

# Klinisk immunologi och transfusionsmedicin

## DAT och granulocytransfusioner



Anna Sörman

Specialistläkare KITM, UAS



# **DAT – direkt antiglobulintest**



## Vad är DAT?

- undersöka om erythrocyter har blivit täckta med antikroppar / komplement (C3d) *in vivo*.
- Utredning av misstänkt autoimmun hemolytisk anemi (AIHA).

# Vad är DAT?

- undersöka om erythrocyter har blivit täckta med antikroppar / komplement (C3d) *in vivo*.
- Utredning av misstänkt autoimmun hemolytisk anemi (AIHA).
- Blodgruppering på spädbarn / misstanke om HDFN (hemolytic disease of the fetus and newborn)

# Vad är DAT?

- undersöka om erythrocyter har blivit täckta med antikroppar / komplement (C3d) *in vivo*.
- Utredning av misstänkt autoimmun hemolytisk anemi (AIHA).
- Blodgruppering på spädbarn / misstanke om HDFN (hemolytic disease of the fetus and newborn)
- ABO-oförenlig transplantation, både stamceller och organ

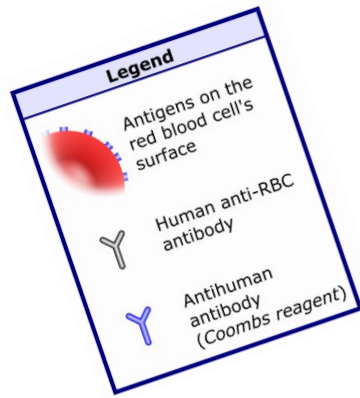
# Vad är DAT?

- undersöka om erythrocyter har blivit täckta med antikroppar / komplement (C3d) *in vivo*.
- Utredning av misstänkt autoimmun hemolytisk anemi (AIHA).
- Blodgruppering på spädbarn / misstanke om HDFN (hemolytic disease of the fetus and newborn)
- ABO-oförenlig transplantation, både stamceller och organ
- Transfusionsreaktion

# Vad är DAT?

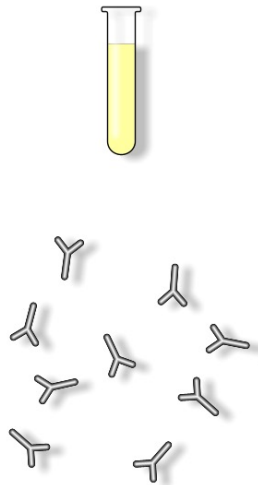
- undersöka om erythrocyter har blivit täckta med antikroppar / komplement (C3d) *in vivo*.
- Utredning av misstänkt autoimmun hemolytisk anemi (AIHA).
- Blodgruppering på spädbarn / misstanke om HDFN (hemolytic disease of the fetus and newborn)
- ABO-oförenlig transplantation, både stamceller och organ
- Transfusionsreaktion
- Läkemedelsorsakad immun hemolytisk anemi (DIIHA).

# antiglobulin test ...



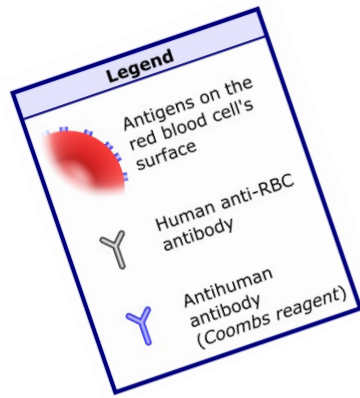
**...indirekt:**

---

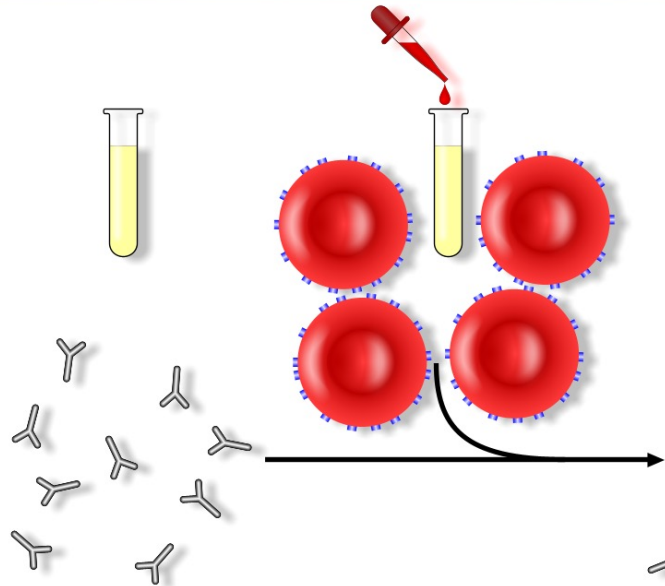




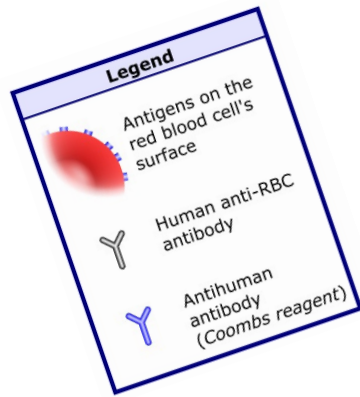
# antiglobulin test ...



