

Особенности проведения трансфузионной терапии у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Обзор литературы

Д.Н. Балашов, П.Е. Трахтман

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва

Контакты: Дмитрий Николаевич Балашов bala8@yandex.ru

Показания для проведения трансфузий компонентов крови после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) принципиально не отличаются от показаний при иных клинических ситуациях, однако правила проведения такой терапии имеют целый ряд особенностей. Одной из них является вероятность несоответствия АВ0-групповой принадлежности донора и реципиента гемопоэтических стволовых клеток, что не только чревато развитием различных аллоиммунных осложнений, но и в корне меняет регламентированные стандарты по подбору компонентов крови для трансфузий. Серьезной проблемой после ТГСК является длительное вторичное иммунодефицитное состояние, что чрезвычайно важно учитывать для обеспечения мер по профилактике трансфузионно-трансмитуруемых инфекций (в частности, цитомегаловирусной инфекции), а также для проведения мероприятий, направленных на предотвращение трансфузионно-ассоциированной реакции «трансплантат против хозяина».

ТГСК сегодня является медицинской технологией, эффективность которой нередко зависит от правильности и целостности ее выполнения. В связи с этим серьезное отношение к различным видам сопроводительной терапии, в том числе, к трансфузиям компонентов крови, является важной составляющей, от которой зависит успех проводимого лечения.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, трансфузионная терапия, гемолиз, аллоиммунизация, трансфузионно-ассоциированная реакция «трансплантат против хозяина»

Features of transfusion therapy in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Review of the literature

D.N. Balashov, P.E. Trakhtman

Dmitriy Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow

The indications for transfusion of blood components support after stem cell transplantation (SCT) usually do not differ from other clinical situations, but the rules for such therapy have a number of features. One of them is the possibility of inconsistency of ABO group between donor and recipient of hematopoietic stem cells, which is not only fraught with the development of various alloimmune complications, but also fundamentally changes the standards for the selection of blood components for transfusion. A major problem after HSCT is a secondary immunodeficiency, which is important to consider for ensuring prevention of transfusion-transmitted infections (eg, CMV), as well as to carry out activities aimed for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease.

HSCT is a medical technology today, the effectiveness of which is often dependent on the accuracy and integrity of its implementation. So, serious attitude to various supportive therapy, including transfusions of blood components is an important component which determines the success of the treatment.

Key words: hemopoietic stem cell transplantation, transfusion therapy, hemolysis, alloimmunization, transfusion-associated graft-versus-host disease

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) активно используется в настоящее время для лечения целого ряда онкологических, гематологических, иммунологических и наследственных заболеваний. Одной из серьезных проблем после ТГСК является тяжелая длительная панцитопения (иногда до 4 нед и более) и ассоциированная с ней потребность в заместительных трансфузиях компонентов крови, в первую очередь эритроцитарной массы и тромбоконцентрата. В целом, показания для проведения трансфузий после ТГСК не отличаются от показаний при иных клинических ситуациях, хотя потребность в компонентах крови в данной когорте больных нередко существенно выше. Однако не показания определяют

особое отношение к трансфузионной терапии после ТГСК. Одной из важных особенностей значительного числа пациентов после ТГСК является смена их АВ0-групповой принадлежности, что в корне может менять отношение к существующим алгоритмам трансфузионной терапии. Кроме того, длительный вторичный иммунодефицит после проведенной трансплантации является веским аргументом для обеспечения мер по профилактике трансфузионно-трансмитуруемых инфекций, таких как цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, а также для проведения мероприятий, направленных на предотвращение трансфузионно-ассоциированной реакции «трансплантат против хозяина» (ТА-РТПХ).

Несовместимость по системе АВ0 между донором и реципиентом гемопоэтических стволовых клеток

Приблизительно 20 % пациентов после ТГСК имеют различия в АВ0-групповой принадлежности с донором гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [1]. Такое несоответствие нередко становится триггером целого ряда осложнений у пациента, что является аргументом для модификации подхода к трансфузионной терапии, так как непринятие необходимых мер может стать причиной развития потенциально опасных и даже жизнеугрожающих гемолитических осложнений.

