



Krónikus anaemiák, haematológiai betegségek transzfúziós kezelése, restriktív elvek a transzfuziológiában

Dr. Marton Imelda

SZTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ
Hematológia

SZTE ÁOK Transzfuziológiai tanszék

A scanning electron micrograph showing several red blood cells. Most are spherical and smooth, but two in the center are ruptured, revealing internal structures. Inside these ruptured cells, there are pale, irregular masses with a bumpy texture, which are malaria parasites. The background is a dark, reddish-brown color.

*Az anemia tünet,
melynek háttérében betegséget kell keresni.*

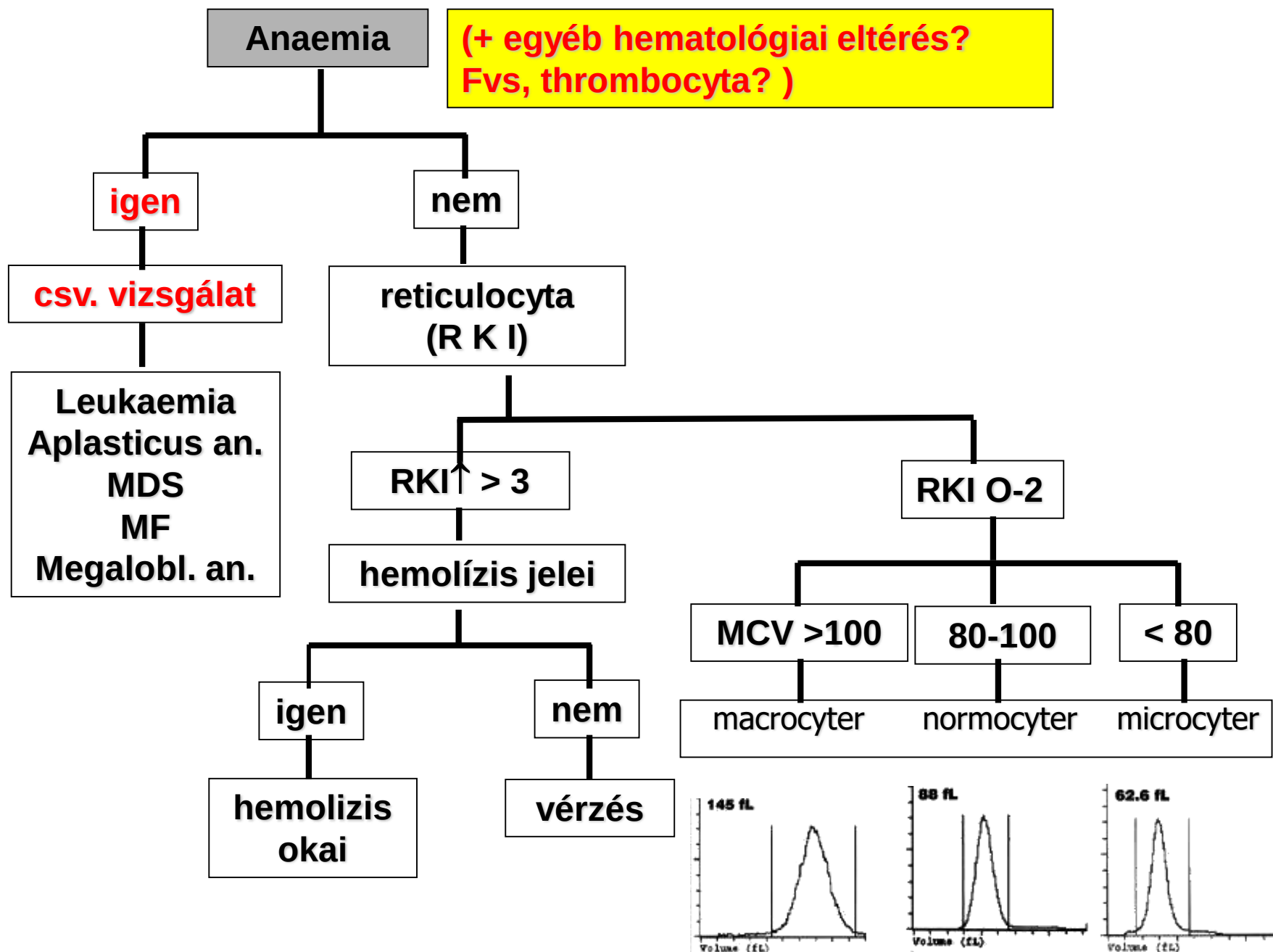
Anaemiák osztályozása

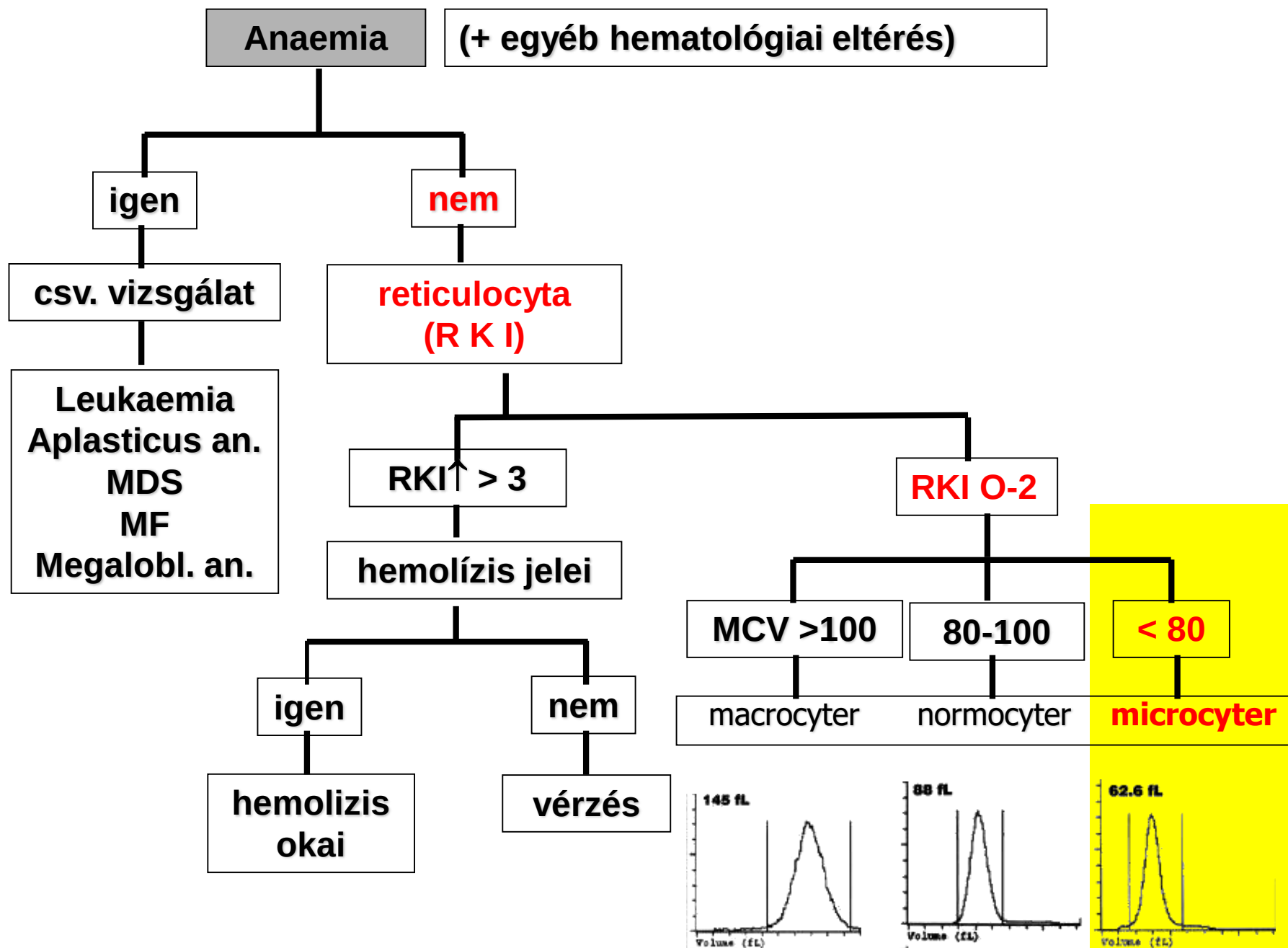
Anaemia okai

- Csökkent termelés
- Fokozott pusztulás (haemolízisek)
- Vérzés
- Megváltozott eloszlás
 - terhesség,
 - sequestratio a megnagyobbodott lépben : hypersplenia

Anaemia formái MCV alapján

- Microcyter
 - Hem szintézis zavara
 - Globin szintézis zavara
- Macrocyter
 - DNS szintézis zavara
 - Fokozott erythropoezis
- Normocyter
 - Csontvelői betegségel
 - Másodlagos anaemiák





Microcyter anaemiák

- HEM szintézis zavara

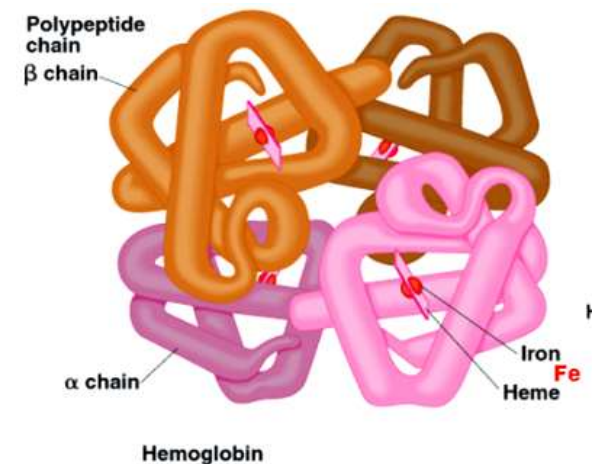
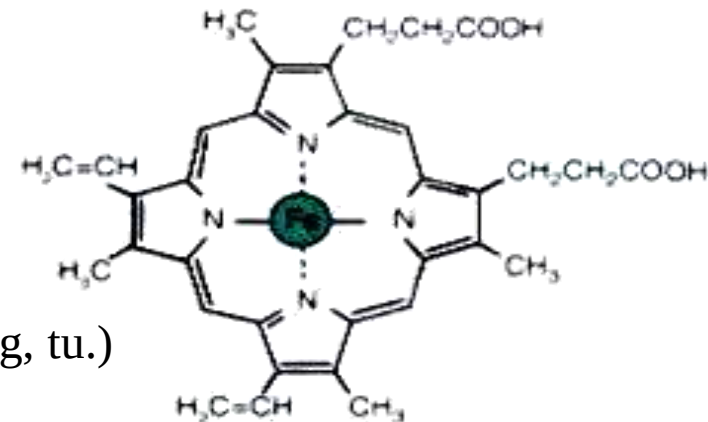
- Primer vashiány