**...indirekt:**

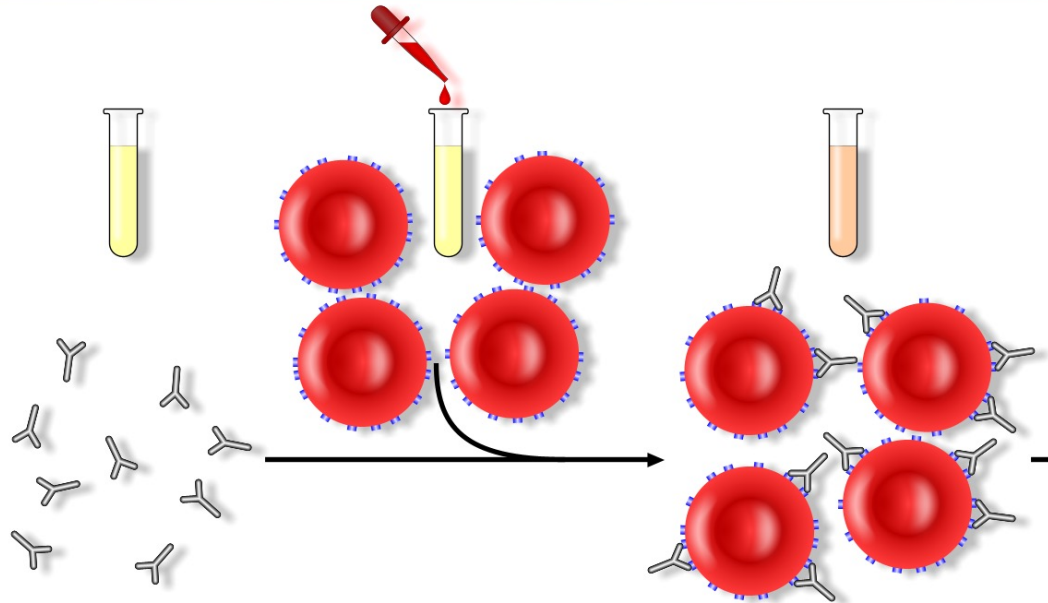


# antiglobulin test ...

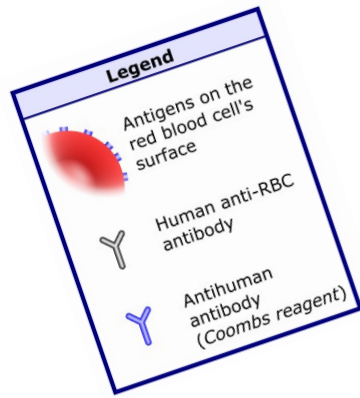


**...indirekt:**

**...direkt:**

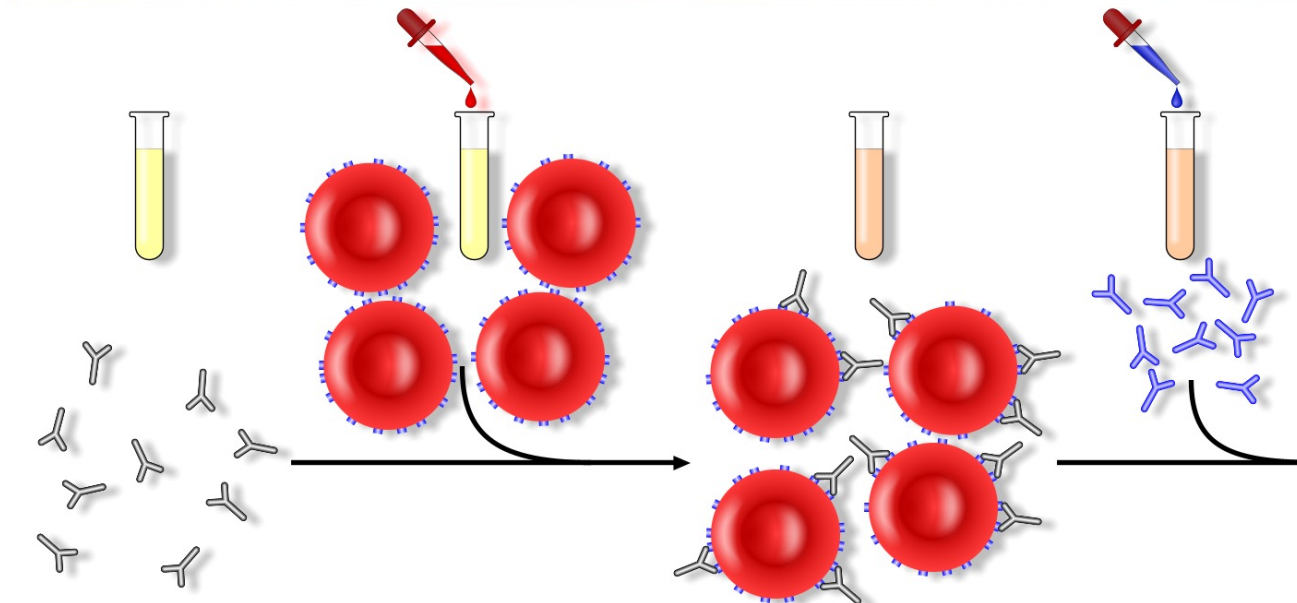


# antiglobulin test ...

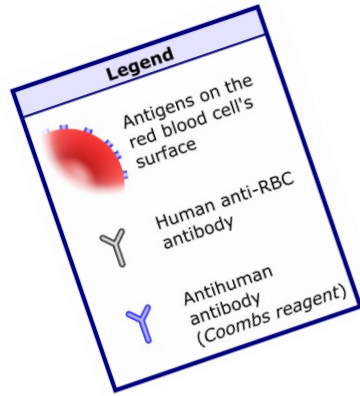


**...indirekt:**

**...direkt:**

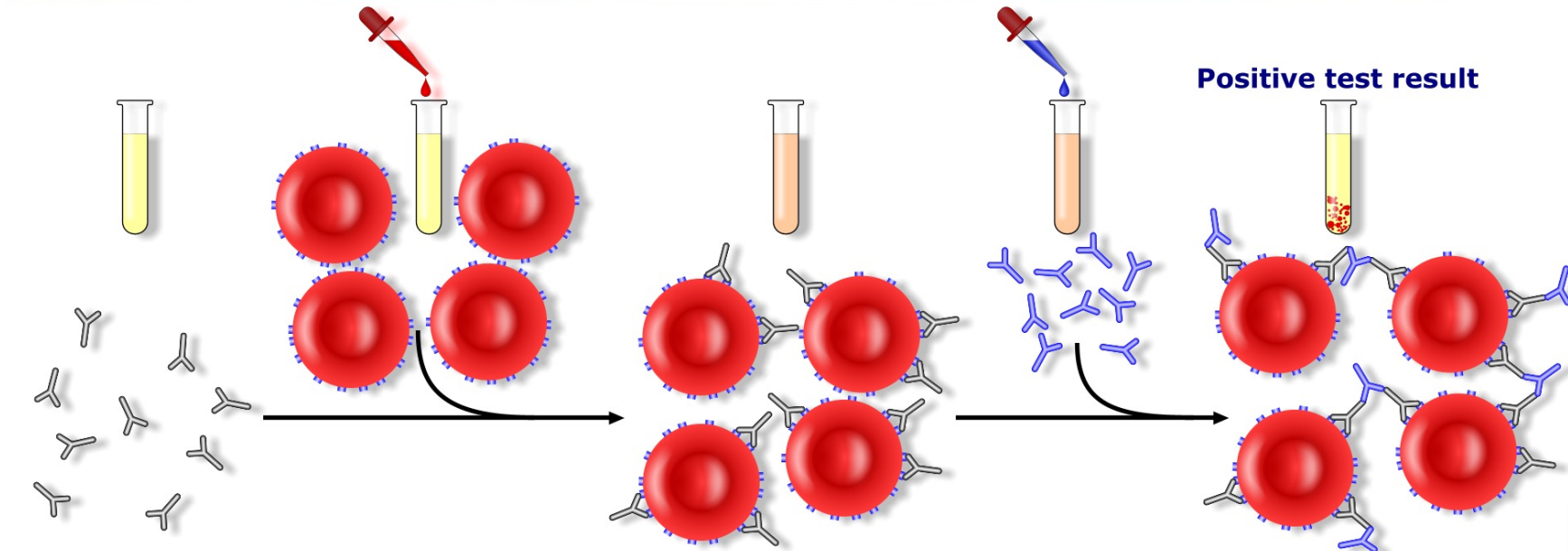


# antiglobulin test ...



**...indirekt:**

**...direkt:**



# Exempel på positiv DAT

Autoantikroppar riktade mot endogena erythrocytantigen

Alloreaktiva antikroppar (t ex hemolytisk transfusionsreaktion (HTR), hemolys hos foster eller nyfödd (HDFN)).

