszewska A, et al. Bezpieczeństwo krwiolecznictwa – analiza powikłań związanych z przetaczaniem krwi i jej składników. *Acta Haematologica Polonica.* 2013; 44: 127, doi: 10.1016/j.achaem.2013.07.118.
  12. Cognasse F, Garraud O. Cytokines and related molecules, and adverse reactions related to platelet concentrate transfusions. *Transfus Clin Biol.* 2019; 26(3): 144–146, doi: 10.1016/j.tracli.2019.06.324, indexed in Pubmed: 31327557.
  13. Sut C, Tariket S, Aubron C, et al. The Non-Hemostatic Aspects of Transfused Platelets. *Front Med (Lausanne).* 2018; 5: 42, doi: 10.3389/fmed.2018.00042, indexed in Pubmed: 29536007.
  14. Poglód R, Rosiek A, Michalewska B, et al. Analiza poważnych niepożądanych zdarzeń i poważnych niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych w Polsce w latach 2011–2014. Część II. Reakcje poprzetoczeniowe niezwiązane z obcogrupowym przetoczeniem składników krwi. *J Transf Med.* 2018; 11: 75–90.
  15. Dz.U.2021 poz.504, Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie leczenia krwią i jej składnikami w podmiotach leczniczych wykonujących działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne.
  16. Dz.Urz.Min.Zdr.2019 poz.25, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 6 marca 2019r. w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi.
  17. Hatayama Y, Matsumoto S, Hamada E, et al. Analysis of Acute Transfusion Reactions and Their Occurrence Times. *Yonago Acta Med.* 2018; 61(1): 87–90, doi: 10.33160/yam.2018.03.013, indexed in Pubmed: 29599628.
  18. Hauser RG, Kwon RJ, Ryder A, et al. Transfusion Medicine Equations Made Internet Accessible. *Transfus Med Rev.* 2020; 34(1): 5–9, doi: 10.1016/j.tmr.2019.10.003, indexed in Pubmed: 31785949.
  19. Chang CC, Lee TC, Su MJ, et al. Transfusion-associated adverse reactions (TAARs) and cytokine accumulations in the stored blood components: the impact of prestorage versus poststorage leukoreduction. *Oncotarget.* 2017; 9(4): 4385–4394, doi: 10.18632/oncotarget.23136, indexed in Pubmed: 29435110.
  20. Noulstri E, Palasuwan A. Effects of donor age, donor sex, blood-component processing, and storage on cell-derived microparticle concentrations in routine blood-component preparation. *Transfus Apher Sci.* 2018; 57(4): 587–592, doi: 10.1016/j.transci.2018.07.018, indexed in Pubmed: 30082165.
  21. M VS, T V, Prasad S, et al. A Study on Blood and Blood Components Transfusion, Adverse Reaction at a Tertiary Care Teaching Hospital, Bangalore. *J Blood Disord Transfus.* 2016; 07(06), doi: 10.4172/2155-9864.1000372.
  22. D'Alessandro A, Liumbruno G. Personalised Transfusion Medicine. *Blood Transfus.* 2019; 17(4): 255–257, doi: 10.2450/2018.0142-19, indexed in Pubmed: 31385798.
  23. Storch EK, Custer BS, Jacobs MR, et al. Review of current transfusion therapy and blood banking practices. *Blood Rev.* 2019; 38: 100593, doi: 10.1016/j.blre.2019.100593, indexed in Pubmed: 31405535.
  24. Chung HY, Kim DH, Lee EK, et al. Redefining Chronic Inflammation in Aging and Age-Related Diseases: Proposal of the Senoinflammation Concept. *Aging Dis.* 2019; 10(2): 367–382, doi: 10.14336/AD.2018.0324, indexed in Pubmed: 31011483.
  25. Kannan M, Ahmad F, Saxena R. Platelet activation markers in evaluation of thrombotic risk factors in various clinical settings. *Blood Rev.* 2019; 37: 100583, doi: 10.1016/j.blre.2019.05.007, indexed in Pubmed: 31133440.
  26. Fulop T, Witkowski JM, Olivieri F, et al. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol.* 2018; 40: 17–35, doi: 10.1016/j.smim.2018.09.003, indexed in Pubmed: 30287177.
  27. Tariket S, Hamzeh-Cognasse H, Laradi S, et al. Evidence of CD40L/CD40 pathway involvement in experimental transfusion-related acute lung injury. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 12536, doi: 10.1038/s41598-019-49040-0, indexed in Pubmed: 31467410.
  28. Gehrie EA, Roubinian NH, Chowdhury D, et al. A multicentre study investigating vital sign changes occurring in complicated and uncomplicated transfusions. *Vox Sanguinis.* 2017; 113(2): 160–169, doi: 10.1111/vox.12621, indexed in Pubmed: 29277907.
  29. Andrys B, Korybalska K. Retrospektywna analiza przypadku wzmożonej hemolizy u pacjentki z opóźnioną hemolityczną reakcją poprzetoczeniową spowodowaną przeciwciałami anti-K. *Med Rodz.* 2018; 21(2): 133–138, doi: 10.25121/mr.2018.21.2.133.
  30. Zhang W, Yu K, Chen N, et al. Age of red cells for transfusion and outcomes in critically ill patients: a meta-analysis. *Transfus Med Hemother.* 2019; 46: 248–255.
  31. Goel R, Josephson CD. Recent advances in transfusions in neonates/infants. *F1000Res.* 2018; 7, doi: 10.12688/f1000research.13979.1, indexed in Pubmed: 29904575.
  32. Bosboom J, Klenderman R, Migdady Y, et al. Transfusion-associated circulatory overload: a clinical prospective. *Transfus Med Rev.* 2019; 33: 69–77, doi: 10.1016/j.tmr.2019.01.003, indexed in Pubmed: 30853167.
  33. Goel R, Johnson DJ, Scott AV, et al. Red blood cells stored 35 days or more are associated with adverse outcomes in high-risk patients. *Transfusion.* 2016; 56(7): 1690–1698, doi: 10.1111/trf.13559, indexed in Pubmed: 27062463.
  34. Chadebech P, Bodivit G, Razazi K, et al. Red blood cells for transfusion in patients with sepsis: respective roles of unit age and exposure to recipient plasma. *Transfusion.* 2017; 57(8): 1898–1904, doi: 10.1111/trf.14170, indexed in Pubmed: 28568651.
  35. Alexander P, Barty R, Fei Y, et al. Transfusion of fresher vs. older red blood cells in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2016; 127: 400–410, doi: 10.1182/blood-2015-09-670950, indexed in Pubmed: 26626995.
  36. Heddle NM, Cook RJ, Liu Y, et al. The association between blood donor sex and age and transfusion recipient mortality: an exploratory analysis. *Transfusion.* 2019; 59(2): 482–491, doi: 10.1111/trf.15011, indexed in Pubmed: 30414291.
  37. Zimring J, Hudson K. Cellular immune responses in red blood cell alloimmunization. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016; 1: 452–456, doi: 10.1182/asheducation-2016.1.452, indexed in Pubmed: 27913515.

38. Andrys B, Polcyn-Adamczak M. Poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa spowodowana przeciwciałami anty-HPA-1a – retrospektywny opis przypadku. *Diagn Lab.* 2020; 56: 1–6.
39. Delaney M, Wendel S, Bercovitz R, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *The Lancet.* 2016; 388(10061): 2825–2836, doi: 10.1016/s0140-6736(15)01313-6.
40. Weinstock C, Schnaidt M. Human Leucocyte Antigen Sensitisation and Its Impact on Transfusion Practice. *Transfus Med Hemother.* 2019; 46(5): 356–369, doi: 10.1159/000502158, indexed in Pubmed: 31832061.
41. Kato H, Nakayama T, Uruma M, et al. A retrospective observational study to assess adverse transfusion reactions of patients with and without prior transfusion history. *Vox Sang.* 2015; 108(3): 243–250, doi: 10.1111/vox.12208, indexed in Pubmed: 25536173.
42. Goel R, Tobian AAR, Shaz BH. Noninfectious transfusion-associated adverse events and their mitigation strategies. *Blood.* 2019; 133(17): 1831–1839, doi: 10.1182/blood-2018-10-833988, indexed in Pubmed: 30808635.
43. Savage WJ, Tobian AA, Fuller AK, et al. Allergic transfusion reactions to platelets are associated more with recipient and donor factors than with product attributes. *Transfusion.* 2011; 51(8): 1716–1722, doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.03009.x, indexed in Pubmed: 21214586.
44. Sparrow RL. Red blood cell components: time to revisit the sources of variability. *Blood Transfus.* 2017; 15(2): 116–125, doi: 10.2450/2017.0326-16, indexed in Pubmed: 28263168.
45. Yoshida T, Prudent M, D'alessandro A. Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences. *Blood Transfus.* 2019; 17(1): 27–52, doi: 10.2450/2019.0217-18, indexed in Pubmed: 30653459.
46. Bianchi M, Vaglio S, Pupella S, et al. Leucoreduction of blood components: an effective way to increase blood safety? *Blood Transfus.* 2016; 14(2): 214–227, doi: 10.2450/2015.0154-15, indexed in Pubmed: 26710353.
47. Marcoux G, Boilard E. Mitochondrial damage-associated molecular patterns in blood transfusion products. *ISBT Science Series.* 2017; 12(4): 501–505, doi: 10.1111/vox.12381.
48. Dhabangi A, Ainomugisha B, Cserti-Gazdewich C, et al. Effect of transfusion of red blood cells with longer vs. shorter storage duration on elevated blood lactate levels in children with severe anemia: the TOTAL randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314: 2514–2523, doi: 10.1001/jama.2015.13977, indexed in Pubmed: 26637812.
49. Straat M, Müller MCA, Meijers JCM, et al. Effect of transfusion of fresh frozen plasma on parameters of endothelial condition and inflammatory status in non-bleeding critically ill patients: a prospective substudy of a randomized trial. *Crit Care.* 2015; 19: 163, doi: 10.1186/s13054-015-0828-6, indexed in Pubmed: 25880761.
50. Figueiredo S, Benhamou D. Use of fresh frozen plasma: from the 2012 French guidelines to recent advances. *Transfus Apher Sci.* 2017; 56(1): 20–25, doi: 10.1016/j.transci.2016.12.011, indexed in Pubmed: 28110840.
51. van der Meer PF, de Korte D. Platelet Additive Solutions: A Review of the Latest Developments and Their Clinical Implications. *Transfus Med Hemother.* 2018; 45(2): 98–102, doi: 10.1159/000487513, indexed in Pubmed: 29765292.
52. Ghasemzadeh M, Hosseini E, Shahbaz Ghasabeh A, et al. Reactive Oxygen Species Generated by CD45-Cells Distinct from Leukocyte Population in Platelet Concentrates Is Correlated with the Expression and Release of Platelet Activation Markers during Storage. *Transfus Med Hemother.* 2018; 45(1): 33–41, doi: 10.1159/000475845, indexed in Pubmed: 29593458.
53. Kreuger AL, Caram-Deelder C, Jacobse J, et al. Effect of storage time of platelet products on clinical outcomes after transfusion: a systematic review and meta-analyses. *Vox Sang.* 2017; 112(4): 291–300, doi: 10.1111/vox.12494, indexed in Pubmed: 28271517.

# Retrospective analysis of selected aspects of public blood transfusion service activities as a starting point for assessment of the status of transfusion medicine in Poland.

## Part 3: Donations of blood and blood components in the period 1997–2017

Agata Mikołowska , Jolanta Antoniewicz-Papis 

Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw, Poland

### Summary

**Background:** *Blood donation is primarily an activity of collecting blood from healthy people for the benefit of those who require transfusion (e.g. surgery, oncology and hematology patients or those who suffer massive blood loss) or for the purpose of manufacturing blood products. The overall availability of blood in a country is reflected by the whole blood donation rate (WB) per 1000 inhabitants. It is accepted that the minimum of 30 WB donations/1000 inhabitants provides sufficient protection for the healthcare system, whereas blood supply is considered insufficient when the number of donors drops below 10/1000 inhabitants. A European country is at the basic level of self-sufficiency in terms of blood supply if approximately 2.5% of its population donates blood regularly. Poland has been self-sufficient for many years now, but there is growing awareness that the self-sufficiency may be disturbed mainly because of ongoing demographic changes. One such change is the growing number of elderly people which means an increase in the overall percentage of the sick. In the recent years, Poland has reached a certain level of blood donations (about 1.2 mil per year) and it may be difficult to improve the result without altering the approach to donor recruitment.*

**Material and methods:** *Material for analyses were the available annual reports from 21 Polish Regional Blood Transfusion Centers (RBTCs) forwarded to the Institute of Hematology and Blood Transfusion (IHTM). The following tools were used for statistical analysis of the available data: Microsoft Office: Access and Excel, Microsoft Power Business Intelligence (Power BI) software and STATISTICA version 13.3 software (TIBCO Software Inc.).*

**Results:** *In the years 1997–2017, a total of over 20.5 mil WB units were collected (mainly from voluntary non-remunerated donors > 99.7%). The largest number of voluntary non-remunerated donations was collected in RBTC in Warsaw and RBTC in Katowice (2.05 and 2.02 mil respectively), while the lowest number in RBTC in Słupsk and RBTC in Radom (0.43 and 0.39 mil respectively).*

---

**Correspondence address:** dr n. med. Agata Mikołowska, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. I. Gandhi 14, 02–776 Warszawa, phone: (22) 349 63 91, e-mail: amikolowska@ihit.waw.pl

Translation: mgr Krystyna Dudziak

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

*Blood components were also obtained from apheresis: platelet cell concentrate (Aph. PC) — a total of 522.4 thous donations, plasma from automated plasmapheresis — a total of > 1.9 mil donations, plasma from manual plasmapheresis — a total of > 55.4 thous donations, granulocyte concentrate — 1.5 thous donations and red blood cells from apheresis (Aph RBCs) > 2.2 thous donations (in 2005–2017).*

*Throughout the analyzed period, the indicator of the number of donations per one donor was within the 1.69–2.08 range, while in the last 6 years — at the level of approximately 2. In individual RBTCs the total indicator for the period 1997–2017 was calculated at the level of 1.74–2.16.*

**Conclusion:** *The study analysis of the number of donations collected throughout the 1997–2017 period, indicates that whole blood was the most often collected component in all RBTCs, while the least frequent one were RBCs from apheresis and granulocyte concentrate (GC).*

*The number of WB donations in RBTCs varied — most donations were collected in RBTC in Warsaw and Katowice, while the least in Słupsk and Radom, which is most certainly related to the number of inhabitants/potential donors in the area of activity of these RBTCs.*

**Key words:** blood donors, donations, blood transfusion service, Regional Blood Transfusion Centers

*J. Transf. Med. 2022; 15: 225–242*

## Introduction

Blood donation is primarily an activity aimed at collecting blood from healthy people for the benefit of those who require transfusion (e.g. surgery, oncology and hematology patients as well as those who suffer sudden blood loss, etc.) or for the purpose of manufacturing blood products. Contrary to the popular opinion that blood is primarily used in emergency medicine, many areas of modern medicine would not be able to function without voluntary blood donation [1]. Blood donation can also be considered in social and economic terms. In the social dimension, blood donation comes straight from the heart and is motivated by the will to save the health and life of an anonymous patient. It consists in giving another human being a priceless and unique remedy [2]. In economic terms, blood is a product collected and managed by specialized staff whose main task is to ensure a balance between blood supply and demand.

Regardless of the perspective from which blood donation is perceived, blood itself is invaluable and its resources are not inexhaustible. Blood collection, preparation, storage and use require the cooperation of many people with appropriate knowledge and experience, and in every dimension, inappropriate use of blood is considered a waste.

According to the World Health Organization (WHO) data of 2019, about 12.7 thous blood establishments operate worldwide in 170 countries and they annually collect about 117.4 mil units of blood. 42% of all donations are collected in high income countries inhabited by 16% of the world's population. The average annual amount of blood donated per one blood establishment/donation center depends, among others, on the country's wealth. In high income countries, the median of donations per blood establishment per year is 23 thous WB units. In middle income countries — 8.5 thous units, and in low-income countries the number does not exceed 4.1 thous units per year [3].

In Poland blood is collected in 21 Regional Blood Transfusion Centers (RBTCs) financed by the Minister of Health, in the Military Blood Transfusion Center (MBTC) supervised by the Minister of National Defense (MON) with headquarters in Warsaw and 7 local stations, as well as in the Blood Transfusion Center of the Ministry of Internal Affairs and Administration, supervised by the Minister of the Internal Affairs and Administration. Pursuant to the Polish Act on the Public Blood Transfusion Service, these are the only establishments in Poland authorized to collect and prepare blood and responsible for supplying blood and blood components to medical entities. Blood and blood components are collected either at the

premises of RBTCs, at the local collection sites (LCS) or during mobile collections (MC).

The WB donation rate per 1000 inhabitants is the indicator of the general availability of blood in the country. The median for high income countries is 32.6 while for medium and low income countries it is 15.1 and 4.4 respectively [4].

National self-sufficiency means that all the patients' needs for safe blood are met in a timely manner and they all have fair and equal access to blood and blood components. The idea of self-sufficiency also assumes that the country's blood donation system is 100% based on voluntary non-remunerated donation (VNRD). Voluntary blood donation is believed to be safer than remunerated donation, because voluntary, non-remunerated donors show greater awareness and responsibility, and also provide more reliable information about their state of health. They do not seek to donate blood at all costs [5, 6].

Access to an adequate supply of safe blood prepared within the framework of the national blood transfusion service is crucial for the health of the population as a whole. The WHO points out that the government of the country is responsible for the effective management of the national blood donation system which is fully integrated into the health care system. WHO also indicates that blood and blood components are a valuable resource, which may be limited in the near future. All governments therefore should be prepared to develop and implement long-term strategies to ensure access of all inhabitants to an adequate amount of safe blood [6].

A European country is considered to reach the basic level of self-sufficiency in terms of blood supply if approximately 2.5% of the population regularly donate blood [5]. It is accepted that the minimum of 30 WB donations/1000 inhabitants provides sufficient protection for healthcare units. The number of donors below 10/1000 inhabitants means that blood supply for the country is insufficient.

In terms of blood and blood components Poland has been a self-sufficient country for many years now, but there are speculations that the self-sufficiency might be disturbed mainly due to progressive demographic changes, including an increase in the percentage of elderly people in the population, which also means an increase in the overall percentage of the sick [7].

## Aim

The study aim was to present the characteristics of donations that were collected in the period 1997–2017.

## Materials and methods

The study made use of the data obtained from 21 RBTCs. The raw material for statistical analysis were reports on the activities of RBTCs annually forwarded to the Institute of Hematology and Transfusion Medicine (IHTM).

The following tools were used for data preparation and analyzes: Microsoft Access and Microsoft Excel and Microsoft Power Business Intelligence (Power BI). A detailed description of the statistical material and the methods used were presented in the first part of the publications referring to the retrospective analysis of the selected aspects of the status of transfusion medicine in Poland [8].

## Results

One study aim was to present the characteristics of the structure of donations collected in the period 1997–2017. The first step was to analyze the percentage share of WB donations collected in the RBTCs, at local collection sites and during mobile collection. The data presented in Figures 1 and 2 demonstrate the changes that occurred over the analyzed period. Every year, the largest amount of blood was collected at local collection sites (53% of all WB units), despite the fact that the percentage of blood collections in the period 1997–2017 decreased by 31%. The percentage of mobile collections (MC) increased (from 6% in 1997 to 27% in 2017) — during which period 21% of all donations were collected. A comparable percentage of platelet concentrate (PC) was collected at the premises of RBTCs — 26% of all donations (Figs. 1 and 2)

We also analyzed the data referring to PC donations collected in blood collection buses (data available since 2011). Figure 3 shows the total number of PC donations collected during mobile collections (a) the percentage of PC units collected in blood collection buses and b) during the so-called fixed-mobile collections. The data demonstrates that blood collection buses had no significant impact on the total number of mobile collections. The percentage of units collected in blood collection

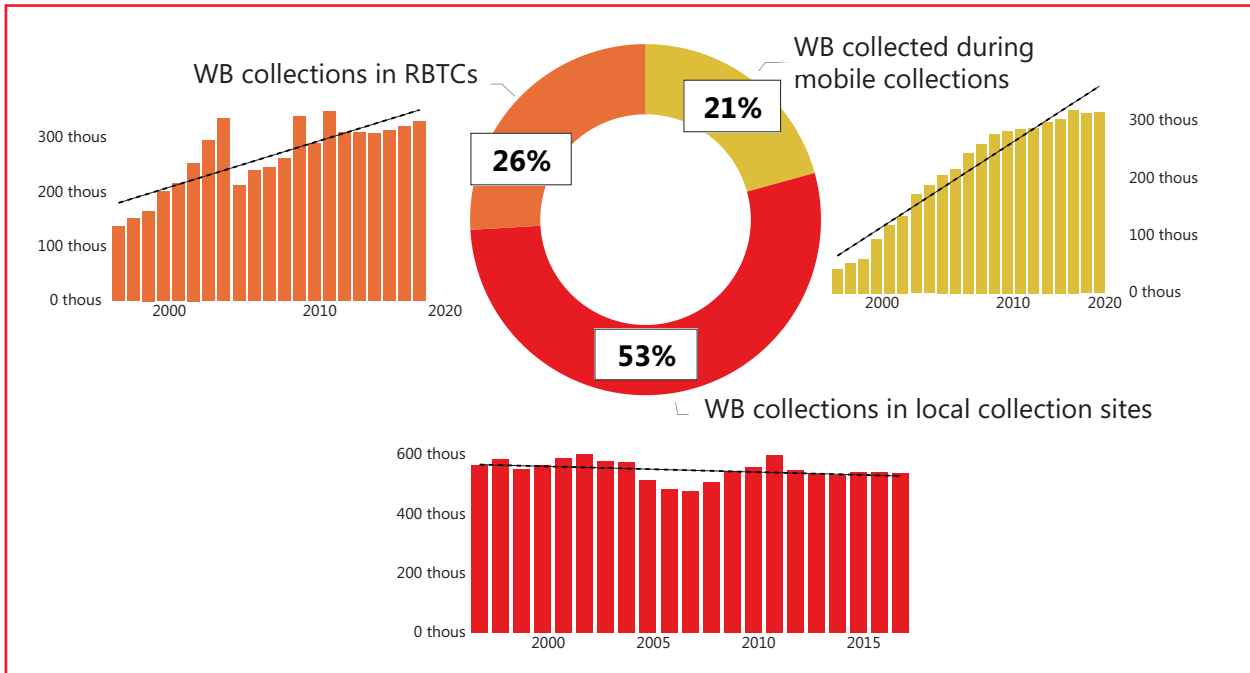


Figure 1. WB collections (1997–2017)

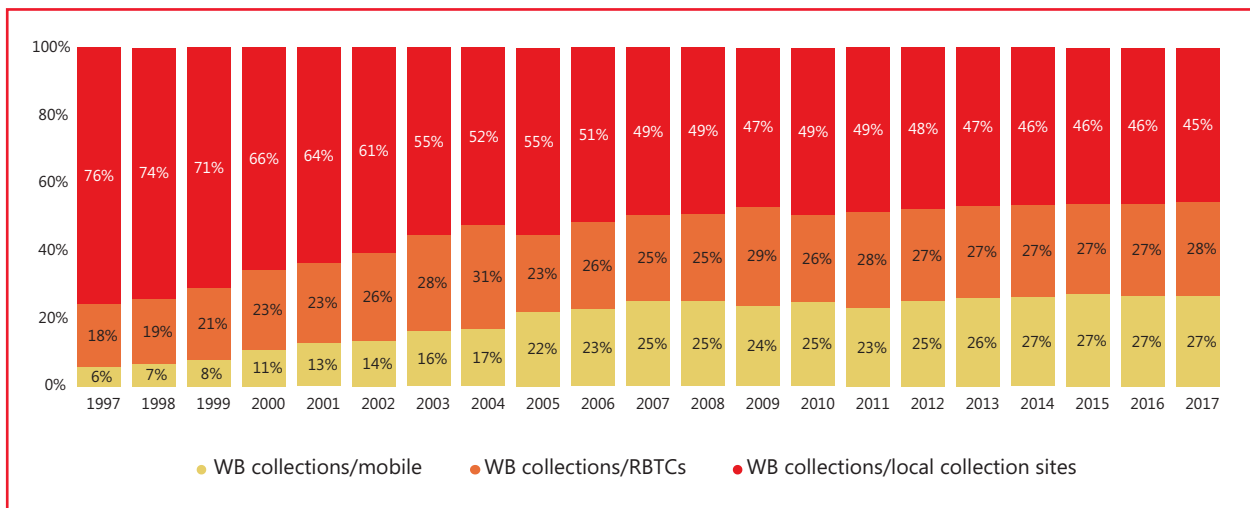


Figure 2. Percentage share of WB collected at RBTCs, local collection sites and during mobile collections in the total number of PC donations (1997–2017)

buses ranged from about 40% in the first 3 years to over 50% in the years that followed (Fig. 3).

### Donations of blood components

For the purpose of the study analysis the donations were divided into WB donations and donations of blood components collected by automated methods. Throughout the period under analysis, in all RBTCs the WB collections were most frequent while the least frequently collected components were red blood cells from apheresis (Aph.-RBC) and granulocytic concentrate (GC).

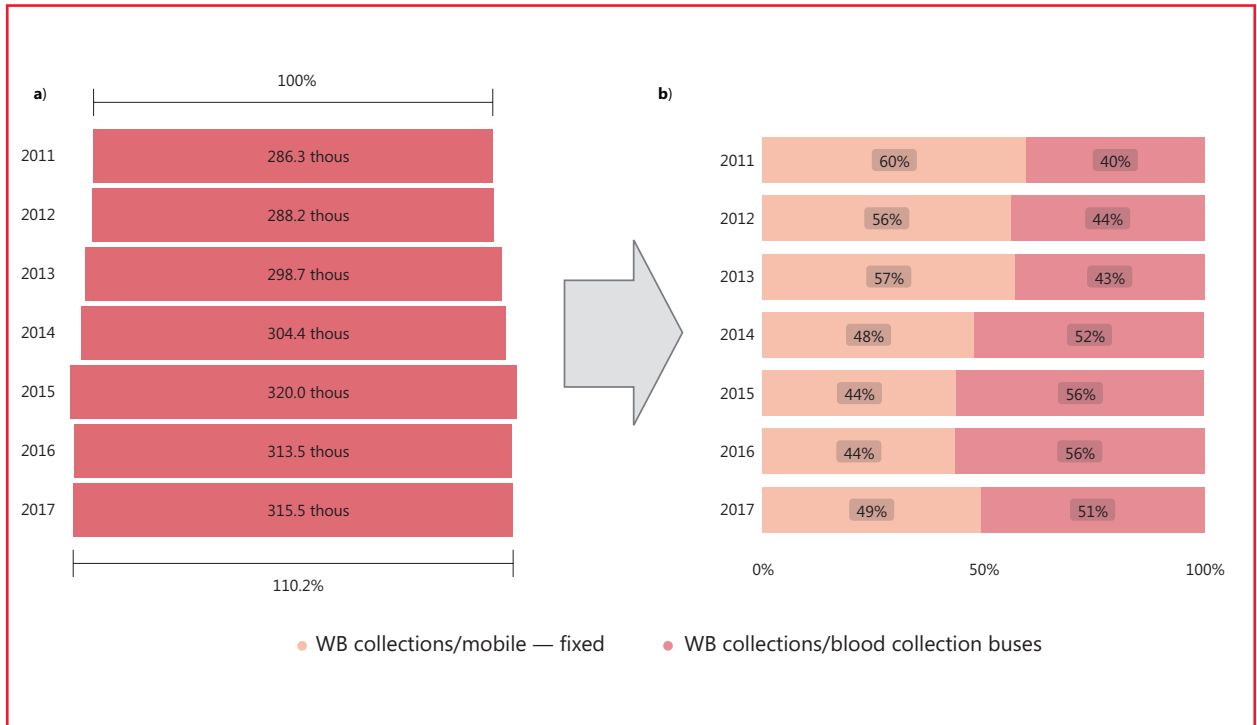
Details referring to collection of PCs and other blood components are presented below.

### Whole blood donations

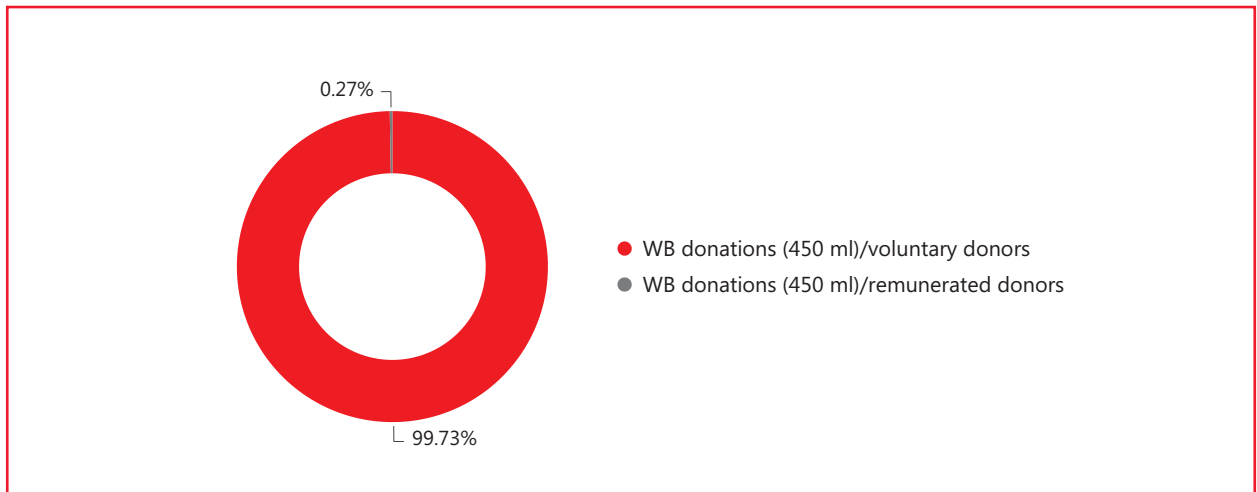
Data regarding WB donations have been available since 1997. Throughout the analyzed period, WB was collected mainly from voluntary non-remunerated donors (> 99.7%). Remunerated donors accounted for less than 0.3% (Fig. 4).

Altogether, RBTCs collected approx. 20.5 mil units of blood from voluntary non-remunerated donors and approx. 56,0 thous units from remunerated donors. Figure 5 shows that the highest





**Figure 3.** Share of blood collection buses (b) in the overall number of WB units collected during mobile collections (a) (2011–2017)



**Figure 4.** Percentage of WB units collected from non-remunerated and remunerated donors; cumulative data (1997–2017)

numbers of remunerated donors were registered in 1997 (approx. 15 thous) and 1998 (approx. 12 thous). In 1999, the number was much lower – approx. 5,000 and it has been decreasing by year. For many years now, the number of remunerated WB donors was < 500 per year, while the number of voluntary non-remunerated donors — > 1.1 million. The highest numbers of voluntary non-remunerated WB donations were recorded in 2012 and 2013 (black frame in Fig. 5).