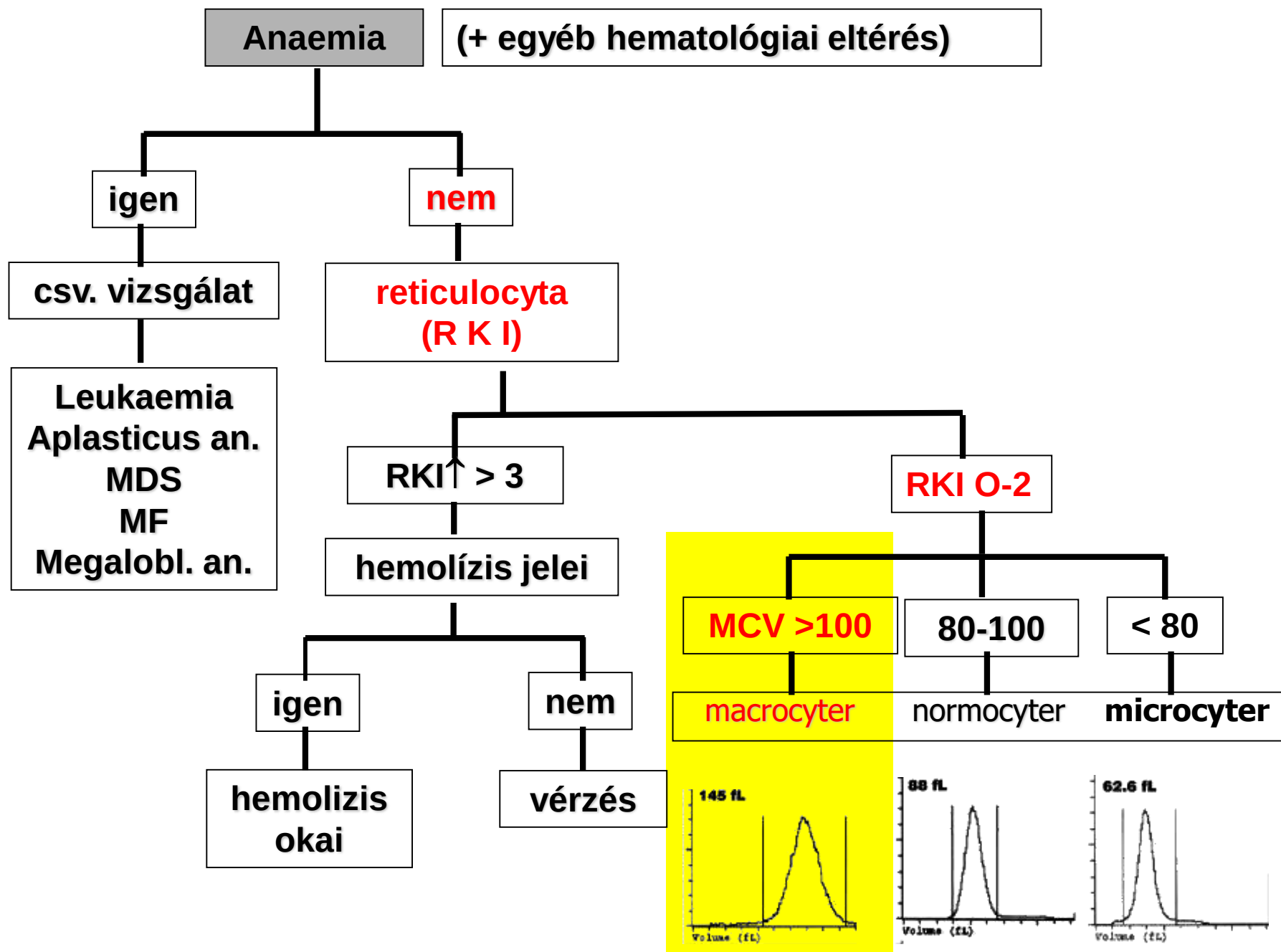
- Vas mobilizáció zavara (Idült betegség, tu.)

- Protoporfirin szintézis zavara
(Sideroblaszos anaemia)

