

Onkološki inštitut Ljubljana | 2. februar 2016

## STROKOVNA PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO RADIODERMATITISA

## RADIOTERAPIJA – ZDRAVLJENJE Z OBSEVANJEM

Radioterapija (RT) je zdravljenje malignih in nemalignih bolezni z ionizirajočim sevanjem, bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z drugimi načini (kirurgijo, sistemsko terapijo). Uvrščamo jo med lokalne načine zdravljenja, saj je njen učinek omejen na mesto absorpcije ionizirajočih žarkov. Po sodobnih priporočilih naj bi se z radioterapijo kadarkoli med boleznijo zdravilo več kot 50 % vseh bolnikov, ki zbolijo za rakom.

## RADIODERMATITIS

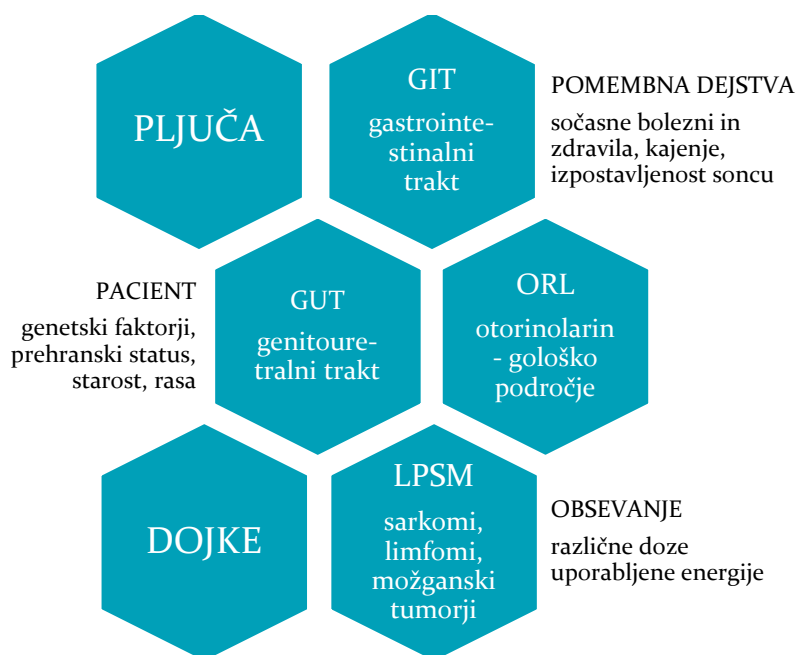
Radiodermatitis (RD) je akutna poškodba kože, ki nastane zaradi zdravljenja z obsevanjem. Vpliva na kakovost življenja pacienta, povzroča bolečine, neudobje, omejuje aktivnosti in podaljšuje proces zdravljenja.

Vsi pacienti, ki se obsevajo, so v potencialni nevarnosti, da razvijejo RD. Reakcije na koži niso opekline, temveč kombinacija poškodbe kože zaradi sevanja in posledičnega vnetnega odgovora, ki se lahko pojavi na mestu vstopa ali na izstopni strani sevanja. Ionizirajoče sevanje okvari zarodne plasti celic in povzroči neravnovesje med produkcijo celic in okvarjeno integriteto kože.

RD se razvije približno v dveh tednih po pričetku obsevanja in je lahko prisoten še nekaj tednov po končanem zdravljenju.

Reakcije kože so različne, odvisno od doze sevanja pri posameznem obsevanju in skupne prejete doze, lokacije obsevanja, strukture in obsega tkiva, ki ga obsevamo ter konkomitantnega zdravljenja (sočasno sistemska terapija) in seveda stanja pacienta.