Различают несколько вариантов групповой несовместимости между пациентом и донором ГСК по АВ0-системе: большая (*major*), малая (*minor*) и смешанная (*major + minor*). Под большой (*major*) несовместимостью по АВ0-системе подразумевают наличие в плазме у реципиента анти-А, анти-В или анти-АВ аллоагглютининов, активных в отношении донорских эритроцитов, например при проведении ТГСК от донора с А(II) группой крови пациенту с 0(I) группой. Малая (*minor*) несовместимость по АВ0-системе обусловлена обратной ситуацией, т. е. наличием в плазме донора ГСК анти-А, анти-В или анти-АВ аллоагглютининов, активных в отношении эритроцитов реципиента, например при ТГСК от донора с 0(I) группой крови реципиенту с А(II) группой. О смешанной (*major + minor*) несовместимости говорят в том случае, когда и у донора, и у реципиента анти-А, анти-В или анти-АВ аллоагглютинины, активные в отношении эритроцитов реципиента и донора соответственно, например при проведении ТГСК от донора с А(II) группой крови реципиенту с В(III) группой.

Для большой (*major*) групповой АВ0-несовместимости характерны как ранние осложнения, т. е. возникающие непосредственно после инфузии ГСК, так и отсроченные. Объектом гемолиза в раннем периоде после трансплантации являются донорские эритроциты, содержащиеся в трансплантате и являющиеся мишенями для аллоагглютининов реципиента. Естественно, что удаление эритроцитов из трансплантата – весьма эффективная мера для предотвращения подобного рода осложнений. В свою очередь, развитие отсроченных гемолитических осложнений нередко способствует удлинению сроков эритроцитарной реконституции (рис. 1) и приводит к длительной (иногда до 12 мес) зависимости от трансфузий эритроцитарной массы. Отсроченные проявления большой (*major*) групповой несовместимости носят название парциальной красноклеточной аплазии (ПККА), которая является патологическим процессом, характеризующимся поражением эритрокариоцитов в костном мозге и протекающим в виде тяжелой нормохромной анемии. Помимо ретикулоцитопении характерным лабораторным признаком при ПККА является выявление высокого титра АВ0-антител в периферической крови реципиента. Трансфузионная зависимость

в данном случае может сохраняться в течение нескольких месяцев после восстановления уровня гранулоцитов и тромбоцитов. Хотя красноклеточная реконституция отсрочена, это никак не влияет на процесс приживления эритроидного ростка, так как эритроидные предшественники в костном мозге могут длительно определяться в виде предшественников миелоидных клеток, не экспрессирующих на себе АВ0-антигены и потому не подвергающихся атаке аллоагглютининов, что и способствует их выживанию в костном мозге. Как правило, ПККА развивается у пациентов, получивших немиелоаблативное кондиционирование, так как именно в этом случае гемопоэтический потенциал костного мозга может быть частично сохранен. Существуют различные подходы к лечению ПККА. Есть данные об эффективности заменного переливания плазмы, применения кортикостероидов, рекомбинантного человеческого эритропоэтина, антицитотарного глобулина, инфузии донорских лимфоцитов, ритуксимаба.

Малая (*minor*) АВ0-несовместимость приводит либо к развитию немедленного гемолиза, связанного с пассивной трансфузией АВ0-агглютининов, содержащихся в трансплантате, либо к отсроченному, связанному с продукцией АВ0-агглютининов зрелыми донорскими лимфоцитами, трансфузированными с трансплантатом. Естественно, что деплеция донорской плазмы из трансплантата способствует элиминации проблем, связанных с немедленным гемолизом. Наиболее тяжелым осложнением при малой (*minor*) АВ0-несовместимости является синдром пассажирских лимфоцитов (СПЛ), в основе которого лежит продукция зрелыми донорскими лимфоцитами анти-А и анти-В антител, вызывающих деструкцию эритроцитов реципиента (рис. 2) [3]. СПЛ развивается на 1–3-й неделях после ТГСК и подтверждается положительным результатом прямой пробы Кумбса. При развитии СПЛ, как правило, ограничиваются трансфузии



Рис. 1. Удлинение сроков эритроцитарной реконституции при большой (*major*) АВ0-несовместимости. Уровень донорских эритроцитов у реципиента снижен при повышении титра антидонорских изогемагглютининов [2]