The numbers of WB donations collected in each RBTC from voluntary non-remunerated and remunerated donors are presented in Figures

6 and 7. The highest number of voluntary non-remunerated donations was collected at RBTCs in Warsaw and Katowice — over 2 million, which significantly exceeded the average (0.96 million). The average values were also exceeded in RBTC in Kraków, Poznań, Bydgoszcz, Łódź, Wrocław, Gdańsk and Szczecin.

Figure 7 presents the number of WB donations collected from remunerated donors. The figure includes only the RBTCs where the total number of remunerated donors for the entire analyzed period exceeded 10.

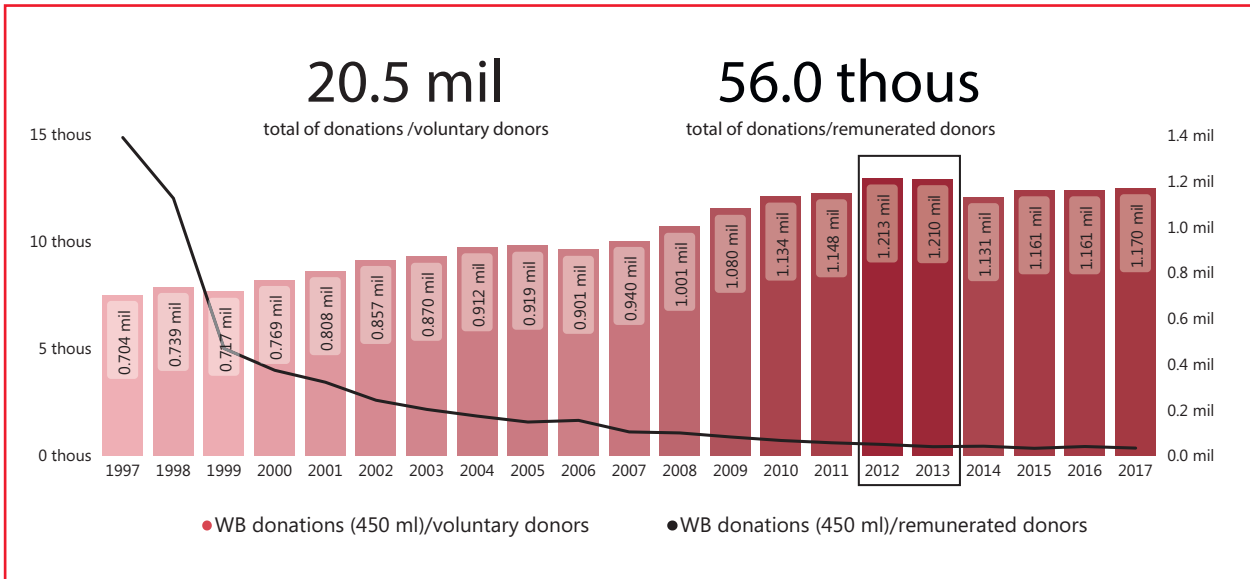


Figure 5. Number of WB donations collected from non-remunerated and remunerated donors (1997–2017)

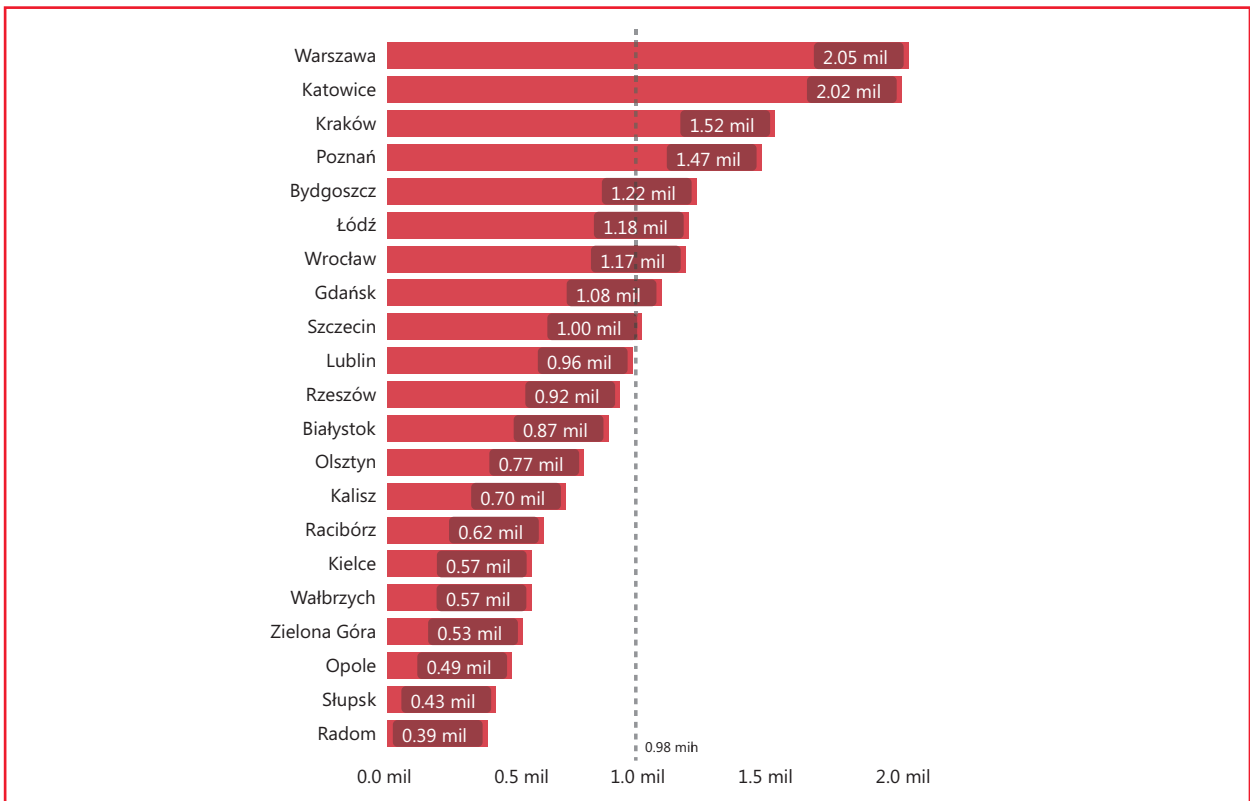


Figure 6. Number of WB donations collected in each RBTC from voluntary non-remunerated donors; cumulative data (1997–2017)

On Figure 8 we present the donation rate per donor per every year of the study period. The highest value was recorded in 2002 (2.08 donations per donor); the lowest — in 2007 (1.69 donations per donor).

The analysis of this indicator for individual RBTCs demonstrates that the highest number of donations per donor (the total for the period

1997–2017) was recorded in RBTC in Katowice (2.16), while the lowest — in Poznań (1.73) (Fig. 9).

### Blood components from apheresis

#### Red blood cells from apheresis

Red blood cells from apheresis (Aph. RBCs) are one of the least frequently collected blood

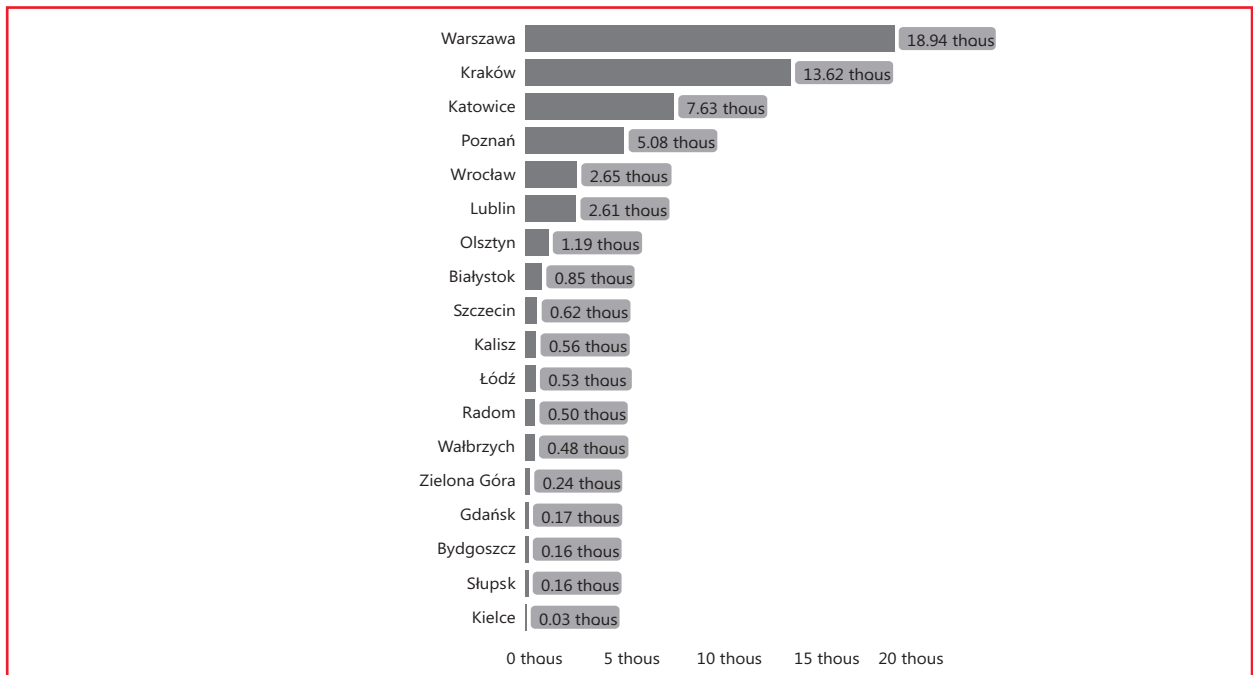


Figure 7. Number of WB donations collected in each RBTC from remunerated donors; cumulative data (1997–2017)

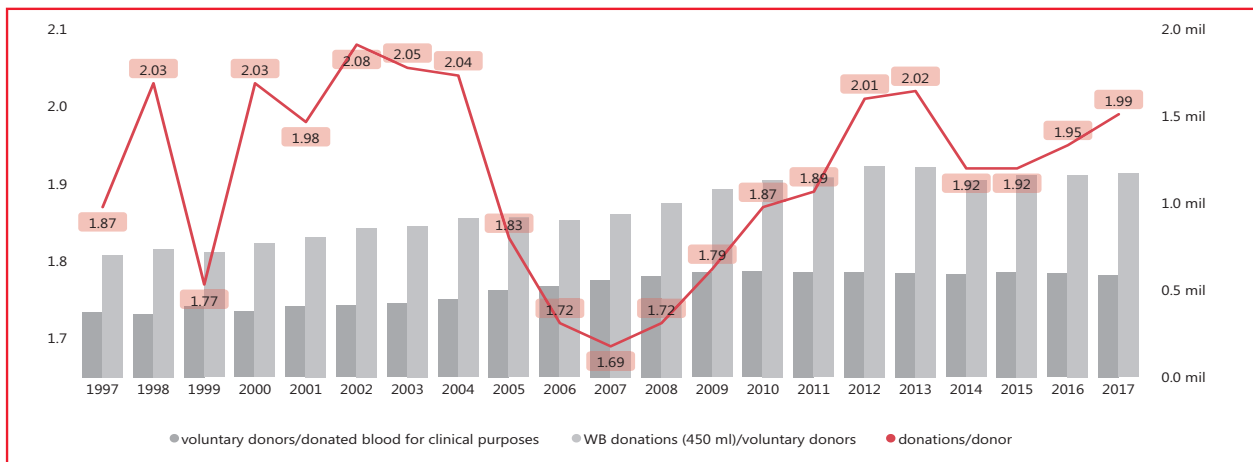


Figure 8. The number of WB donations per voluntary non-remunerated donor by years (1997–2017)

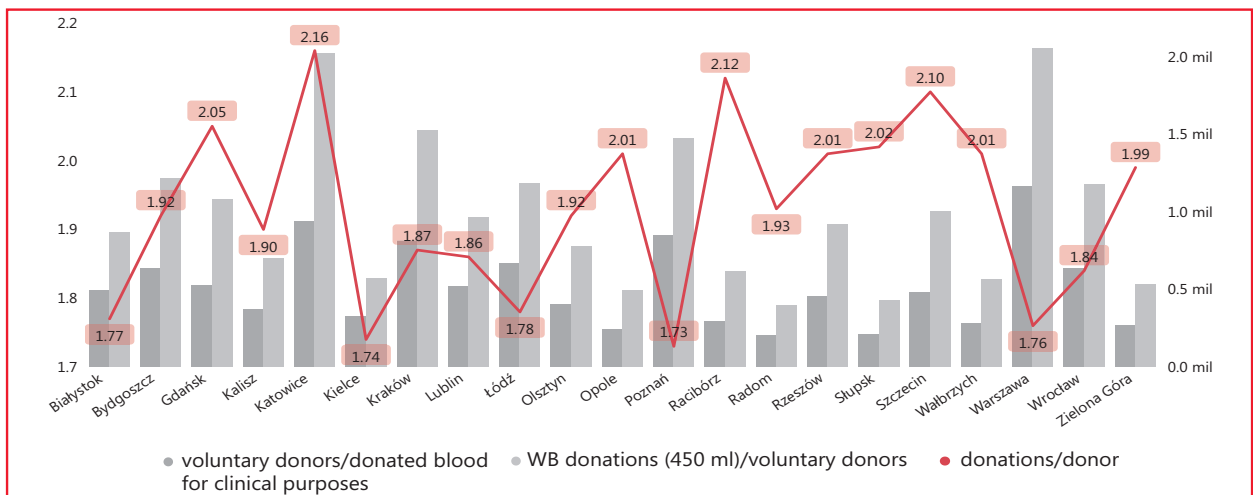
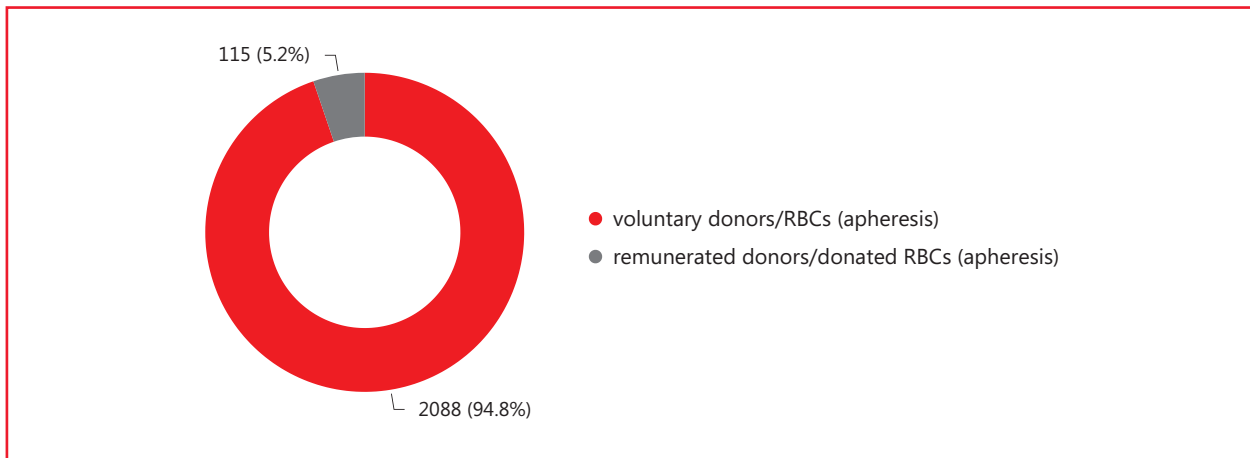
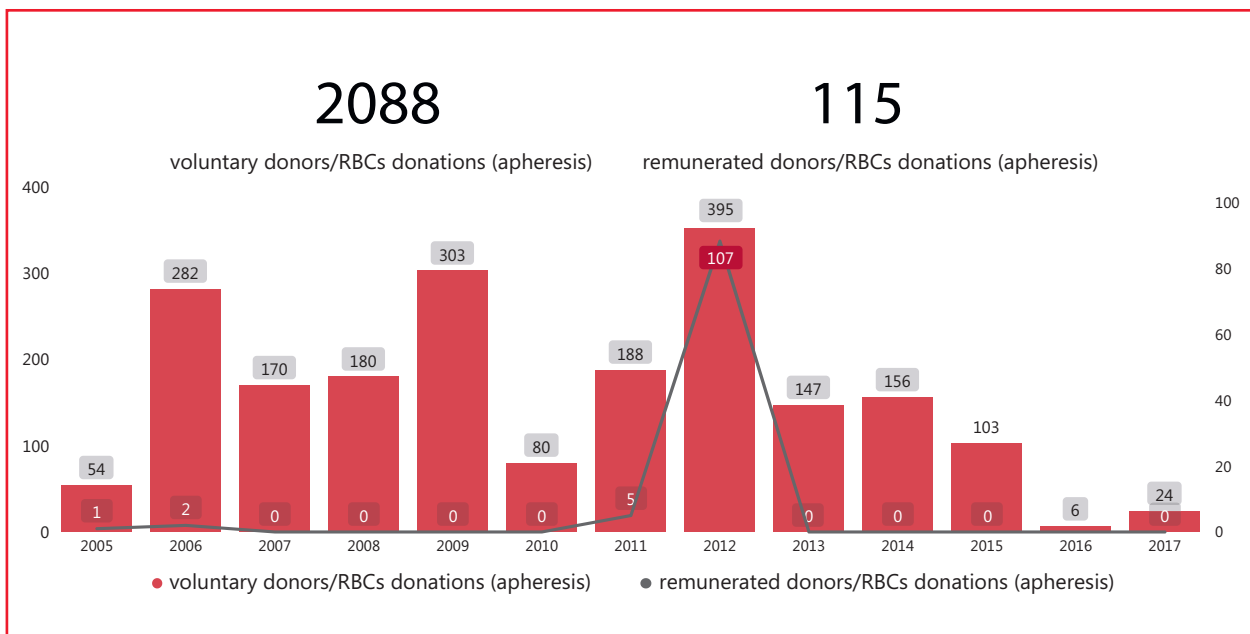


Figure 9. Number of WB donations per voluntary donor by RBTCs (1997–2017)



**Figure 10.** Percentage of Aph-RBCs collected from voluntary non-remunerated and remunerated donors, cumulative data (2005–2017)



**Figure 11.** The number of Aph-RBCs collected from voluntary non-remunerated donors and remunerated donors (2005–2017)

components. Data referring to this component have been available since 2005. Until 2017, only slightly over 2.2 thousand units were collected in all RBTCs (2.08 thousand (94.8%) from voluntary non-remunerated donors, and 115 (5.2%) from remunerated donors (Fig. 10).

The highest number of donations was collected from voluntary non-remunerated donors in 2012 (395); the lowest in 2016 (6) (Fig. 11).

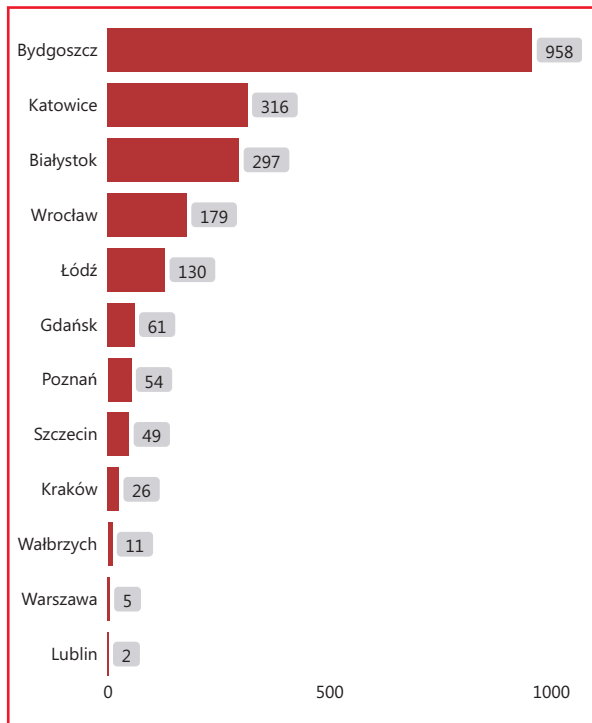
Data analysis demonstrates that not all RBTCs collected apheresis RBCs. Figures 12 and 13 present only those RBTCs which recorded/reported donations of this component. The highest number of apheresis RBC donations from voluntary non-remunerated donors was recorded in RBTC in Bydgoszcz — 958 (46.8% of all RBC donations).

The highest number of apheresis RBC donations from remunerated donors was reported in RBTC in Katowice — 106 (92.2% of all donations).

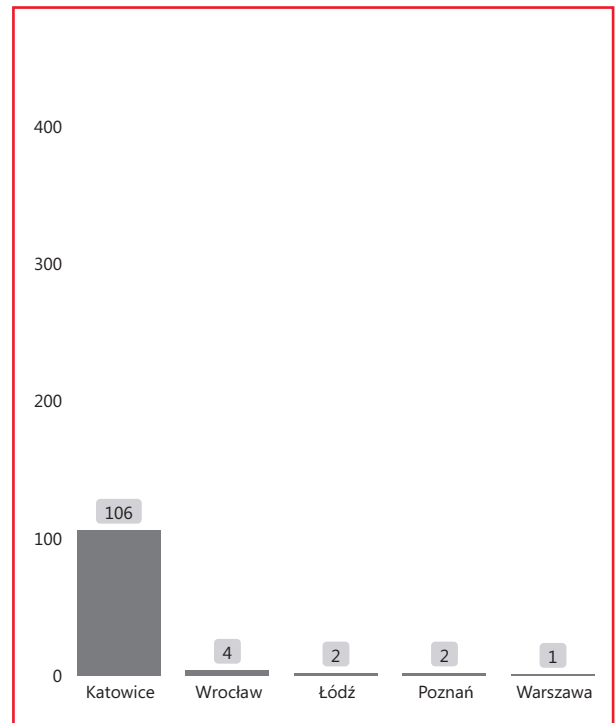
***Platelet concentrate from apheresis (Aph-PC)***

Data analysis demonstrated that in the period 1997–2017 a total of 522.4 thousand donations of Aph-PC were collected including 436.0 thousand (83.5%) from voluntary non-remunerated donors and 86.4 thousand (16.5%) from remunerated donors (Fig. 14).

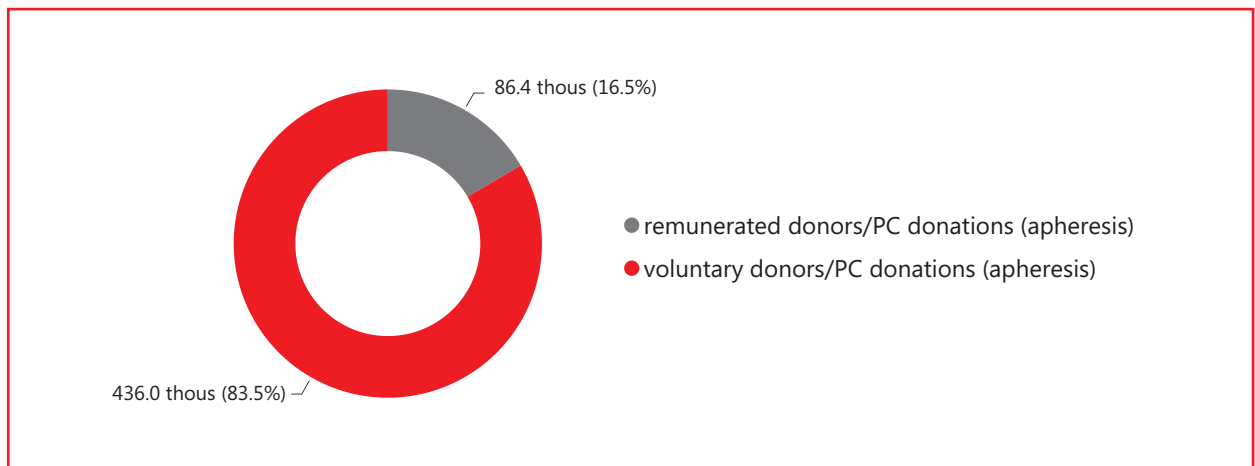
The highest number of donations from voluntary non-remunerated donors was collected in 2016 (42.3 thousand), the lowest in 1997 (merely 4.9 thousand). In the recent years, these components



**Figure 12.** Number of Aph-RBC donations collected from voluntary non-remunerated donors, cumulative data (2005–2017)



**Figure 13.** Number of Aph-RBC donations collected from remunerated donors, cumulative data (2005–2017)



**Figure 14.** Percentage of Aph-PC donations collected from voluntary non-remunerated and remunerated donors, cumulative data (1997–2017)

were collected from remunerated donors only sporadically and the annual total does not exceed 60 (Fig. 15).

Definitely the largest number of donations from voluntary non-remunerated donors was collected at the RBTC in Warsaw (116.7 thous), the lowest in RBTC in Wałbrzych (0.8 thous) donations (Fig. 16).

PC units from apheresis were collected from remunerated donors only in some RBTCs (Fig. 17). The highest number of Aph-PC donations was collected at RBTCs in Katowice and Warsaw

(> 33.1 and > 25 thous respectively) which accounted for 38.4% and 29.0% of all collected Aph-PC donations.

### ***Plasma from automated plasmapheresis (AP-plasma)***

In the period 1997–2017, over 1.9 mil AP-plasma donations were collected, including >1.8 mil (95.4%) from voluntary non-remunerated donors and 89.8 thous (4.6%) from remunerated donors (Fig. 18, Fig. 19).

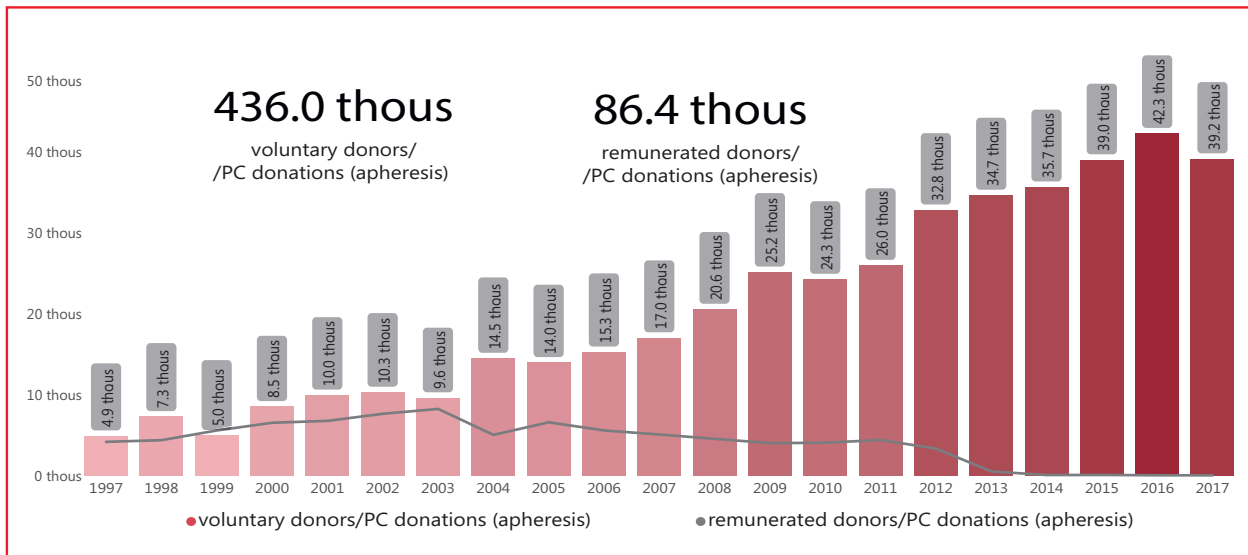


Figure 15. Number of Aph-PC donations collected from voluntary non-remunerated and remunerated donors (1997–2017)

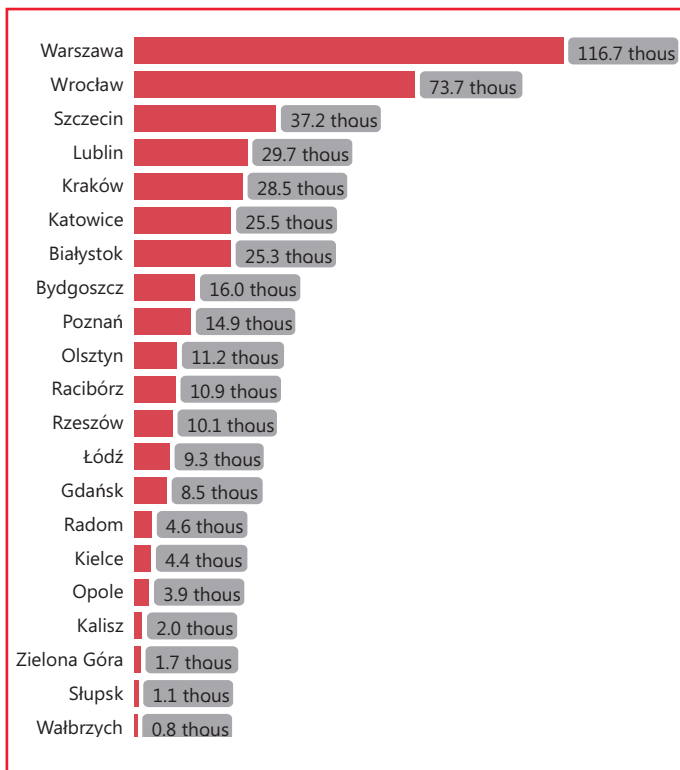


Figure 16. Number of Aph-PC donations collected in RBTCs from voluntary non-remunerated donors, cumulative data (1997–2017)

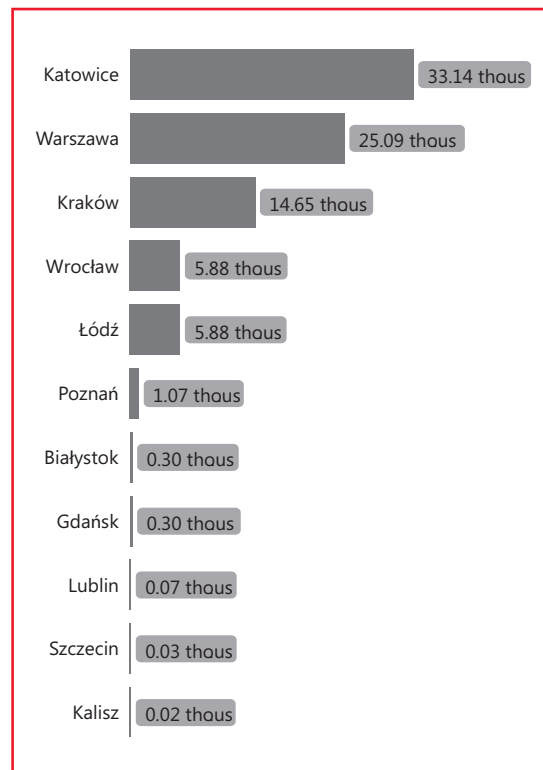


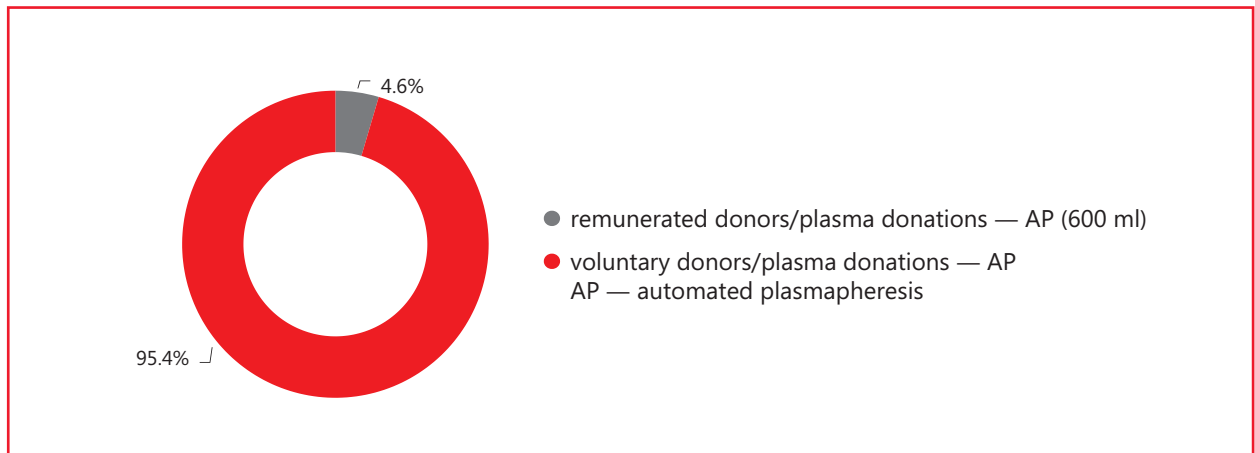
Figure 17. Number of Aph-PC donations collected from remunerated donors, cumulative data (1997–2017)

The highest number of donations from voluntary non-remunerated donors was collected in 1999 (> 284 thous), the lowest in 2006 (11.7 thous) (Fig. 19).