**KONTINUITETA SEVANJA JE ZELO POMEMBNA ZATO OBSEVANJA NE PREKINJAMO !**



## NAMEN IN VSEBINA

	OPIS	POJASNILA
NAMEN	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poenotiti način oskrbe glede na stopnjo RD.</li> <li>Poenotiti oskrbo pri pacientih v bolnišnici in v ambulantni obravnavi.</li> </ul>	Vsi zaposleni so seznanjeni z vsebino strokovnih priporočil in načinom oskrbe RD.
VSEBINA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Splošni nasveti pacientom, ki se obsevajo.</li> <li>Stopnje RD in priporočena oskrba.</li> <li>Cilji zdravljenja in preventivni ukrepi.</li> </ul>	Priloga 1  Priloga 2, 3  Priloga 4
IZVAJALCI	<ul style="list-style-type: none"> <li>Multidisciplinarni tim sestavljajo: izvajalci zdravstvene nege, enterostomalni terapevt (ET), radiološki inženirji, zdravnik. Zdravnik oceni in zapiše stopnjo RD.             <ol style="list-style-type: none"> <li>in 2. stopnjo RD – oskrbi medicinska sestra z opravljenim notranjim strokovnim izpitom.</li> <li>in 3. stopnjo RD – oskrbi medicinska sestra s specialnim znanjem s področja RT, po potrebi v konzultaciji z ET in zdravnikom.</li> </ol> </li> </ul>	
PRIPOMOČKI	Uporabljamo kreme, kontaktne mrežice, obkladke, hidrogel, poliuretanske pene, hidrofibre in hidrokoloide.	Seznam pripomočkov Priloga 5
POSTOPEK	<ol style="list-style-type: none"> <li>in 2. stopnja RD zahteva čisti postopek dela,</li> <li>in 3. stopnja RD zahteva aseptični postopek dela.</li> </ol>	Preprečujemo nadaljnje poškodbe kože. Odprta površina kože – nevarnost okužbe.
DOKUMENTIRANJE	Spremljamo stanje ob vsaki oskrbi in zapišemo oceno enkrat tedensko.	Obrazec: Ocena RD Priloga 6

## LITERATURA

1. Wong RK, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCCC Skin Toxicity Study Group. *Support care Cancer* 2013; 21:2933.
2. Salvo N, Barnes E, Van Draanen J, et al. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systemic review of the literature. *Curr Oncol* 2010;17: 94.
3. Jensen JM, Gau T, Schultze J, et al. Treatment of acute radiodermatitis with an oil-in water emulsion following radioation therapy for breast cancer: a controled, randomized trial. *Strahlenther Onkol* 2011;187:378.
4. Brown KR, Rzucidlo E. Acute and chronic radiation injury. *J Vasc Surg* 2011; 53:15S.
5. Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *J am Acad Dermatol* 2006; 54:28.
6. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341.
7. Benderitter M, Gourmelon P, Bey E, et al. New emerging concepts in the medical management of local radiation injury. *Health Phys* 2010;98:851.
8. Bardy J, Slevin NJ, Mais KL, et al. A systematic review of honey uses and its potential value within oncology care. *Clin J Oncol Nurs*. 2008; 17: 2604-2623.
9. Bolderstone A, Lloyd NS, Wong RKS, et al. Supportive care guidelines group of cancer Ontario program in evidence-based care. The prevention and mangement of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Support care cancer*. 2006; 14: 802-817.
10. Diggelmann KV, Zytkovicz AE, Tuaine JM, et al. Mepilex lite dressings for management of radiation-induced erythema: a systematic inpatient controlled clinical trial. *The British journal of radiology*. 2010;83(995):971-978.
11. Furlow B. Palliative radiotherapy: an evolving centerpiece of supportive care. *Oncology Nurse Advisor*. 2015.  
Dostopno na:  
<http://www.oncologynurseadvisor.com/radiation-and-your-patient/palliative-radiotherapy-an-evolving-centerpiece-of-supportive-care/article/412807/> (29.6.2015)
12. Feight D, Baney T, Bruce S, et al. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for radiation radiodermatitis. *Clin J Oncol Nurs*. 2011; 15 (5):481-492.
13. Haris R, Probst H, Beardmore C, et al. Radiotherapy skin care: a survey of practice in the UK. *Radiography* 2012; 18: 21-27.
14. Hemati S, Asnaashari O, Sarvizadeh M, et al. Topical silver sulfadiazine for thr prevention of acute dermatitis during irradiation for brest cancer. *Support Care Cancer*. 2012; 20: 1613-1618.
15. International commission on radiation units&measurments. Radiation dermatitis evidence from clinical practice guideline. *Wounds*. 2014;26 (6): 186-188.