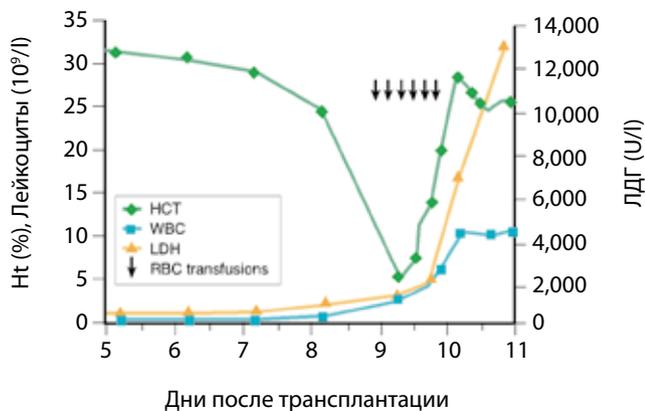


Рис. 2. Тяжелый гемолиз у реципиентов с малой (*minor*) групповой несовместимостью с донором по АВ0-системе [3]

ями эритроцитарной массы 0(I) группы или донорской группы с целью дилуции эритроцитов реципиента.

Осложнения, связанные с различной групповой принадлежностью донора ГСК и реципиента, наиболее характерны для пациентов, у которых в качестве источника ГСК использовался костный мозг или периферические стволовые клетки. При применении пуповинной крови в качестве трансплантата, проблемы связанные с АВ0-несовместимостью не являются частыми. По данным исследования Tomonari et al. [4], ни у одного из 21 пациента с большой (*major*), 18 пациентов со смешанной (*major-minor*) и 29 пациентов с малой (*minor*) АВ0-несовместимостью, получивших в качестве трансплантата пуповинную кровь, признаков гемолиза зарегистрировано не было. По данным Snell et al. [5], ни у одного из 14 пациентов с малой (*minor*) АВ0-несовместимостью, получивших трансплантацию пуповинной крови, не было выявлено признаков гемолиза, в то время как при трансплантации ГСК, полученных из периферической крови, иммунный гемолиз был верифицирован у 14 из 25 больных.

В связи с вероятностью развития тяжелых осложнений, связанных с групповой АВ0-несовместимостью донора и реципиента ГСК, существуют четко сформулированные правила проведения трансфузии-

Правила проведения трансфузионной терапии у пациентов после ТГСК [6]

	Реципиент	Донор	Эритроциты и гранулоциты	Тромбоциты и плазма
ABO- <i>major</i>	0	A	0	A, AB
	0	B	0	B, AB
	0	AB	0	AB
	A	AB	A, 0	AB
	B	AB	B, 0	AB
ABO- <i>minor</i>	A	0	0	A, AB
	B	0	0	B, AB
	AB	0	0	AB
	AB	A	A, 0	AB
	AB	B	B, 0	AB
ABO- <i>major и minor</i>	A	B	0	AB
	B	A	0	AB

онной терапии после трансплантации, соблюдение которых является обязательным, начиная с дня проведения ТГСК и заканчивая периодом появления лабораторных доказательств, свидетельствующих о смене группы крови у реципиента на донорскую (таблица).

Особенности проведения трансфузий тромбоконцентрата пациентам после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

В большинстве случаев трансфузии тромбоцитов у пациентов после ТГСК проводятся исключительно с профилактической целью, а не в связи с необходимостью купирования геморрагического синдрома. Показания к проведению профилактических трансфузий претерпели ряд изменений за последнее десятилетие. Если ранее снижение уровня тромбоцитов ниже $20 \times 10^3/\text{мкл}$ считалось абсолютным показанием для проведения заместительной трансфузии, то современные подходы, основанные на обобщенном опыте, отличаются.