- GLOBIN szintézis zavara

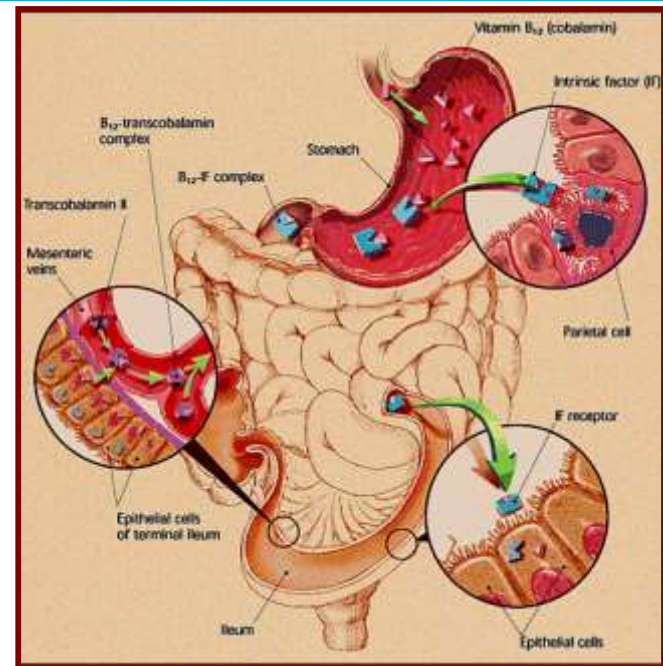
- Thalassaemia

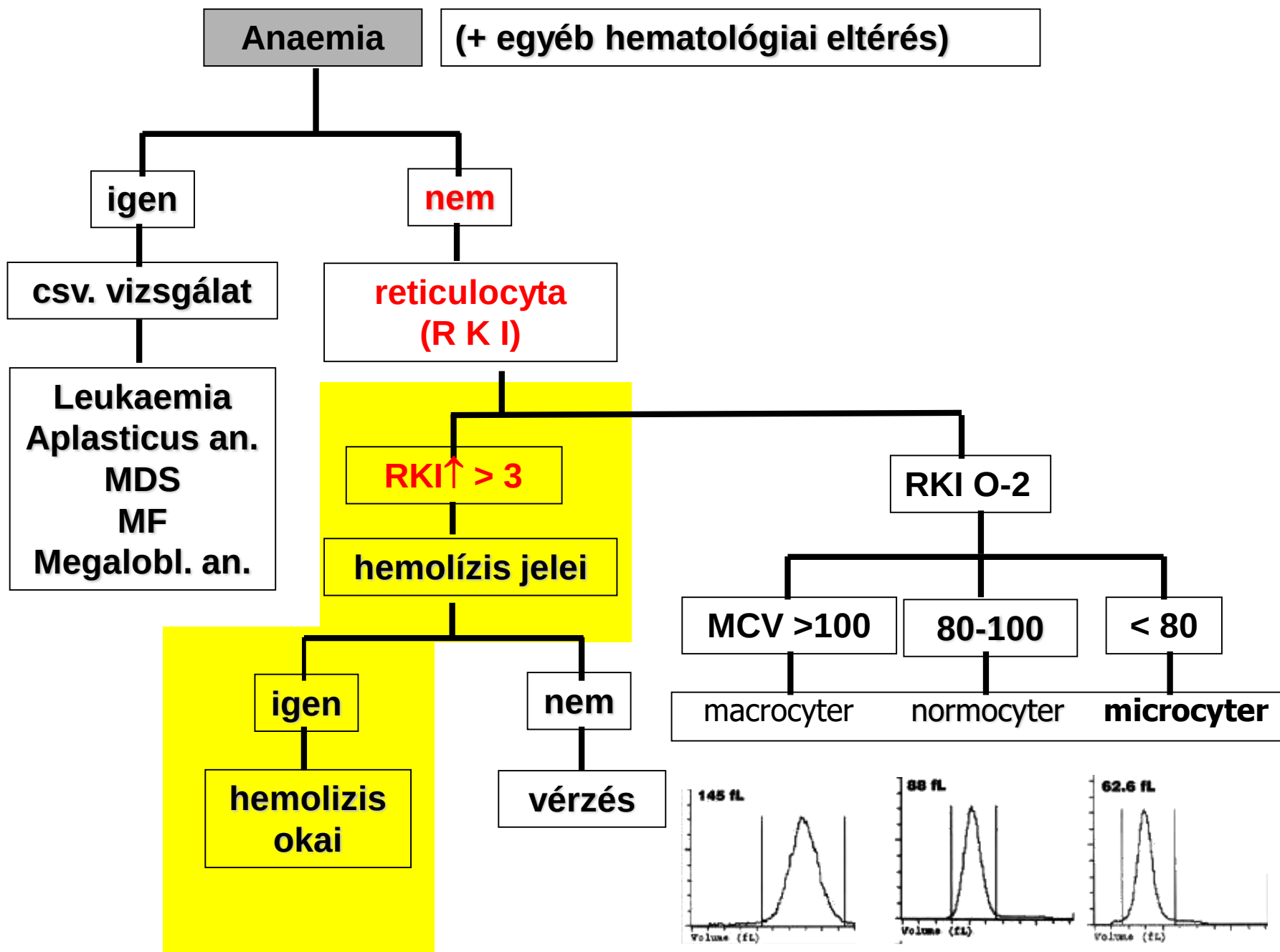




Macrocyter anaemia okai

- **Megaloblasztos anaemia**
(B12-hiány, spec. forma: anaemia perniciosa, folsav hiány)
- Alkohol
- Májbetegség
- Hypothyreosis
- Gyógyszer (antikonvulzív, antivirális szer)
- Haemolyticus anaemia
- Idiopathias (krónikus tüdőbetegség, dohányzás, terhesség)





Hemolitikus anaemia okai



ÖRÖKLETES

- MEMBRÁN EREDETŰ

- Örökletes sphaerocytosis
- Örökletes ellyptocytosis



- ANYAGCSERE EREDETŰ

- G6PD hiány
- Piruvat kináz hiány

- HEMOGLOBIN EREDETŰ

- HbS
- HbC
- Instabil Hgb



SZERZETT

- IMMUN EREDETŰ

- Autoimmun
- Alloimmun
- Gyógyszer indukált

- VVT. FRAGMENTÁCIÓS Sy.

- Szívbillentyű, artériás graft
- Mikroangiopathias
- MARSCH (menetelési) hemoglobinuria
- Infekciók
- Kémiai és fizikai tényezők
- Szekunder
- PNH



Transzfúziós indikációt befolyásoló tényezők

- Anaemia mértéke
- Kialakulás gyorsasága
 - Akut
 - Krónikus
- Társbetegségek

Mikor?

Transzfúzió indikációi



Vörösvérsejt transfúzió indikációja

Standard indikáció

- Klinikai tüneteket okozó anaemia kezelése
- O₂ szállító kapacitás helyreállítása vérzésben

Spec. indikációk:

Vörösvérsejt csere pl. súlyos UHB-ben

Általában NEM indokolt

- Hiány anaemiák
 - Fe hiányos
 - Folsav
 - B12
- } anaemiák

Transzfúziós stratégia

Régi-liberális

- Transzfúziós küszöb
 - 100 g/l
- Transzfúziós célérték:
 - 100-120g/l

Új-restriktív

- Transzfúziós küszöb
 - 70-80 g/l
- Transzfúziós célérték:
 - 70-90 (100) g/l

1 E vörösvérsejt koncentrátum transzfúziója

- ~ 200 ml vvt, amelynek htk-ja 55-60%
- várható htk emelkedés kb. 3 %
- Várható hgb emelkedés kb. 10 g/l
- 1E vvt-el bevitt vas mennyisége kb. 250 mg

Alapelv

Transzfúzió adásakor mindig mérlegelni kell annak szükségességét, hatékonyságát és veszélyeit. Alapelv, hogy a megfelelő vérkészítményt a megfelelő beteg, megfelelő időben kapja meg és kerüljük el a szükségtelen transzfúziót.



Transzfúziós stratégia

Régi-liberális

- ◆ Transzfúziós küszöb
 - 100 g/l
- ◆ Transzfúziós célérték:
 - 100-120g/l

Új-restriktív

- ◆ Transzfúziós küszöb
 - **70-80 g/l**
- ◆ Transzfúziós célérték:
 - **70-90 g/l**

Transfusion Requirement in Critical Care (TRICC vizsgálat, 1999)

Randomizált kontrollált vizsgálat: Canada 1994-1997

■ Liberális transzfúzió

- ◆ Betegszám: 420
- ◆ Indikáció: 10-12 g%

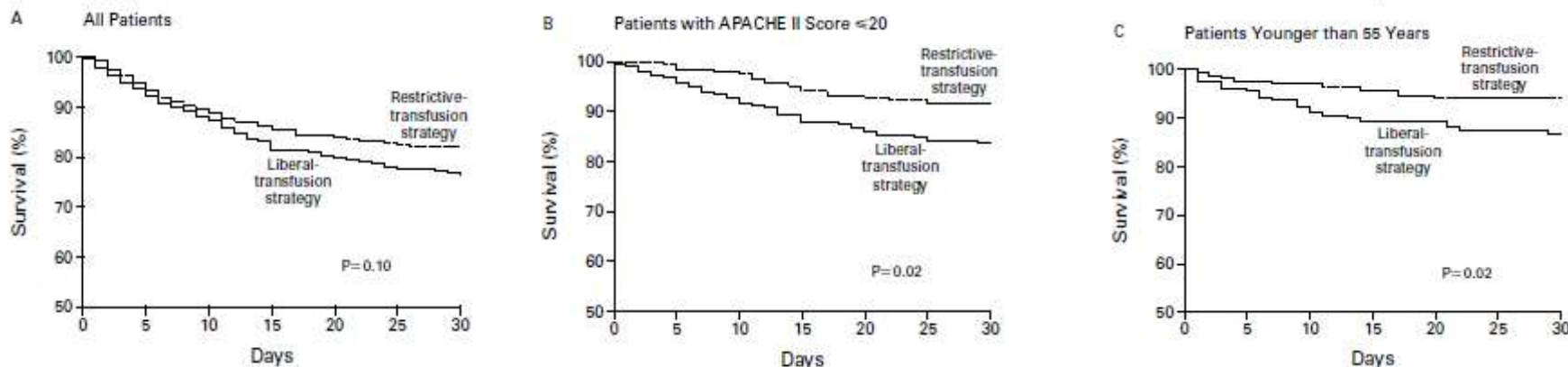
◆ Restriktív transzfúzió

- ◆ Betegszám: 418
- ◆ Indikáció: 7-9 g%

- ◆ **8g%** alatt, ha tünetes (mellkasi fájdalom, tachycardia, foly. resusc. ellenére, szívelégtelenség, orthosztatikus hypotonia)