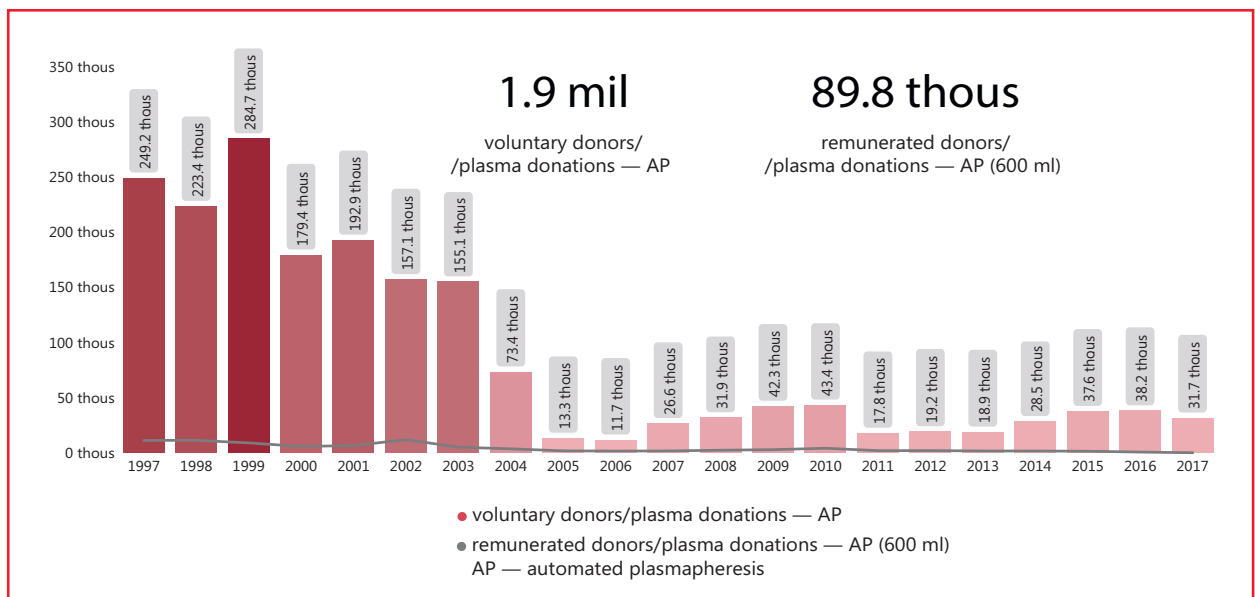
The highest number of donations from voluntary non-remunerated donors was collected in RBTC in Bydgoszcz (288.6 thous) which was about 15.2% of the total number of donations, while the

lowest number was collected in RBTC in Warsaw — 8.4 thousand (0.44%) (Fig. 20).

AP-plasma was collected from remunerated donors only in some RBTCs. The highest number was collected at RBTCs in Katowice and Warsaw — almost 24.4 thous and over 12.2 thous respectively which accounted for 27.1% and 13.6% of all donations (Fig. 21).



**Figure 18.** Percentage of AP-plasma donations collected from voluntary non-remunerated and remunerated donors, cumulative data (1997–2017)



**Figure 19.** Number of AP-plasma donations collected from voluntary non-remunerated and remunerated donors (1997–2017)

**Plasma from manual plasmapheresis (MP-plasma)**

Plasma from manual plasmapheresis is more often collected from remunerated donors (61.3%) than from voluntary, non-remunerated donors (38.7%) (Fig. 22).

Below we present the numbers of MP-plasma donations collected by years. The data show that the component was collected in RBTCs until 2004. In that period, a total of 55.4 thous donations were collected, including 21.4 thous donations from voluntary non-remunerated donors and 34.0 thous from remunerated donors (Fig. 23).

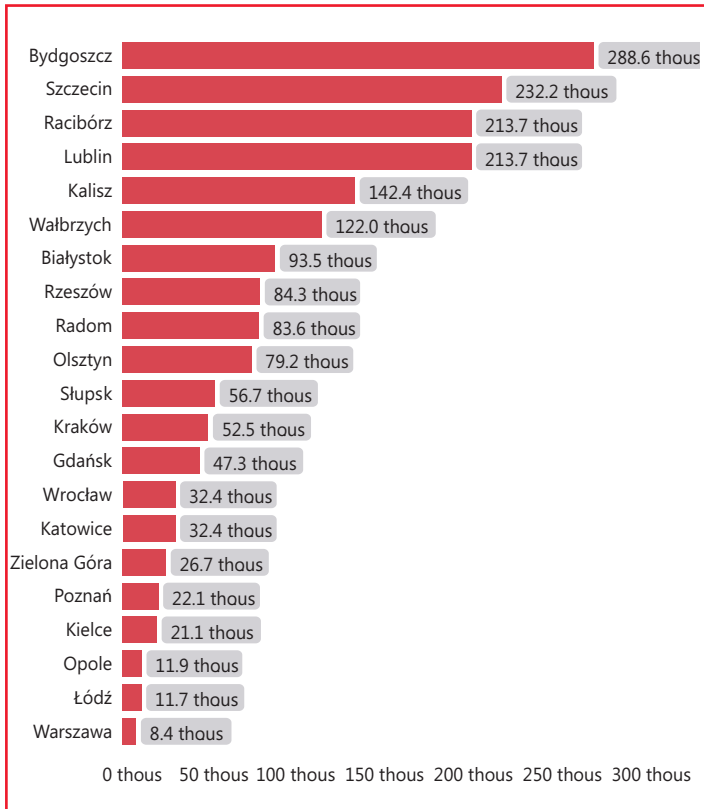
The component was collected only in some RBTCs. The highest number of donations from voluntary non-remunerated donors was collected at RBTC in Rzeszów (> 5.3 thous; 24.9%);

from remunerated donors in RBTC in Poznań (> 22.2 thous; 65.3%) (Figs. 24 and 25).

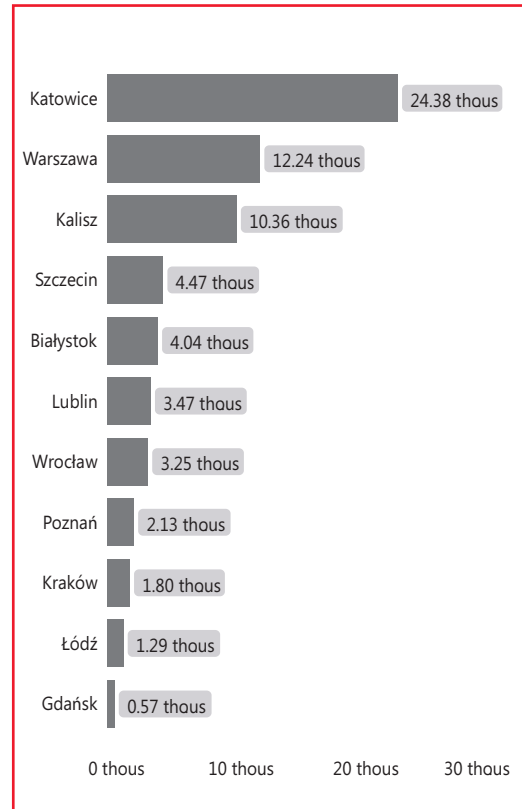
**Granulocyte concentrate (GC)**

Data referring to GC has been available since 2005; GC is the least frequently collected component and only in some RBTCs. Until 2017, a total of no more than 1.5 thous donations was collected, including > 1.3 thous (88.2%) from voluntary non-remunerated donors and only 182 donations (11.8%) from remunerated donors. The highest number of donations was collected in 2009 (253), while the lowest in 2016 (48) (Figs. 26, and 27).

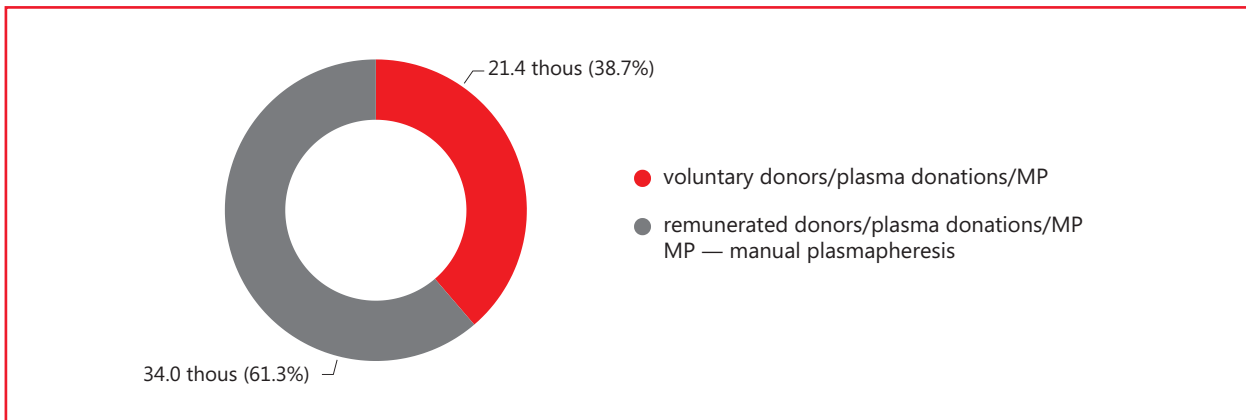
The highest number of GC donations from voluntary non-remunerated donors was collected at RBTC in Bydgoszcz (373; 27.4%), and from



**Figure 20.** Number of AP-plasma donations collected from voluntary non-remunerated donors, cumulative data (1997–2017)



**Figure 21.** Number of AP-plasma donations collected from remunerated donors, cumulative data (1997–2017)



**Figure 22.** Percentage of MP-plasma donations collected from voluntary non-remunerated and remunerated donors, cumulative data (1997–2017)

remunerated donors in RBTC in Krakow (163; 89.6%) (Figs. 28, 29).

**Self-sufficiency in blood and blood components**

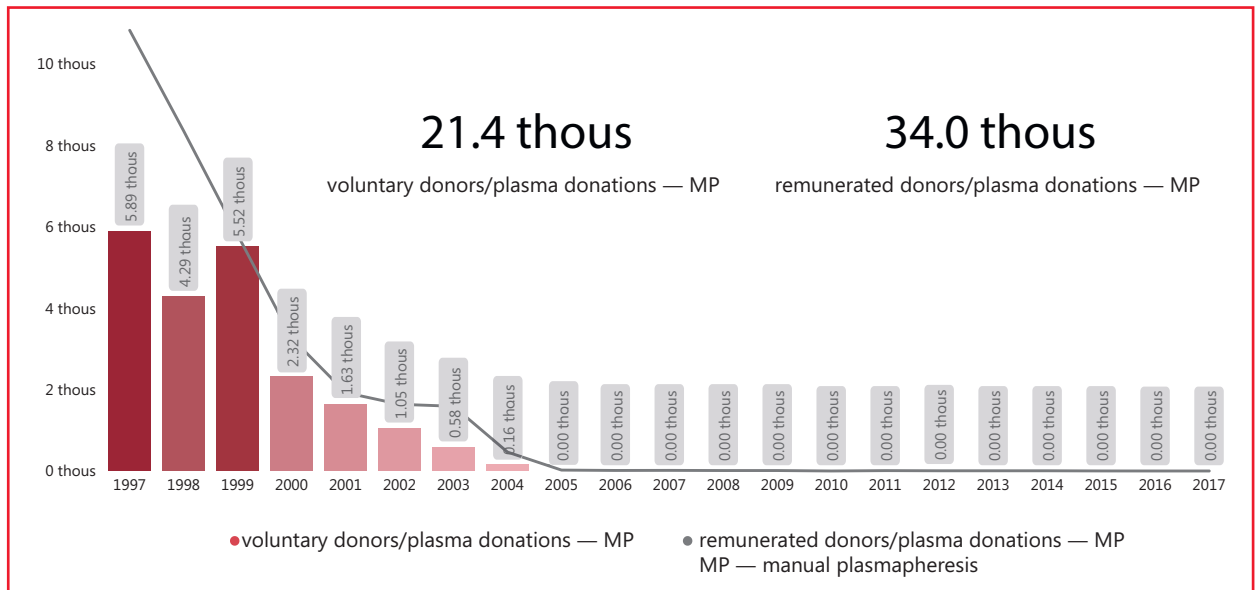
For the purpose of the study we introduced two concepts: a) the “national self-sufficiency index” (NSI) which defines the number of WB donations/1000 inhabitants and b) the “regional self-sufficiency index” (RSI), which determines the number of WB donations/1000 inhabitants of

the region controlled by each RBTC. The two indexes reflect the security of Poland in terms of the supply of blood and blood components for clinical use. The demographic data were taken from the Central Statistical Office of Poland (GUS). The analyzed data for NSI and RSI referred to a period of 13 years, (2005 to 2017).

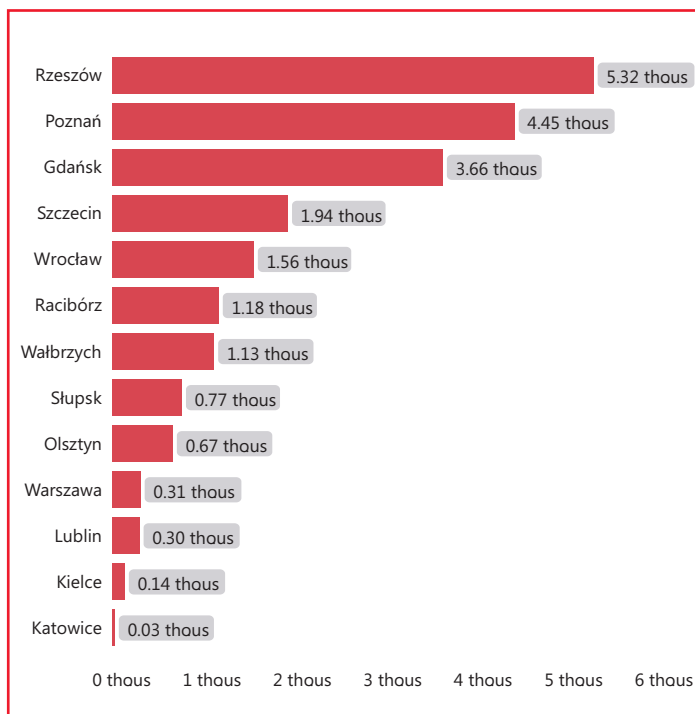
**National self-sufficiency index (NSI)**

Throughout the entire analyzed period the NSI average was estimated at 30.5 WB dona-

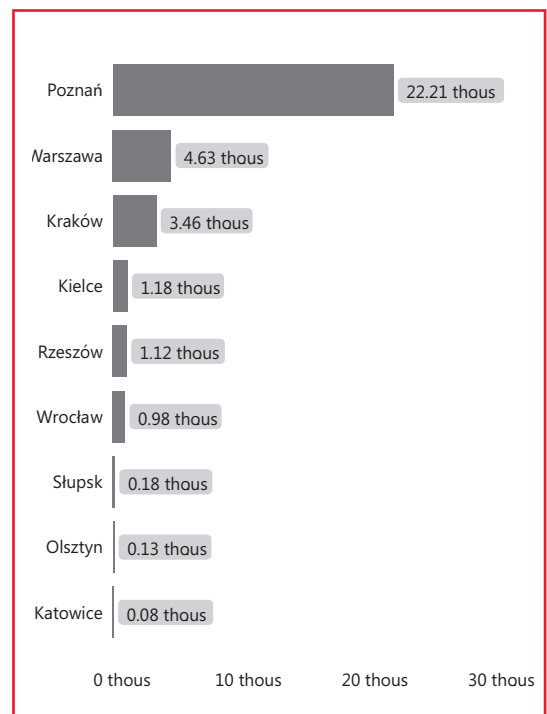




**Figure 23.** Number of MP-plasma donations collected from voluntary non-remunerated and remunerated donors (1997–2017)



**Figure 24.** Number of MP-plasma donations collected from voluntary non-remunerated donors, cumulative data (1997–2017)



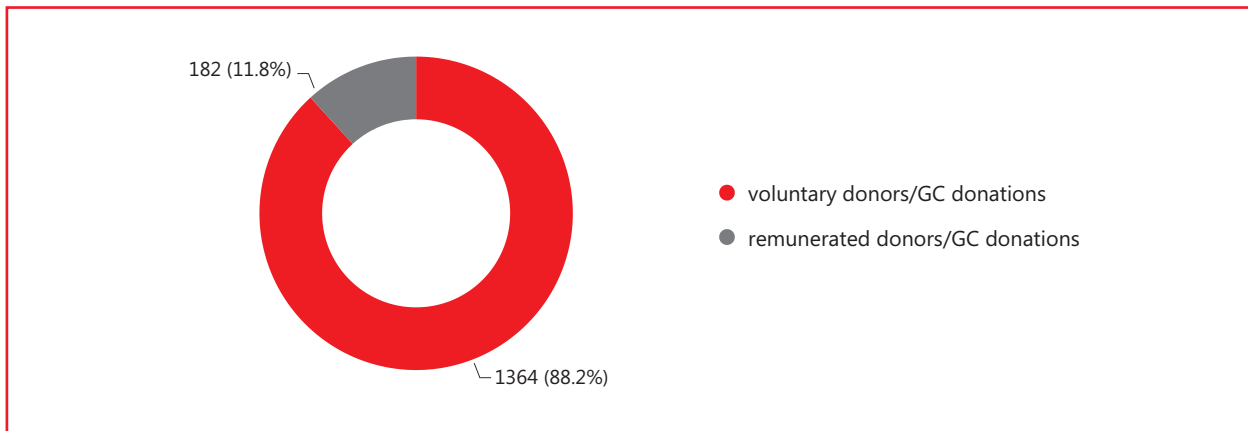
**Figure 25.** Number of MP-plasma donations collected from remunerated donors, cumulative data (1997–2017)

tions/1000 inhabitants. The value was exceeded in 2009 and since then the NSI maintained the level of > 30. The maximum was reached in 2013 — 33.5, while the minimum was recorded in 2006 — 25.4. This indicates a clear upward trend (Fig. 30).

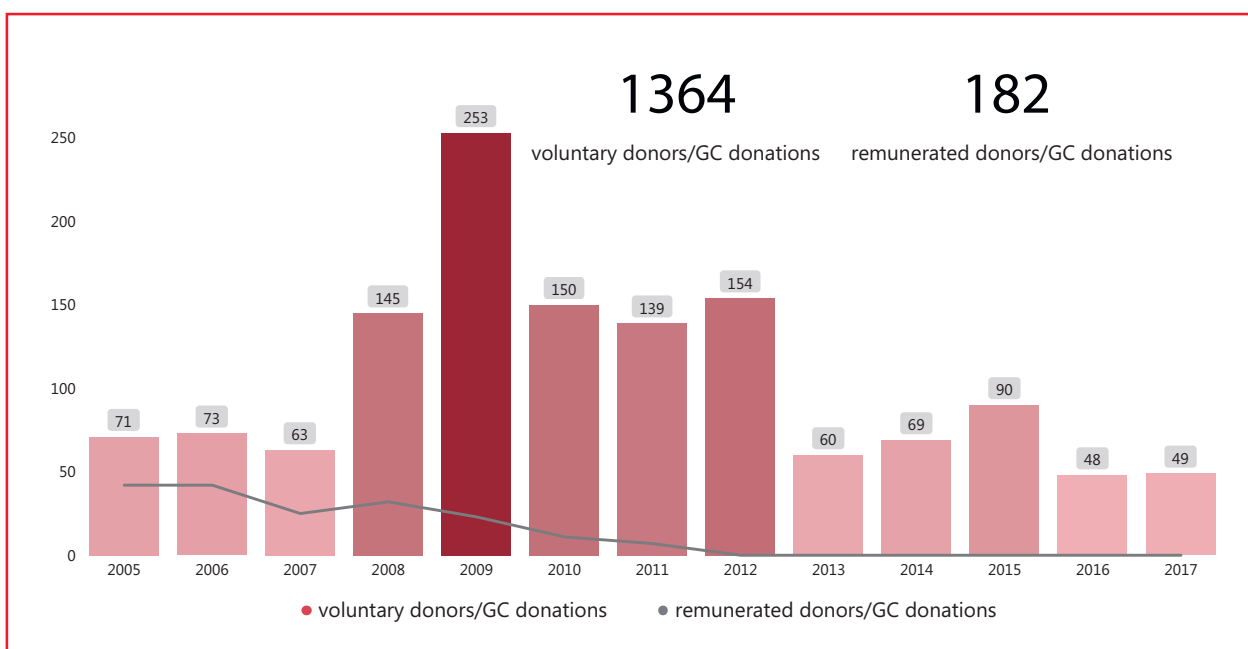
**Regional self-sufficiency index (RSI)**

The level of blood supply was estimated by calculating RSI for each RBTC for each year of the

period under analysis. We also took into account the average value for each RBTC calculated from the cumulative data for the years 2005–2017. The results are presented in Figure 31. They demonstrate marked differences between RCTCS. The highest index value was recorded in RBTC in Racibórz (an average 54.7, which was 23.4% higher than the next highest average index recorded in RBTC in Słupsk (41.9%) and 58.7% higher than the lowest



**Figure 26.** Percentage of GC donations collected from voluntary non-remunerated donors remunerated donors, cumulative data (2005–2017)



**Figure 27.** Number of GC donations collected from voluntary non-remunerated and remunerated donors (2005–2017)

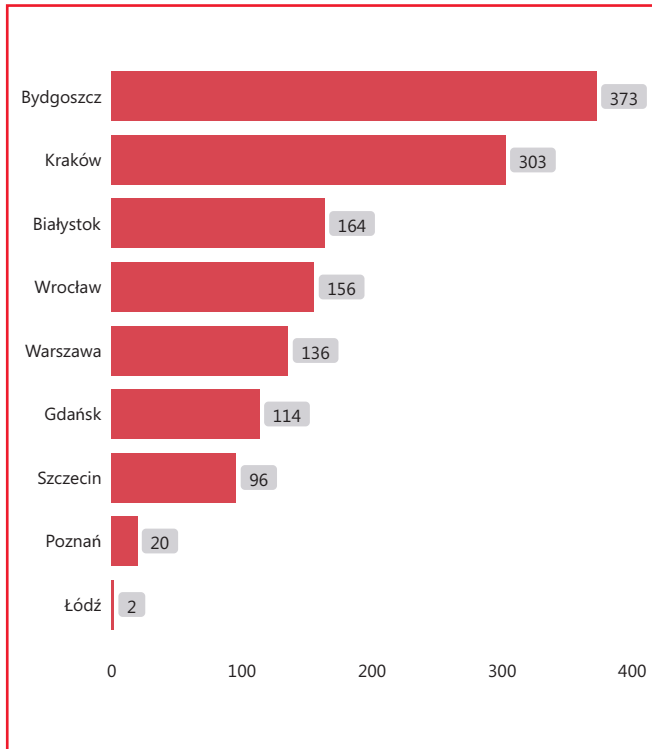
average index for RBTC in Lublin (22.6). The data also shows that the average RSI exceeded 30.0 in 8 of 21 RBTCs and in the remaining RBTCs it was within the 22.6–28.9 range. In the subsequent years most RBTCs recorded an increase in the RSI, while other RBTCs (in Szczecin, Olsztyn, Katowice or Wałbrzych) observed an average (or close to average) RSI for each year with no significant tendency to increase (Fig. 31).

### Discussion

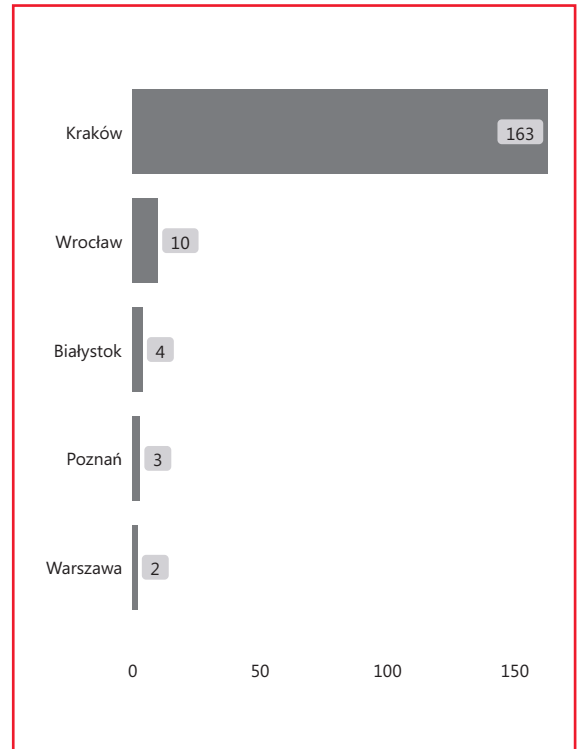
In the recent years, the number of blood donations in Poland has reached the limit of approximately 1.2 mil per year. To exceed this limit without changing the approach to promotion of

voluntary blood donation, donor recruitment and encouragement to donate will be no easy task. The number of donors/donations is closely related to the demographic condition but also to the health status of the society as a whole. The global and national epidemiological situation also has significant impact particularly in terms of occurrence of diseases that result in donor deferral [5]. This becomes particularly significant during summer months when people travel abroad and visit places with confirmed occurrence of new blood borne infectious agents [7].

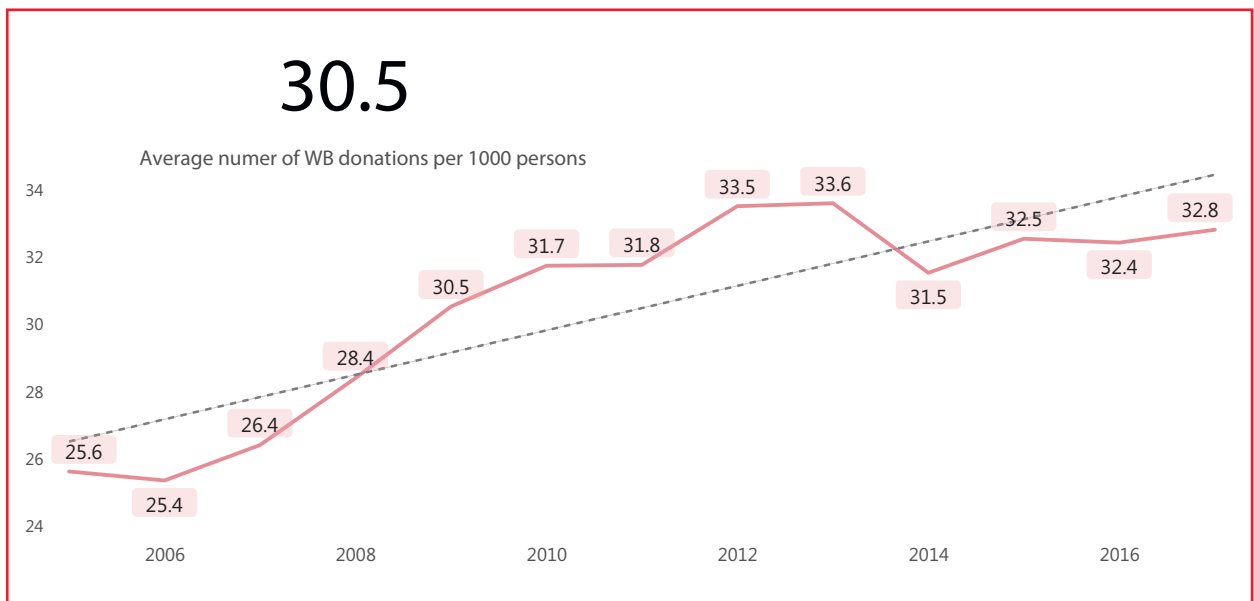
Analysis of the data referring to the donations collected throughout the analyzed period indicates that WB was the most frequently collected component in all RBTCs while the least



**Figure 28.** Number of GC donations collected from voluntary non-remunerated donors, cumulative data (2005–2017)



**Figure 29.** Number of GC donations collected from remunerated donors, cumulative data (2005–2017)



**Figure 30.** National self-sufficiency index (NSI), 2005–2017

often collected ones were red blood cells from apheresis and granulocyte concentrate. The number of WB donations differed among RBTCs; the highest number was collected in RBTC in Warsaw and Katowice, the lowest in RBTC in Słupsk and Radom. One of the likely reasons for the differences is the number of inhabitants in the area supervised by each RBTC which translates to the

availability of potential blood donors. In our study we also present the donation rate per donor per each year of the analyzed period and for individual RBTCs. Throughout the analyzed period the rates were within the 1.69–2.08 range. During the last 6 years the value was about 2 which means that for all RBTCs, the average was 2 donation/per donor/ per year. The value for the whole 1997–2017 peri-

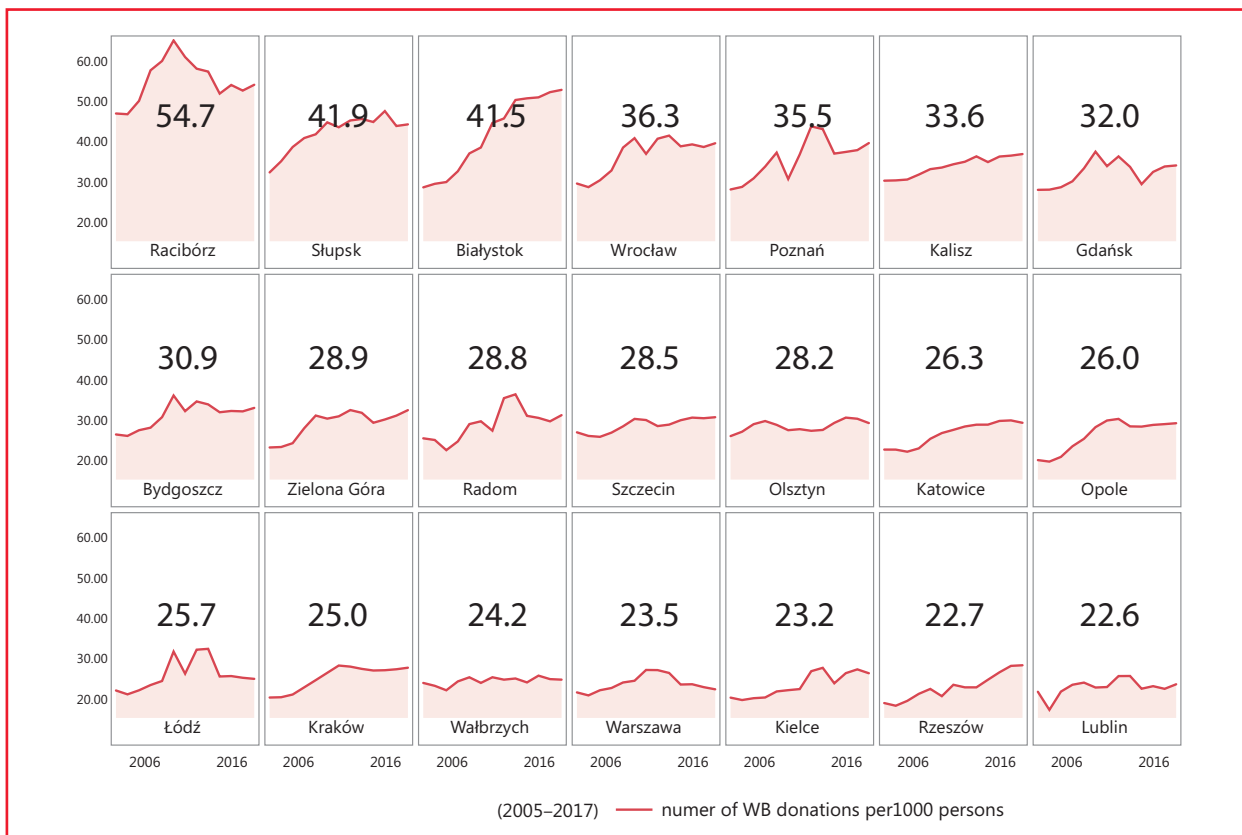


Figure 31. Regional Self-sufficiency Index (RSI), 2005–2017

od also varied in individual RBTCs from 1.74–2.16. The analysis of the values for RBTCs with the highest number of WB donations (in Katowice and Warsaw) demonstrates that for the former RBTC (Katowice) the index value was the highest (2.16) while for the latter (Warsaw) only 1.76 (one of the lowest records). The most likely explanation are different numbers of first-time donors who report just once to these RBTCs with the intention of donating blood.