В частности, существуют данные различных исследовательских групп, свидетельствующие о целесообразности проведения трансфузий тромбоцитарного концентрата только при снижении уровня тромбоцитов ниже $10 \times 10^3/\text{мкл}$, с учетом отсутствия у пациентов таких клинически-значимых осложнений, как инфекции и тяжелая РТПХ, при которых пограничным уровнем тромбоцитов по-прежнему является $20 \times 10^3/\text{мкл}$ [7, 8]. Собственно, именно наличие вышеперечисленных клинических проблем, а не изолированный лабораторный показатель уровня тромбоцитов в периферической крови, является наиболее значимым фактором риска развития кровотечений. В пользу последнего вывода свидетельствуют опубликованные данные о том, что почти две трети кровотечений у пациентов после ТГСК с вышеперечисленными проблемами развиваются при уровне тромбоцитов выше $20 \times 10^3/\text{мкл}$ [9, 10].

Массивная длительная трансфузионная терапия клеточными продуктами крови может приводить

к развитию у пациента аллоиммунизации к различным HLA-антигенам, что в свою очередь может лежать в основе недостаточности трансплантата или его отторжения. Как правило, развитие этих осложнений связано в первую очередь с неполной гистосовместимостью донора и реципиента, где медиаторами дисфункций трансплантата становятся Т-лимфоциты реципиента [11]. Профилактика HLA-аллоиммунизации у пациентов-кандидатов на ТГСК является необходимой как для предотвращения недостаточности трансплантата, так и для профилактики развития рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов. Одной из наиболее простых мер, направленных на профилактику сенсibilизации реципиента к HLA и не-HLA-антигенам донора, является запрет на использование препаратов крови от потенциального донора ГСК.

Рефрактерностью к трансфузии тромбоцитов называется состояние, при котором регистрируется отсутствие адекватного прироста уровня тромбоцитов после 2 или более трансфузий тромбоконцентрата. К неиммунологическим факторам риска развития такого осложнения относятся лихорадка, сепсис, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, использование некоторых фармпрепаратов (например, амфотерицина В), кровотечение, спленомегалия, веноокклюзивная болезнь печени и РТПХ. Во всех остальных случаях рефрактерность к трансфузиям тромбоконцентрата является причиной аллоиммунизации, где мишенью для иммунного ответа могут стать HLA-антигены I класса.

Несмотря на то, что тромбоциты экспрессируют HLA-антигены I класса, их иммуногенность невысока. В ранних доклинических исследованиях на животных было продемонстрировано, что мишенью для первичного анти-HLA иммунного ответа являются не тромбоциты, а лейкоциты, которые содержатся в некотором количестве в тромбоконцентрате [12, 13]. Гипотеза о том, что удаление лейкоцитов из продуктов крови поможет предотвратить аллоиммунизацию и рефрактерность к донорским тромбоцитам, была доказана в ранних клинических исследованиях [14, 15], а окончательные выводы были сделаны после завершения крупного проспективного мультицентрового исследования, посвященного изучению различных методов снижения аллоиммуногенности тромбоцитов [16]. В исследование были включены 530 пациентов с недавно диагностированным острым миелобластным лейкозом. В зависимости от особенностей получаемых препаратов донорских тромбоцитов больные были рандомизированы на следующие группы: 1-я группа — пациенты, получавшие фильтрованный объединенный (от нескольких доноров) тромбоконцентрат (ФОТ); 2-я группа — фильтрованный аферезный тромбоконцентрат (ФАТ), т. е. полученный от одного донора; 3-я группа — объединенный тромбоконцентрат после ультрафиолетового В-облучения (УФВ-ОТ); контрольная группа — пациенты, получавшие объеди-

ненный нефилтрованный и необлученный тромбоконцентрат. После 8 нед наблюдения HLA-антитела определялись у 45 % пациентов в контрольной группе, у 21 % пациентов в группе УФВ-ОТ, у 18 % пациентов в группе ФОТ и у 17 % пациентов в группе ФАТ. В контрольной группе рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов зарегистрирована у 13 % больных, в группе ФОТ — у 3 %, в группе ФАТ — у 4 % и в группе УФВ-ОТ — у 5 %.

В настоящее время лейкоредукция компонентов крови является одним из стандартных подходов к терапии пациентов, которые заведомо будут длительно нуждаться в трансфузионной поддержке. Помимо профилактики аллоиммунизации, лейкоредукция компонентов крови позволяет снизить вероятность ЦМВ-инфицирования пациента.