Läkemedelsinducerade antikroppar, biologiska läkemedel riktade mot antigen på erythrocyter

Passivt administrerade alloantikroppar (t ex från plasma eller plasmaderivat)

Icke specifikt adsorberade proteiner (t ex hypergammaglobulinemi, högdos IVIG, läkemedelsorskad modifiering av erythrocyternas plasmamembran)

Kraftig komplementaktivering pga bakterieinfektion, autoantikroppar eller alloantikroppar

Antikroppar som produceras av "passagerarlymfocyter", dvs från organtransplantation eller hematopoetisk stamcellstransplantation

# Tolkning DAT

Prediktiva värdet av ett positiv DAT:

- 83% hos patienter **med** hemolystisk anemi
- 1,4% hos patienter **utan** hemolytisk anemi

Känsligheten beror på teknik och reagens

DAT-positiva blodgivare varierar därför från 1 av 1000 till 1 av 14 000

Tolkningen av ett positivt DAT måste således sättas i relation till laboratoriets normalmaterial och vilken pretest probabilitet för AIHA

# Andra vanliga blodgruppssystem

36 blodgruppssystem med flera hundra olika blodgruppsantigen

**Rh:** C, D, E, c, e, C<sup>x</sup>, C<sup>w</sup>

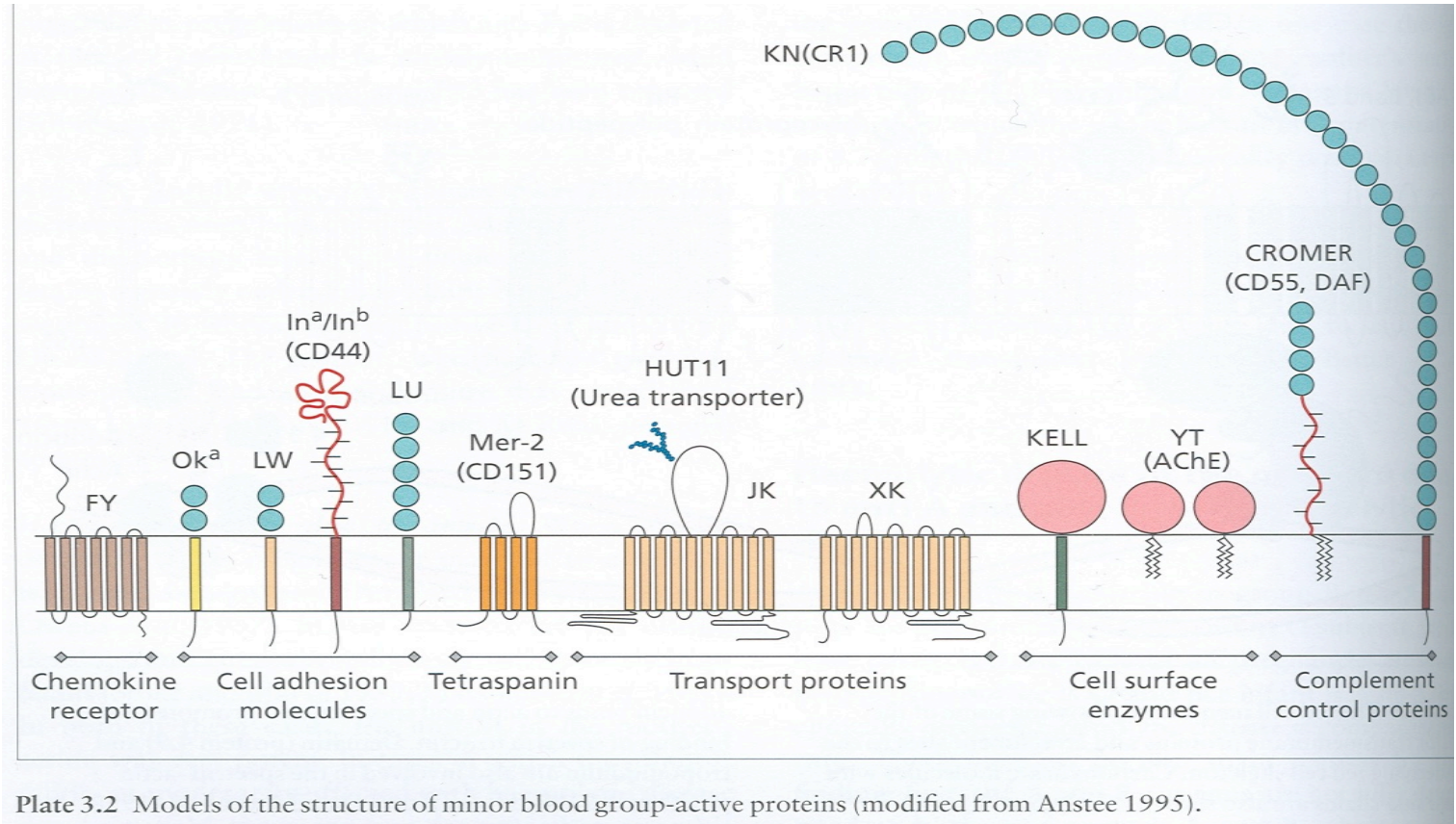
**Kell:** K, k

**MNS:** M, N, S, s

**Lewis:** Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>

**Duffy:** Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>

**Kidd:** Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>



# Antikroppsspecificiteter vid positiv DAT

	Varm AIHA	Köldagglutination	mix-typ AIHA	PCH
<b>DAT</b>	IgG, IgG+C3 eller C3	C3 bara	IgG+C3 eller C3	C3 bara
<b>Ig typ</b>	IgG	IgM	IgG och/eller IgM	IgG eller ingen
<b>Eluat</b>	IgG	Icke reaktiv	IgG	Icke reaktiv
<b>Serum</b>	Med IAT, 35% agglutinerar obehandlade celler vid 20° C	60% agglutinerar med titer $\geq 1000$ vid 4° C och reaktiv vid 30° C	Både IgG IAT-reaktiv och IgM agglutination vid 30° C	Negativ rutin IAT, IgG bifasisk hemolysin i Donath-Landsteiner test
<b>Specificitet</b>	Bred reaktivitet, finns många specificiteter rapporterade	Vanligtvis anti-I	Vanligtvis oklart	Anti-P



Tabell över antikroppar

Hur lätt är det att hitta antigen negativt blod?