- Végpont: 30. és 60. napon mortalitás és szervi diszfunkció

TRICC vizsgálat (1999) eredménye



◆ A restriktív csoport:

- 54 %-kal kevesebb vérfelhasználás
- 33 %-nál elkerülhető volt a transfúzió
- alacsonyabb mortalitási trend: statisztikailag szignifikáns: a fiatalabb (<55 év) kevésbé súlyos betegek
- Kevesebb új szervi elégtelenség

A restriktív transfúziós stratégia egyenértékű vagy jobb, mint a liberális

- Alkalmazható a legtöbb sebészeti (postop. transfúzió), belgyógy., intenzív oszt. betegnél **kivéve**: AMI, instabil angina, preoperatív transfúzió

Klinikai vizsgálatok igénye a transzfuziológia területén

- Invazív beavatkozások számának növekedése
- Donációs kedv csökkenése
- A kívánt és az elérhető vérkészlet közötti különbség növekedése
- A vérköltségek folyamatos növekedése
- Transzfúzióval átvihető betegségek
- Evidencián alapuló gyógyítási szemlélet erősödése

American Association of Blood Banks (AABB) irányelv 2016 - vörösvérsejt transfúzió

JAMA | Special Communication

Clinical Practice Guidelines From the AABB Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage

Jeffrey L. Carson, MD; Gordon Guyatt, MD; Nancy M. Heddle, MSc; Brenda J. Grossman, MD, MPH; Claudia S. Cohn, MD, PhD; Mark K. Fung, MD, PhD; Terry Gernsheimer, MD; John B. Holcomb, MD; Lewis J. Kaplan, MD; Louis M. Katz, MD; Nikki Peterson, BA; Glenn Ramsey, MD; Sunil V. Rao, MD; John D. Roback, MD, PhD; Aryeh Shander, MD; Aaron A. R. Tobian, MD, PhD

AABB guideline 2016 háttere

- ◆ 31 Randomizált kontrollált tanulmány (10 orthopédiai, 6 ITO, 5 szívsebészet, 5 GI vérzés, 2 ACS, 2 haematológia, 1 érsebészet)
- ◆ 12 587 beteg
- ◆ Szisztematikus review
- ◆ Cél : restriktív (hgb 7-8) vs liberalis (hgb 9-10 g/dl)összehasonlítása)
- ◆ Eltérő beválasztási kritériumok, eltérő kimeneti végpontok
- ◆ Betegpopuláció: intenzív oszt.kezelt betegek, sebészeti, belgyógyászati
- ◆ Relatív akut anaemia

AABB guideline 2016 főbb megállapítások I.

- ◆ a **restriktív** megközelítés szerint a **7-8 g/dl** közötti haemoglobin koncentráció **küszöbérték a legtöbb beteg esetén biztonságosan alkalmazható**, javíthatja a klinikai kimenetelt és csökkenti a szükségtelen transzfúziók számát
- ◆ minden beteg esetén **egyedileg kell dönteni** a transzfúzióról, figyelembe véve a **klinikai szempontokat**. ***Amennyiben a beteg stabil, a transzfúzió még nem szükséges 7-8 g/dl közötti haemoglobin értéknél vagy efelett***

AABB guideline 2016 főbb megállapítások II.

- ◆ *hospitalizált, haemodinamikailag stabil, nem vérző, intenzív osztályon* kezelt belgyógyászati vagy sebészeti betegnél a **javasolt transzfúziós küszöb a 7 g/dl alatti hb érték** szemben a liberális küszöbértékkel (10 g/dl)
- ◆ *orthopédia, szívsebészeti betegeknél ill azoknál akiknél egyúttal cardiovascularis betegség* is fennáll, a **8g/dl hb** küszöbérték javasolt
- ◆ **egy egység (1E~200 ml) vörösvérsejt koncentrátum adása** célszerű a haemodinamikailag stabil betegnél, majd a tünetek és a transzfúzió utáni hb érték alapján ajánlott dönteni a további transzfúzió szükségességéről

AABB guideline 2016 főbb megállapítások III.

Kivételek:

- ◆ tünetes betegeknél a haemodinamikai instabilitás ill. a myocardiális ischaemia javítására transzfúzió adható 10g/dl alatt
- ◆ nincs elegendő evidencia akut koronária szindrómában, egyéni döntés szükséges:
 - transzfúzió szükséges ha a hb 8g/dl alatti
 - megfontolandó 8-10 g/dl között
 - 10g/dl feletti hb szint tartása szükséges lehet tünetes, akut ischaemiás betegnél
 - stabil, tünetmentes coronariabetegnél a pontos transzfúziós küszöb nem ismert
- ◆ trauma/akut vérzés/masszív transzfúzió esetén nem a haemoglobin küszöbérték a klinikai döntés alapja
- ◆ súlyos thrombocytopeniás betegekben (onkohaematológiai betegek fokozott vérzéses rizikója) és krónikus transzfúzió dependens anaemiában a restriktív ajánlás kevésbé alkalmazható

Területek , ahol kevéssé/nem alkalmazható az AABB2016 irányelv

◆ Krónikus, transzfúzió dependens anaemia:

- a klinikai tünetek (hypoxia), az életkor, az alapbetegség, a beteg fizikai aktivitása, életminősége
- Hiány anaemiák esetén (vashiány, B12, folsav hiány): általában nem indokolt a transzfúzió

◆ Akut vérvesztés:

- haemodinamikai paraméterek (pulzus, vérnyomás stb), a vérzés üteme, mértéke a vérzés kontroll lehetőségei
- Viszkoelasztikus tesztek (TEG/ROTEM) által vezérelt célzott hemoszubsztitúció

A 2016-os AABB irányelv ajánlása haemodinamikailag stabil, nem vérző betegek vvs transzfúziójára