Определение рефрактерности к донорским тромбоцитам является поводом для выяснения причин и модификации стратегии трансфузионной поддержки у конкретного пациента. Если причиной рефрактерности является не аллоиммунизация, то эффективность проводимых трансфузий можно повысить, используя недавно заготовленный (за 1–2 дня до трансфузии) тромбоконцентрат от донора, совпадающего с реципиентом по системе АВ0 [17]. В случае если в рефрактерности все-таки задействованы иммунные механизмы, одним из путей преодоления данной проблемы является подбор донора тромбоконцентрата по HLA-фенотипу, где предпочтительным является донор, имеющий наименьшее количество различий с реципиентом по локусам системы HLA.

Профилактика трансмиссии цитомегаловирусной инфекции при проведении трансфузионной терапии

ЦМВ относится к семейству герпесвирусов (HHV-5) и способен инфицировать широкий спектр клеток, включая зрелые лейкоциты и их предшественников. ЦМВ чаще других известных герпес-вирусов является причиной тяжелых и даже жизнеугрожающих инфекций, однако последние встречаются только у пациентов с выраженными дефектами иммунной системы, в том числе у реципиентов аллогенной ТГСК. В тех случаях, когда реципиент ГСК является изначально носителем ЦМВ, развитие у него висцеральной инфекции является результатом реактивации вируса. При ЦМВ-негативности реципиента и донора ГСК, появление лабораторных и клинических признаков ЦМВ-инфекции связано с первичным инфицированием, нередко с трансмиссией вируса пациенту с компонентами крови [18].

Эффективным методом контроля и профилактики первичного инфицирования пациентов ЦМВ является серологический скрининг доноров компонентов крови на наличие ЦМВ. В настоящее время применение серонегативных компонентов крови позволяет снизить частоту развития ЦМВ-инфекций ниже 3 % [19]. Редкие случаи ЦМВ-инфекции по всей видимо-

сти связаны с неэффективностью серологического анализа, выполненного до начала сероконверсии. В связи с тем, что трансмиттером ЦМВ-инфекции являются лейкоциты, одним из способов минимизации риска первичного заражения пациента является лейкодеплеция [20]. В настоящее время лейкоредукция компонентов крови с применением лейкофильтров последнего поколения является стандартной процедурой при отсутствии возможности применения ЦМВ-серонегативных продуктов крови.

Трансфузионно-ассоциированная реакция «трансплантат против хозяина»

ТА-РТПХ – одно из наиболее тяжелых и в большинстве случаев фатальных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе реципиентов ТГСК. В основе патогенеза развития ТА-РТПХ лежит приживление иммунокомпетентных лимфоцитов, трансфузированных вместе с компонентами крови, их активная пролиферация и цитотоксическое поражение различных тканей-мишеней реципиента, таких как кожа, печень, кишечник и костный мозг. Клиническая симптоматика чаще всего возникает через 7–10 дней после трансфузии и первыми клиническими проявлениями могут быть сыпь, лихорадка, затем увеличение уровня ферментов печени, тошнота, рвота, диарея. Довольно частым и характерным проявлением ТА-РТПХ является тяжелая рефрактерная панцитопения.

ТА-РТПХ иногда может развиваться и у иммунокомпетентных пациентов, как правило, это случается в тех случаях, когда донор и реципиент имеют схожие HLA-гаплотипы. Трансфузированные лимфоциты не отторгаются, так как распознаются иммунной системой реципиента, как собственные. Схожие HLA-гаплотипы, как правило, встречаются у близких родственников или в небольших популяциях с ограниченной HLA-гетерогенностью.

Одним из эффективных современных методов профилактики ТА-РТПХ является гамма-облучение компонентов крови в дозе 25 Гр. Сегодня это стандартная процедура предтрансфузионной подготовки клеточных компонентов крови для использования их у пациентов, имеющих риск развития данного осложнения [21].