Val av antigen-negativa erythrocyter till immuniserad patient					
Anti-	System	ISBT symbol	Kategori	Antigen-neg % av europeisk befolkning	Kommentar
A1	ABO	ABO	IV	37	
Bg	Benett-Goodspeed		VI		HLA klass 1 på ery
C	Rh	RH	I	30	
c	Rh	RH	I	20	
cE	Rh	RH	I	70	
C <sup>w</sup>	Rh	RH	IV	99	C neg blod kan ges
C <sup>x</sup>	Rh	RH	III	99	C neg blod kan ges
Ce	Rh	RH	I	29	
Ch <sup>a</sup>	Chido/Rodgers	CH/RG	V	2	
Co <sup>a</sup>	Colton	CO	II	0,3	
Co <sup>b</sup>	Colton	CO	IV	90	
Cr <sup>a</sup>	Cromer	CROM	II	<0,1	oftast utan klinisk betydelse
D	Rh	RH	I	15	
Do <sup>a</sup>	Dombrock	DO	IV	33	
Do <sup>b</sup>	Dombrock	DO	IV	18	
E	Rh	RH	I	70	
e	Rh	RH	I	2	
f	Rh	RH	I	36	c neg blod kan ges
Fy <sup>a</sup>	Duffy	FY	I	35	
Fy <sup>b</sup>	Duffy	FY	I	20	
Ge	Gerbich	GE	II	<0,1	
H/HI/Hi	ABO/I	H/I	IV		
I	I	I	IV		Vanligen auto-antikroppar
In <sup>a</sup>	Indian	IN	IV	>99	
In <sup>b</sup>	Indian	IN	IV	<0,1	
Jk <sup>a</sup>	Kidd	JK	I	23	
Jk <sup>b</sup>	Kidd	JK	I	28	

Anti-	System	ISBT symbol	Kategori	Antigen-neg % av europeisk befolkning	Kommentar
JMH	John Milton Hagen	JMH	V	<0,1	
Jr <sup>a</sup>	Junior		II	<0,1	
Js <sup>a</sup>	Kell	KEL	III	>99,9	
Js <sup>b</sup>	Kell	KEL	II	<0,1	
K	Kell	KEL	I	91	
k	Kell	KEL	II	0,2	"Cellano"
Kn <sup>a</sup>	Knops	KN	V	2	
Kp <sup>a</sup>	Kell	KEL	IV	98	
Kp <sup>b</sup>	Kell	KEL	II	0,1	
Lan	Langereis		II	<0,1	
Le <sup>a</sup>	Lewis	LE	IV	78	
Le <sup>b</sup>	Lewis	LE	IV	28	
Ls <sup>a</sup>	Gerbich	GE	IV	>99,9	
Lu <sup>a</sup>	Lutheran	LU	IV	93	
Lu <sup>b</sup>	Lutheran	LU	II	0,15	
LW <sup>a</sup>	Landsteiner-Wiener	LW	IV	<1	
LW <sup>b</sup>	Landsteiner-Wiener	LW	IV	>99	
M	MNS	MNS	IV	22	Om aktiv i 37°C, se kategori I
McC <sup>a</sup>	Knops	KN	V	1,5	
N	MNS	MNS	IV	28	
P	Globoside	GLOB	II	<0,1	Jmf anti-Tj <sup>a</sup> anti-Tj <sup>a</sup>
P1	P1PK	P1PK	IV	21	
Rd	Radin		III	99,5	
Rg <sup>a</sup>	Chido/Rodgers	CH/RG	V	3	
S	MNS	MNS	I	45	
s	MNS	MNS	I	11	
Sd <sup>a</sup>	Sid		V	5	
U	MNS	MNS	II	<0,1	
Ul <sup>a</sup>	Kell	KEL	III	>99	
Vel	Vel		II	<0,1	







# Transfusion av patienter med AIHA

- ökad risk pga - förekomst av irreguljära antikroppar?
- Fördröj inte transfusion för att hitta serologiskt helt kompatibel enhet – ffa vid livshotande anemi

# Transfusion av patienter med AIHA

- ökad risk pga - förekomst av irreguljära antikroppar?
- Fördröj inte transfusion för att hitta serologiskt helt kompatibel enhet – ffa vid livshotande anemi
- Eftersträva adekvat syreleverans med minsta möjliga mängd (dvs följ Hb och laktat)

# Transfusion av patienter med AIHA

- ökad risk pga - förekomst av irreguljära antikroppar?
- Fördröj inte transfusion för att hitta serologiskt helt kompatibel enhet – ffa vid livshotande anemi
- Eftersträva adekvat syreleverans med minsta möjliga mängd (dvs följ Hb och laktat)
- OBS! vid aktiv hemolys kan transfusion öka hemolysen
- Efter transfusion, övervaka pat närmsta timmarna, kräver intermediär/intensivvård

# Transfusion av patienter med AIHA

- ökad risk pga - förekomst av irreguljära antikroppar?
- Fördröj inte transfusion för att hitta serologiskt helt kompatibel enhet – ffa vid livshotande anemi
- Eftersträva adekvat syreleverans med minsta möjliga mängd (dvs följ Hb och laktat)
- OBS! vid aktiv hemolys kan transfusion öka hemolysen
- Efter transfusion, övervaka pat närmsta timmarna, kräver intermediär/intensivvård
  
- Kontakt med transfusionsjour (finns på alla universitetsjukhus i Sverige) innan transfusion.

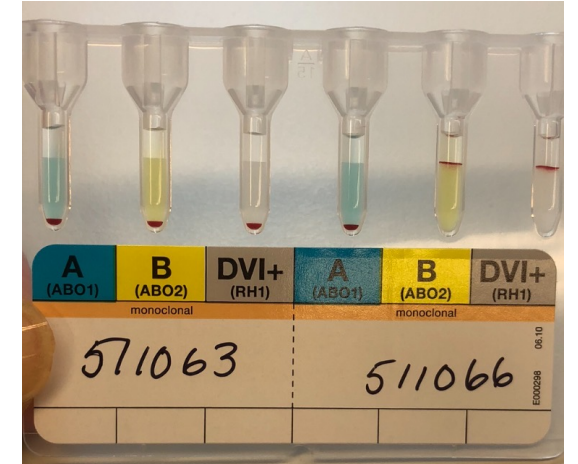
Kom ihåg: BLODVÄRMARE



# Vad händer på blodcentralen OM vi får reda på att man misstänker AIHA?

- serologisk utredningsgång och utmaningar

1) Ta reda på blodgrupp – ABO och RhD.



# Vad händer på blodcentralen OM vi får reda på att man misstänker AIHA?

- serologisk utredningsgång och utmaningar

1) Ta reda på blodgrupp – ABO och RhD.

2) Ta reda på patientens övriga blodgruppsfenotyp (t ex övriga Rh-antigen, Kell, Kidd, Duffy och MNS)



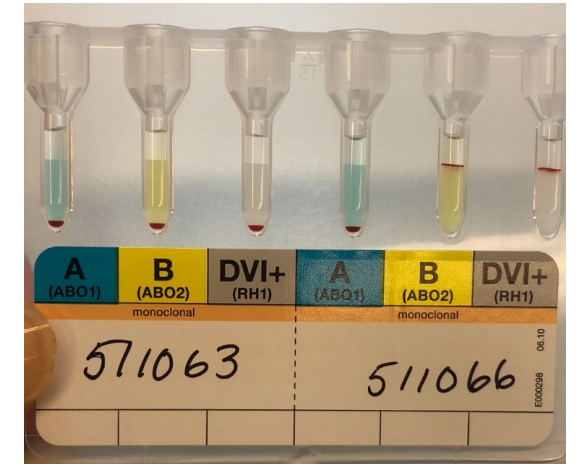
# Vad händer på blodcentralen OM vi får reda på att man misstänker AIHA?