16. Johns C. Management of radiodermatitis. OncoLink – Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. 2012.  
Dostopno na:  
[http://www.oncolink.org/includes/print\\_article.cfm?Page=2&id=1050&section](http://www.oncolink.org/includes/print_article.cfm?Page=2&id=1050&section)  
(22.7.2015)
17. Kumar S, Juresic E, Barton M, et al. Management of skin toxicity during radiation therapy: a review of the evidence. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology. 2010; 54: 264-279.
18. Lambertz CK, Gruell J, Robenstein V, et al. Reducing head and neck cancer treatment breaks. Clin J Oncol Nurs. 2010; 14 (5):585-593.
19. McQuestion M. Evidence-Based Skin Care Management in Radiation Therapy: Clinical Update. Seminars in Oncology Nursing. 2011; 27 (2):1-17.
20. Oncology nursing society, USA. PEP research evidence table. Radiodermatitis. 2013
21. Paterson DB, Poonam P, Bennet NC, et al. Randomized intra-patient controlled trial of Mepilex lite dressings versus aqueous cream in managing radiation-induced skin reactions post-mastectomy. J Cancer Sci Ther. 2012; 4 (11): 347-356.
22. Robson V. Using honey to treat skin damaged by radiotherapy. Wounds. 2009; 5 (1): 51-57.
23. Princess Royal Radiotherapy Review Team. Managing radiotherapy induced skin reactions, A toolkit for healthcare professionals. St. James's Institute of Oncology. 2011. Dostopno na:  
[http://www.google.si/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwjL5vP138HJAhWBUhoKHcfaCjIQFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ycn.nhs.uk%2Fhtml%2Fdownloads%2Ftht-managingradiotherapyinducedskinreactions-oct2011.pdf&usq=AFQjCNECy9Qvb\\_5PajXfTe9\\_H7jgpbYp4Q&sig2=y4BRf5d3xUP-0X3oDv6XWw](http://www.google.si/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwjL5vP138HJAhWBUhoKHcfaCjIQFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ycn.nhs.uk%2Fhtml%2Fdownloads%2Ftht-managingradiotherapyinducedskinreactions-oct2011.pdf&usq=AFQjCNECy9Qvb_5PajXfTe9_H7jgpbYp4Q&sig2=y4BRf5d3xUP-0X3oDv6XWw) (22.7.2015)
24. Thompson LA. Managing capecitabine-associated mucositis. Oncology Nurse Advisor. 2015. Dostopno na:  
<http://www.oncologynurseadvisor.com/managing-capecitabine-associated-mucositis>  
(9.6.2015)
25. ONS. Prenos dokazov v prakso, Radiodermatitis. 2009 – 2011. Dostopno na:  
[www.onspepradiodermatitisslovenian.pdf](http://www.onspepradiodermatitisslovenian.pdf)

## SEZNAM KRATIC

Radioterapija - RT

Radiodermatitis – RD

Enterostomalni terapevt - ET

## PRILOGE

Priloga 1 – Nasveti pacientom, ki se obsevajo

Priloga 2 – Stopnje RD in priporočena oskrba

Priloga 3 – Oskrba RD po področjih

Priloga 4 – Cilji zdravljenja in previdnostni ukrepi

Priloga 5 – Seznam pripomočkov

Priloga 6 – Uporaba pripomočkov

Priloga 7 - Obrazec: Ocena RD

## PRIPRAVILI

Delovna skupina:

doc.dr. Irena Oblak, dr.med.,

Dragica Tomc, viš.med.ses., ET,

Mateja Pangerc, dipl.ms,

Biserka Petrijevcānin, dipl.ms,

Vrečko Marjana, dipl.ms,

Tavčar Petra, mag.pharm.,

Jasenska Gugić, dr.med.,

Izred. prof.dr.Vaneja Velenik, dr.med.,

prim. dr.Boris Jančar, dr.med.,

asist.dr.Karmen Stanič, dr.med.,

Marija Skoblar Vidmar, dr.med.,

Manja Šešek, dr.med. ,

Aleksandra Oklješa Lukič, dipl.ing.rad., mag.zdr.-soc.manag.

## Priloga 1 – Pomembni nasveti pacientom, ki se obsevajo

### 1. Osebna higiena:

Tuširanje z mlačno vodo, če je potrebno, uporaba mila z nevtralnimi pH faktorjem.

Sušenje, pivnanje kože s čisto in mehko brisačo.

Za britje brade ali pod pazduho se uporablja električni brivnik.

Uporaba deodorantov brez vsebnosti aluminija je dovoljena, vendar le na nepoškodovani koži.

Priporočena uporaba vlažilnih krem, brez lanolina in brez dišav.

Oblačila naj bodo bombažna, mehka in ohlapna, naj ne stiskajo ali drgnejo obsevane kože.