ТГСК сегодня является рутинным методом терапии большого количества заболеваний. Успешность ее проведения во многом зависит от правильности и целостности выполнения целого ряда технологий, направленных на решение различного рода задач, в том числе связанных и с особенностями трансфузионной поддержки, подходы к которой нередко отличаются от регламентированных стандартов, разработанных для иммунокомпетентных пациентов. Особенности и уникальность пациентов онкогематологических и трансплантационных центров являются веским аргументом для серьезного отношения к проблеме трансфузионной терапии, от адекватности проведения которой нередко зависит и результат проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wörel N., Greinix H.T., Schneider B. et al. Regeneration of erythropoiesis after related- and unrelated-donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major ABO mismatch means problems. *Transfusion* 2000;40(5):543–50.
2. Maciej Zaucha J., Mielcarek M., Takatu A. et al. Engraftment of early erythroid progenitors is not delayed after non-myeloablative major ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2002;119:740–50.
3. Bolan C.D., Childs R.W., Procter J.L. et al. Massive immune haemolysis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility. *Br J Haematol* 2001;112:787.
4. Tomonari A., Takahashi S., Ooi J. et al. Impact of ABO incompatibility on engraftment and transfusion requirement after unrelated cord blood transplantation: a single institute experience in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(6):523–8.
5. Snell M., Chau C., Hendrix D. et al. Lack of isohemagglutinin production following minor ABO incompatible unrelated HLA mismatched umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(2):135–40.
6. Gajewski J.L., Johnson V.V., Sandler S.G. et al. A review of transfusion practice before, during, and after hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood* 2008;112(8):3036–47.
7. Schiffer C.A., Anderson K.C., Bennett C.L. et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 200;19(5):1519–38.
8. Gil-Fernández J.J., Alegre A., Fernández-Villalta M.J. et al. Clinical results of a stringent policy on prophylactic platelet transfusion: non-randomized comparative analysis in 190 bone marrow transplant patients from a single institution. *Bone Marrow Transplant* 1996;18(5):931–5.
9. Bernstein S.H., Nademanee A.P., Vose J.M. et al. A multicenter study of platelet recovery and utilization in patients after myeloablative therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1998;91(9):3509–17.
10. Nevo S., Enger C., Hartley E. et al. Acute bleeding and thrombocytopenia after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(1):65–72.
11. Barge A.J., Johnson G., Witherspoon R., Torok-Storb B. Antibody-mediated marrow failure after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1989;74(5):1477–80.
12. Claas F.H., Smeenk R.J., Schmidt R. et al. Alloimmunization against the MHC antigens after platelet transfusions is due to contaminating leukocytes in the platelet suspension. *Exp Hematol* 1981;9(1):84–9.
13. Welsh K.I., Burgos H., Batchelor J.R. The immune response to allogeneic rat platelets; Ag-B antigens in matrix form lacking Ia. *Eur J Immunol* 1977;7(5):267–72.
14. Oksanen K., Kekomäki R., Ruutu T. et al. Prevention of alloimmunization in patients with acute leukemia by use of white cell-reduced blood components – a randomized trial. *Transfusion* 1991;31(7):588–94.
15. Saarinen U.M., Kekomäki R., Siimes M.A., Myllylä G. Effective prophylaxis against platelet refractoriness in multitransfused patients by use of leukocyte-free blood components. *Blood* 1990;75(2):512–7.
16. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *N Engl J Med* 1997;337(26):1861–9.

17. Friedberg R.C., Donnelly S.F., Boyd J.C. et al. Clinical and blood bank factors in the management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Blood* 1993;81(12):3428–34.
18. Bowden R.A., Sayers M., Gleaves C.A. et al. Cytomegalovirus-seronegative blood components for the prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. Considerations for blood banks. *Transfusion* 1987;27(6):478–81.
19. Pamphilon D.H., Rider J.R., Barbara J.A., Williamson L.M. Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Transfus Med* 1999;9(2):115–23.
20. Narvios A.B., de Lima M., Shah H., Lichtiger B. Transfusion of leukoreduced cellular blood components from cytomegalovirus-unscreened donors in allogeneic hematopoietic transplant recipients: analysis of 72 recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(6):499–501.
21. FDA memorandum to registered blood establishments: Recommendations regarding license amendments and procedures for gamma irradiation of blood products. (<http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/guidance/compliance/regulatoryinformation/otherrecommendationsformanufacturers/memorandumtobloodestablishments/default.htm>).