- serologisk utredningsgång och utmaningar

1) Ta reda på blodgrupp – ABO och RhD.

2) Ta reda på patientens övriga blodgruppsfenotyp (t ex övriga Rh-antigen, Kell, Kidd, Duffy och MNS)

3) Ta reda på förekomst av ev alloreaktiva antikroppar – autoadsorption?  
Transfusion inom 3 månader?



# Förenlighetsprövning

## BAS-test

Blodgruppskontroll + AntikroppsScreening

## MG-test

Blodgruppskontroll med eller utan antikropps screening

Mottagare-Givare-test

Personnummer      Namn      Avd/Ort      Senaste transfusion

BAS-test Labnr	P563 Sign	Utökad ABO grupp		Sign	Blodgruppering Labnr
	VB6:1	II/B6	III/B7	IV/B8	

### TYPNING

Anti-K	Anti-K	CE	Anti-Jk <sup>a</sup>	Anti-Jk <sup>b</sup>	CE	Anti-M	Anti-N	CE	Anti-C	Anti-e	Anti-E	Anti-e	Anti-K	CE	Datum/ Sign
									—	##	##	##	—	—	

Anti-S	Anti-s	Anti-Fy <sup>a</sup>	Anti-Fy <sup>b</sup>	Anti-A1	Anti-H	Anti-DAT									Sign

Inkubationstemperatur 37 ±1°				Datum/ Sign
Kontrollerad:				
	Autolog kontroll	Neg kontroll	Pos kontroll	
IAT/gel	—	—	##	
IAT/PEG	—	—	##	

### PANELER

Lot.nr IgG-kort:

	I	II	III	IV	U1	U2	U3	U4	U5	U6	C2	C5	C6
	R1*RL	R2R2	R1*RL	R2R2	R1*RL	R2r <sup>+</sup>	r <sup>+</sup> r	r <sup>+</sup> r	rr	rr	R2r	R1*RL	R2R2
IAT/gel					##	—	##	—	—	—	##	##	—
IAT/PEG					##	—	##	—	—	—	##	##	—
Autoads													
AutoVue	2	0	1	0									
D	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+
C	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-
C <sup>W</sup>	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
c	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+
E	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+
e	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-
K	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+
Fy <sup>a</sup>	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+
Fy <sup>b</sup>	-	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+	+
Jk <sup>a</sup>	-	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	+
Jk <sup>b</sup>	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
M	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+
N	-	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+	+	+
S	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+
s	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+

# Vad händer på blodcentralen OM vi får reda på att man misstänker AIHA?

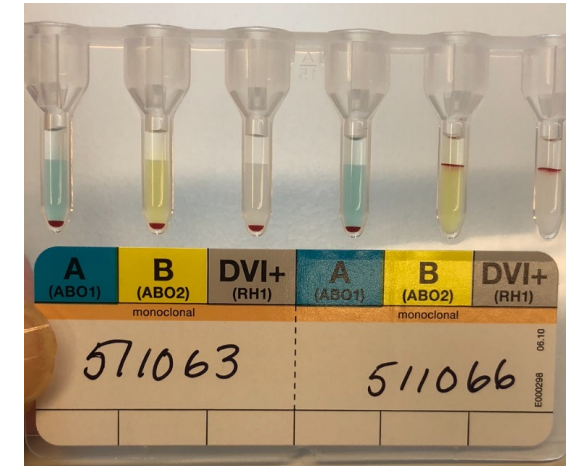
- serologisk utredningsgång och utmaningar

1) Ta reda på blodgrupp – ABO och RhD.

2) Ta reda på patientens övriga blodgruppsfenotyp (t ex övriga Rh-antigen, Kell, Kidd, Duffy och MNS)

3) Ta reda på förekomst av ev alloreaktiva antikroppar – autoadsorption?  
Transfusion inom 3 månader?

4) Om möjligt, ta reda på specificitet på autoantikroppen – om tydlig specificitet + aktiv hemolys, undvik autoantigenet



# GRANULOCYTTTRANSFUSIONER





# När?

- Granulocytttransfusion bör övervägas då en patient har uttalad neutropeni ( $< 0,5 \times 10^9$  granulocyter /L) + ”behandlingsrefraktär” allvarlig bakterie- eller svampinfektion

# När?

- Granulocytttransfusion bör övervägas då en patient har uttalad neutropeni ( $< 0,5 \times 10^9$  granulocyter /L) + ”behandlingsrefraktär” allvarlig bakterie- eller svampinfektion
- Övervägas vid uttalad granulocytdysfunktion



# När?

- Granulocytttransfusion bör övervägas då en patient har uttalad neutropeni ( $< 0,5 \times 10^9$  granulocyter /L) + ”behandlingsrefraktär” allvarlig bakterie- eller svampinfektion
- Övervägas vid uttalad granulocytdysfunktion
- Neutropenin ska bedömas vara övergående

# När?

- Granulocytttransfusion bör övervägas då en patient har uttalad neutropeni ( $< 0,5 \times 10^9$  granulocyter /L) + ”behandlingsrefraktär” allvarlig bakterie- eller svampinfektion
- Övervägas vid uttalad granulocytdysfunktion
- Neutropenin ska bedömas vara övergående
- Granulocytttransfusioner ska EJ ges profylaktiskt

# När?

- Granulocytttransfusion bör övervägas då en patient har uttalad neutropeni ( $< 0,5 \times 10^9$  granulocyter /L) + ”behandlingsrefraktär” allvarlig bakterie- eller svampinfektion
- Övervägas vid uttalad granulocytdysfunktion
- Neutropenin ska bedömas vara övergående
- Granulocytttransfusioner ska EJ ges profylaktiskt
- Ges dagligen, så länge indikation kvarstår – daglig bedömning av transfusionseffekten

# Utsökning av givare

- Manliga (trombocyt)givare – anhöriga?

# Utsökning av givare

- Manliga (trombocyt)givare – anhöriga?
- Får lämna 2-4 gånger / givare

# Utsökning av givare

- Manliga (trombocyt)givare – anhöriga?
- Får lämna 2-4 gånger / givare
- Anpassas utifrån ev HLA-ak-profil

Vävnad	HLA klass I	HLA klass II
T-celler	+++	+/-
B-celler	+++	+++
Makrofager	+++	++
Andra APC	+++	+++
Neutrofiler	+++	-
Tymus epitel	+	+++
Lever	+	-
Njure	+	-
Erythrocyter	-	-
Trombocyter	+	-

# Utsökning av givare

- Manliga (trombocyt)givare – anhöriga?
- Får lämna 2-4 gånger / givare
- Anpassas utifrån ev HLA-ak-profil
- Stimuleras med steroid 12h innan insamling (40-60 mg Prednisolon eller motsvarande Dexametason) – kontroll av B-glukos innan
- Stimulering med G-CSF (5 $\mu$ g/kg kroppsvikt 12h innan)