Kožo zaščitimo pred soncem, mrazom in vetrom. Tudi po zaključenem zdravljenju kožo ščitimo proti soncu in nanašamo kremo z visokim zaščitnim faktorjem.

Plavanje v jezeru, morju ali bazenu se ne priporoča. Prav tako se ne priporoča uporaba savne.

Obsevanega predela ne hladimo z ledom ali uporabljamo grelne blazine.

Na obsevanem predelu se ne uporablja lepilnih obližev ali drugih lepilnih sredstev.

Pripravki za topikalno uporabo naj bodo brez kovinskih ionov (tudi brez cinkovega oksida).

Neposredno pred obsevanjem naj bo koža čista in suha.

### 2. Svetujemo zdrav način prehrane.

### 3. Kajenje in pitje alkoholnih pijač odsvetujemo.

## Priloga 2 – Stopnje RD in priporočena oskrba

### Stopnja 0-1 Blaga rdečina ali suho luščenje

Na kožo nanesemo kremo, ki vzpodbuja regeneracijo, vlaži, hladi, daje koži prožnost in s tem preprečuje nastanek razpok in erozij. Neposredno pred obsevanjem ohranjamo kožo čisto in suho.

### Stopnja 2 Rdečina, zmerna oteklina, suho luščenje, posamezna manjša področja vlažnega luščenja v področju kožnih gub in pregibov.

- Na kožo nanesemo kremo, ki vzpodbuja regeneracijo, vlaži, hladi, daje koži prožnost in s tem preprečuje nastanek razpok in erozij.
- Posamezna manjša področja vlažnega luščenja čistimo s fiziološko raztopino, nanesemo hidrogel z antiseptikom in namestimo tanko poliuretansko peno
- **ali** zaščitimo s silikonsko mrežico, pokrijemo z zloženci in fiksiramo s povojem ali namestimo elastično mrežico.

### Stopnja 3 Obsežna področja vlažnega luščenja.

Večja področja vlažnega luščenja čistimo s fiziološko ali elektrolitsko raztopino ali raztopino z antiseptikom.

- Za zdravljenje z obkladki namestimo silikonsko mrežico in oblogo z elektrolitsko raztopino. Pritrdimo s polpropustnim filmom ali zaščitimo z zloženci in pritrdimo s povojem. Oblogo menjamo na 24 ur (po obsevanju).
- uporabimo hidrogel z antiseptikom, tanko poliuretansko peno s silikonom in polpropustni film.
- Uporabimo oblogo z medom ter obliž ali pritrdimo z zloženci in povojem.

Po naročilu zdravnika uvedemo prehransko podporo (npr. Cubitan, Abound).

Na ostalo nepoškodovano kožo nanesemo kremo. Pred obsevanjem se obloga odstrani, koža očisti. Ob okužbi rane vzamemo bris in uvedemo ustrezno sistemsko delujoči antibiotik.

- V času obsevalne pavze (vikend, servis aparatov) ali po zaključenem zdravljenju: na očiščeno kožo nanesemo hidrogel z antiseptikom ter dodatno oblogo iz hidrofibre – če je izločka veliko. Pokrijemo s tanko poliuretansko peno s silikonom; za pritrditev uporabimo polpropusten film ali zložence in povoj oz. elastično mrežico. Oskrbo rane ponavljamo na 4 dni do zacelitve.

### Stopnja 4 Obsežne razjede, spontane krvavitve, propad kože.

PREKINEMO Z RT. Oskrba rane kot pri stopnji 3.

Ob spontani krvavitvi namestimo Ca alginatne obloge.

Po naročilu zdravnika uvedemo prehransko podporo.

Ob okužbi rane vzamemo bris in po naročilu zdravnika uvedemo sistemsko delujoči antibiotik.