Over the period of the last several last years, the Polish blood transfusion service has undertaken numerous attempts to increase the number of donors/donations. For many years now mobile collections have been organized to make blood donation easier for donors. In our study, we analyzed the data referring to mobile collections organized in the years 1997–2017 just to find that their number increased when local collection sites were closed down. In the first year of the analyzed period 1,389 mobile collections were organized, while in the final year (2017) as many as 13,189 (a 949.5% increase compared to 1997 data). We also analyzed the share (%) of RBTCs, local collection sites and mobile collection in the total number of the blood units collected. The share of mobile collections

was found to have been on the increase from 6% in 1997 to 27% in 2017.

From the point of view of the medical personnel, collecting blood in fixed places is definitely easier and more convenient whereas mobile collections organized in schools, work places etc. facilitate the recruitment of potential donors who — for logistical reasons — would not have found their way to stationary local collection sites or RBTC premises. For many people mobile collections may be the first encounter with blood donation and so they are more likely to become regular donors in the future. An alternative to mobile collections at schools or work places etc. are the so called blood collection buses. This as an initiative put forward in 2011 as part of the national health policy program „Strengthening the self-sufficiency of the Republic of Poland in terms of blood, blood components and blood products” (for the years 2009–2014). Within the framework of this program, the RBTCs were assigned buses adapted for the purpose of blood collection and were able to organize mobile blood collections in locations distant from the RBTCs as well as during occasional cultural events such as festivals and concerts.

Our analyzes indicate that blood collection buses brought no significant change to the overall

number of donations collected during mobile collections; the percentage of units collected in buses ranged from about 40% in the first 3 years to over 50% in the years that followed. Data on the number of donors reporting at mobile collection (either in schools, work places or in blood collection buses were unavailable so the phenomenon could not be analyzed in terms of donor interest in mobile blood collections). No increase in the total number of donations recorded after blood collection buses were introduced may be related to a higher number of donor deferrals imposed at the stage of medical decision regarding donor eligibility. During mobile collections there are no conditions for complete blood count to be performed as hematology analyzers cannot be used in buses. The main criterion for donor eligibility for blood donation is hemoglobin concentration. If donors require a complete blood count (first-time donors as well as multiple donors who need a complete blood test once a year) such tests are performed post factum in donors' blood samples transported to the RBTC. It happens that despite normal hemoglobin concentration a donation has to be destroyed because some other test results are abnormal. Such donation cannot undergo further preparation and cannot be dedicated for clinical use. Moreover, during mobile collections the staff is often unable to make proper use of the information and communication system which would allow an immediate verification of the donor and his donation history. During mobile collections, donors may be registered, their blood collected but at the RBTC it may turn out that the system has the donor recorded as temporarily deferred. His donation therefore has to be destroyed. This shows how important it is to use the information and communication system (ICT) at every stage of the donor's visit, either in RBTC, the local collection site or during mobile collections. Equally important is the implementation of one central ICT system for all Blood Transfusion Centers (BTCs) in our country.

Adequate blood/blood component supply as well as optimal inventory management should be analyzed in relation to the conditions which the Polish blood transfusion service will have to face in a dozen or so years. Demographic changes will most likely be one of the main factors affecting increased demand for blood. According to the forecasts of the Central Statistical Office (GUS), by 2050 the working-age population of Poland (i.e. the group of potential blood donors) will have decreased by more than 5 million [9, 10]. This

will probably lead to shortages of blood and blood components.

A similar tendency is observed in the USA and the member states belonging to the Council of Europe. As the American demographic forecasts indicate, the demographic boom of the 1950s will be followed by a population decline in the near future with significant impact on blood donation. By 2031, the number of senior citizens will have doubled and will account for 20% of the American population. Blood consumption in the 70–80 age group is estimated as 8 fold higher than in the 20–40 age group [11] so the prognosed demographic changes together with the present experience in blood transfusion may result in faster increase in the demand for blood components in the coming years. If the demographic parameters remain unchanged, by 2030 all European countries will be facing the same problem [12, 13].

While keeping in mind that the level of unmet needs in hemotherapy often remains unknown, Roberts et al. set out to estimate the demand for blood and blood components as well as the supply of blood in 195 countries worldwide. They found that in as many as 119 (61%) countries blood supply was not sufficient for the needs of hemotherapy. The overall blood shortage in these 119 countries amounted to > 102.3 mil units, which corresponds to 1,849 units per 100,000 inhabitants worldwide. They found that countries like central, eastern or western sub-Saharan Africa, Oceania or South Asia do not collect enough blood to meet the needs of their respective populations. The data for Poland indicate that the demand for blood is estimated at > 5,000–6,300/100,000 inhabitants while the supply at: > 6,000–10,000/100,000. The consumption rate for Poland is > 0.3–1 therefore we are a self-sufficient country (the ratio of < 1 means that blood supply is sufficient to meet the needs of hemotherapy, and that of > 1 means that the supply of blood is insufficient). One should however be cautious about this data because — as mentioned above — the real demand for blood components in Poland is not known. The results of the study indicate that many low income and middle income countries are faced with critical blood shortage, and the situation will worsen/aggravate with better access of citizens to healthcare. According to the authors, the WHO guidelines of 10–20 WB donations per 1,000 inhabitants as sufficient to meet the needs of hemotherapy are largely underestimated. Worldwide, procedures aimed at optimizing blood therapy should be continued while new strategies

are to be implemented for the purpose of improving blood supply and availability [14].

Poland is now a self-sufficient country, but also here it is of utmost importance to implement strategies for prevention of blood and blood component shortages. Such procedures include efficient management of donor resources, proper management of blood inventories as well as development and implementation of procedures for optimal blood therapy. To this aim it is absolutely essential to have access to data on the actual demand for blood components in individual regions of the country. It is also advisable to collect information on the current needs of hospitals as well as to monitor the medical activities that require higher blood consumption (e.g. elective surgery or selected transplant procedures).

The RSI values indicate that attention should also be paid to the cooperation between individual RBTCs. To this purpose it seems necessary to analyze the correlation between supply and demand in individual regions. In particular, this applies to large clinical centers such as Warsaw, Katowice, Kraków, Lublin, where the RSI value is below the national average.

**Conflict of interest:** none declared

## References

1. Drozd W. Marketing społeczny w krwiodawstwie: jak rozmawiać z ludźmi, żeby oddawali krew. CeDeWu; 2016.
2. Ojrzyńska A, Twaróg S. Badanie autokorelacji przestrzennej krwiodawstwa w Polsce. *Acta Universitatis Lodzensis Folia Oeconomica*. 2011;253 Ekonometria przestrzenna i regionalne analizy ekonomiczne:129-141, doi: 11089/649.
3. World Health Organization. Global Status Report on Blood Safety and Availability, 2016; 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254987/1/9789241565431-eng.pdf>.
4. World Health Organization. Blood safety and availability. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability> [dostęp z dnia 11.10.2020].
5. Pogód R, Rosiek A, Grabarczyk P, et al. Charakterystyka podstawowych wskaźników dotyczących krwiodawstwa i krwiolecznictwa w Europie — aktualne wyzwania i działania. *J Transf Med*. 2015; 8(2): 60–77.
6. Towards Self-Sufficiency in Safe Blood and Blood Products Based on Voluntary Non-Remunerated Donation. Global Status 2013. World Health Organisation; 2013.
7. Zapewnienie samowystarczalności RP w krew i jej składniki na lata 2015-2020 - Ministerstwo Zdrowia — Portal Gov.pl. Ministerstwo Zdrowia. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/zapewnienie-samowystarczalnosci-rp-w-krew-i-jej-skladniki> [dostęp z dnia 11.10.; 2020].
8. Mikołowska A, Antoniewicz-Papis J. Retrospective analysis of selected aspects of public blood transfusion service as a starting point for assessment of the status of transfusion medicine in Poland Part 1: Demographic characteristics of the donor population reporting for blood donation. *J Transfus Med*. 2020; 13(1): 67–103, doi: 10.5603/jtm.2020.0002.
9. Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.). Główny Urząd Statystyczny; 2014. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html>.
10. Sytuacja demograficzna Polski do 2018 roku. Tworzenie i rozpad rodzin. Główny Urząd Statystyczny; 2019. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/sytuacja-demograficzna-polski-do-2018-roku-tworzenie-i-rozpad-rodzin,33.;2.html>.
11. Roh J, Choi SJ, Kim S, et al. Blood Supply and Demand in Korea: What is in Store for the Future? *Yonsei Med J*. 2020; 61(5): 400–405, doi: 10.3349/ymj.2020.61.5.400, indexed in Pubmed: 32390363.
12. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components: Recommendation No. R (95) 15.; 2017.
13. Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2014 roku. *J Transf Med*. 2015; 8(4): 119–132.
14. Roberts N, James S, Delaney M, et al. The global need and availability of blood products: a modelling study. *Lancet Haematol*. 2019; 6(12): e606–e615, doi: 10.1016/S2352-3026(19)30200-5, indexed in Pubmed: 31631023.

# Retrospektywna analiza wybranych aspektów działalności publicznej służby krwi jako punkt wyjścia do oceny stanu polskiego krwiodawstwa. Część 3: Donacje krwi i jej składników w latach 1997–2017

Agata Mikołowska , Jolanta Antoniewicz-Papis 

Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Mikołowska A, Antoniewicz-Papis J. Retrospective analysis of selected aspects of public blood transfusion service activities as a starting point for assessment of the status of transfusion medicine in Poland. Part 3: Donations of blood and blood components in the period 1997–2017. *J Trans Med* 2022; 15 (3): 225–242. DOI: 10.5603/JTM.2022.0016.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Streszczenie

**Wstęp:** *Krwiodawstwo to przede wszystkim działanie, którego celem jest pozyskiwanie krwi od osób zdrowych na rzecz osób wymagających transfuzji (np. podczas operacji, przy nagłej utracie krwi, pacjentów onkologicznych i hematologicznych itp.) lub w celu wytworzenia produktów krwiopochodnych. Wskaźnikiem ogólnej dostępności krwi w danym kraju jest wskaźnik donacji krwi pełnej (KP) na 1000 osób. Uważa się, że wartość minimum 30 donacji KP/1000 mieszkańców zapewnia wystarczające zabezpieczenie podmiotów leczniczych, natomiast spadek liczby dawców poniżej 10/1000 mieszkańców będzie skutkowało niedostateczną podażą krwi. Przyjmuje się, że kraj europejski osiąga podstawowy poziom samowystarczalności w zakresie zaopatrzenia w krew, jeśli około 2,5% populacji regularnie oddaje krew. Polska od wielu lat jest krajem samowystarczalnym, jednak coraz częściej stawiane są tezy o możliwości zaburzenia samowystarczalności głównie z powodu postępujących zmian demograficznych, w tym wzrostu odsetka ludzi starszych w populacji. Przyczynia się to również do wzrostu ogólnego odsetka ludzi chorych. W ostatnich latach w Polsce osiągnięto pewien pułap pobieranych donacji (ok. 1,2 milionów rocznie), którego zwiększenie będzie trudne bez zmiany podejścia do zachęcania dawców do oddawania krwi.*

**Materiały i metody:** *Analizy prowadzono w oparciu o istniejące zbiory danych — sprawozdania z działalności Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (RCKiK) przesyłane co roku do Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT). Badaniom poddano 21 RCKiK. Wszystkie analizy prowadzono w odniesieniu do obszaru referencyjnego, za który przyjęto obszar Polski. W celu przygotowania danych i wykonania analizy materiału statystycznego wykorzystano: narzędzia pakietu biurowego Microsoft Office (Access oraz Excel), oprogramowanie Microsoft Power Business Intelligence (Power BI) oraz oprogramowanie STATISTICA wersję 13.3 (TIBCO Software Inc.).*

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Agata Mikołowska, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. I. Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: (22) 349 63 91, e-mail: amikolowska@ihit.waw.pl

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

**Wyniki:** W latach 1997–2017 pobrano łącznie ponad 20,5 miliona jednostek KP (głównie od dawców honorowych — ponad 99,7%). Najwięcej donacji honorowych pobrano w RCKiK w Warszawie i w RCKiK w Katowicach (odpowiednio 2,05 mln i 2,02 mln), natomiast najmniej w RCKiK w Słupsku i RCKiK w Radomiu — odpowiednio 0,43 miliona i 0,39 miliona. Pobierano również składniki krwi metodą aferezy: koncentrat krwinek płytkowych (KKP.Af). — łącznie 522,4 tysięcy donacji, osocze metodą plazmaferezy automatycznej — łącznie ponad 1,9 mln donacji, osocze metodą plazmaferezy manualnej — łącznie ponad 55,4 tysięcy donacji, koncentrat granulocytarny — 1,5 tys. donacji oraz koncentrat krwinek czerwonych z aferezy (KKCz-Af) — nieco ponad 2,2 tysiąca donacji (w latach 2005–2017).

W całym analizowanym okresie wartość wskaźnika liczby donacji przypadających na jednego dawcę utrzymywała się w przedziale 1,69–2,08, natomiast w ciągu ostatnich 6 lat — na poziomie około 2. W poszczególnych RCKiK, łącznie w latach 1997–2017, wartość wskaźnika utrzymywała się na poziomie 1,74–2,16.

**Wnioski:** Wyniki analizy liczby donacji pobranych od dawców przedstawione w niniejszej pracy wskazują na to, że w całym analizowanym okresie, we wszystkich RCKiK, najczęściej pobierano krew pełną, natomiast najrzadziej koncentrat krwinek czerwonych metodą aferezy oraz koncentrat granulocytarny.

Liczba donacji krwi pełnej w poszczególnych RCKiK była zróżnicowana — najwięcej donacji zanotowano w Warszawie i Katowicach, natomiast najmniej w Słupsku i Radomiu, co jest z pewnością podyktowane głównie różnicą w liczbie ludności zamieszkującej teren działalności każdego z tych RCKiK, a tym samym liczbą potencjalnie dostępnych dawców.

**Słowa kluczowe:** dawcy krwi, donacje, krwiodawstwo, regionalne centra krwiodawstwa i krwiolecznictwa

*J. Transf. Med. 2022; 15: 243–260*

## Wstęp

Krwiodawstwo to przede wszystkim działanie, którego celem jest pozyskiwanie krwi od osób zdrowych na rzecz osób wymagających transfuzji (np. podczas operacji, przy nagłej utracie krwi, pacjentów onkologicznych i hematologicznych itp.) lub w celu wytworzenia produktów krwio-pochodnych. Wbrew obiegowej opinii, że krew wykorzystywana jest głównie w medycynie ratunkowej, szereg dziedzin nowoczesnej medycyny nie mogłoby istnieć bez honorowego krwiodawstwa [1]. Krwiodawstwo można również rozpatrywać w wymiarze społecznym i ekonomicznym. W wymiarze społecznym jest to działanie wynikające z najprostszego odruchu serca, podyktowane chęcią ratowania zdrowia i życia anonimowych pacjentów, które polega na darowaniu drugiemu człowiekowi bezcennego i jedyne w swoim rodzaju leku [2]. Natomiast w wymiarze ekonomicznym krew to dobro pozyskiwane i zarządzane przez wyspecjalizowaną kadre, która stara się zapewnić równowagę pomiędzy podażą krwi a popytem.

Niezależnie od perspektywy, z jakiej postrzegamy krwiodawstwo, krew jest bezcennym dobrem, którego zasoby nie są niewyczerpywalne. Pozyskanie krwi, jej przechowywanie, przygotowanie oraz wykorzystanie wymagają współpracy wielu osób o odpowiedniej wiedzy i doświadczeniu, a niewłaściwe jej wykorzystanie w każdym wymiarze postrzega się jako marnotrawstwo.

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) opublikowanych w 2019 roku, w 170 krajach świata działa około 12,7 tysiąca centrów krwiodawstwa, w których pobiera się rocznie około 117,4 miliona jednostek krwi. Spośród wszystkich donacji, 42% z nich pobierane jest w krajach z wysokim współczynnikiem PKB, zamieszkałych przez 16% ludności świata. Średnia roczna ilość pobranej krwi przypadająca na jedno centrum krwiodawstwa zależy między innymi od poziomu zamożności kraju. W krajach o wysokim PKB mediana donacji przypadająca na jedno centrum krwiodawstwa w skali roku wynosi 23 tysiące jednostek krwi pełnej (KP), w krajach o dochodzie średnim — 8,5 tysiąca jednostek,



a w krajach o niskim dochodzie liczba ta nie przekracza 4,1 tysiąca jednostek rocznie [3].

W Polsce obecnie działa 21 Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (RCKiK). Organami założycielskimi są: Minister Zdrowia, Wojskowe Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (WCKiK), podległe Ministrowi Obrony Narodowej (MON) z siedzibą główną w Warszawie wraz z 7 terenowymi stacjami, a także Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa MSWiA podległe Ministrowi Spraw Wewnętrznych i Administracji (MSWiA). Zgodnie z Ustawą o publicznej służbie krwi, tylko te jednostki uprawnione są do pobierania i preparatyki krwi oraz zaopatrywania podmiotów leczniczych w krew i jej składniki. Krew i jej składniki pobierane są zarówno w siedzibach głównych CKiK, jak również w oddziałach terenowych (OT) oraz przez ekipy wyjazdowe (EW).

Wskaźnikiem ogólnej dostępności krwi w danym kraju jest wskaźnik donacji KP na 1000 osób. W krajach o wysokim PKB mediana wynosi 32,6 donacji, natomiast w krajach o średnim i niskim PKB — odpowiednio 15,1 oraz 4,4 donacji [4].

Samowystarczalność oznacza, że w skali kraju potrzeby pacjentów w zakresie bezpiecznej krwi są zaspokajane w odpowiednim czasie oraz że pacjenci mają sprawiedliwy i równy dostęp do krwi i jej składników. Idea samowystarczalności zakłada również, że system krwiodawstwa kraju powinien opierać się w 100% na krwiodawstwie honorowym (*voluntary non-remunerated donation*, VNRD). Uważa się, że krwiodawstwo honorowe jest bezpieczniejsze niż krwiodawstwo płatne, ponieważ dawcy honorowi wykazują większą świadomość w zakresie ciąży na nich odpowiedzialności, dodatkowo rzetelniej przekazują informację o stanie swojego zdrowia i nie dążą za wszelką cenę do oddania krwi [5, 6].

Dostęp do odpowiedniej wielkości zapasów bezpiecznej krwi otrzymywanych w ramach krajowego systemu krwiodawstwa jest kluczowym elementem osiągnięcia powszechnego bezpieczeństwa zdrowotnego ludności. Światowa Organizacja Zdrowia wskazuje, że odpowiedzialność za efektywne zarządzanie rozwojem krajowego systemu krwiodawstwa, który jest w pełni zintegrowany z systemem opieki zdrowotnej, spoczywa na rządzie danego kraju. Organizacja podkreśla również, że krew i jej składniki to cenne zasoby, których podaż zostanie w niedalekiej przyszłości ograniczona, dlatego rządy wszystkich krajów powinny opracować i wprowadzić długofalową strategię gwarantującą, że krajowy system krwiodawstwa

będzie mógł zapewnić obywatelom dostęp do odpowiedniej ilości bezpiecznej krwi [6].

Przyjmuje się, że kraj europejski osiąga podstawowy poziom samowystarczalności w zakresie zaopatrzenia w krew, jeśli około 2,5% populacji regularnie oddaje krew [5]. Wyznacznikiem zabezpieczenia potrzeb krwiolecznictwa, jest wskaźnik donacji KP na 1000 mieszkańców. Uważa się, że wartość minimum 30 donacji KP/1000 mieszkańców zapewnia wystarczające zabezpieczenie podmiotów leczniczych, natomiast spadek liczby dawców poniżej 10/1000 mieszkańców będzie skutkowało niedostateczną podażą krwi.

Polska od wielu lat jest krajem samowystarczalnym, jednak coraz częściej stawiane są tezy o możliwości zaburzenia samowystarczalności głównie z powodu postępujących zmian demograficznych, w tym wzrostu odsetka ludzi starszych w populacji, co przyczynia się również do wzrostu ogólnego odsetka ludzi chorych [7].

## Cel

Celem niniejszej pracy jest dokonanie charakterystyki donacji, które zostały pobrane od dawców w latach 1997–2017.

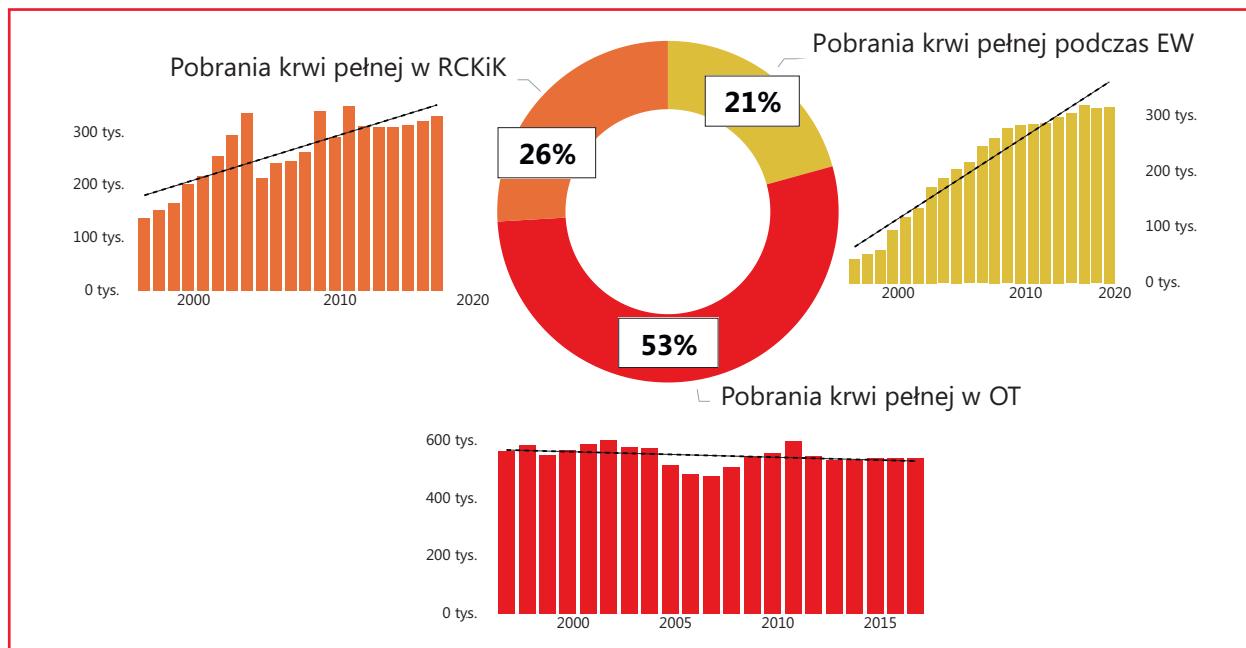
## Materiały i metody

Do badań wykorzystano dane otrzymane z 21 RCKiK. Surowy materiał statystyczny stanowiły sprawozdania z działalności RCKiK przesyłane co roku do Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT).

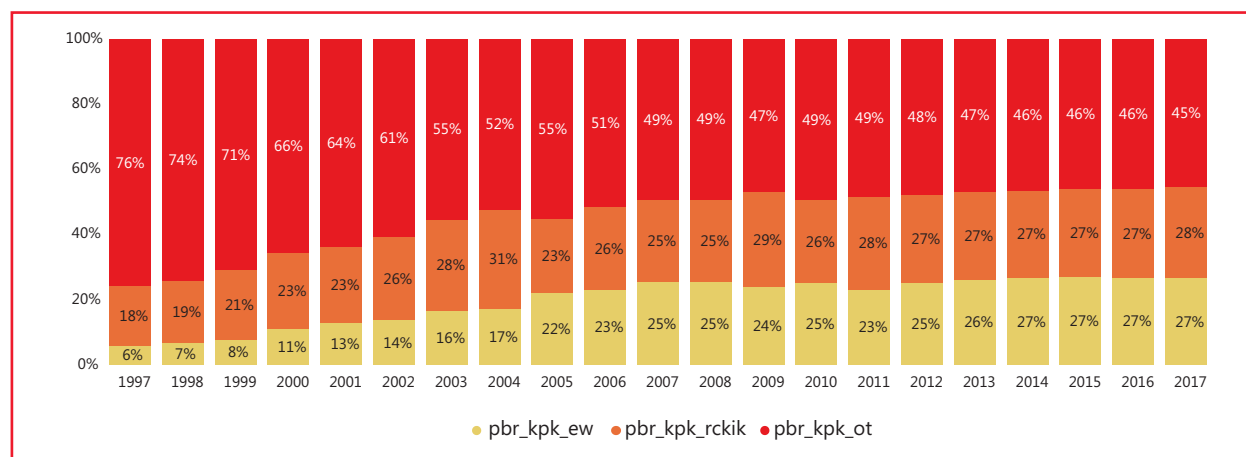
W celu przygotowania danych i wykonania analiz wykorzystano następujące narzędzia z pakietu Microsoft: Access, Excel oraz Power Business Intelligence (Power BI). Szczegółowy opis dotyczący materiału statystycznego i wykorzystanych metod zawarto w pierwszej części publikacji dotyczących retrospektywnej analizy wybranych aspektów działalności publicznej służby krwi [8].

## Wyniki

W ramach realizacji celu niniejszej pracy, dokonano charakterystyki struktury donacji pobieranych od dawców w latach 1997–2017. Pierwszym etapem była analiza udziału procentowego krwi pełnej pobranej w RCKiK, OT i podczas EW w ogólnej liczbie donacji krwi pełnej. Wyniki analiz przedstawiono poniżej. Wskazują one, że na przestrzeni analizowanego okresu zachodziły zmiany dotyczące udziału poszczególnych miejsc pobie-



Rycina 1. Pobrania krwi pełnej w latach 1997–2017



Rycina 2. Udział procentowy krwi pobranej w RCKiK, OT i EW w ogólnej liczbie donacji KP w latach 1997–2017

pbr\_kpk\_ew — pobrania KP/ekipy wyjazdowe  
 pbr\_kpk\_rckik — pobrania KP/RCKiK  
 pbr\_kpk\_ot — pobrania KP/oddziały terenowe

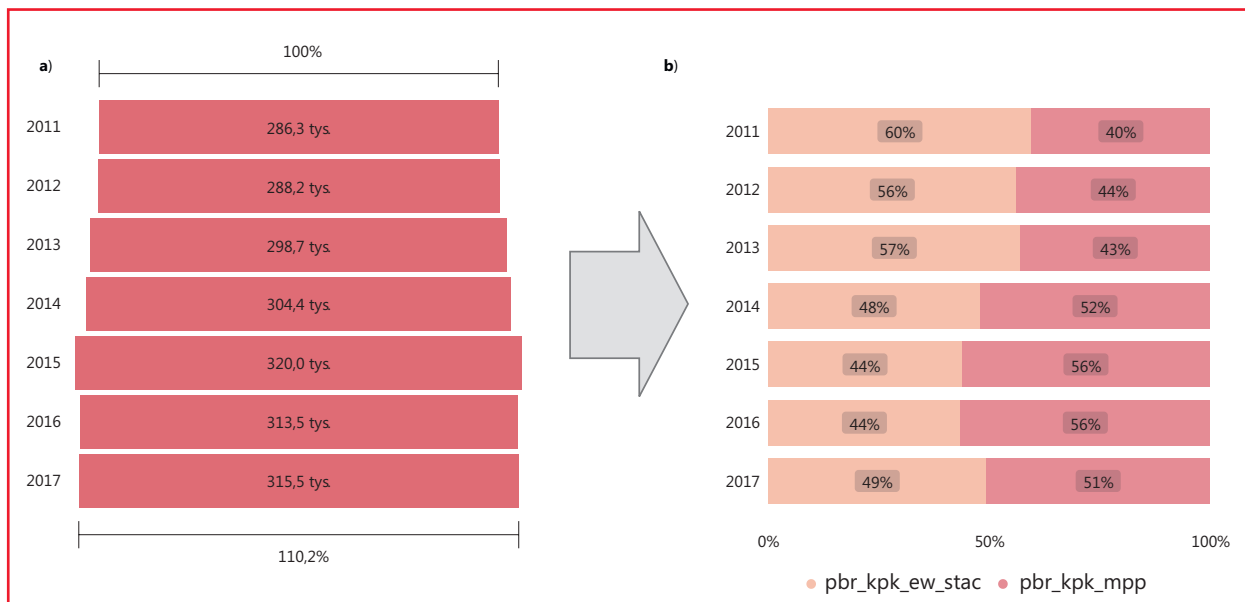
rania krwi w ogólnej liczbie pobranych jednostek. Każdego roku najwięcej krwi pobierano w OT (53% wszystkich jednostek), mimo że odsetek pobrań pomiędzy rokiem 1997 a 2017 zmniejszył się o 31%. Sukcesywnie rósł udział EW (z 6% w 1997 r. do 27% w 2017 r.), podczas których pobrano łącznie 21% wszystkich donacji. Porównywalny odsetek KP pobrano w siedzibach głównych RCKiK — 26% wszystkich donacji (ryc. 1, 2).