# Utsökning av givare

- Manliga (trombocyt)givare – anhöriga?
- Får lämna 2-4 gånger / givare
- Anpassas utifrån ev HLA-ak-profil
- Stimuleras med steroid 12h innan insamling (40-60 mg Prednisolon eller motsvarande Dexametason) – kontroll av B-glukos innan
- Stimulering med G-CSF (5 $\mu$ g/kg kroppsvikt 12h innan)
- OM akut behov: 100 mg hydrokortison iv, 15-30 min innan insamling



# Granulocytaferes

- Eftersträva hög celldos ( $>40 \times 10^9$  granulocyter / dos,  $>0,6 \times 10^9$  granulocyter / kg patientvikt)



# Granulocytaferes

- Eftersträva hög celldos ( $>40 \times 10^9$  granulocyter / dos,  $>0,6 \times 10^9$  granulocyter / kg patientvikt)
- OM sedementationshjälp (Dextran)  
Förbehandla med Promiten



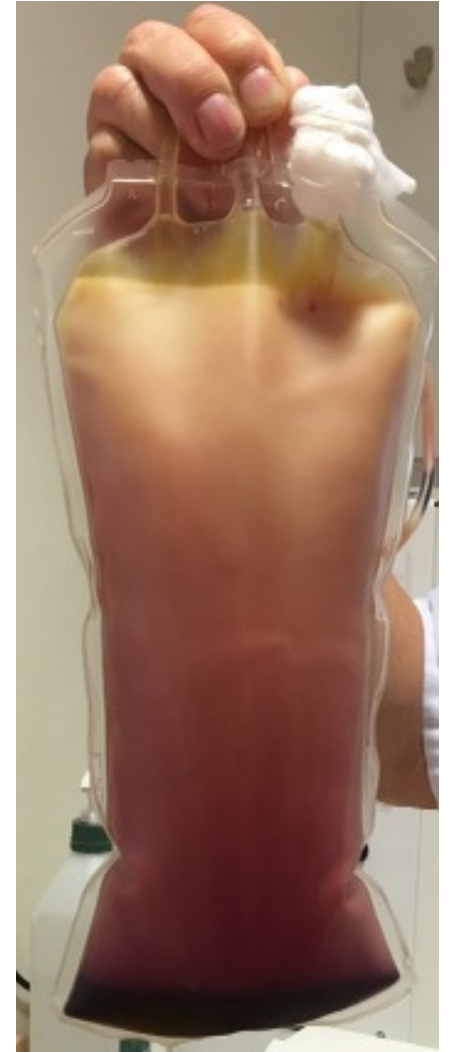
# Granulocytaferes

- Eftersträva hög celldos ( $>40 \times 10^9$  granulocyter / dos,  $>0,6 \times 10^9$  granulocyter / kg patientvikt)
- OM sedementationshjälp (Dextran)  
Förbehandla med Promiten
- OM G-CSF stimulering – insamling 2 dagar i följd / givare
- En insamling tar ca 2h



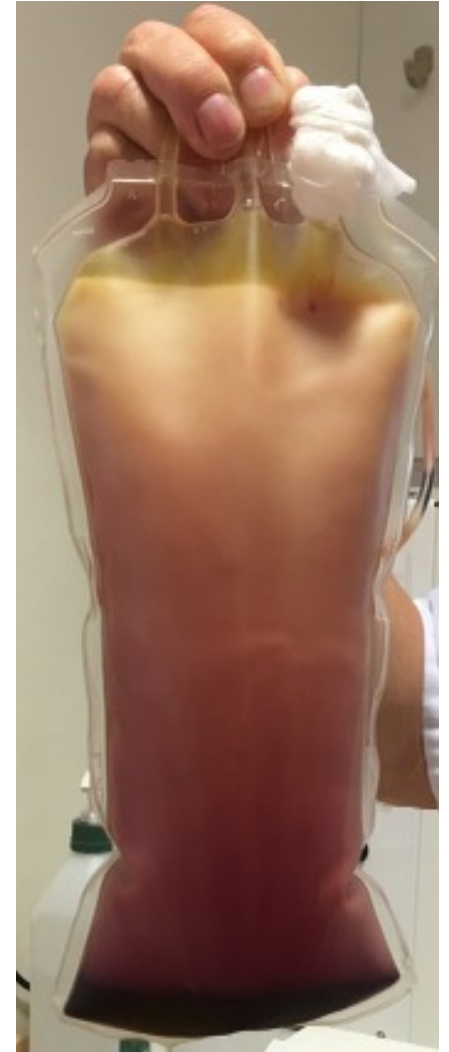
# Komponenten

- Förvaras vilande, i rt, högst 24h



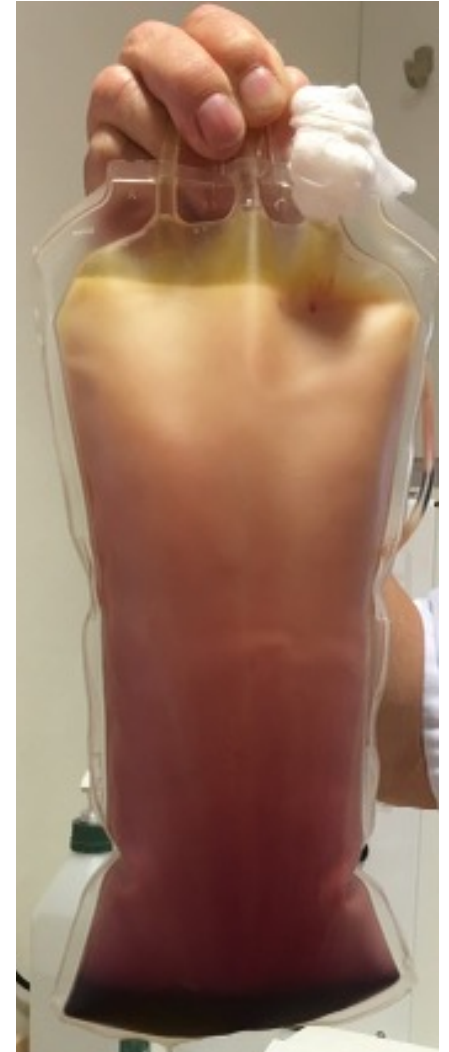
# Komponenten

- Förvaras vilande, i rt, högst 24h
- Bestrålas (25 Gy) innan transfusion



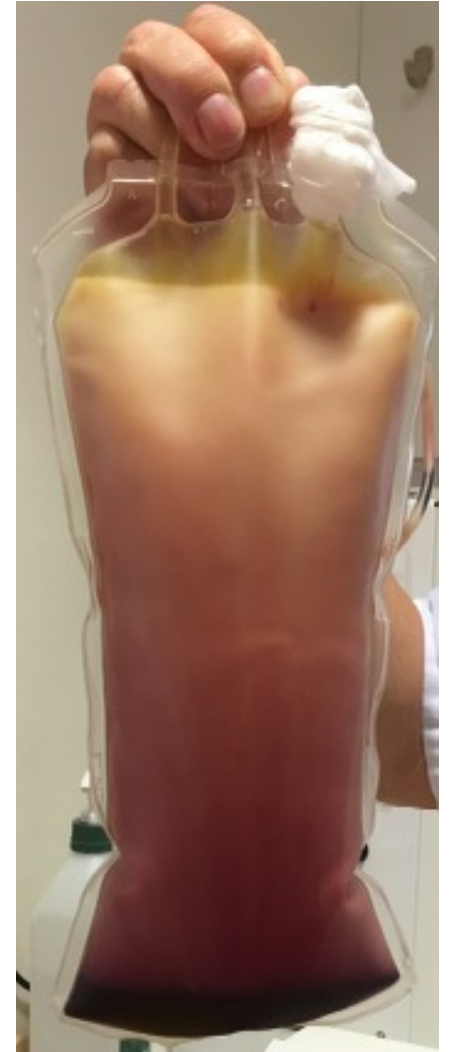
# Komponenten

- Förvaras vilande, i rt, högst 24h
- Bestrålas (25 Gy) innan transfusion
- Transfunderas så snart som möjligt, ges under 1-2 h