Priloga 3 – Oskrba RD po področjih

Stopnja RD	GIT	GUT	ORL	LPSM	Dojke
0	0	Zaščita (krema, polpropustni film).	Zaščita (krema, polpropustni film).	Zaščita (krema, polpropustni film).	Zaščita (krema, polpropustni film).
1	0	Vlažilne kreme.	Vlažilne kreme.	Vlažilne kreme.	Vlažilne kreme.
2	Hidrogel. Vlažilne kreme (olivno olje v mazilni podlagi z dodatkom kortikosteroida).	Hidrogel. Vlažilne kreme (olivno olje v mazilni podlagi z dodatkom kortikosteroida).	Hidrogel. Hidrokolooid. Med (za notranjo uporabo – za področje orofarinxa).	Hidrogel. Hidrokolooid.	Hidrogel. Vlažilne kreme (olivno olje v mazilni podlagi z dodatkom kortikosteroida).
3	Hidrogel. Obloge z medom. Obloge s srebrom.  Izjemoma 1% gentiana violet.	Hidrogel. Obkladki. Obloge z medom. Obloge s srebrom.  Izjemoma 1% gentiana violet (na sluznici).	Hidrogel ali hidrofibra in tanka silikonska pena ali obkladki. Med, obloge z medom. Obloge s srebrom.	Hidrogel ali hidrofibra in tanka silikonska pena ali obkladki. Obloge z medom. Obloge s srebrom.	Stop vse kreme na odprti koži. Analgezija. Obloge z medom. Obloge s srebrom.
4	Stop RT – hospitalizacija, uporaba prehranskih dopolnil. Po potrebi konzultacija z ET.	Stop RT- hospitalizacija, uporaba prehranskih dopolnil. Po potrebi konzultacija z ET.	Stop RT - hospitalizacija, uporaba prehranskih dopolnil. Po potrebi konzultacija z ET.	Stop RT - hospitalizacija, uporaba prehranskih dopolnil. Po potrebi konzultacija z ET.	Stop RT - hospitalizacija, uporaba prehranskih dopolnil. Po potrebi konzultacija z ET.

Kremo s kortikosteroidom in antibiotikom (npr. Diprogenta, Belogent) uporabljamo izjemoma in je strogo omejena na določen kritični čas. Uporabljamo največ teden dni!

UpToDate priporoča uporabo šibkih do srednje močnih topikalnih kortikosteroidov, npr mometazon (Elocom), hidrokortizon (Locoidon).

Gentiana violet (metilrozanolinijev klorid) deluje antiseptično, hkrati pa kožo suši. Ne sme se uporabljati pri razjedah na koži in sluznicah. Na granuliranem tkivu lahko povzroči trajno obarvanje.

## Priloga 4 – Cilji zdravljenja in previdnostni ukrepi

### Cilji pred obsevanjem:

- Pacient se strinja z načinom zdravljenja
- Pacient je dobro informiran o postopkih in možnih zapletih

### Cilji med obsevanjem:

- Nepoškodovana, navlažena koža
- Ni hujše reakcije na koži
- Uporabljeni primerni pripomočki, pacientu je udobno
- Bolečin ni
- Poškodb kože ni
- Okužba preprečena
- Pri poškodovani koži je uporabljena metoda vlažnega celjenja ran
- Krvavitve, vonja in obilnega izločka ni

### Cilji po končanem obsevanju:

- Hitro odkrite pozne reakcije in ustrezno ukrepanje

### Previdnostni ukrepi:

- Težko predvidimo resnost reakcije zato je nujno, da redno izvajamo oceno stanja kože in tako omogočimo pravočasno in pravilno ukrepanje.
- Reakcija kože je lahko tudi zeleno-rumen izloček na področjih vlažnega luščenja, ki ga ne odstranjujemo (razen, če je velika količina). Izloček pomaga pri celjenju in manjša bolečino saj prekriva izpostavljene živčne končiče na področjih luščenja kože.
- Izobraževanje zdravstvenega osebja, da izberejo prave ukrepe in ne škodujejo pacientu in procesu zdravljenja.

## Priloga 5 – Seznam pripomočkov

### 1. Losijoni ali kreme:

Pelsan; 15% olivno olje v mazilni podlagi, kreme in losjoni z ureo, (Linola urea)\*, hialuronska kislina, Bepanthen krema, Bepanthen plus krema, kortikosteroid z antibiotikom (Diprogenta krema, Belogent krema)

### 2. Polpropustni filmi

Tegaderm film, Opsite flexygrid, Suprasorb F, Hydrofilm

### 3. Zaščitni film v tekočini, brez alkohola:

Cavilon film, pršilo; Braun film, pršilo; Cutimed protect film, pršilo

### 4. Kontaktne mrežice

Silikonske: Mepitel one, Askina Silnet.