Haemoglobin <6g/dl	transzfúzió ajánlott
Haemoglobin: 6-7g/dl	általában transzfúzió ajánlott
Haemoglobin 7-8 g/dl	transzfúzió adható: orthopediai, szívsebészeti beteg stabil cardiovascularis betegséggel
Haemoglobin 8-10 g/dl	általában transzfúzió nem ajánlott, De! bizonyos betegcsoportok kivételek: tünetes anaemia, akut vérzés, acut coronaria szindróma és ischaemia, onkohaematológia betegek súlyos thrombocytopeniával
Haemoglobin >10 g/dl	transzfúzió általában nem indikált

Különleges betegcsoportok

Onko-haematológiai betegek



VVT transzfúziós guideline alkalmazás nehézségei a haematológiai betegcsoportban

- ◆ A transzfúziót igénylő anaemiák spektruma nagyon széles (pl. kemoterápia okozta anaemia, AIHA, MDS, Thalassaemia, HSCT)
- ◆ Sokkal inkább személyre szabott mint standardizált a gyakorlat az alapbetegségtől, életkortól, társbetegségektől függően
- ◆ Az egyes betegcsoportokban (bár mind anaemiával jár) más lehet
 - a transzfúzió célja,
 - a küszöbérték,
 - az elérni kívánt cél érték

pl. **AIHA:**

- Pánantitest, alloimmun.veszélye
- Cél: alap szöveti oxigén ellátás biztosítása a gyszer terápiás hatásáig
- Transzfúzió csak súlyos hypoxiás tünetek esetén
- Dózis: Csak 1 E

Spec. transzfúziós helyzetek a haematológiában

Thalassaemia

- Gyerekek, transzfúzió dependens
- Fontos szempont a növekedés, fejlődés, és a szöv.elkerülése, az ineffektív erythropoesis visszaszorítása
- Magasabb küszöbértékek (9-10g/dl)

MDS

- Idős betegek (>70év), több komorbiditás, cardiovascularis betegség-rosszul tolerálja az anaemiát
- Új terápiás lehetőségek –mérsékelt előny, késleltetheti a transzfúziót , krón. tr.igény
- Magasabb küszöbérték
- Alloimmunizációs ráta magas (15%) , Rh fenotípus azonos és K negatív készítmény javasolt
- Dózis: legkisebb effektív dózis, amely a tüneteket enyhíti

Őssejttranszplantáció

- többrendszeres eltérés, cytopenia, infekciók
- Hosszú aplázia (akár 30-40 nap!)
- Klin. vizsgálat : liberalis vs restriktív transzfúziós stratégia
- Restriktív elég

Különleges –haematológiai- szempontok

◆ Alapbetegség

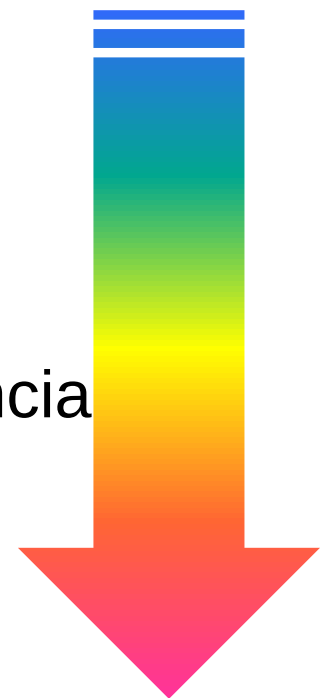
- Malignus lymphoid/myeloid betegségek (akut leukaemia, lymphoma)
- Nem malignus betegség (aplasztikus anaemia)

◆ Alkalmazott terápia

- Kemoterápia
- Immunterápia-monoklonális ellenanyagok (mabcampath)
- Immunszuppresszív szerek (fludarabin)
- Össejttranszplantáció (autológ, allogén)

szerzett
immundeficiencia

minőségi, speciális
vérkészítmények igénye



Különleges – transzfuziológiai- szempontok

- ◆ A haematológiai betegek veszélyeztetett recipiensek :
 - szerzett immungyengeség (alapbetegség, terápia)
 - Terápia időtartama hosszú → politranszfundált betegek - alloimmunizáció veszélye magas (~20%)



abszolút indokolt a minőségi , speciális vérkészítmény

Politranszfundált betegek- lehetséges veszélyek

- ◆ betegek 30-70%-a random thrombocyta transzfúzió kapcsán néhány hét alatt refrakterre válnak (TRAP study 1997) - alloimmunizáció
- ◆ Gyakori a nem haemolitikus lázas transzfúziós reakció (NHLTR)
- ◆ CMV átvitel, reaktiváció kockázata



fehérvérsejtek okozta mellékhatások



Megelőzés: készítmények fehérvérsejt tartalmának (1-2-3 log) csökkentése **szűréssel**

Különleges szempontok- bizonyos haematológiai betegcsoportok

minőségi , speciális vérkészítmény =

választott + szűrt + irradiált készítmény



- ABO, Rh kompatibilis/azonos
- Laboratóriumi keresztpróba neg.
- alloantitest esetén arra nézve is negatív



fvs-tartalom: $< 1,0 \times 10^6$ /E



lymphocyta proliferáció gátlás

Fehérvérsejt mentesítés - szűrés

Vvt koncentrárum

- ◆ Határréteg szegényített,, reszuszendált vörösvérsejt koncentrárum
 - fvs-szám: $< 1,2 \times 10^9 / E$
- ◆ fehérvérsejt mentesített, reszuszendált vörösvérsejt koncentrárum („szűrt”)
 - **fvs-szám: $< 1,0 \times 10^6 / E$**

Thrombocyta koncentrárum

- ◆ Additív oldatban tárolt, poolozott thrombocyta koncentrárum:
 - fvs szám: $< 0,2 \times 10^9 / E$
- ◆ Fehérvérsejt-mentesített / aferezissel előállított thrombocyta koncentrárum: („szűrt”)
 - **fvs szám: $< 1 \times 10^6 / E$**

A választott vér adásának indikációi a Transzfúziós Szabályzat alapján

- ❖ A recipiens ellenanyagszűrésének az eredménye pozitív, akár allo-, akár autoantitest okozza azt
- ❖ A DAT-reakció pozitív
- ❖ A recipiens anamnézisében korábbi vizsgálat során kimutatott antitest szerepel
- ❖ A recipiens anamnézisében 3 hónapon belül immunizációra utaló adat szerepel (transzfúzió, terhesség, mesterséges immunizálás, transzplantáció)
- ❖ Hypothermiában végzett műtétkor
- ❖ Csecsemők transzfúziója esetén
- ❖ Minden olyan esetben, amelyben fokozottan fennáll az immunizálódás veszélye (pl. MDS, thalassaemia, sarlósejtes anémia).