Dodatkowo przeprowadzono analizę danych dotyczących liczby donacji KP pobranych w mobilnych punktach pobierania krwi (MPP), tzw. krwiobusach (dane dostępne od 2011 r.). Na rycinie 3 przedstawiono ogólną liczbę donacji KP pobranych podczas ekip wyjazdowych (a) oraz

odsetek jednostek pobranych w mobilnych punktach pobierania krwi i podczas tzw. stacjonarnych ekip wyjazdowych (b). Z przedstawionych danych wynika, że w związku z wprowadzeniem MPP nie odnotowano znaczących zmian w ogólnej liczbie donacji pobieranych podczas EW, natomiast odsetek jednostek pobieranych w krwiobusach wynosił od około 40% w pierwszych 3 latach do ponad 50% w latach kolejnych (ryc. 3).

### Donacje składników krwi

Analizę donacji pobranych od dawców podzielono na dwie grupy: donacje krwi pełnej oraz donacje składników krwi metodami automatycznymi.



**Rycina 3.** Udział mobilnych punktów pobierania krwi (b) w ogólnej liczbie jednostek krwi pełnej pobranej podczas EW (a) w latach 2011–2017

pbr\_kpk\_ew\_stac — pobrania KPK/ekipy wyjazdowe–stacjonarne  
 pbr\_kpk\_mpp — pobrania KPK/mobilne punkty pobrań (krwiobusy)

W całym analizowanym okresie, we wszystkich RCKiK, najczęściej pobierano krew pełną, natomiast najrzadziej koncentrat krwinek czerwonych metodą aferezy (KKCz-Af.) oraz koncentrat granulocytarny (KG). Poniżej przedstawiono szczegółowe dane liczbowe dotyczące pobierania KP i poszczególnych składników krwi.

### Donacje krwi pełnej

Dane dotyczące pobrań krwi pełnej dostępne są od 1997 roku. W ciągu całego analizowanego okresu, KP pobierano głównie od dawców honorowych (ponad 99,7%). Dawcy płatni stanowili niecałe 0,3% (ryc. 4).

Łącznie we wszystkich RCKiK pobrano około 20,5 miliona jednostek krwi od dawców honorowych i około 56 tysięcy od dawców płatnych. Z danych przedstawionych na rycinie 5 wynika, że najwięcej dawców płatnych oddało krew w 1997 roku (ok. 15 tys.) i w 1998 roku (ok. 12 tys.). W kolejnym roku (1999) liczba ta była znacznie niższa — około 5 tysięcy i malała z roku na rok. Od wielu lat liczba płatnych dawców krwi pełnej utrzymuje się na poziomie poniżej 500 osób rocznie, natomiast dawców honorowych — powyżej 1,1 miliona. Najwięcej honorowych donacji krwi pełnej odnotowano w 2012 i 2013 roku, co zostało zaznaczone czarną ramką na rycinie 5.

Liczba donacji KP pobranych od dawców honorowych i płatnych w poszczególnych RCKiK została przedstawiona na rycinach 6 i 7. Najwięcej

donacji honorowych pobrano w RCKiK w Warszawie i Katowicach — ponad 2 miliony, co znacznie przekroczyło wartość średnią (0,96 mln). Powyżej średniej znalazły się również RCKiK w Krakowie, Poznaniu, Bydgoszczy, Łodzi, Wrocławiu, Gdańsku i Szczecinie.

Liczbę donacji KP pobranych od dawców płatnych przedstawiono na rycinie 7. Uwzględnia ona tylko te RCKiK, w których w całym analizowanym okresie łączna liczba dawców płatnych była większa niż 10.

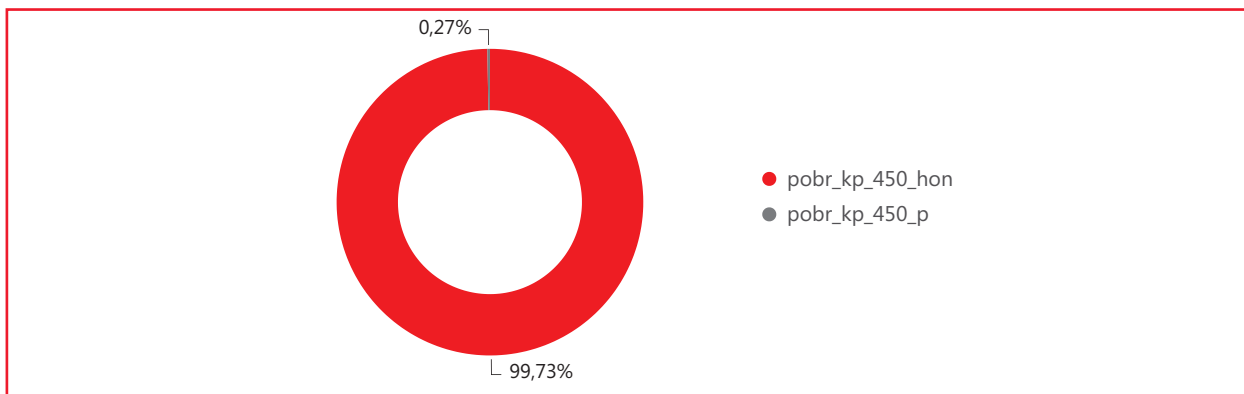
Na rycinie 8 przedstawiono wskaźnik liczby donacji przypadających na jednego dawcę w poszczególnych latach analizowanego okresu. Zauważono, że najwyższą wartość tego wskaźnika odnotowano w 2002 roku — 2,08 donacji na dawcę, natomiast najniższy — w 2007 roku i wynosił on 1,69 donacji na dawcę.

Analizując wartość wskaźnika w poszczególnych RCKiK zauważono, że najwięcej donacji przypadających na jednego dawcę (łącznie w latach 1997–2017), odnotowano w RCKiK w Katowicach (2,16) natomiast najmniej — w RCKiK w Poznaniu (1,73) (ryc. 9).

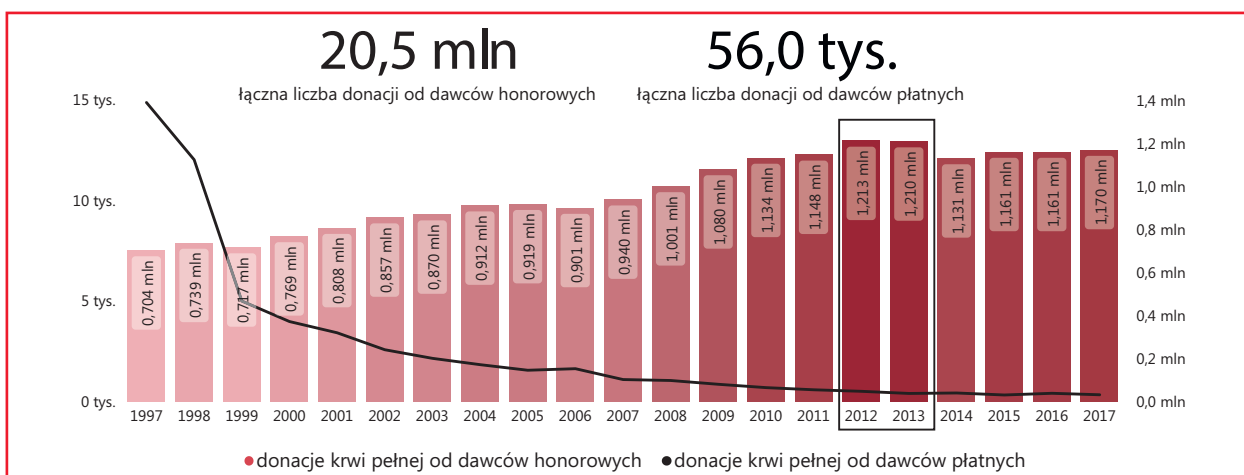
### Składniki krwi pobrane metodą aferezy

#### Koncentrat krwinek czerwonych pobrany metodą aferezy

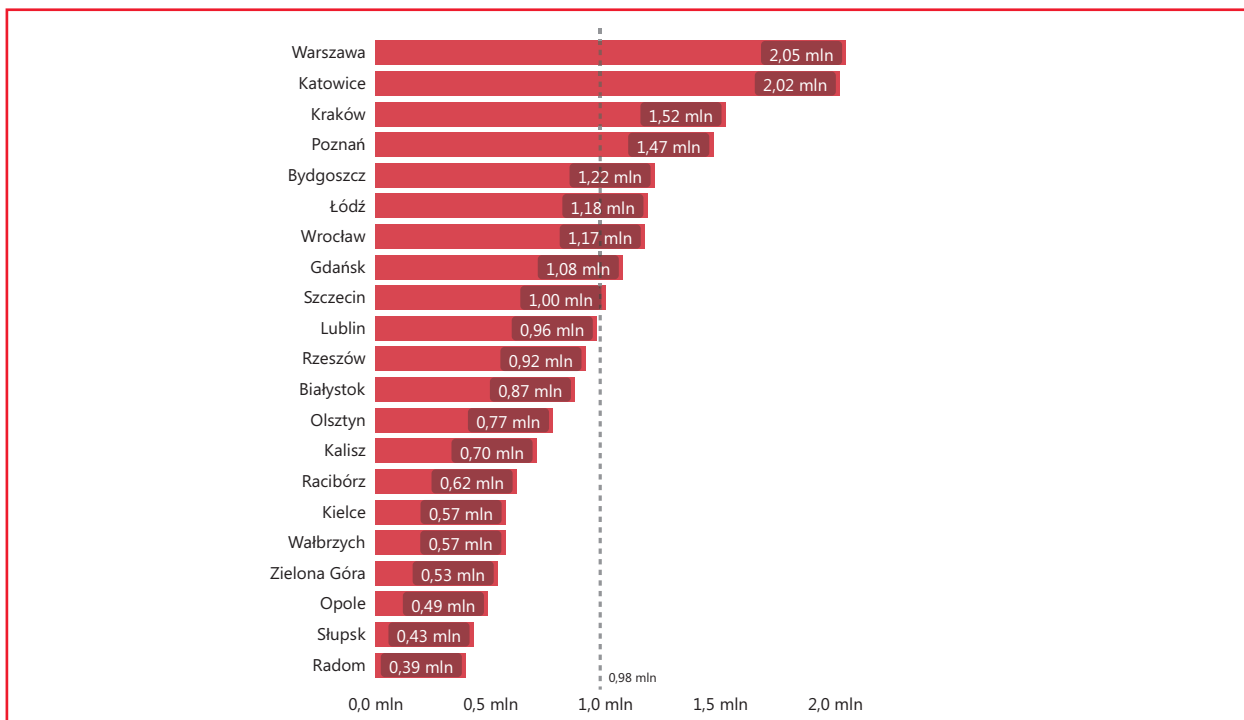
Jednym z najrzadziej pobieranych składników krwi był KKCz-Af. Dane dotyczące tego składnika



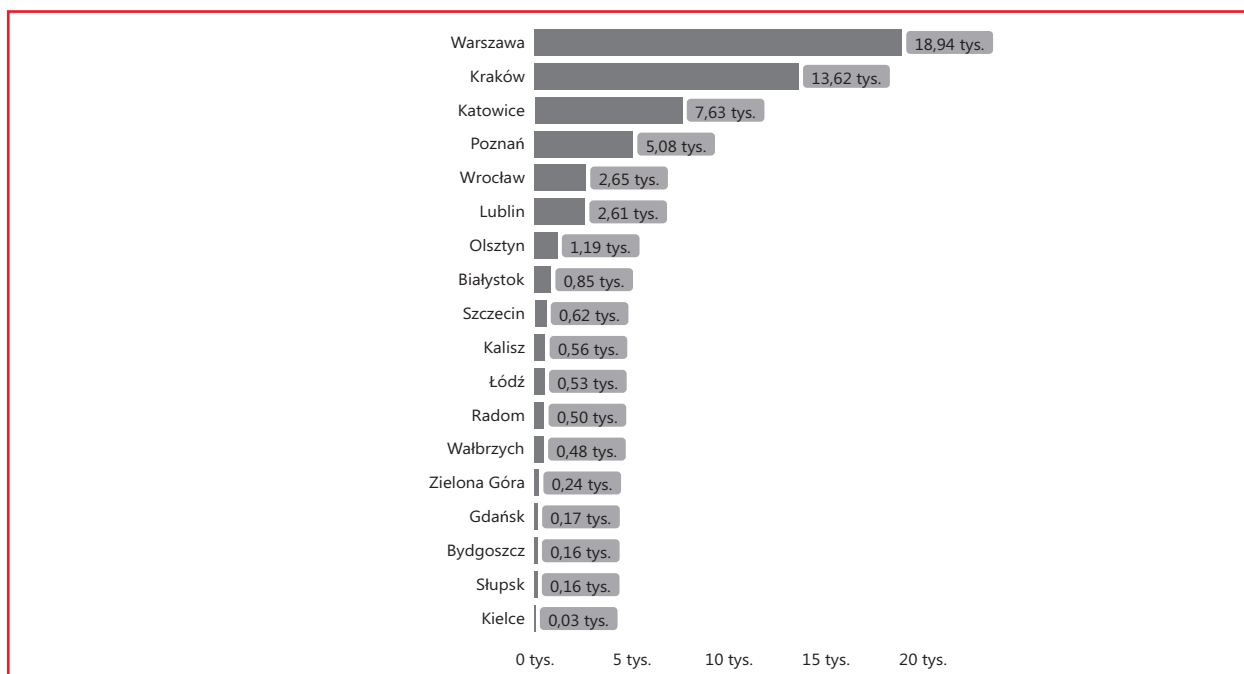
**Rycina 4.** Odsetek jednostek krwi pełnej pobranych od dawców honorowych i płatnych, dane skumulowane z lat 1997–2017  
 pbr\_kp\_450\_hon — pobrania KP (450 ml)/dawcy honorowi  
 pbr\_kp\_450\_p — pobrania KP (450 ml)/dawcy płatni



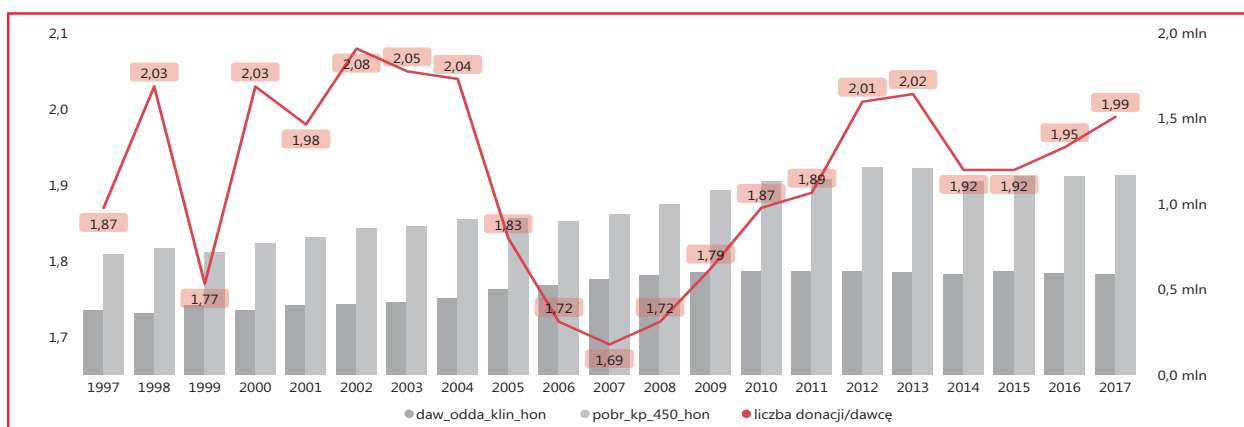
**Rycina 5.** Liczba jednostek KP pobranych od dawców honorowych i płatnych, 1997–2017



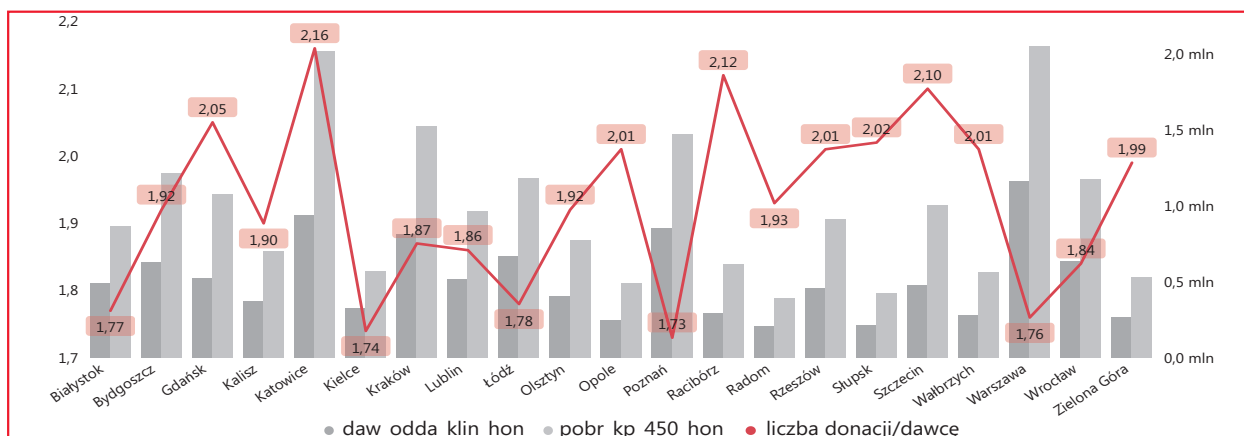
**Rycina 6.** Liczba donacji KP pobranych od dawców honorowych w poszczególnych RCKiK, dane skumulowane z lat 1997–2017



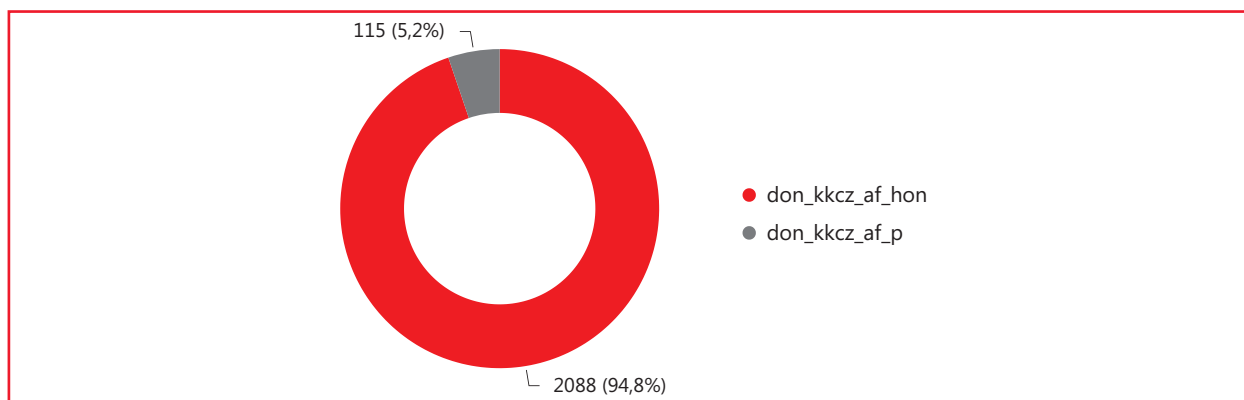
Rycina 7. Liczba donacji KP pobranych od dawców płatnych w poszczególnych RCKiK, dane skumulowane 1997–2017



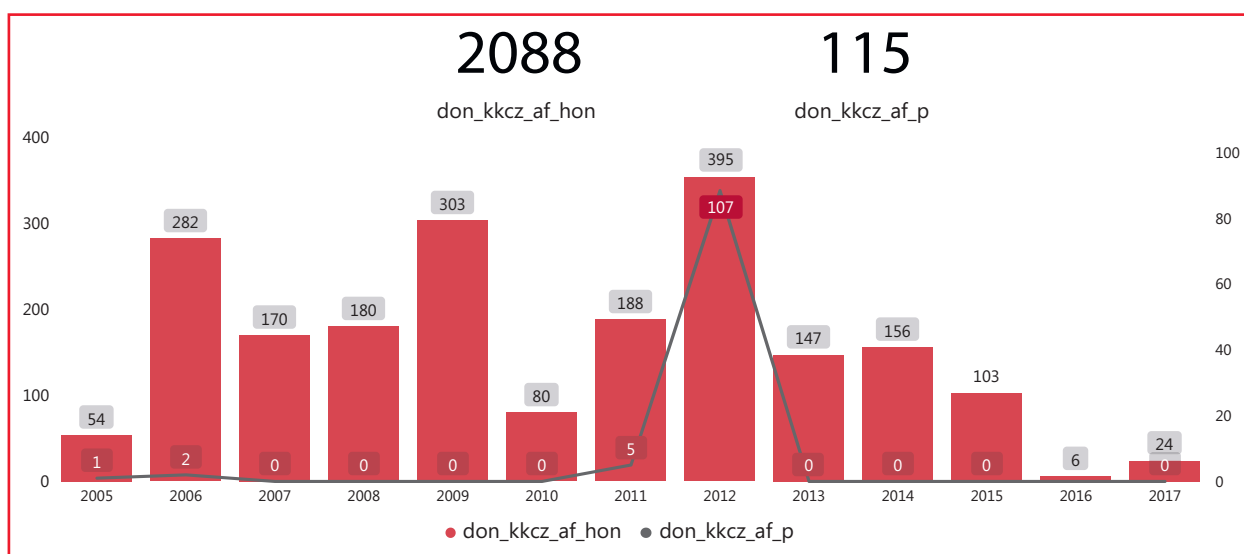
Rycina 8. Liczba donacji KP w poszczególnych latach na jednego dawcę honorowego w latach 1997–2017  
 daw\_odda\_klin\_hon — dawcy honorowi/krew do użytku klinicznego  
 pobr\_kp\_450\_hon — pobrania KP (450 ml)/dawcy honorowi



Rycina 9. Liczba donacji KP na jednego dawcę honorowego w poszczególnych RCKiK, 1997–2017  
 daw\_odda\_klin\_hon — dawcy honorowi/krew do użytku klinicznego  
 pobr\_kp\_450\_hon — pobrania KP (450 ml)/dawcy honorowi



**Rycina 10.** Odsetek donacji KKCz-Af. pobranych od dawców honorowych i płatnych, dane skumulowane z lat 2005–2017  
 don\_kkcz\_af\_hon — donacje KKCz (afereza)/dawcy honorowi  
 don\_kkcz\_af\_p — donacje KKCz (afereza)/dawcy płatni



**Rycina 11.** Liczba donacji KKCz-Af. pobranych od dawców honorowych i płatnych, 2005–2017  
 don\_kkcz\_af\_hon — donacje KKCz (afereza)/dawcy honorowi  
 don\_kkcz\_af\_p — donacje KKCz (afereza)/dawcy płatni

dostępne są od 2005 roku. Do 2017 roku, łącznie we wszystkich RCKiK pobrano jedynie nieco ponad 2,2 tysiąca donacji, z czego 2,08 tysiąca (94,8%) od dawców honorowych, a 115 (5,2%) od dawców płatnych (ryc. 10).

Najwięcej donacji tego składnika pobrano od dawców honorowych w 2012 roku (395), natomiast najmniej — w 2016 roku (6) (ryc. 11).

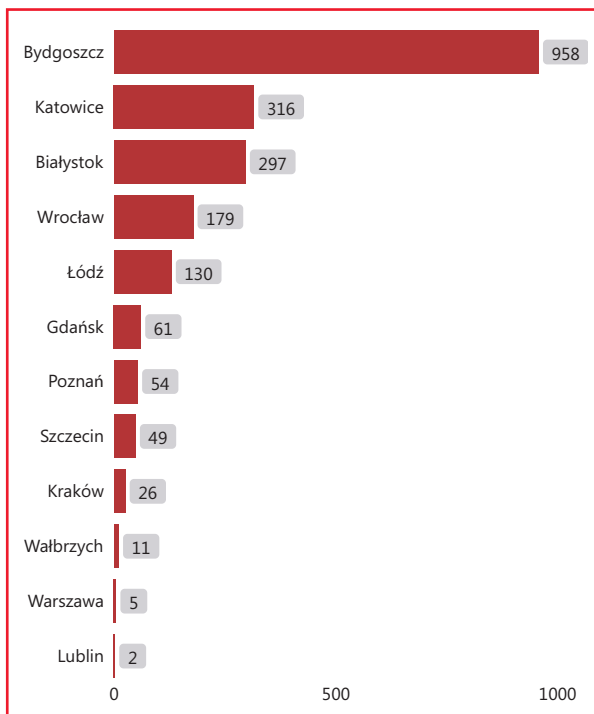
Z analizy danych wynika, że nie we wszystkich RCKiK pobierano KKCz metodą aferezy. Na rycinach 12 i 13 przedstawiono tylko te RCKiK, w których odnotowano donację tego typu. Z przedstawionych danych wynika, że najwięcej donacji KKCz-Af. od dawców honorowych pobrano w RCKiK w Bydgoszczy — 958 (46,8% ogólnej liczby pobranych KKCz), natomiast od dawców płatnych — w RCKiK w Katowicach i było to 106 pobrań (92,2% ogólnej liczby donacji).

### **Koncentrat krwinek płytkowych pobrany metodą aferezy (KKP-Af.)**

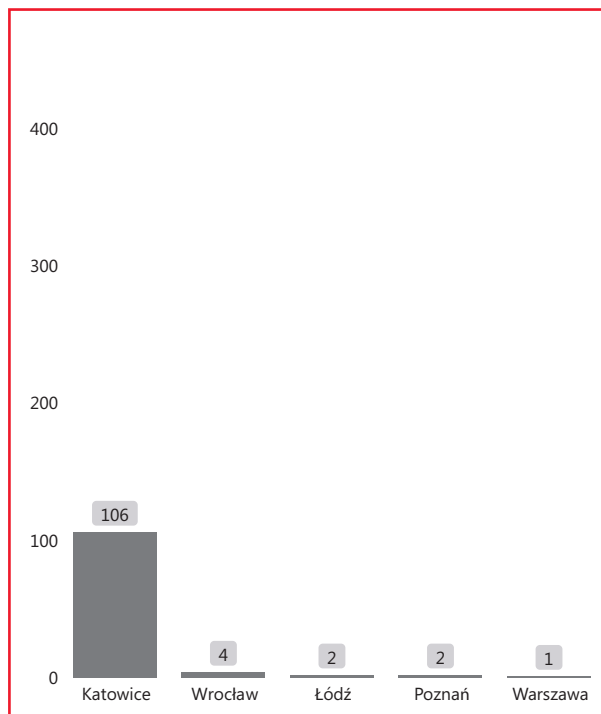
Podczas analizy danych dotyczących KKP-Af. stwierdzono, że w latach 1997–2017 pobrano łącznie 522,4 tysiąca donacji tego składnika, w tym 436 tysięcy (83,5%) od dawców honorowych i 86,4 tysiąca (16,5%) od dawców płatnych (ryc. 14).

Najwięcej donacji od dawców honorowych pobrano w 2016 r. (42,3 tys.), natomiast najmniej — w 1997 roku (jedynie 4,9 tys.). W ostatnich latach donacje od dawców płatnych pobierane są sporadycznie, a ich suma nie przekracza 60 donacji rocznie (ryc. 15).

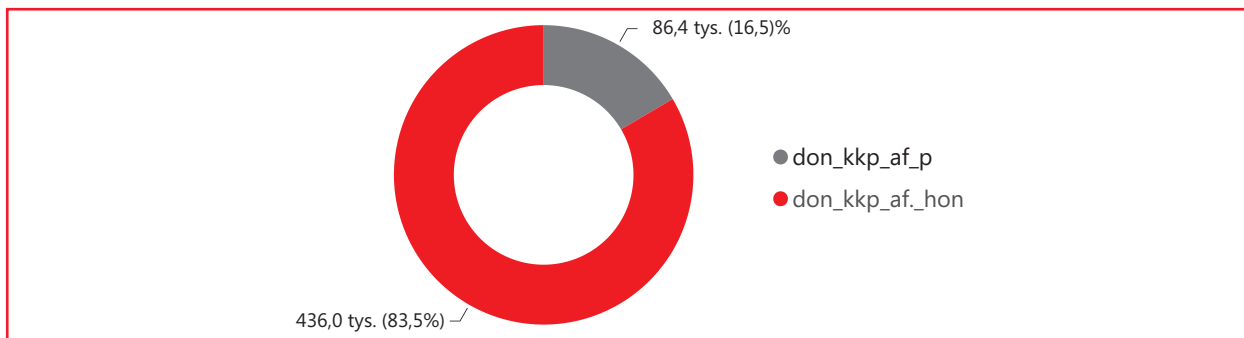
Zdecydowanie najwięcej donacji honorowych pobrano w RCKiK w Warszawie (116,7 tys.), a najmniej — w RCKiK w Wałbrzychu (0,8 tys. donacji) (ryc. 16).