Z medom: Melmax, Vivamel mrežica

### 5. Hidrogeli:

Hydrosorb gel, Granugel, Cutimed gel, Purilon, Intrasite gel, Askina gel, Prontosan X gel, Hydrosorb gelv plošči, Hydrosorb comfort gel v plošči, Pharmagel v plošči, Suprasorb G, Askina transorbent border, Askina thinsite

### 6. Obloge z medom:

Melmax mrežica (ajdov med), Vivamel alginatna obloga z medom, Vivamel kostanjev med v tubi, Medihoney gel z manuka medom

### 7. Hidrofibra:

Durafiber, Aquacel, Exufiber, Suprasorb Liquacel

### 8. Obloge s srebrom:

Askina calgitrol thin, Askina calgitrol Ag pena, Biatain Ag pena, Allevyn Ag pena, Askina calgitrol pasta, Dermazin krema (sulfadiazine), Aquacell Ag, Actisorb plus, Actisorb silver; alginati s srebrom: Silvercel, Suprasorb A+Ag, Algisite Ag

### 9. Poliuretanske pene s silikonom:

Alevyn gentle, Mepilex, Mepilex transfer, Mepilex border, Suprasorb P, Askina dressil

### 10. Hidrokoloidi:

Comfeel, Granuflex, Pharmacoll, Pharmacoll thin, Suprasorb H, Hydrocoll, Tegaderm hidrokolid, Askina hydro.

### 11. Obkladki:

Tender wet, zloženci namočeni s fiziološko ali ringerjevo raztopino.

### 12. Raztopine za čiščenje:

Fiziološka raztopina, ringerjeva raztopina, Dermacyn (vsebuje NaOCl in HOCl)

\* Linola urea krema vsebuje 12% uree, kontraindicirana je pri akutnih dermatitisih. Nižje koncentracije uree imajo boljši vlažilni učinek, npr. 3% ali 5%.

**1. Priporočila za uporabo Pelsan kreme**

Kremo Pelsan uporabljamo že preventivno ter pri prvi in drugi stopnji radiodermatitisa. Krema ima protivnetni in vlažilni učinek, podpira hitro celjenje poškodovane kože.

Vrh posodice pritisnemo navzdol in iztisnemo manjšo količino kreme. Tako preprečimo kontaminacijo preostale kreme v posodici. Kremo nanesimo v tankem sloju in nežno vtremo, da se popolnoma vpije. Mažemo na kritičnem predelu večkrat dnevno (3x). Uro pred načrtovanim obsevanjem ne mažemo več in tik pred odhodom na obsevanje predel kože umijemo, speremo in osušimo.

Sestava Pelsan kreme: jojobino olje, karitejevo maslo, vrbov ekstrakt, bisabolol, rožmarinovo eterično olje.

**2. Priporočila za uporabo Prontosan X gela**

Prontosan je prozoren hidrogel brez barve in vonja. Vsebuje 0,1% betaina in 0,1% poliheksametilen bigvanida (PHMB). Uporabljamo za vse stopnje radiodermatitisa. Pred nanosom gela rano in okolico vedno izperemo in očistimo.

Na površino rane nanesimo kar obilno plast gela (2-3mm) ter zapolnimo tudi morebitne votline in žepe rane. Lahko pustimo odprto površino ali dodatno namestimo:

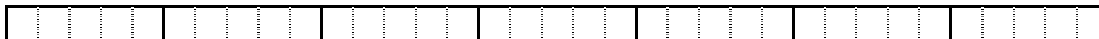
- tanko poliuretansko peno s silikonsko stično plastjo ali
- silikonsko mrežico in zložence ter pritrdimo s povojem ali z elastično mrežo.

Gel pustimo na rani do naslednje menjave obveze, ko oblogo in odmrlo tkivo nežno odstranimo ter ponovno namažemo gel.



1. Skupna površina razjed manj kot 1 cm, rdečina nepoškodovane kože s povezano toplino ali edemom.
2. Skupna površina razjed: 1-2 cm, delna izguba debeline kože, vključno s podkožnim maščevjem.
3. Skupna površina razjed: več kot 2 cm, polna izguba debeline kože, vključno s poškodbami zaradi nekroze podkožnega tkiva, ki se lahko razširijo do mišične ovojnice.
4. Kakršnakoli razjeda tkiva z obsežno destrukcijo, nekroza tkiva, poškodbe mišic, kosti ali podpornih struktur z ali brez izgube debeline kože.

#### RADIOMUKOZITIS



1. Eritrem sluznice
2. Posamezne razjede ali psevdomembrane
3. Konfluentne razjede ali psevdomembrane; krvavitev že po manjši poškodbi
4. Nekroza tkiva; hude spontane krvavitve; življenje ogrožujoče posledice