Szűrt, fehérvérsejt-mentesített vérkészítmények indikációja

◆ Nem haemolitikus lázas transzfúziós reakció (NHLTR) megelőzése

- Két egymást követő alkalommal fellépő NHLTR sejtkészítmény adását követően (vörösvérsejt, thrombocyta vagy fehérvérsejt készítmények)

◆ Primer HLA immunizáció megelőzése

- Tartósan vvs, thrombocyta készítményre szoruló betegek
- HLA antitest miatt választott thrombocyta készítményre szoruló betegek

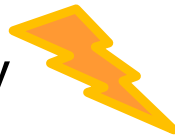
◆ CMV átvitel megelőzése

- CMV szeronegatív, szerv vagy őssejt-transzplantációra váró vagy transzplantált betegek, ha a szerv vagy őssejt donor is CMV szeronegatív
- CMV szeronegatív, őssejtet vagy élő szervet (pl, vese) adó donorok
- CMV szeronegatív, malignus betegség miatt nagy dózisú kemoterápiában részesülő betegek
- CMV negatív splenectomizált betegek
- CMV negatív HIV fertőzött betegek
- CMV negatív terhesek
- CMV negatív anyától született koraszülöttek
- CMV negatív anyától született újszülöttek vércseréje
- Magzat (intrauterin transzfúzió), függetlenül az any CMV szerostátuszától
- Intrauterin transzfúzió

Fehérvérsejt proliferáció gátlás - irradiáció

◆ Donor lymphocyták proliferációjának gátlása

25-50 Gy



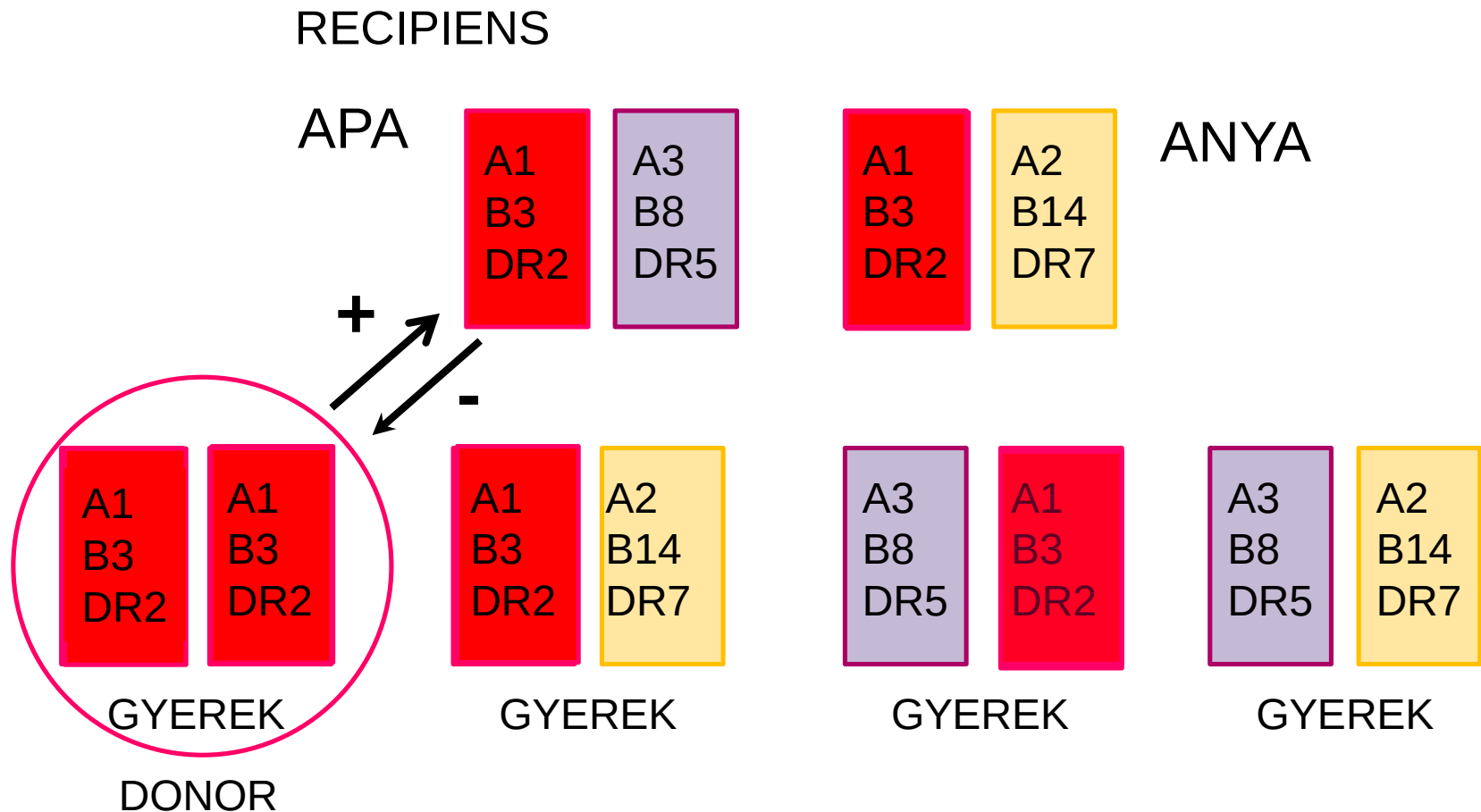
DNS károsodás a lymphocytákban, de a vvt , thrombocyta ép marad

- ◆ **TA-GVHD** (transzfúzió asszociált graft versus host betegség) kialakulásának **megelőzése immunszupprimált betegeknél**
 - Donor T limfocita proliferáció és a recipiens sejtekkel történő reakció (haplotípus azonos donor-recipient)
 - Bőr, gastrointestinalis, máj, csontvelő károsodása 2-30napon belül, terápia refrakter, fatális szövődmény !
- ◆ *Az irradiáció a fehérvérsejt számot NEM csökkenti!!!*

Transzfúzió asszociált graft-versus-host betegség (TA-GVHD)