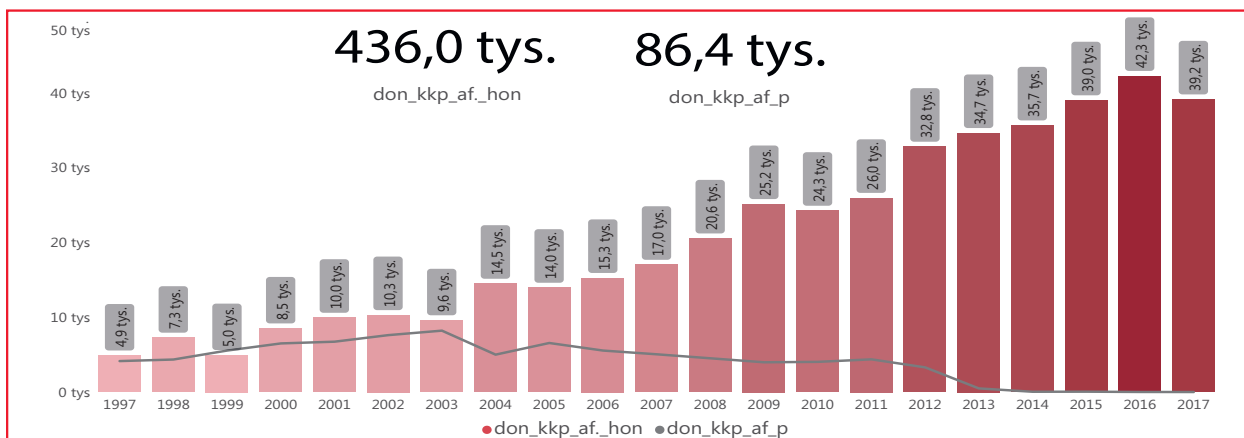
Rycina 12. Liczba donacji KKCz-Af. pobranych od dawców honorowych, dane skumulowane z lat 2005–2017



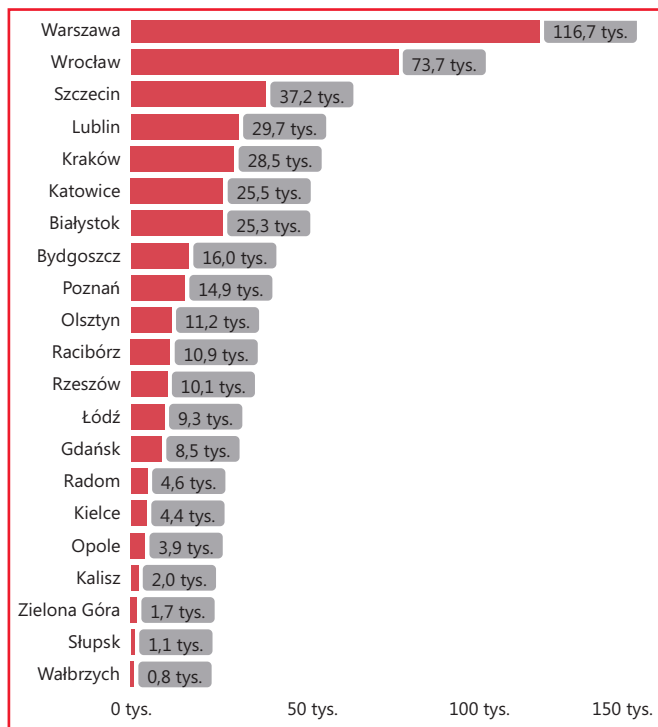
Rycina 13. Liczba donacji KKCz-Af. pobranych od dawców płatnych, dane skumulowane z lat 2005–2017



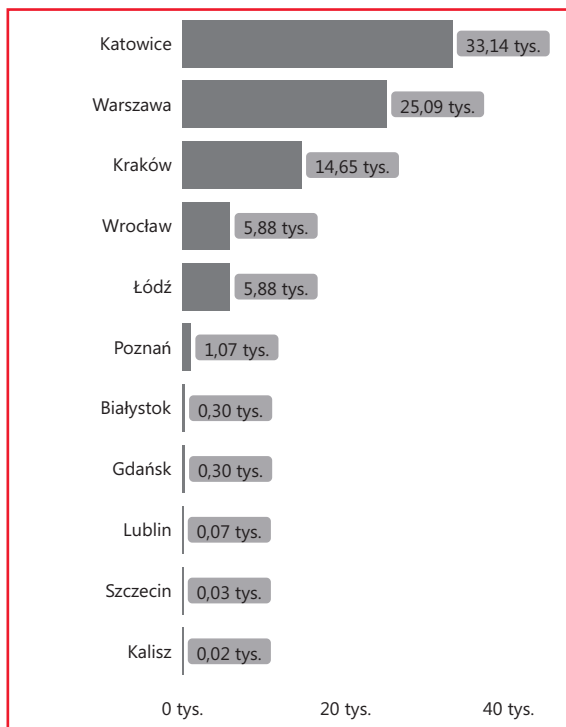
Rycina 14. Odsetek donacji KKP-Af. pobranych od dawców honorowych i płatnych, dane skumulowane z lat 1997–2017  
 don\_kkp\_af\_p — donacje KKP (afereza)/dawcy płatni  
 don\_kkp\_af\_hon — donacje KKP (afereza)/dawcy honorowi



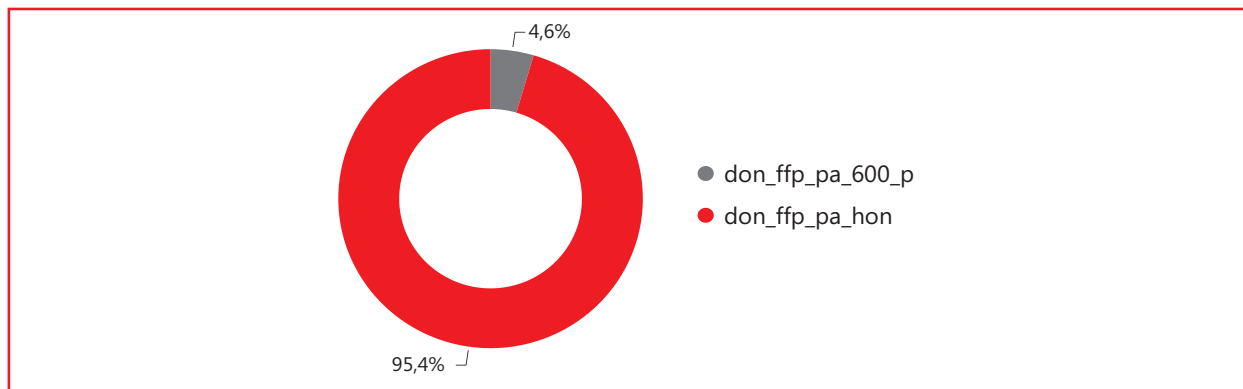
Rycina 15. Liczba donacji KKP-Af. pobranych od dawców honorowych i płatnych, lata 1997–2017  
 don\_kkp\_af\_hon — donacje KKP (afereza)/dawcy honorowi  
 don\_kkp\_af\_p — donacje KKP (afereza)/dawcy płatni



**Rycina 16.** Liczba donacji KKP-Af. pobranych w RCKiK od dawców honorowych, dane skumulowane z lat 1997–2017



**Rycina 17.** Liczba donacji KKP-Af. pobranych od dawców płatnych, dane skumulowane z lat 1997–2017



**Rycina 18.** Odsetek donacji osocza-PA pobranych od dawców honorowych i płatnych, dane skumulowane z lat 1997–2017  
 don\_ffp\_pa\_600\_p — donacje osocza/PA (600 ml)/dawcy płatni  
 don\_ffp\_pa\_hon — donacje osocza /PA (600 ml)/dawcy honorowi  
 PA — plazmafereza automatyczna

Od dawców płatnych KKP-Af. pobierano tylko w niektórych RCKiK (ryc. 17). Najwięcej donacji pobrano w RCKiK w Katowicach i Warszawie — odpowiednio: ponad 33,1 tysiąca oraz ponad 25 tysięcy, co stanowiło odpowiednio 38,4% oraz 29,0% wszystkich donacji KKP metodą aferezy.

**Osocze pobrane metodą plazmaferezy automatycznej (osocze-PA)**

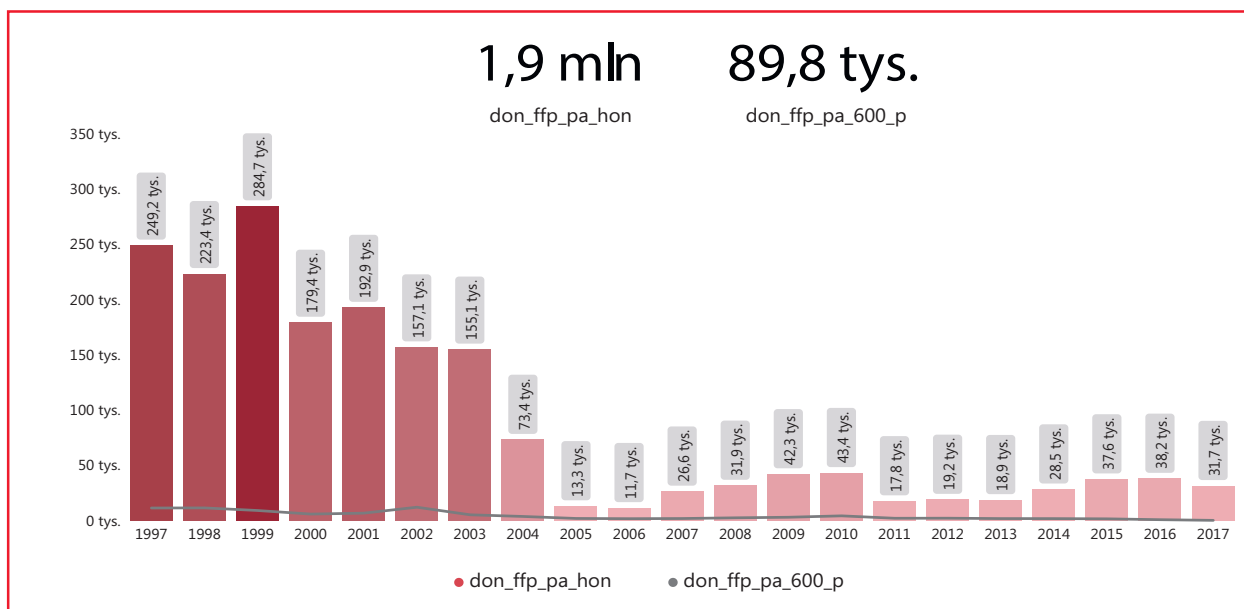
W latach 1997–2017 pobrano ponad 1,9 miliona donacji osocza-PA, w tym ponad 1,8 miliona (95,4%) od dawców honorowych i 89,8 tysiąca (4,6%) od dawców płatnych (ryc. 18 i 19).

Najwięcej donacji od dawców honorowych pobrano w 1999 roku (ponad 284 tys.), natomiast najmniej — w 2006 roku (11,7 tys.) (ryc. 19).

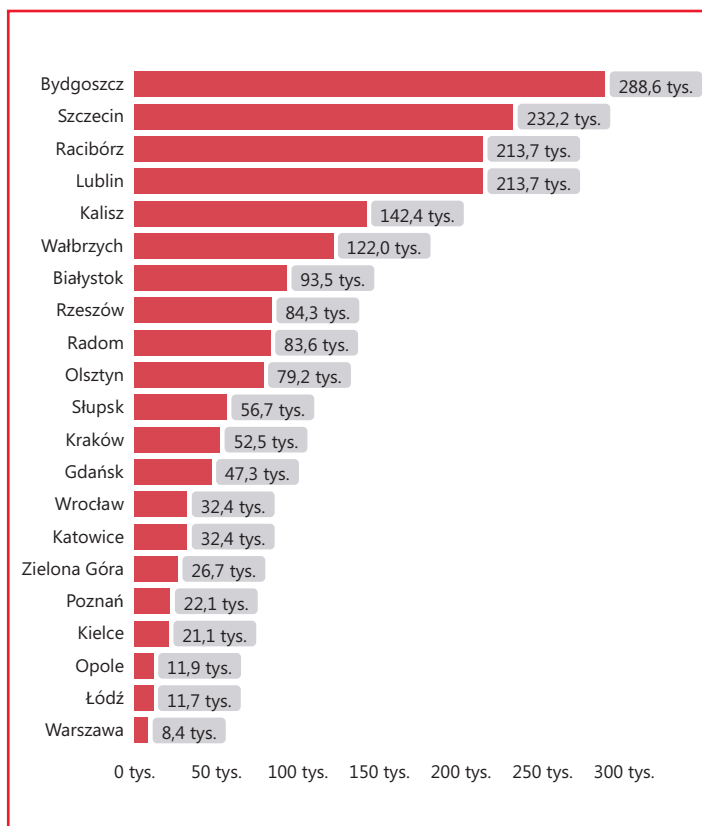
Zdecydowanie najwięcej donacji od dawców honorowych pobrano w RCKiK w Bydgoszczy — 288,6 tysięcy, co stanowiło 15,2% ogólnej liczby donacji, natomiast najmniej w RCKiK w Warszawie — 8,4 tysiąca (0,44%) (ryc. 20).

Osocze-PA od dawców płatnych pobierano tylko w niektórych RCKiK. Najwięcej donacji pobrano w RCKiK w Katowicach i Warszawie — odpowiednio: prawie 24,4 tysiąca oraz ponad

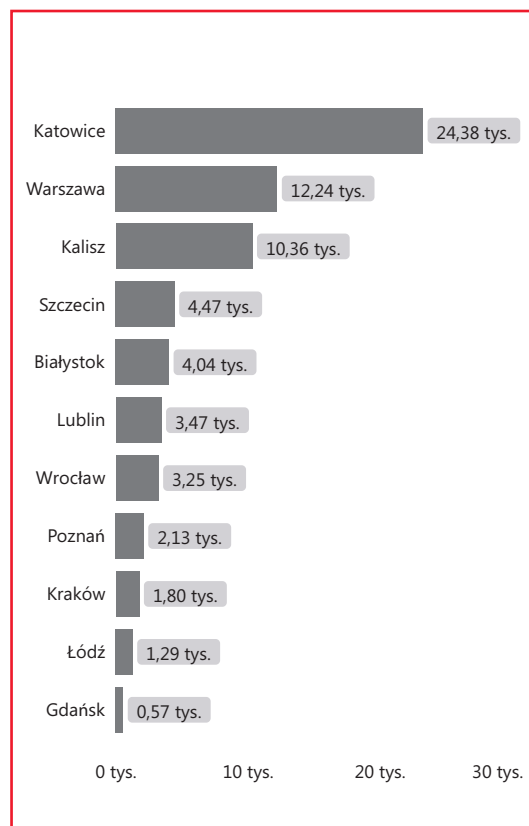




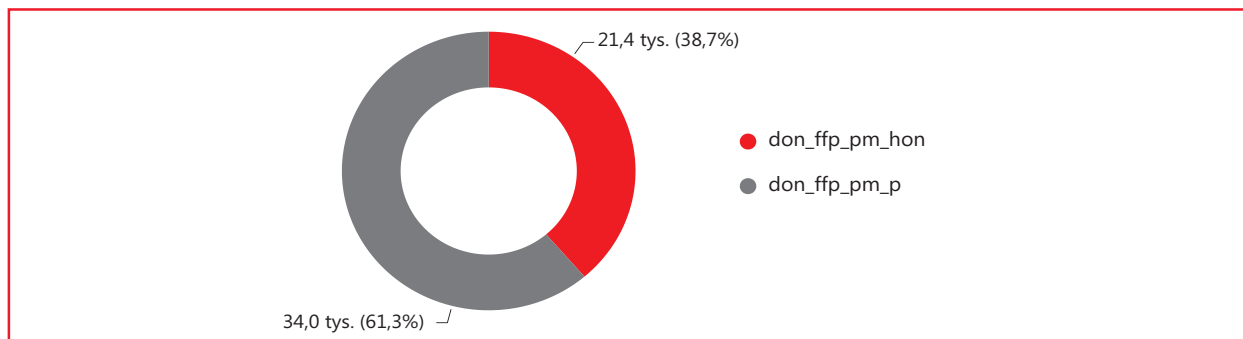
**Rycina 19.** Liczba donacji osocza-PA pobranych od dawców honorowych i płatnych, lata 1997–2017  
 don\_ffp\_pa\_hon — donacje osocza/PA/dawcy honorowi  
 don\_ffp\_pa\_600\_p — donacje osocza/PA (600 ml)/dawcy płatni  
 PA — plazmafereza automatyczna



**Rycina 20.** Liczba donacji osocza-PA pobranych od dawców honorowych, dane skumulowane 1997–2017



**Rycina 21.** Liczba donacji osocza-PA pobranych od dawców płatnych, dane skumulowane z lat 1997–2017



**Rycina 22.** Odsetek donacji osocza-PM pobranych od dawców honorowych i płatnych, dane skumulowane z lat 1997–2017  
 don\_ffp\_pm\_hon — donacje osocza/PM/dawcy honorowi  
 don\_ffp\_pm\_p — donacje osocza/PM/dawcy płatni  
 PM — plazmafereza manualna

12,2 tysiąca, co stanowiło odpowiednio 27,1% oraz 13,6% wszystkich donacji (ryc. 21).

### Osocze pobrane metodą plazmaferezy manualnej (osocze-PM)

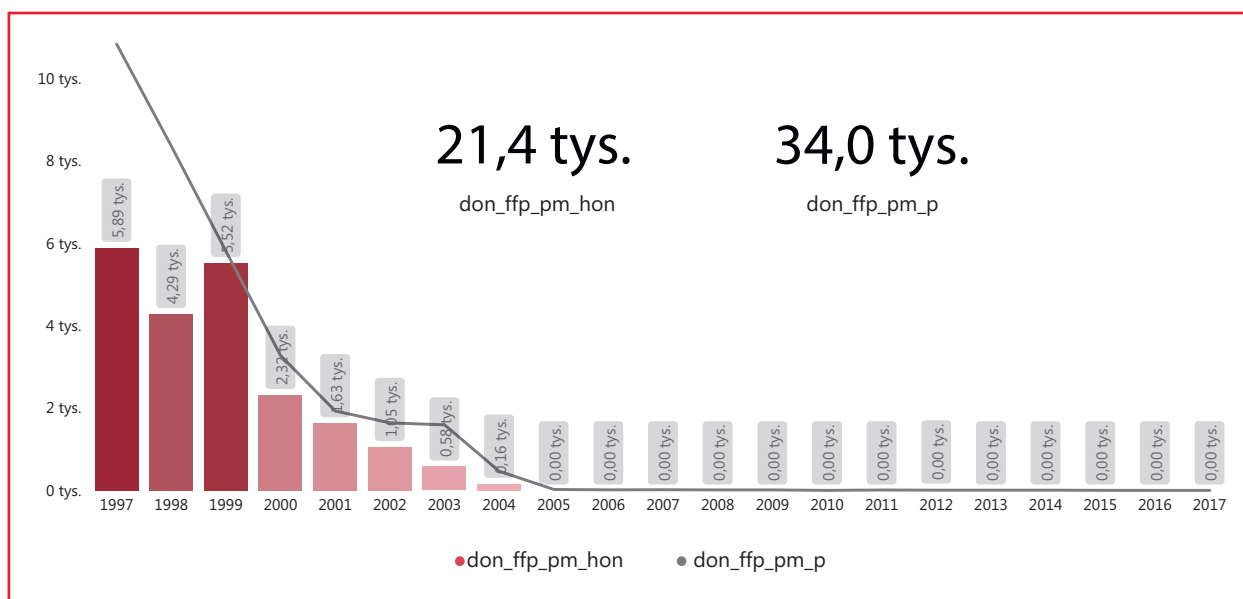
Osocze pobrane metodą plazmaferezy manualnej to składnik, który zdecydowanie częściej pobierano od dawców płatnych (61,3%) niż od dawców honorowych (38,7%) (ryc. 22).

Poniżej przedstawiono liczbę donacji osocza-PM pobranego w poszczególnych latach. Z danych wynika, że składnik ten pobierany był w RCKiK do 2004 r. W tym czasie pobrano łącznie 55,4 tysiąca donacji, w tym 21,4 tysiąca od dawców honorowych i 34 tysiąca donacji od dawców płatnych (ryc. 23).

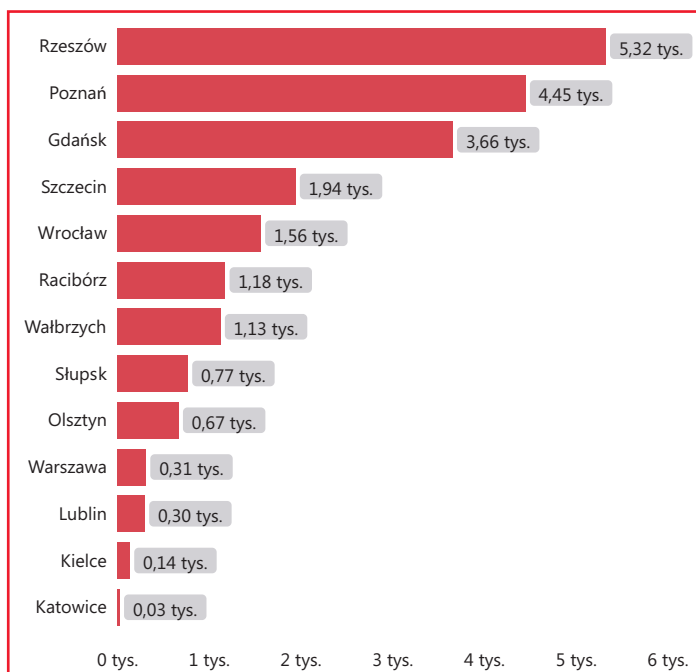
Składnik pobierany był tylko w niektórych RCKiK. Najwięcej donacji od dawców honorowych pobrano w RCKiK w Rzeszowie (ponad 5,3 tys.; 24,9%), natomiast od dawców płatnych — w RCKiK Poznaniu (ponad 22 tys.; 65,3%) (ryc. 24 i 25).

### Koncentrat granulocytarny (KG)

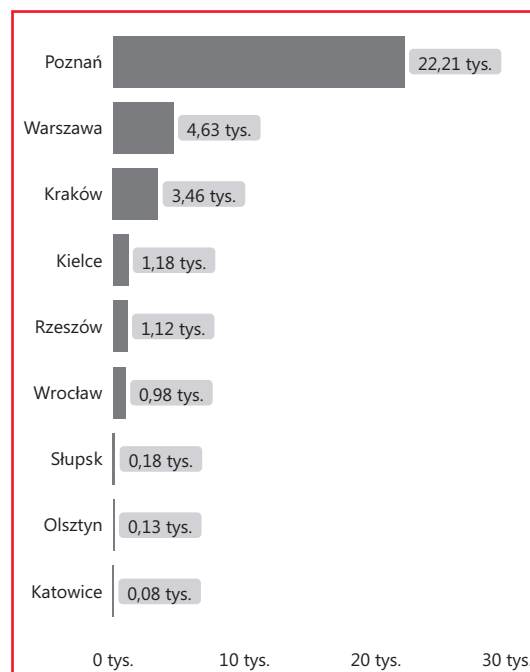
Dane dotyczące pobrań KG dostępne są od 2005 roku; KG to składnik, który był pobierany zdecydowanie najrzadziej i tylko w niektórych RCKiK. Do roku 2017 pobrano łącznie niewiele ponad 1,5 tysiąca donacji tego składnika, w tym ponad 1,3 tysiąca (88,2%) od dawców honorowych i jedynie 182 donacje (11,8%) od dawców płatnych. Najwięcej donacji pobrano w 2009 roku (253), natomiast najmniej w 2016 roku — 48 (ryc. 26, 27).



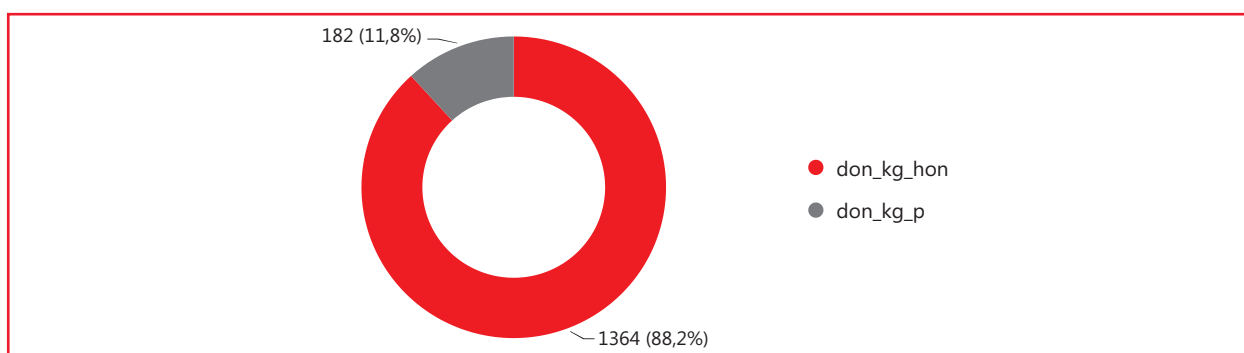
**Rycina 23.** Liczba donacji osocza-PM pobranych od dawców honorowych i płatnych, lata 1997–2017  
 don\_ffp\_pm\_hon — donacje osocza/PM/dawcy honorowi  
 don\_ffp\_pm\_p — donacje osocza/PM/dawcy płatni  
 PM — plazmafereza manualna



**Rycina 24.** Liczba donacji osocza-PM pobranych od dawców honorowych, dane skumulowane z lat 1997–2017

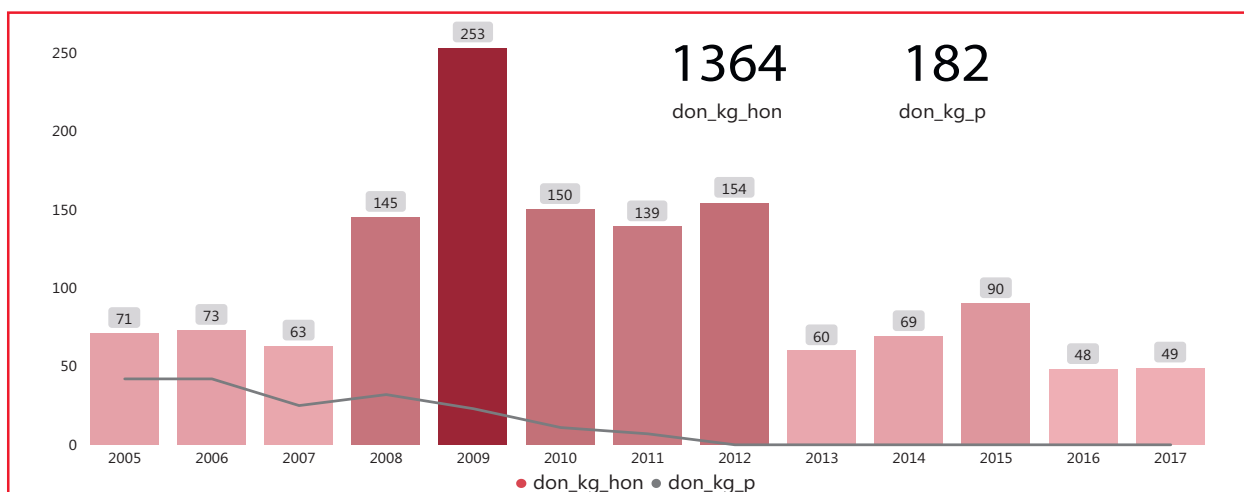


**Rycina 25.** Liczba donacji osocza-PM pobranych od dawców płatnych, dane skumulowane 1997–2017



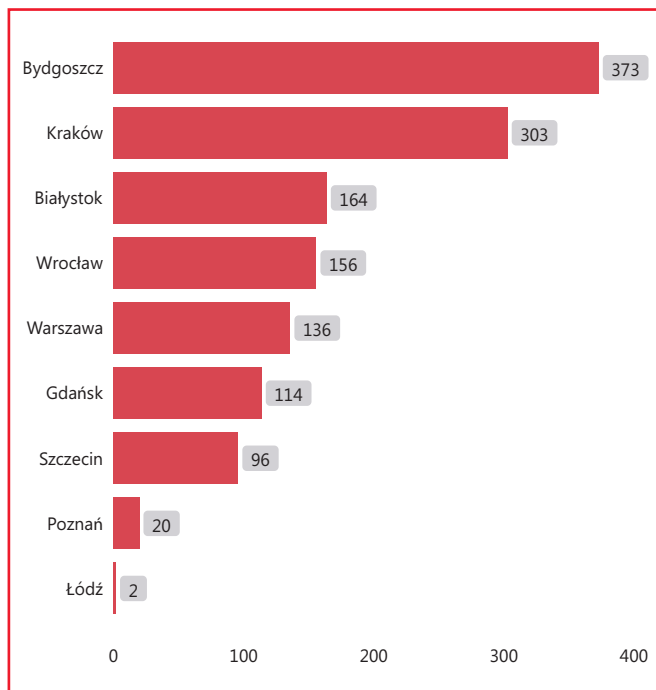
**Rycina 26.** Odsetek donacji KG pobranych od dawców honorowych i płatnych, dane skumulowane z lat 2005–2017

don\_kg\_hon — donacje KG/dawcy honorowi  
don\_kg\_p — donacje KG/dawcy płatni

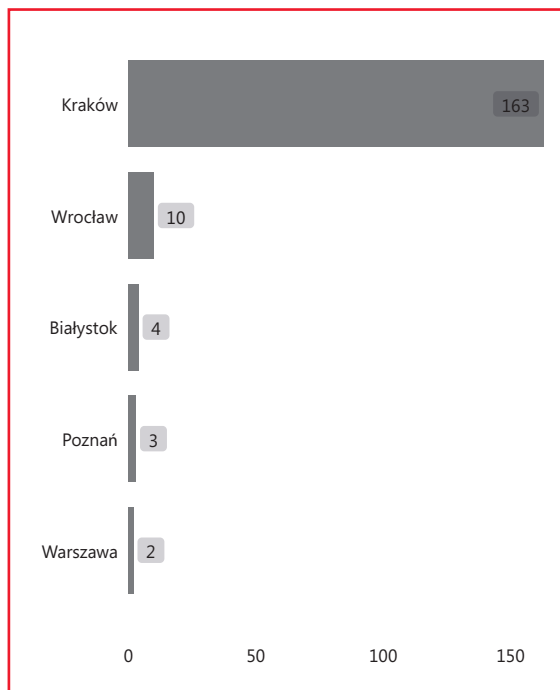


**Rycina 27.** Liczba donacji KG pobranych od dawców honorowych i płatnych, lata 2005–2017

don\_kg\_hon — donacje KG/dawcy honorowi  
don\_kg\_p — donacje KG/dawcy płatni



**Rycina 28.** Liczba donacji KG pobranych od dawców honorowych, dane skumulowane z lat 2005–2017



**Rycina 29.** Liczba donacji KG pobranych od dawców płatnych, dane skumulowane z lat 2005–2017

Najwięcej donacji KG od dawców honorowych pobrano w RCKiK w Bydgoszczy (373; 27,4%), natomiast najwięcej donacji od dawców płatnych — w RCKiK w Krakowie (163; 89,6%) (ryc. 28, 29).

### Samowystarczalność w krew i jej składniki

W celu opisanego stopnia zabezpieczenia Polski w krew i jej składniki do użytku klinicznego, na potrzeby niniejszej pracy wprowadzono pojęcie „krajowego wskaźnika samowystarczalności” (KWS), który określa liczbę donacji krwi pełnej na 1000 osób w skali kraju, oraz „regionalnego wskaźnika samowystarczalności” (RWS), który określa liczbę donacji KP pobranej w RCKiK przypadających na 1000 osób zamieszkujących obszar działalności każdego RCKiK. Dane demograficzne pobrano z BDL GUS. Zarówno KWS, jak i RWS rozpatrywano na przestrzeni 13 lat, to jest od 2005 do 2017 roku.