# Komponenten

- Förvaras vilande, i rt, högst 24h
- Bestrålas (25 Gy) innan transfusion
- Transfunderas så snart som möjligt, ges under 1-2 h
- OM sedimentationslösning används – förbehandla patienten med Promiten innan transfusion



# Givarfall

- Manlig blod- och plasmagivare sedan 10-tal år
- Inga läkemedel



# Givarfall

- Manlig blod- och plasmagivare sedan 10-tal år
- Inga läkemedel
  
- Premedicineras, inj G-CSF 48MU sc, och 4 mg Dexametason en dag innan
- Insamling utan sedimentationslösning
- Planerad uppföljning 4 veckor efter givning

# Givarfall

- Manlig blod- och plasmagivare sedan 10-tal år
- Inga läkemedel
  
- Premedicineras, inj G-CSF 48MU sc, och 4 mg Dexametason en dag innan
- Insamling utan sedimentationslösning
- Planerad uppföljning 4 veckor efter givning
  
- Kontaktar blodcentralen 4 dagar senare, pga förhöjd vilopuls, 90 slag/min, och ökad andfåddhet vid anstränging. Upplevde pulsen som regelbunden
  
- Bedöms som möjlig biverkan till förlust av erythrocyter i samband med granulocytgivning.
- Informeras att söka akut vid försämring eller utebliven förbättring.

# Givarfall

- Manlig blod- och plasmagivare sedan 10-tal år
- Inga läkemedel
  
- Premedicineras, inj G-CSF 48MU sc, och 4 mg Dexametason en dag innan
- Insamling utan sedimentationslösning
- Planerad uppföljning 4 veckor efter givning
  
- Kontaktar blodcentralen 4 dagar senare, pga förhöjd vilopuls, 90 slag/min, och ökad andfåddhet vid anstränging. Upplevde pulsen som regelbunden
  
- Bedöms som möjlig biverkan till förlust av erythrocyter i samband med granulocytgivning.
- Informeras att söka akut vid försämring eller utebliven förbättring.
  
- Givaren söker akut, där EKG visar förmaksflimmer – spontankonverterar
- Ingen vidare uppföljning på kardiologen

# Givarfall

- Manlig blod- och plasmagivare sedan 10-tal år
- Inga läkemedel
  
- Premedicineras, inj G-CSF 48MU sc, och 4 mg Dexametason en dag innan
- Insamling utan sedimentationslösning
- Planerad uppföljning 4 veckor efter givning
  
- Kontaktar blodcentralen 4 dagar senare, pga förhöjd vilopuls, 90 slag/min, och ökad andfåddhet vid anstränging. Upplevde pulsen som regelbunden
  
- Bedöms som möjlig biverkan till förlust av erythrocyter i samband med granulocytgivning.
- Informeras att söka akut vid försämring eller utebliven förbättring.
  
- Givaren söker akut, där EKG visar förmaksflimmer – spontankonverterar
- Ingen vidare uppföljning på kardiologen
  
- Företagshälsovården genomför UL-hjärta, arbets-EKG sammt 24h-EKG. Samtliga ua.
  
- Läkemedelsbiverkan? Aferes-biverkan?

# Är det etiskt att utsätta givarna för detta?



GRANULOCYTES AND TRANSFUSION BIOLOGY: THE GOOD AND THE BAD | DECEMBER 06, 2014

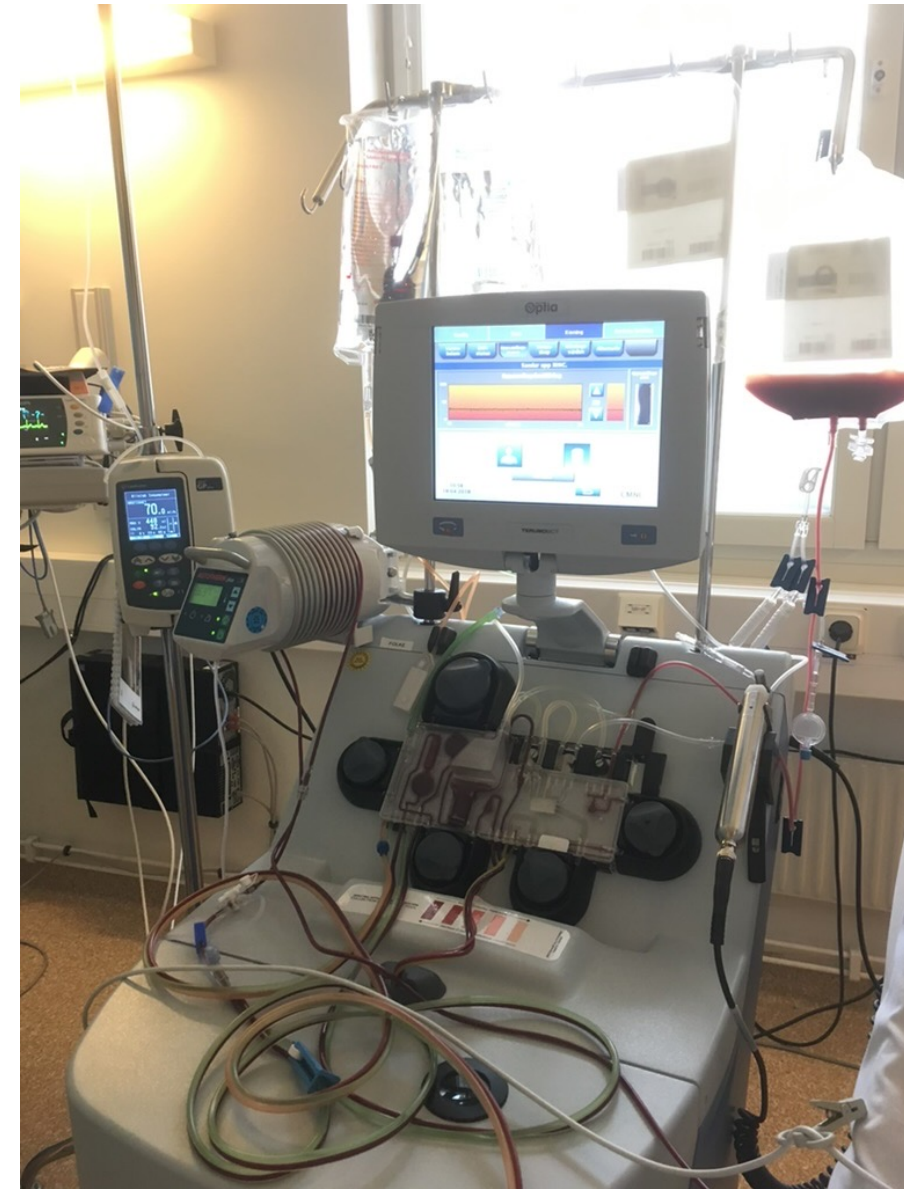
## The RING study: A Randomized Controlled Trial of G-CSF-stimulated Granulocytes in Granulocytopenic Patients

Thomas H. Price, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Washington, Seattle, WA

*Blood* (2014) 124 (21) : SCI-16.