- transzfúziót követően 3-30 nap múlva kialakuló magas láz, maculopapulosus **bőrtünetek, hányás, súlyos hasmenés, májelégtelenség, pancytopenia**
- a reakció kialakulásáért a **donor eredetű T sejtek felelősek, amelyek proliferálni képesek a recipiens szervezetében**
(mert immunszupprimált vagy immundef. recipiens nem képes eliminálni a donor lymphocytákat)
- **immunkompetens** egyéneknél is létrejöhet, ha a donor a recipiens egyik haplotípusára nézve homozygota
- kimenetele legtöbbször halálos (~ 100% mortalitás)
- Nem kezelhető
- Fvs mentesítéssel nem előzhető meg, csak a készítmény besugárzásával

Transzfúzió-asszociált graft-versus-host betegség (TA-GVHD)



Irradiált készítmény indikációja

- ◆ 1.-2.foku vérrokontól származókészítmény
- ◆ • HLA kompatibilis készítmény
- ◆ • Magzat – intrauterin transzfúzió
- ◆ • Allogen SCT recipiens (kondicionálástól min. 6 hónap + GVHD esetén)
- ◆ • Autológ SCT recipiens (kondicionálástól min. 3 hónap, TBI: 6 hónap)
- ◆ • Autolog/Allogen őssejt-donor (-7.nap-donáció)
- ◆ • M.Hodgkin
- ◆ • T sejttes immundefektus
- ◆ • Purin analóg: fludarabine, cladribine, deoxycorymycin kezelés
- ◆ • Alemtuzumab kezeles
- ◆ • Aplasticus anaemia + ATG vagy alemtuzumab kezelés

Transzfúziót kiváltó, helyettesítő eljárások

- ESA (erythropoesist stimuláló szerek)
- „művér”- hemoglobin alapú oxigénhordozók
 - nagy oxigén affinitású kémiai anyagok

ESA (erythropoesist stimuláló szerek)

alkalmazása nem hematológiai tumorokban

- ◆ Kemoterápia nélkül nem adható
- ◆ Kemoterápia mellett, 100 g/l hgb alatt a lehető legkisebb dózisban kell adni, hogy a transzfúzió elkerülhető legyen.
- ◆ 15-20 % mégis transzfúzióra szorul
- ◆ 50-70 % emelkedik a hgb 100 g/l fölé 8-12 hetes kezelés mellett
- ◆ Hatástalan
 - Valódi vagy funkcionális vashiány
 - Súlyos csontvelői tumoros infiltráció
 - EPO-t termelő tumorokban (>500 U/l)
 - ACD társulása
 - Anti-ESA antitest

ESA alkalmazása hematológiai tumorokban

- ◆ **Lymphoproliferatív betegségek** (lymphoma, myeloma multiplex)
Fázis III. randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálat - kemoterápia indukált anaemia (Hedenus M, 2002. Br J Haematol) nem kuratív kezelése kapcsán
 - Transzfúziós igényt és az anaemiát szignifikánsan csökkentették
 - Thromboembolia kockázata myelomában kifejezett, különösen thalidomid terápia mellett
- ◆ **Kis kockázatú MDS (EPO < 500 U/l)**
 - ESA + G-CSF

„Művér” - elvárások

- ◆ Azonnali elérhető, elegendő legyen
- ◆ Hatékony oxigén szállító kapacitás, volumen pótló hatás
- ◆ Fiziológiás NO interakció
- ◆ Ne legyen mellékhatása
- ◆ Infekciót ne közvetítsen
- ◆ Hosszú lejárati idő,
- ◆ Univerzálisan kompatibilis
- ◆ Költséghatékonyság

Hemoglobin bázisú oxigén carrierek (HBOC)

◆ Előzmények:

- 1667: Jean-Baptiste Denys, XIV.Lajos orvosa: sikeres transzfúzió juh vérrel egy 15 éves kisfiúnak
- 1967: Nauyn B kutyaiba infundált hemoglobin oldatot

◆ Forrás:

- állat (szarvasmarha)
- ember

◆ Előállítás:

- Strómától való megtisztítás
- Kémiai módosítás: tetramer konfiguratio megtartása $\alpha\beta$ dimer (mólsúly 34.000) a vesén kiürülne

◆ Módosítás nélküli Hb súlyos mhatásokkal járt (vesetoxikus, NO-gátlás miatt vasoconstrikcio, hypertenzió)

HBOC – típusai

- ◆ Keresztkötésekkel stabilizált
 - ◆ Polymerizált
 - ◆ Konjugált (PEG)
- } human, bovin eredetű
-
- ◆ Rekombináns technológia
 - E.coli – humán hemoglobin gén
-
- ◆ Liposomába zárt haemoglobin:
 - Hosszú felezési idő
 - Liofilizálhatóság
 - Nem vesetoxikus

Nagy oxigén affinitású kémiai anyagok: Perfluorocarbonok (PFC)

- ◆ Fluorozott szénhidrogének (PFC)
- ◆ Az oxigént és a széndioxidot is oldja, a koncentráció egyenesen arányos a gáz környezeti nyomásával
- ◆ A gázzal nem lép kémiai interakcióba
- ◆ Nem metabolizálódik
- ◆ RES-ben átmenetileg tárolódik, elimináció a tüdőn keresztül
- ◆ Felezési idő: plazma:3-5 óra, RES: 3-5 nap

HBOC és PFC készítmények

REMÉLT HATÁSOK

- ◆ Kis méret - vvs számára nem hozzáférhető helyekre is penetráció
 - Vasoocclusív krízis
 - Tumor terápia – radio/chemosensitivitás növelése

KLINIKAI KORLÁTOK

- ◆ Rövid felezési idő – akut anaemia kezelése
- ◆ PFC: magas környezeti oxigén igény – kórházi alkalmazás

Klinikai vizsgálatok még folyamatban

Összefoglalás



- A transzfúziós guideline-ok az elmúlt években jelentősen megszigorodtak.
- **Csökkent a transzfúziós küszöb** mind a vörösvérsejt, mind a thrombocyta transzfúzió terén.
- A küszöbértékek mellett egyre nagyobb hangsúlyt kap a klinikai tünetek figyelembe vétele.
- **Csökkent a dózis,**
 - **vörösvérsejt** pótlásnál az **1 E** transzfúzió került előtérbe,

Köszönöm a figyelmet !