#### Krajowy wskaźnik samowystarczalności

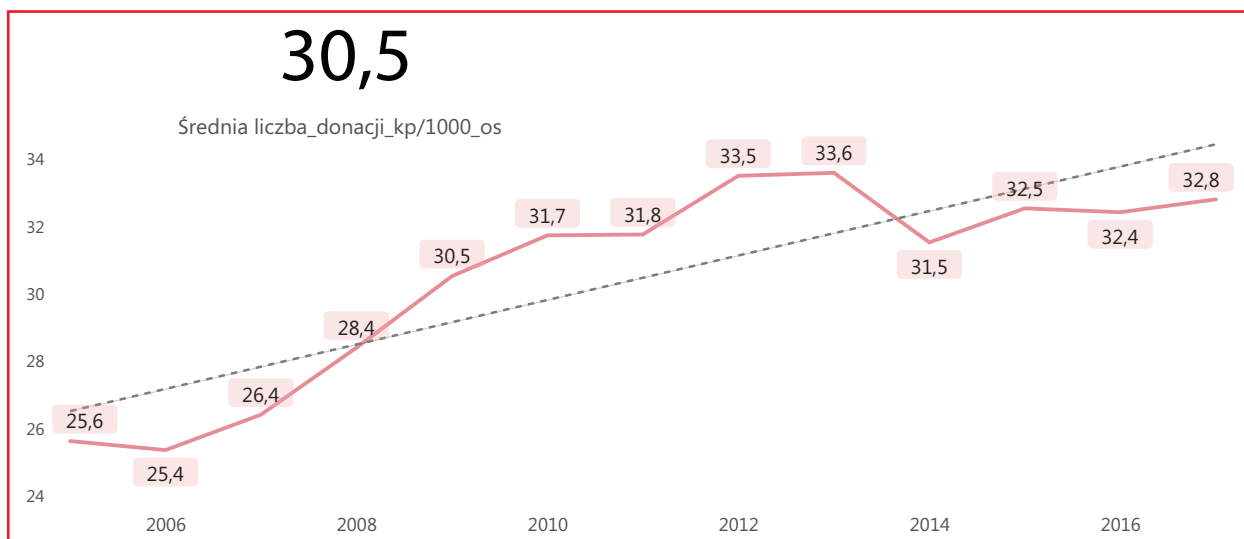
Dla całego rozpatrywanego okresu KWS osiągnęła średnio wartość 30,5 donacji KP na 1000 mieszkańców. Średnia została przekroczona w 2009 roku i od tego czasu KWS utrzymuje się na poziomie przekraczającym 30 donacji. Maksymalną wartość osiągnęła w 2013 roku (33,5), natomiast minimalną odnotowano w 2006 roku — 25,4. Wyznaczona linia trendu wskazuje na wyraźny trend rosnący (ryc. 30).

### Regionalny wskaźnik samowystarczalności

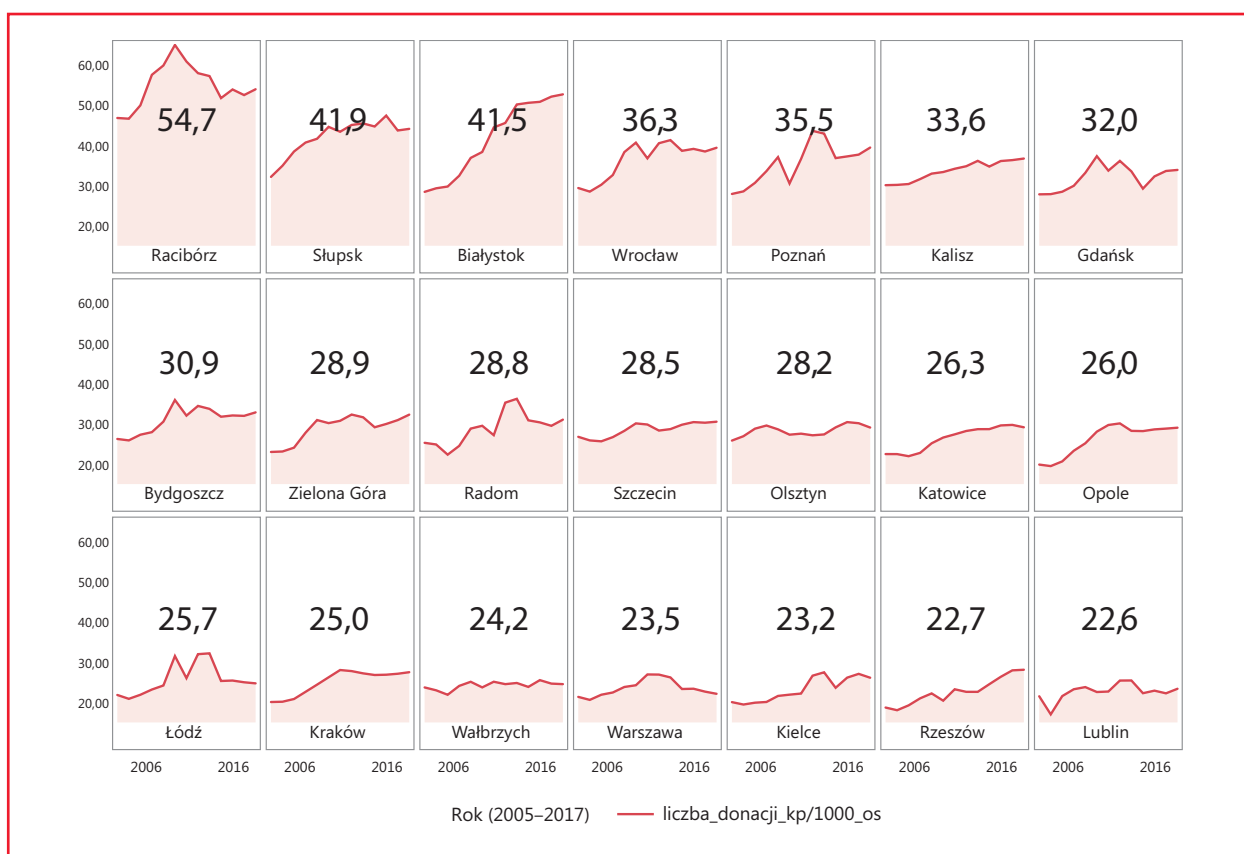
Dokonano analizy poziomu zaopatrzenia w krew, obliczając RWS dla każdego RCKiK i każdego roku rozpatrywanego okresu. Uwzględniono również wartość średnią obliczoną dla każdego RCKiK na podstawie skumulowanych danych z lat 2005–2017. Wyniki przedstawiono poniżej. Z danych wynika, że pomiędzy RCKiK występowały duże różnice. Najwyższą wartość wskaźnika odnotowano w RCKiK w Raciborzu — średnio 54,7, co stanowiło wartość wyższą o 23,4% od kolejnego najwyższego średniego wskaźnika (RCKiK w Słupsku — 41,9%) oraz o 58,7% od najniższego średniego wskaźnika (RCKiK w Lublinie — 22,6). Z danych wynika również, że w 8 z 21 RCKiK średni RWS przekroczył wartość 30,0 natomiast dla pozostałych utrzymywał się w granicach 22,6–28,9. Dla większości RCKiK obserwowano w kolejnych latach wzrost wartości RWS, natomiast dla niektórych RCKiK (w Szczecinie, Olsztynie, Katowicach czy Wałbrzychu) wartość wskaźnika w poszczególnych latach była zbliżona do średniej i nie zaobserwowano istotnego wzrostu (ryc. 31).

### Dyskusja

W ostatnich latach w Polsce osiągnięto pewien pułap pobieranych donacji (ok. 1,2 mln rocznie) i jego zwiększenie będzie trudne bez zmiany podejścia do zachęcania dawców do oddawania



Rycina 30. Krajowy wskaźnik samowystarczalności, lata 2005–2017



Rycina 31. Regionalny wskaźnik samowystarczalności, lata 2005–2017

krwi. Liczba dawców i donacji ściśle wiążę się nie tylko z sytuacją demograficzną kraju, ale również z kondycją zdrowotną społeczeństwa. Istotne znaczenie ma także sytuacja epidemiologiczna zarówno w kraju, jak i na świecie, zwłaszcza w zakresie występowania chorób prowadzących do dyskwalifikacji krwiodawców [5]. Aspekt ten ma duże znaczenie zwłaszcza w okresie wakacyjnym i około wakacyj-

nym, kiedy ludzie często podróżują do innych krajów, w tym również do miejsc, gdzie potwierdzono występowanie nowych czynników zakaźnych, które mogą być przenoszone drogą krwi [7].

Wyniki analizy liczby donacji pobranych od dawców przedstawione w niniejszej pracy wskazują, że w całym analizowanym okresie, we wszystkich RCKiK, najczęściej pobierano krew pełną,

natomiast najrzadziej koncentrat krwinek czerwonych metodą aferezy oraz koncentrat granulocytarny. Liczba donacji krwi pełnej w poszczególnych RCKiK była zróżnicowana — najczęściej donacji pobrano w Warszawie i Katowicach, natomiast najmniej w Słupsku i Radomiu, co jest z pewnością podyktowane głównie różnicą w liczbie ludności zamieszkującej teren działalności każdego z tych RCKiK, a tym samym liczbą potencjalnie dostępnych dawców. W niniejszej pracy przedstawiono również wskaźnik liczby donacji przypadających na jednego dawcę w poszczególnych latach analizowanego okresu oraz w poszczególnych RCKiK. Wyniki wskazują na to, że w całym analizowanym okresie wartość wskaźnika utrzymywała się w przedziale 1,69–2,08, natomiast w ciągu ostatnich 6 lat wskaźnik ten utrzymywał się na poziomie około 2, co oznacza, że łącznie we wszystkich RCKiK jeden dawca dokonał średnio 2 donacji w roku. W poszczególnych RCKiK, łącznie w latach 1997–2017 wartość wskaźnika również była zróżnicowana i utrzymywała się na poziomie 1,74–2,16. Analizując wartość wskaźnika w RCKiK, w których pobierano najczęściej donacji krwi pełnej, czyli w Katowicach i Warszawie zauważono, że w przypadku RCKiK w Katowicach odnotowano najwyższą wartość wskaźnika, to jest 2,16, natomiast w przypadku RCKiK w Warszawie — jedynie 1,76 co stanowiło jedną z najniższych wartości. Prawdopodobnie związane jest to głównie z liczbą dawców pierwszorazowych, którzy zgłosili się do tych centrów tylko ten jeden raz.

Na przestrzeni ostatnich lat w Polsce podejmowano różne próby mające na celu zwiększenie liczby dawców, a tym samym liczbę pobieranych donacji. Aby ułatwić dawcom oddawanie krwi, od wielu lat organizowane są EW. W niniejszej pracy dokonano analizy danych dotyczących EW organizowanych w latach 1997–2017. Z danych wynika, że na przestrzeni lat wraz z likwidowaniem OT wzrastała liczba organizowanych EW. W pierwszym roku analizowanego okresu zorganizowano 1 389 EW, natomiast w końcowym roku analizy, czyli w 2017 — 13 189 (wzrost o 949,5% w odniesieniu do wartości z 1997 r.). Przeanalizowano także udział procentowy RCKiK, OT i EW w ogólnej liczbie pobranych jednostek krwi, dzięki czemu zauważono, że udział ekip wyjazdowych rósł sukcesywnie z roku na rok — w 1997 roku odsetek ten wyniósł 6%, natomiast w 2017 roku — 27%.

Mimo że pobieranie krwi w siedzibach stacjonarnych jest łatwiejsze i wygodniejsze dla personelu, to organizowanie ekip wyjazdowych głównie w szkołach lub zakładach pracy pozwala na

rekrutację wielu osób, dla których dotarcie do siedziby stacjonarnej stanowiło problem na przykład ze względów logistycznych. Bardzo często donacja podczas ekipy wyjazdowej stanowi dla wielu osób pierwszy moment spotkania z systemem krwiodawstwa i istnieje duże prawdopodobieństwo, że te osoby zostaną w przyszłości dawcami wielokrotnymi. Alternatywą dla wykorzystania przestrzeni w szkole lub zakładzie pracy jest mobilny punkt pobierania krwi. Od 2011 roku w ramach realizacji programu polityki zdrowotnej zatytułowanego „Zapewnienie samowystarczalności Rzeczypospolitej Polskiej w zakresie krwi, jej składników i produktów krwiopochodnych” (na lata 2009–2014) RCKiK otrzymały tak zwane krwiobusy, czyli autobusy dostosowane do pobierania krwi. Dzięki temu zaczęto organizować ekipy wyjazdowe w miejscach, w których do tej pory nie było to możliwe: na przykład w szkołach znacznie oddalonych od siedziby głównej i oddziałów terenowych, na uczelniach, festynach czy podczas różnych wydarzeń kulturalnych.

Wyniki analiz przedstawione w niniejszej pracy wskazują, że w związku z wprowadzeniem krwiobusów, nie odnotowano znaczących zmian w ogólnej liczbie donacji pobieranych przez ekipy, natomiast odsetek jednostek pobieranych w autobusach wynosił od około 40% w pierwszych 3 latach do ponad 50% w latach kolejnych. Nie dysponowano danymi na temat liczby dawców zgłaszających się do ekip wyjazdowych zarówno tych organizowanych stacjonarnie (np. w pomieszczeniach szkolnych), jak i tych organizowanych w krwiobusach, w związku z czym niemożliwe było dokonanie analizy zjawiska pod kątem zainteresowania dawców oddawaniem krwi w mobilnych punktach pobierania. Być może brak wzrostu ogólnej liczby donacji po wprowadzeniu krwiobusów był konsekwencją większej liczby dyskwalifikacji nakładanych na dawców na etapie kwalifikacji lekarskiej. Ze względu na organizację pracy podczas ekipy mobilnej, niemożliwe jest na przykład wykonywanie na bieżąco oznaczenia pełnej morfologii krwi, ponieważ warunki autokarowe uniemożliwiają pracę z wykorzystaniem analizatora hematologicznego. Z tego powodu badaniem kwalifikującym dawcę do donacji jest stężenie hemoglobiny, natomiast u dawców, u których wymagane jest oznaczenie pełnej morfologii krwi (pierwszorazowych i raz w roku wielokrotnych), badanie to wykonywane jest po przewiezieniu próbek do siedziby stacjonarnej, czyli *post factum*. W konsekwencji, może zaistnieć konieczność zniszczenia donacji pobranej od dawcy na podstawie oznaczenia stężenia hemoglobiny, ponieważ

wyniki badań pełnej morfologii są nieprawidłowe, co uniemożliwia dopuszczenie krwi do dalszej preparatyki i ostatecznie do użytku klinicznego. Dodatkowo, często podczas EW personel nie miał możliwości pracy z wykorzystaniem systemu teleinformatycznego, za pomocą którego można było sprawdzić historię dawcy i donacji, dlatego dochodziło do sytuacji, w których dawcy byli rejestrowani, pobierana była od nich donacja, a dopiero w siedzibie stacjonarnej okazywało się, że dawca był np. zdyskwalifikowany czasowo, a to również powodowało, że pobrana od niego donacja musiała zostać zniszczona. Dlatego tak ważne i niezbędne jest korzystanie z systemu teleinformatycznego na każdym etapie wizyty dawcy zarówno w siedzibie głównej, oddziale terenowym, jak i podczas EW. Niezbędne jest również wprowadzenie centralnego systemu teleinformatycznego we wszystkich CKiK w Polsce.

Zagadnienie adekwatnego do zapotrzebowania zaopatrzenia w krew i jej składniki oraz optymalizacji gospodarowania nimi należy rozpatrywać w warunkach, w jakich w najbliższych kilkunastu latach będzie funkcjonował system krwiodawstwa i krwiolecznictwa w Polsce. Zmiany demograficzne prawdopodobnie będą jednym z głównych czynników wpływających na wzrost zapotrzebowania na krew. Długoterminowe prognozy Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) wskazują, że do roku 2050 liczba ludności Polski w wieku produkcyjnym (czyli krąg potencjalnych dawców krwi) zmniejszy się o ponad 5 milionów [9, 10], co prawdopodobnie spowoduje niedobory krwi i jej składników.

Podobną tendencję obserwuje się w USA i krajach należących do Rady Europy. Prognozy demograficzne w USA wskazują, że po wyżu z lat 50. XX wieku w najbliższym czasie nastąpi niż demograficzny, który w istotny sposób dotknie krwiodawstwo. Grupa wiekowa seniorów podwoi się do 2031 roku i będzie stanowiła 20% populacji społeczeństwa amerykańskiego. Wykazano przy tym, że u osób w wieku 70–80 lat wymagane jest 8-krotnie większe zużycie krwi niż u osób w przedziale wiekowym 20–40 lat [11]. Prognozowana dynamika populacyjna w połączeniu z obecną praktyką przetaczania krwi może oznaczać, że popyt na składniki krwi będzie rósł szybciej niż w ubiegłych latach. Przy założeniu, że współczynniki demograficzne utrzymają się na stałym poziomie, można założyć, że do 2030 roku cała Europa stanie w obliczu tego problemu [12, 13].

Biorąc pod uwagę często nieznaną stopień niezaspokojenia potrzeb krwiolecznictwa, Roberts i wsp. postawili sobie za cel oszacowanie zapotrze-

bowania na krew i jej składniki oraz podaży krwi w 195 krajach świata. Wyniki, które otrzymali, wskazują, że spośród 195 krajów aż 119 (61%) nie posiadało podaży wystarczającej do zabezpieczenia potrzeb krwiolecznictwa. Braki krwi w tych 119 krajach wyniosły łącznie ponad 102,3 miliona jednostek, co odpowiada 1849 jednostkom na 100 tysięcy ludności na całym świecie. Stwierdzono, że żaden kraj w środkowej, wschodniej i zachodniej Afryce Subsaharyjskiej, Oceanii i Azji Południowej nie miał wystarczającej ilości krwi, aby zaspokoić swoje potrzeby. Z przedstawionych danych wynika, że w przypadku Polski oszacowane zapotrzebowanie wynosi  $> 5000\text{--}6300/100\ 000$  osób, podaż:  $> 6\ 000\text{--}10\ 000/100\ 000$  osób, natomiast wskaźnik zapotrzebowania do zużycia:  $> 0,3\text{--}1$ , co oznacza, że Polska jest samowystarczalna (stosunek mniejszy niż 1 oznacza podaż krwi wystarczającą, aby zaspokoić potrzeby krwiolecznictwa, a stosunek powyżej 1 oznacza niewystarczającą podaż krwi). Należy jednak z rezerwą podchodzić do tych danych, gdyż, jak wspomniano wcześniej, nie jest znana faktyczna wielkość popytu na składniki krwi w Polsce. Otrzymane wyniki wskazują, że wiele krajów słabo i średnio rozwiniętych stoi w obliczu krytycznego niedoboru krwi, który będzie się nasilał wraz z poprawą dostępu do opieki zdrowotnej. Autorzy sugerują również, że wytyczne WHO mówiące o tym, że 10–20 donacji krwi pełnej na 1000 mieszkańców wystarczy, aby zabezpieczyć potrzeby krwiolecznictwa, są mocno niedoszacowane. Na całym świecie konieczne jest nie tylko kontynuowanie procedur zmierzających do optymalizacji leczenia krwią, ale także wdrażanie nowych strategii pozwalających na lepsze zaopatrzenie krwiolecznictwa [14].

Również w Polsce, która w chwili obecnej jest krajem samowystarczalnym, bardzo ważne jest wdrażanie strategii zapobiegających niedoborom krwi i jej składników uwzględniających właściwe zarządzanie zasobami dawców, właściwe gospodarowanie już pobraną krwią i optymalizację leczenia krwią. Posiadanie informacji o faktycznym zapotrzebowaniu na składniki krwi na danym obszarze jest zatem absolutnie niezbędne. Wskazane jest także zbieranie informacji na temat bieżącego zapotrzebowania szpitali oraz monitorowanie czynności wymagających zwiększonego zużycia krwi (np. planowy zabieg chirurgiczny czy niektóre procedury przeszczepiania). Należy także zwrócić uwagę na konieczność współpracy pomiędzy poszczególnymi CKiK, na co wskazują szczególnie wyniki dotyczące RWS. Jednak w tym zakresie niezbędna jest analiza korelacji pomiędzy podażą a popytem w poszcze-

gólnych rejonach kraju. Szczególnie dotyczy to dużych ośrodków klinicznych, jak Warszawa, Katowice, Kraków, Lublin, w których wskaźnik RWS znajdował się poniżej średniej krajowej.

**Konflikt interesów:** nie stwierdzono

### Piśmiennictwo

1. Drozd W. Marketing społeczny w krwiodawstwie: jak rozmawiać z ludźmi, żeby oddawali krew. CeDeWu; 2016.
2. Ojrzyńska A, Twaróg S. Badanie autokorelacji przestrzennej krwiodawstwa w Polsce. *Acta Universitatis Lodzianis Folia Oeconomica*. 2011;253 Ekonometria przestrzenna i regionalne analizy ekonomiczne:129-141, doi: 11089/649.
3. World Health Organization. Global Status Report on Blood Safety and Availability, 2016; 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254987/1/9789241565431-eng.pdf>.
4. World Health Organization. Blood safety and availability. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability> [dostęp z dnia 11.10.2020].
5. Poglód R, Rosiek A, Grabarczyk P, et al. Charakterystyka podstawowych wskaźników dotyczących krwiodawstwa i krwiolecznictwa w Europie — aktualne wyzwania i działania. *J Transf Med*. 2015; 8(2): 60–77.
6. Towards Self-Sufficiency in Safe Blood and Blood Products Based on Voluntary Non-Remunerated Donation. Global Status 2013. World Health Organisation; 2013.
7. Zapewnienie samowystarczalności RP w krew i jej składniki na lata 2015-2020 - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl. Ministerstwo Zdrowia. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/zapewnienie-samowystarczalnosci-rp-w-krew-i-jej-skladniki> [dostęp z dnia 11.10.; 2020].
8. Mikołowska A, Antoniewicz-Papis J. Retrospective analysis of selected aspects of public blood transfusion service as a starting point for assessment of the status of transfusion medicine in Poland Part 1: Demographic characteristics of the donor population reporting for blood donation. *J Transfus Med*. 2020; 13(1): 67–103, doi: 10.5603/jtm.2020.0002.
9. Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.). Główny Urząd Statystyczny; 2014. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html>.
10. Sytuacja demograficzna Polski do 2018 roku. Tworzenie i rozpad rodzin. Główny Urząd Statystyczny; 2019. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/sytuacja-demograficzna-polski-do-2018-roku-tworzenie-i-rozpad-rodzin,33.;2.html>.
11. Roh J, Choi SJ, Kim S, et al. Blood Supply and Demand in Korea: What is in Store for the Future? *Yonsei Med J*. 2020; 61(5): 400–405, doi: 10.3349/ymj.2020.61.5.400, indexed in Pubmed: 32390363.
12. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components: Recommendation No. R (95) 15.; 2017.
13. Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2014 roku. *J Transf Med*. 2015; 8(4): 119–132.
14. Roberts N, James S, Delaney M, et al. The global need and availability of blood products: a modelling study. *Lancet Haematol*. 2019; 6(12): e606–e615, doi: 10.1016/S2352-3026(19)30200-5, indexed in Pubmed: 31631023.



# Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in COVID-19

Jacek Musiał 

II Department of Internal Medicine, Jagiellonian University,  
*Collegium Medicum*, Kraków

## Summary

*A distinctive feature of critically ill COVID-19 patients is higher susceptibility to venous thromboembolism (VTE) often presenting as isolated pulmonary embolism that may lead to sudden death. VTE episodes have been observed to occur despite standard prophylactic anticoagulation. It is therefore of crucial importance to choose the appropriate drug dose for therapeutic and prophylactic antithrombotic therapy in patients with COVID-19. The drugs of choice here are low molecular weight heparins (LMWHs). Several randomized clinical trials have compared the efficacy of prophylactic, intermediate and therapeutic dose LMWH in VTE prophylaxis in various clinical settings. The paper presents the most recent International Society on Thrombosis and Hemostasis expert recommendations for anticoagulant prophylaxis in COVID-19. The recommendations were based on the outcome of recent clinical trials.*

**Key words:** venous thromboembolism (VTE), COVID-19, antithrombotic therapy, prophylactic anticoagulation, heparins, DOAC

*J. Transf. Med.* 2022; 15: 261–265

## Introduction

From the very beginning of the COVID-19 pandemic, the disease caused by the coronavirus acute respiratory distress syndrome SARS-CoV-2, we were taken unawares not only by a dramatically severe and sometimes lethal course but also by clinical and laboratory manifestations rarely observed for other viral diseases.

Just after the outbreak of the epidemic, the Chinese clinicians observed (among others) a marked increase of D-dimer serum concentration in patients with COVID-19. Report analyses from ongoing trials indicated that exceptionally high D-dimer (DD) concentrations were mostly found in critically ill patients and those who died [1]. They

were several fold higher (2.5–9 x) than the DD concentration observed in milder clinical course. At that time, hospitalization was to be considered for every patient with COVID-19 and markedly elevated DD concentration (a 3–4-fold increase), despite the absence of other severe symptoms [2].

In this initial period of the pandemic, reports from Europe [3, 4] and a number of communications from Poland signalled a significant frequency of VTE episodes in patients hospitalized for COVID-19, despite the use of standard prophylactic doses of low molecular weight heparins (LMWH). The threshold for clinical suspicion of VTE in all COVID-19 patients should therefore be very low and lead to prompt diagnostic testing. A sudden oxygen desaturation, sudden dyspnea,

**Correspondence address:** prof. dr hab. n. med. Jacek Musiał, II Department of Internal Medicine, Jagiellonian University, *Medical College*, Kraków, ul. Skawińska 8, 31–066 Kraków, e-mail: jacek.musial@uj.edu.pl

Translation: mgr Krystyna Dudziak

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

and/or a drop in blood pressure — on the other hand — should immediately raise the suspicion of pulmonary embolism.

Accurate estimation of the VTE frequency in COVID-19 is far from easy. The estimates vary significantly and depend on the period the studies were conducted (wave of the pandemic) and the analytical methods used (occurrence of symptomatic VTE vs. screening for VTE in patients hospitalized for COVID-19). In one of the latest meta-analyses the overall frequency of VTE in hospitalized patients is estimated at 14.7% (95% CI 12.1–17.6%), with significantly higher incidence of VTE episodes for critically ill patients hospitalized in intensive care units (23.2%; 95% CI 17.5–29.6%) vs. patients hospitalized in regular hospital wards (9.0%; 95% CI 6.9–11.4%) [5]. VTE episodes may also occur in COVID-19 patients after hospital discharge. This refers to about 1.55% of patients [6] and indicates the need for post-discharge venous thromboprophylaxis as well. It is worth emphasizing that the large differences in the frequency of arterial thromboembolism reported in various studies make it difficult to determine the actual impact of COVID-19 [5].

The pathogenesis of thromboembolism in the context of COVID-19 is poorly understood. However, the role of microcirculatory dysfunction is highlighted with particular stress on the combined effect of excessive inflammation and endothelial cell dysfunction, commonly known as immunothrombosis [7].

The dynamic situation and the rapidly growing body of evidence, make it crucial to choose appropriate prophylaxis and anticoagulant therapy as the essential concomitant treatment. Naturally, the drug of choice were heparins, either unfractionated (twice daily) or low molecular weight (LMWH). The latter were indicated for the convenience of use [8]. It was then said that — as long as there are no contraindications — pharmacological thromboprophylaxis should be initiated **for every patient hospitalized for COVID-19 (regardless of the**

**reason for hospitalization and the patient's condition)** [6]. For obvious reasons, vitamin K antagonists should not be considered for antithrombotic prophylaxis during hospitalization. Likewise, direct oral anticoagulants (DOAC) are not recommended because of the possible interactions with the concurrently used antiviral drugs [9]. Naturally, the use of these drugs can be considered later, for post-discharge anticoagulation therapy.

In the initial phase of the pandemic, there was no sufficient evidence to clearly define the optimal prophylactic dose of LMWH recommended in different clinical situations of patients hospitalized for COVID-19. Despite standard antithrombotic therapy, VTE episodes were still reported so it was suggested to increase the prophylactic LMWH dose, e.g. enoxaparin 2 × 40 mg, initiation of intermediate doses — e.g. 1 mg (100 IU)/kg bw once daily, or therapeutic LMWH dose for patients hospitalized in the ICU [10].

Uncertainty led to initiation of randomized clinical trials (RCTs), the results of which were published mostly in 2021 [11–17]. RCTs were also focused on antiplatelet drugs [18–21] as well as on rivaroxaban (DOAC) in the post-discharge thromboprophylaxis following hospitalization for COVID-19 [22]. All the above, supplemented with results of cohort studies (non cited) inspired the currently published recommendations of the *International Society on Thrombosis and Haemostasis* regarding anticoagulation in patients with COVID-19 [23].

Twelve (12) such recommendations were presented, categorized by: class of recommendation (COR) = class (strength) of recommendation, level of evidence (LOE) = level (quality) of evidence. Simplified description of those categories is given in Table 1.

The above ISTH expert-group recommendations were based on the literature data available until March 2022. The publication of new guidelines and recommendations addressing unresolved problems and doubts was announced to appear

**Table 1.** Simplified description of classification of recommendation and level of evidence used by ISTH experts [23]

Class (strength) of recommendation	Level (quality) of evidence
Class 1 — strong (significant benefit)	Level A — high-quality evidence; strong methodology
Class 2a — moderate (moderate benefit)	Level B–R — moderate-quality evidence from RCTs
Class 2b — weak (likely benefit) moderate quality	Level B–NR — moderate-quality evidence from nonrandomized studies
Class 3 — no benefit (benefit = risk) or harm (risk > benefit)	Level C–LD — limited data; observational studies, registers
	Level C–EO — expert opinion

with the emergence of new reliable outcome of clinical trials.

### Recommendations for antithrombotic therapy for non-hospitalized patients (outpatients)

1. In non-hospitalized patients with symptomatic COVID-19, initiation of antiplatelet therapy is **not effective** to reduce risk of hospitalization, arterial or venous thrombosis, or mortality (Class 3 — no benefits; B–R).
2. In non-hospitalized patients with symptomatic COVID-19, initiation of direct oral anticoagulant (DOAC) therapy is **not effective** to reduce risk of hospitalization, arterial or venous thrombosis, or mortality (Class 3 — no benefits; B–R)\*.
3. In non-hospitalized patients with COVID-19 at higher risk of disease progression, initiation of **sulodexide** therapy within 3 days of symptom onset **may be considered** to reduce risk of hospitalization (2–b; B–R) [17]

\***Note:** usually there is no rationale for patients on home-therapy for chronic cardiovascular diseases to discontinue DOAC [24]. The initiation of direct-acting antivirals for outpatients does however require a change of approach. The same issue of *Journal of Thrombosis and Haemostasis* that presents these recommendations presents an article with several good practice statements for antithrombotic therapy in the management of COVID-19. These however are not based on randomized clinical trials with participation of COVID-19 patients [25]. The first expert opinion presented in this article refers to possible interferences between antiviral drugs prescribed for outpatients (e.g. Paxlovid) and direct factor Xa inhibitors. Their concomitant use may cause drug-drug interactions after DOAC exposure and increase in DOAC bioavailability [inhibition of cytochrome P450 (CYP) 3A4]. It is therefore recommended to discontinue factor Xa inhibitors for the time of Paxlovid intake and elimination (7–8 days in all). An example here are press reports from several months back when Joe Biden, President of the United States, then suffering from COVID-19, had to temporarily discontinue his “blood thinning” medication. It is mandatory to closely follow *Summary of Product Characteristics* of direct antiviral drugs used in the management of COVID-19.

### Recommendations for antithrombotic therapy for non-critically ill patients hospitalized for COVID-19

1. In non-critically ill patients hospitalized for COVID-19, low (prophylactic) dose low molecular weight heparins (LMWH) or unfractionated heparin (UFH) **is recommended** in preference to no LMWH or UFH to reduce the risk of thromboembolism and possibly death. Such approach is preferable to abstaining from prophylactic administration of heparin (Class 1; B–NR).
2. In select non-critically ill patients\* hospitalized for COVID-19, **therapeutic dose LMWH or UFH is beneficial** in preference to low (prophylactic) or intermediate dose LMWH or UFH to reduce the risk of thromboembolism and end organ failure (1; A).  
\***Note** — this refers to patients qualified/enrolled for three randomized clinical trials, who were at high risk of disease progression and at low risk of bleeding [12]).
3. In non-critically ill patients hospitalized for COVID-19, **intermediate dose LMWH or UFH is not recommended** in preference to low (prophylactic) dose LMWH or UFH to reduce the risk of thromboembolism and other adverse outcomes (3 — no benefits; B–R).
4. In non-critically ill patients hospitalized for COVID-19, **add-on-treatment with an antiplatelet agent** is potentially harmful and **should not be used** (3 — harm; A).
5. In non-critically ill patients hospitalized for COVID-19, therapeutic dose DOAC **is not effective** to reduce the risk of thromboembolism and other adverse outcomes (3 — no benefit; B–R).

### Recommendations for antithrombotic therapy for critically ill patients\* hospitalized for COVID-19

1. In critically ill patients hospitalized for COVID-19, **intermediate dose LMWH/UFH is not recommended** over prophylactic dose LMWH/UFH to reduce the risk of adverse events, including mortality and thromboembolism (3 — no benefit; B–R).
2. In critically ill patients hospitalized for COVID-19, therapeutic dose **LMWH/UFH is not recommended** over usual-care or prophylactic dose LMWH/UFH (3 — no benefit; B–R).

3. In select critically ill patients hospitalized for COVID-19, **add-on-treatment with an antiplatelet agent to prophylactic dose LMWH/UFH is not well established**, but might be considered to reduce **mortality** (2b; B–R).

**\*Note:** experts define **critically ill patients** with COVID 19 as persons hospitalized in a life-threatening condition requiring immediate organ support such as invasive or non-invasive ventilation, high-flow supplemental oxygen therapy, vasopressor or inotrope support, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), or continuous renal replacement therapy.

### Recommendations for antithrombotic therapy for patients discharged from hospital

1. In select patients who have been hospitalized for COVID-19, post-discharge treatment with prophylactic dose **rivaroxaban** for approximately 30 days **may be considered** to reduce the risk of VTE (2b; B–R).

In the clinical trials that supported this recommendation, rivaroxaban 10 mg vs. placebo was administered to patients at higher risk of VTE (demonstrated by a total modified IMPROVE (*International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*) VTE risk score of  $\geq 4$  or 2–3 points with higher D-dimer concentration  $> 2 \times$  the upper limit [26].

Independent of the presented recommendations, there are ongoing meta-analyses of the currently available clinical trials on various aspects of anticoagulant treatment in COVID-19. One of them focused on the effectivity of therapeutic vs intermediate (prophylactic) dose heparin on mortality and thrombotic events in all patients who participated in randomized clinical trials [27]. The pooled analysis demonstrated no advantage of therapeutic dose over intermediate (prophylactic) dose heparin as regards mortality or reduction of the frequency of arterial thromboembolism. The therapeutic dose did however reduce the frequency of venous thromboembolism (2.7% vs. 5.9%, RR = 0.47, 95% CI 0.35–0.63). The reduction of VTE episodes was at the expense of somewhat higher frequency of major bleeds (2.5% vs. 1.4%). As expected, the rate of major bleeding was higher in patients on therapeutic dose. Even if the full anticoagulation did not reduce the risk of death, the positive impact on VTE is of clinical relevance for the management and the potentially harmful long

term effects of VTE; in accordance with this, for VTE and major bleeding the NTT (number needed to treat) and NNH (number needed to harm) were 31 and 90 respectively.

The outcome of ongoing clinical trials will most likely result in the publication of new recommendations, as well as in the elaboration or modification of those already available. The ultimate aim is to develop an optimal antithrombotic therapy for various clinical conditions associated with COVID-19 in patients who are at higher risk of venous thromboembolism.

**Conflict of interest:** none declared

### References

1. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: A pooled analysis. *Thromb Haemost.* 2020; 120(5): 876–878, doi: 10.1055/s-0040-1709650, indexed in Pubmed: 32246450.
2. Brzezinski LC, Houston S, Thachil J, et al. D-dimers: a most misunderstood test. *Brit J Hosp Med.* 2021; 82: 1–5, doi: 10.12968/hmed.2021.0279, indexed in Pubmed: 34431346.
3. Kaptein FHJ, Stals MAM, Grootenboers M, et al. Dutch COVID & Thrombosis Coalition, Dutch COVID & Thrombosis Coalition. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191: 145–147, doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013, indexed in Pubmed: 32291094.
4. Middeldorp S, Coppens M, van Ha, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 1995–2002, doi: 10.1111/jth.14888, indexed in Pubmed: 32369666.
5. Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax.* 2021; 76(10): 970–979, doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215383, indexed in Pubmed: 33622981.
6. Giannis D, Allen SL, Tsang J, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood.* 2021; 137(20): 2838–2847, doi: 10.1182/blood.2020010529, indexed in Pubmed: 33824972.
7. Gu SX, Tyagi T, Jain K, et al. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18(3): 194–209, doi: 10.1038/s41569-020-00469-1, indexed in Pubmed: 33214651.
8. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(8): 1859–1865, doi: 10.1111/jth.14929, indexed in Pubmed: 32459046.
9. Liverpool Drug Interaction Group. Interactions with experimental COVID-19 therapies. <https://www.covid19-druginteractions.org/>.
10. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH,

- NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(23): 2950–2973, doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031, indexed in Pubmed: 32311448.
11. REMAP-CAP In4, Goligher EC, Bradbury CA, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021; 385: 777–789, doi: 10.1056/NEJMoa2103417, indexed in Pubmed: 34351722.
  12. Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 385(9): 790–802, doi: 10.1056/NEJMoa2105911, indexed in Pubmed: 34351721.
  13. Lopes R, Silva Pd, Furtado R, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet.* 2021; 397(10291): 2253–2263, doi: 10.1016/s0140-6736(21)01203-4.
  14. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. HEP-COVID Investigators. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19: The HEP-COVID randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021; 181(12): 1612–1620, doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6203, indexed in Pubmed: 34617959.
  15. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. RAPID trial investigators. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ.* 2021; 375: n2400, doi: 10.1136/bmj.n2400, indexed in Pubmed: 34649864.
  16. Lemos AC, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res.* 2020; 196: 359–366, doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.026, indexed in Pubmed: 32977137.
  17. Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, et al. Therapeutic versus prophylactic bempiparin in hospitalized patients with nonsevere COVID-19 pneumonia (BEMICOP Study): An open-label, multicenter, randomized, controlled trial. *Thrombosis and Haemostasis.* 2021; 122(02): 295–299, doi: 10.1055/a-1667-7534, indexed in Pubmed: 34638151.
  18. Brooks M, Sciarba F, Krishnan J, et al. Effect of antithrombotic therapy on clinical outcomes in outpatients with clinically stable symptomatic COVID-19. *JAMA.* 2021; 326(17): 1703, doi: 10.1001/jama.2021.17272, indexed in Pubmed: 34633405.
  19. Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, et al. Sulo-dexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost.* 2021; 121(7): 944–954, doi: 10.1055/a-1414-5216, indexed in Pubmed: 33677827.
  20. RECOVERY Investigators. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2022; 399: 143–151.
  21. Bradbury CA, Lawler PR, Stanworth SJ, et al. Effect of antiplatelet therapy on survival and organ-support free days in critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2022; 327: 1247–1259.
  22. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, et al. MICHELLE investigators. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2022; 399(10319): 50–59, doi: 10.1016/S0140-6736(21)02392-8, indexed in Pubmed: 34921756.
  23. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, et al. International Society on Thrombosis and Haemostasis. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2022; 20(10): 2214–2225, doi: 10.1111/jth.15808, indexed in Pubmed: 35906716.
  24. Hozayen SM, Zychowski D, Benson S, et al. Outpatient and inpatient anticoagulation therapy and the risk for hospital admission and death among COVID-19 patients. *EClinicalMedicine.* 2021; 41: 101139, doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101139, indexed in Pubmed: 34585129.
  25. Spyropoulos AC, Connors JM, Douketis JD, et al. International Society on Thrombosis and Haemostasis. Good practice statements for antithrombotic therapy in the management of COVID-19: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2022; 20(10): 2226–2236, doi: 10.1111/jth.15809, indexed in Pubmed: 35906715.
  26. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Post-discharge prophylaxis with rivaroxaban reduces fatal and major thromboembolic events in medically ill patients. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(25): 3140–3147, doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.071, indexed in Pubmed: 32586587.
  27. Loffredo L, Di Castelnuovo A, Chiariello GA, et al. Full prophylactic-intermediate doses of anticoagulants in COVID-19: a meta-analysis. *Haematologica.* 2022; 107(8): 1933–1939, doi: 10.3324/haematol.2022.280652, indexed in Pubmed: 35354256.

# Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i leczenie przeciwzakrzepowe w COVID-19

Jacek Musiał 

II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika,  
 Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

## Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Musiał J. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in COVID-19. *J Trans Med* 2022; 15 (3): 261–265. DOI: 10.5603/JTM.2022.0017. Należy cytować wersję pierwotną

## Streszczenie

Szczególną cechą COVID-19, głównie o ciężkim przebiegu, jest zwiększona skłonność do występowania epizodów żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ). Dość często przybiera ona postać izolowanej zatorowości płucnej i bywa przyczyną nagłego zgonu chorych. Epizody ŻChZZ obserwowano pomimo standardowej profilaktyki przeciwzakrzepowej, dlatego zasadnicze znaczenie w przebiegu COVID-19 ma dobór właściwej dawki leków stosowanych w profilaktyce i leczeniu ŻChZZ. Lekami z wyboru są heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz). W wielu randomizowanych badaniach klinicznych porównywano dawki profilaktyczne, pośrednie i lecznicze HDCz stosowane w profilaktyce ŻChZZ u chorych, zależnie od ciężkości przebiegu choroby. Niniejsze opracowanie przedstawia bieżące zalecenia grupy ekspertów International Society on Thrombosis and Hememostasis na temat profilaktyki ŻChZZ w przebiegu COVID-19, które powstały na podstawie wyników dostępnych obecnie badań klinicznych.

**Słowa kluczowe:** żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, COVID-19, leczenie przeciwzakrzepowe, profilaktyka przeciwzakrzepowa, heparyny, DOAC

*J. Transf. Med.* 2022; 15: 266–271

## Wstęp

Pandemia COVID-19, choroby wywołanej koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej SARS-CoV-2, już na samym początku zaskoczyła nas nie tylko dramatycznie ciężkim, śmiertelnym przebiegiem u wielu chorych, lecz także, rzadko spotykaną w innych chorobach wirusowych, manifestacją kliniczną i laboratoryjną.

Obserwacje chińskich klinicystów już w początkowym okresie epidemii wskazały między innymi na ewidentny wzrost u chorych na COVID-19 stężenia w surowicy dimeru D. Prowadzone na bieżąco zbiorcze analizy tych doniesień wskazały, iż szczególnie wysokie stężenia dotyczą

głównie chorych z ciężkim przebiegiem choroby i tych, którzy zmarli [1]. Przekraczały one kilkakrotnie (2,5–9-krotnie) stężenia obserwowane u osób z łagodniejszym przebiegiem choroby. Na podstawie tych obserwacji sugerowano wówczas, aby rozważać hospitalizację u każdego chorego na COVID-19, u którego obserwuje się znaczny wzrost stężenia dimeru D (arbitralnie 3–4-krotny wzrost stężenia) nawet, jeśli brakuje innych objawów ciężkiego przebiegu choroby [2].

W tym wstępnym okresie pandemii doniesienia z Europy [3, 4] i wiele informacji z Polski wskazały natomiast na znaczną częstość epizodów żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ)

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Jacek Musiał, II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Skawińska 8, 31–066 Kraków, e-mail: jacek.musial@uj.edu.pl

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

u chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19, pomimo stosowania standardowych profilaktycznych dawek heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz). Próg podejrzenia ŻChZZ u wszystkich chorych na COVID-19 powinien być zatem bardzo niski i kierować szybko do odpowiedniej, dostępnej diagnostyki, natomiast nagle pogorszenie saturacji tlenem krwi tętniczej, nagle pojawiająca się duszność i/lub spadek ciśnienia tętniczego krwi powinny natychmiast budzić podejrzenie zatorowości płucnej.

Ścisłe określenie częstości występowania ŻChZZ w przebiegu infekcji COVID-19 napotyka na trudności. Oceny różnią się znacznie, na co wpływ może mieć zarówno okres pandemii, w którym prowadzono badania, jak i sposób przeprowadzenia analizy (ocena występowania objawowej ŻChZZ vs. skrining w kierunku ŻChZZ chorych przyjmowanych do szpitala z powodu COVID-19). Jedna z ostatnich metaanaliz wskazuje na ogólną częstość występowania ŻChZZ u hospitalizowanych chorych na poziomie 14,7% (95% CI 12,1–17,6%), z wyraźnie częstszym występowaniem epizodów ŻChZZ u ciężko chorych, hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii (23,2%; 95% CI 17,5–29,6%) w porównaniu z osobami hospitalizowanymi na zwykłym oddziale szpitalnym (9,0%; 95% CI 6,9–11,4%) [5]. Epizod ŻChZZ może także wystąpić u chorego na COVID-19 już po wypisaniu ze szpitala, co może dotyczyć około 1,55% chorych [6] i wskazywać na zasadność prowadzenia profilaktyki przeciwzakrzepowej także w okresie poszpitalnym. Należy podkreślić, że częstość występowania epizodów zakrzepicy tętniczej różni się tak znacznie pomiędzy badaniami, że określenie tu rzeczywistego wpływu COVID-19 wiąże się ze znacznymi trudnościami [5].

Patogeneza zakrzepicy związanej z COVID-19 nie jest w pełni poznana. Podkreśla się jednak istotną rolę zmian dotyczących mikrokrążenia, z wybijającym się na pierwszy plan jednoczasowym połączeniem nasilonych procesów zapalnych i zakrzepowych (*immunothrombosis*) i decydującą rolą dysfunkcji śródbłonna [7].

W tej dynamicznie zmieniającej się sytuacji i szybko się pojawiających nowych informacjach, zasadniczy problem stanowi wybór odpowiedniej profilaktyki i leczenia przeciwzakrzepowego jako istotnego leczenia towarzyszącego w przebiegu COVID-19. Lekiem z wyboru były oczywiście heparyny — niefrakcjonowana heparyna (HNF) (podawana 2 razy dziennie) lub heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz), ze wskazaniem na te ostatnie, ze względu

na wygodę stosowania [8]. Ustalono wówczas, że farmakologiczna profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna być stosowana **u każdego chorego, hospitalizowanego z powodu COVID-19 (bez względu na przyczynę hospitalizacji i stan chorego)**, jeżeli tylko nie ma przeciwwskazań [6]. Ze zrozumiałych względów w okresie hospitalizacji nie powinno się stosować także w profilaktyce przeciwzakrzepowej leków z grupy antywitamin K. Nie poleca się także stosowania w tej sytuacji bezpośrednich doustnych inhibitorów krzepnięcia (DOAC) ze względu na możliwe interakcje ze stosowanymi równocześnie bezpośrednimi lekami przeciwwirusowymi [9]. Leki te mogą być oczywiście rozważane później, w terapii przeciwzakrzepowej u chorych wypisywanych ze szpitala.

We wstępnym okresie pandemii nie dysponowano danymi pozwalającymi u chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 na jednoznaczne określenie optymalnych profilaktycznych dawek HDCz w różnych, zmiennych sytuacjach klinicznych. Ze względu na pojawianie się epizodów ŻChZZ pomimo stosowania standardowej profilaktyki przeciwzakrzepowej, sugestie autorów różnych doniesień obejmowały: podwyższenie profilaktycznej dawki HDCz, na przykład enoksaparyna 2 × 40 mg, stosowanie tak zwanych dawek pośrednich — na przykład 1 mg (100 j.m.)/kg mc 1 × dz. lub w przypadku chorych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii (OIT) — HDCz w dawkach terapeutycznych [10].

Te wątpliwości skłoniły do przeprowadzenia kluczowych randomizowanych badań klinicznych, których wyniki opublikowano głównie w 2021 roku [11–17]. Przeprowadzono także randomizowane badania kliniczne poświęcone lekom przeciwplateletowym [18–21], a w okresie po wypisaniu ze szpitala — także rywaroksabanowi (DOAC) [22]. Wszystkie te badania, uzupełnione o badania kohortowe, umożliwiły sformułowane bieżących zaleceń *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), dotyczących leczenia przeciwzakrzepowego u chorych na COVID-19 [23].

Przedstawiono 12 takich zaleceń, które kategoryzowano ze względu na siłę zalecenia = klasa zalecenia (*class [strength] of evidence*) i jakość dowodów = jakość dostępnych danych (*level [quality] of evidence*). W skrócie schemat ten przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.** Schemat sposobu określania siły zalecenia i jakości dostępnych danych [23]

Klasa (siła) rekomendacji	Jakość dostępnych dowodów
<b>Klasa 1</b> — zalecenie silne (znaczna korzyść)	<b>Poziom A</b> — dane o wysokiej metodycznej jakości
<b>Klasa 2a</b> — zalecenie o umiarkowanej sile (umiarkowana korzyść)	<b>Poziom B–R</b> — dane z badań randomizowanych; jakość umiarkowana
<b>Klasa 2b</b> — zalecenie słabe (możliwa korzyść), jakość umiarkowana	<b>Poziom B–NR</b> — badania nierandomizowane
<b>Klasa 3</b> — brak korzyści (korzyść = ryzyko) lub szkodliwość (ryzyko > korzyść)	<b>Poziom C–LD</b> — ograniczone dane; badania obserwacyjne, rejestry
	<b>Poziom C–EO</b> — opinia ekspertów

Te zalecenia grupy ekspertów ISTH powstały na podstawie danych dostępnych w piśmiennictwie do marca 2022 roku. Zapowiedziano, iż w miarę napływu nowych wiarygodnych wyników badań klinicznych będą publikowane wskazówki i zalecenia dotyczące poszczególnych, nierozwiązanych dotąd problemów i pytań.

### Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u chorych niehospitalizowanych (leczonych ambulatoryjnie)

1. U chorych z objawowym COVID-19, leczonych w domu, wdrażanie leków przeciwplatek w celu ograniczenia ryzyka: hospitalizacji, wystąpienia zakrzepicy żyłnej lub tętniczej, lub śmiertelności **nie jest skuteczne** (Klasa 3 — brak korzyści; B–R).
2. U tych chorych i w takich samych celach **nie jest** (także) **skuteczne** wdrażanie leczenia bezpośrednimi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (DOAC) (3 — brak korzyści; B–R)\*.
3. U niehospitalizowanych chorych z podwyższonym ryzykiem progresji choroby w celu ograniczenia ryzyka hospitalizacji **można rozważyć** wdrożenie leczenia **sulodeksydem** w ciągu 3 dni od pojawienia się objawów (2–b; B–R) [17].

\***Uwaga:** zwykle nie ma powodów, aby u chorych leczonych w warunkach domowych odstawić DOAC, zleconych u nich uprzednio ze względu na przewlekłe choroby sercowo-naczyniowe [24]. Jednakże wprowadzenie bezpośrednich doustnych leków przeciwwirusowych, umożliwiających ich zastosowanie w warunkach ambulatoryjnych, nakazuje tu zmianę podejścia. Omawianym tu zaleceniom, w tym samym numerze *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, towarzyszy artykuł przedstawiający wiele stwierdzeń i wskazówek dotyczących leczenia przeciwzakrzepowego

w COVID-19, zgodnych z dobrą praktyką kliniczną, które jednak nie są oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych, prowadzonych swoiście u chorych na COVID-19 [25]. Pierwsze, zaprezentowane tam stanowisko ekspertów obejmuje informację o możliwych interferencjach pomiędzy zlecanymi ambulatoryjnie lekami przeciwwirusowymi (np. Paxlovidem) a bezpośrednimi inhibitorami czynnika Xa. Ich wspólny metabolizm poprzez cytochrom P450(CYP) 3A4 może zwiększać biodostępność DOAC. Na czas podawania Paxlovidu (oraz jego eliminacji — łącznie 7–8 dni) zaleca się zatem odstawienie inhibitorów cz. Xa. Przykładem takiego podejścia mogą być doniesienia prasowe sprzed kilku miesięcy, wskazujące, iż prezydent Stanów Zjednoczonych, Joe Biden, chorujący wówczas na COVID-19, musiał w trakcie leczenia przejściowo odstawić stale przez niego zażywane preparaty „rozrzedzające krew” (ang. „blood thinners”). Należy tu śledzić uwagi umieszczone w charakterystykach produktu leczniczego bezpośrednich leków przeciwwirusowych, stosowanych w leczeniu COVID-19.

### Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19, niebędących w stanie krytycznym

1. U chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19, niebędących w stanie krytycznym, **zaleca się** podawanie niskich (profilaktycznych) dawek heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) lub heparyny niefrakcjonowanej (HNF), aby ograniczyć ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych i być może — śmierci. To postępowanie wykazuje wyższość nad powstrzymaniem się od profilaktycznego podawania heparyn (Klasa 1; B–NR).
2. U wybranych hospitalizowanych chorych\* na COVID-19, niebędących w stanie krytycznym, w celu ograniczenia ryzyka powikłań zakrze-



powo-zatorowych i niewydolności narządowej **korzystne jest** podawanie **lecniczych dawek HDCz lub HNF**, w porównaniu z dawkami profilaktycznymi lub pośrednimi (1; A).

\***Uwaga** — chodzi tu o chorych kwalifikowanych do trzech randomizowanych badań, którzy byli szczególnie zagrożeni progresją choroby i charakteryzowali się niskim ryzykiem krwawienia [12]).

3. U chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 niebędących w stanie krytycznym, w celu ograniczenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i innych niekorzystnych zdarzeń **nie zaleca się podawania pośrednich dawek HDCz lub HNF**, w miejsce (niskich) dawek profilaktycznych (3 — brak korzyści; B–R).
4. U powyższych chorych  **dodanie leku przeciwplatekowego jest potencjalnie szkodliwe i nie powinno być stosowane** (3 — szkodliwość; A).
5. U powyższych chorych podawanie lecniczych dawek DOAC w celu ograniczenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i innych niekorzystnych zdarzeń **nie przynosi korzyści** (3 — brak korzyści; B–R).

### Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u krytycznie chorych\* hospitalizowanych z powodu COVID-19

1. U krytycznie chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 **nie zaleca się podawania pośrednich dawek HDCz/HNF**, w miejsce dawek profilaktycznych, w celu ograniczenia niekorzystnych zjawisk, w tym śmiertelności i powikłań zakrzepowo-zatorowych (3 — brak korzyści; B–R).
2. U powyższych chorych **nie zaleca się** (także) **podawania lecniczych dawek HDCz/HNF**, w miejsce dawek profilaktycznych, lub w miejsce standardowego postępowania (3 — brak korzyści; B–R).
3. U wybranych chorych w stanie krytycznym **nie ustalono wiarygodnie roli dodania leków przeciwplatekowych** do profilaktycznych dawek HDCz/HNF, ale uważa się, iż **może ono ograniczać śmiertelność** (2b; B–R).

\***Uwaga: krytycznie chorzy** (*critically ill*) na COVID-19 to według ekspertów chorzy hospitalizowani w sytuacji zagrożenia życia, u których zaistniała konieczność natychmiastowego wsparcia czynności narządów, takiego jak: inwazyjna lub

nieinwazyjna wentylacja z dodatnim ciśnieniem, wysokoprzepływowa tlenoterapia, zastosowanie środków inotropowych i wazopresyjnych, ECMO lub ciągła terapia nerkozastępcza.

### Leczenie przeciwzakrzepowe u chorych po wypisaniu ze szpitala

1. U wybranych chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19, w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia ŻChZZ po wypisaniu ze szpitala **można rozważyć** leczenie przeciwzakrzepowe profilaktyczną dawką **rywaroksabanu** przez okres około 30 dni (2b; B–R).

W badaniach, które stały się podstawą tego zalecenia, rywaroksaban w dawce 10 mg *vs.* placebo otrzymywali chorzy z podwyższonym ryzykiem ŻChZZ, określanym skalą IMPROVE VTE  $\geq 4$  pkt. lub 2–3 pkt., łącznie z podwyższeniem stężenia dimeru D  $> 2$  razy górnej granicy normy [26].

Niezależnie od prezentowanych zaleceń są prowadzone kolejne metaanalizy dostępnych aktualnie badań klinicznych nad różnymi aspektami leczenia przeciwzakrzepowego w COVID-19. W jednej z nich analizowano wpływ lecniczych dawek heparyn w porównaniu z dawkami pośrednimi — profilaktycznymi na śmiertelność i epizody zakrzepowe, łącznie u wszystkich chorych, którzy uczestniczyli w randomizowanych badaniach klinicznych [27]. Przy takiej łącznej analizie nie wykazano, aby dawki terapeutyczne wpływały korzystniej niż dawki pośrednie — profilaktyczne na śmiertelność lub redukowały częstość epizodów zakrzepicy tętniczej. Obniżały one natomiast częstość epizodów zakrzepicy żylniej (2,7% *vs.* 5,9%, RR = 0,47, 95% CI 0,35–0,63). Ta redukcja epizodów ŻChZZ odbywała się kosztem pewnej, większej częstości poważnych krwawień (2,5% *vs.* 1,4%). Obliczona liczba leczonych (NNT), konieczna, aby zapobiec 1 epizodowi ŻChZZ, wynosiła 31 osób, w porównaniu z liczbą chorych, których należałoby leczyć pełnymi dawkami antykoagulacyjnymi, aby wywołać jedno poważne krwawienie (NNH), która wynosiła 90 osób.

Analiza nowych, pojawiających się badań klinicznych będzie zapewne prowadzić do pojawienia się nowych zaleceń, jak również uszczegółowienia, względnie modyfikacji zaleceń obecnych. Nadal poszukuje się bowiem optymalnego postępowania przeciwzakrzepowego w różnych sytuacjach klinicznych, dotyczących chorych na COVID-19, którzy narażeni są na zwiększone ryzyko występowania ŻChZZ.

**Konflikt interesów:** nie stwierdzono

## Piśmiennictwo

1. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: A pooled analysis. *Thromb Haemost.* 2020; 120(5): 876–878, doi: 10.1055/s-0040-1709650, indexed in Pubmed: 32246450.
2. Brzezinski LC, Houston S, Thachil J, et al. D-dimers: a most misunderstood test. *Brit J Hosp Med.* 2021; 82: 1–5, doi: 10.12968/hmed.2021.0279, indexed in Pubmed: 34431346.
3. Kaptein FHJ, Stals MAM, Grootenboers M, et al. Dutch COVID & Thrombosis Coalition, Dutch COVID & Thrombosis Coalition. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191: 145–147, doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013, indexed in Pubmed: 32291094.
4. Middeldorp S, Coppens M, van Ha, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 1995–2002, doi: 10.1111/jth.14888, indexed in Pubmed: 32369666.
5. Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax.* 2021; 76(10): 970–979, doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215383, indexed in Pubmed: 33622981.
6. Giannis D, Allen SL, Tsang J, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood.* 2021; 137(20): 2838–2847, doi: 10.1182/blood.2020010529, indexed in Pubmed: 33824972.
7. Gu SX, Tyagi T, Jain K, et al. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18(3): 194–209, doi: 10.1038/s41569-020-00469-1, indexed in Pubmed: 33214651.
8. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(8): 1859–1865, doi: 10.1111/jth.14929, indexed in Pubmed: 32459046.
9. Liverpool Drug Interaction Group. Interactions with experimental COVID-19 therapies. <https://www.covid19-druginteractions.org/>.
10. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(23): 2950–2973, doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031, indexed in Pubmed: 32311448.
11. REMAP-CAP In4, Goligher EC, Bradbury CA, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021; 385: 777–789, doi: 10.1056/NEJMoa2103417, indexed in Pubmed: 34351722.
12. Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 385(9): 790–802, doi: 10.1056/NEJMoa2105911, indexed in Pubmed: 34351721.
13. Lopes R, Silva Pd, Furtado R, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet.* 2021; 397(10291): 2253–2263, doi: 10.1016/s0140-6736(21)01203-4.
14. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. HEP-COVID Investigators. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19: The HEP-COVID randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021; 181(12): 1612–1620, doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6203, indexed in Pubmed: 34617959.
15. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. RAPID trial investigators. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ.* 2021; 375: n2400, doi: 10.1136/bmj.n2400, indexed in Pubmed: 34649864.
16. Lemos AC, do Espirito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res.* 2020; 196: 359–366, doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.026, indexed in Pubmed: 32977137.
17. Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, et al. Therapeutic versus prophylactic bempirarin in hospitalized patients with nonsevere COVID-19 pneumonia (BEMICOP Study): An open-label, multicenter, randomized, controlled trial. *Thrombosis and Haemostasis.* 2021; 122(02): 295–299, doi: 10.1055/a-1667-7534, indexed in Pubmed: 34638151.
18. Brooks M, Sciarba F, Krishnan J, et al. Effect of antithrombotic therapy on clinical outcomes in outpatients with clinically stable symptomatic COVID-19. *JAMA.* 2021; 326(17): 1703, doi: 10.1001/jama.2021.17272, indexed in Pubmed: 34633405.
19. Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, et al. Sulo-decide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost.* 2021; 121(7): 944–954, doi: 10.1055/a-1414-5216, indexed in Pubmed: 33677827.
20. RECOVERY Investigators. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2022; 399: 143–151.
21. Bradbury CA, Lawler PR, Stanworth SJ, et al. Effect of antiplatelet therapy on survival and organ-support free days in critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2022; 327: 1247–1259.
22. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, et al. MICHELLE investigators. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2022; 399(10319): 50–59, doi: 10.1016/S0140-6736(21)02392-8, indexed in Pubmed: 34921756.
23. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, et al. International Society on Thrombosis and Haemostasis. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2022; 20(10): 2214–2225, doi: 10.1111/jth.15808, indexed in Pubmed: 35906716.
24. Hozayen SM, Zychowski D, Benson S, et al. Outpatient and inpatient anticoagulation therapy and the risk for hospital admission and death among COVID-19 patients. *EClinicalMedicine.*

- 2021; 41: 101139, doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101139, indexed in Pubmed: 34585129.
25. Spyropoulos AC, Connors JM, Douketis JD, et al. International Society on Thrombosis and Haemostasis. Good practice statements for antithrombotic therapy in the management of COVID-19: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2022; 20(10): 2226–2236, doi: 10.1111/jth.15809, indexed in Pubmed: 35906715.
26. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Post-discharge prophylaxis with rivaroxaban reduces fatal and major thromboembolic events in medically ill patients. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(25): 3140–3147, doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.071, indexed in Pubmed: 32586587.
27. Loffredo L, Di Castelnuovo A, Chiariello GA, et al. Full prophylactic-intermediate doses of anticoagulants in COVID-19: a meta-analysis. *Haematologica.* 2022; 107(8): 1933–1939, doi: 10.3324/haematol.2022.280652, indexed in Pubmed: 35354256.