<http://doi.org/10.1182/blood.V124.21.SCI-16.SCI-16>



# Är det etiskt att utsätta givarna för detta?



GRANULOCYTES AND TRANSFUSION BIOLOGY: THE GOOD AND THE BAD | DECEMBER 06, 2014

## The RING study: A Randomized Controlled Trial of G-CSF-stimulated Granulocytes in Granulocytopenic Patients

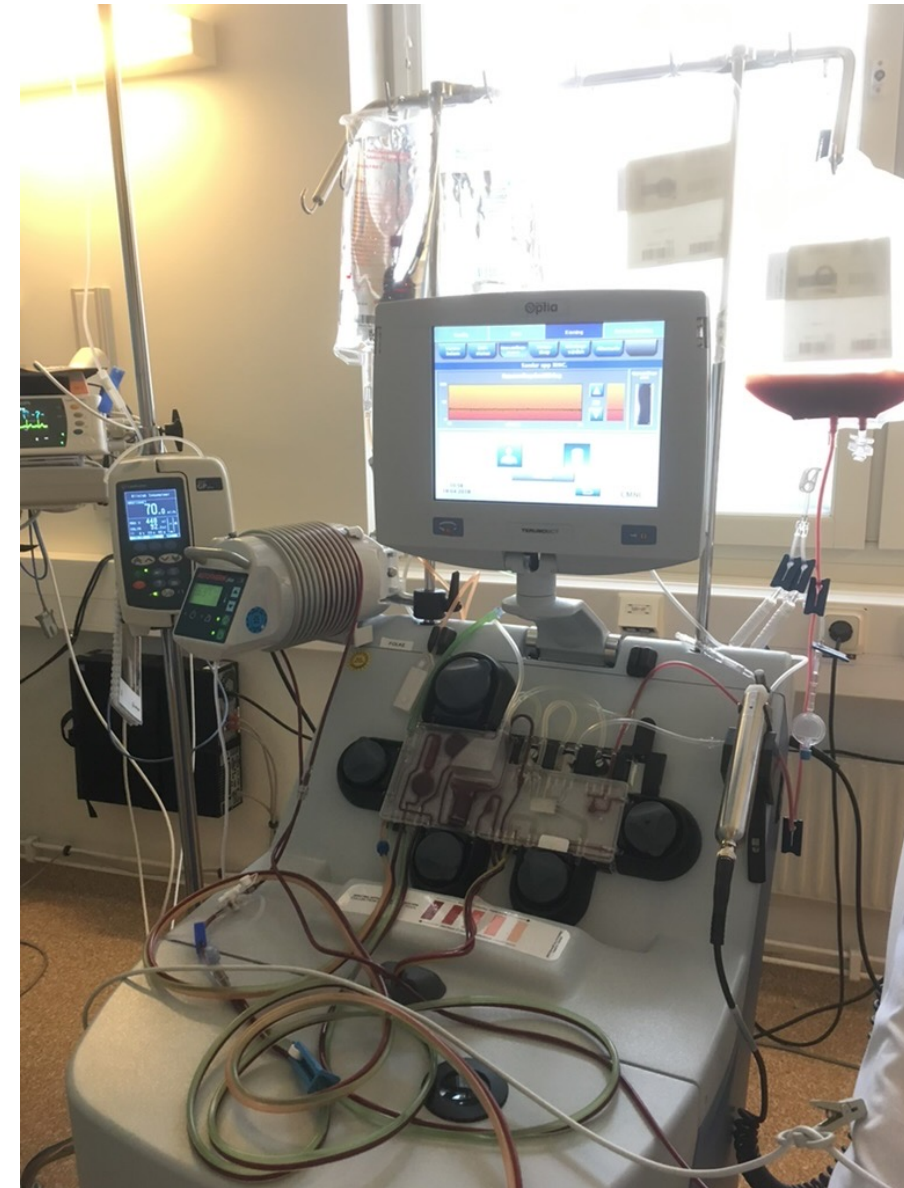
Thomas H. Price, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Washington, Seattle, WA

*Blood* *blood* (2014) 124 (21) : SCI-16.

<http://doi.org/10.1182/blood.V124.21.SCI-16.SCI-16>

- Idag - ingen sedementationslösning
- Ny produkt under utveckling – granulocyter från “buffy coat”





# Granulocyttransfusion bör övervägas vid neutropeni och allvarlig infektion

Efter cytostatikabehandling av patienter med hematologiska maligniteter och efter stamcellstransplantation får patienten under en period en uttalad benmärgssvikt. Detta innebär risk för allvarliga, livshotande infektioner/sepsis på grund av brist på vita blodkroppar/granulocyter. Då man fick tillgång till moderna cellseparatorer i slutet av 1960-talet knöts därför stora förhoppningar till att man skulle ta fram granulocyt-koncentrat för transfusion.

En stor utmaning är att kunna skörda tillräckligt antal celler från en frisk givare, eftersom granulocyter är svåra att separera från övriga blodceller vid centrifugering. Det behövs också täta transfusioner med ett stort antal celler, eftersom granulocyter även hos friska individer har kort överlevnad i cirkulationen (halveringstid 4-9 timmar har rapporterats i de flesta studier) [1]. Vid infektion ökar åtgången av celler ytterligare.

## Historik och kliniska erfarenheter

Genom att använda stärkelselösning eller dextransom sedimentationshjälp kan man förbättra separationen av granulocyter vid centrifugering av blod, och

**Gösta Berlin**, professor, överläkare, Linköpings universitet; klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Universitetssjukhuset, Linköping  
 ● [gosta.berlin@regionostergotland.se](mailto:gosta.berlin@regionostergotland.se)

**Honar Cherif**, docent, överläkare, Uppsala universitet; hematologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

**Folke Knutson**, med dr, överläkare, Uppsala universitet; klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Akademiska sjukhuset, Uppsala

**Jonas Mattsson**, professor, överläkare

**Ulla Axdorph Nygell**, docent, överläkare, institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik; klinisk immunologi och transfusionsmedicin; da härta siet.

## HUVUDBUDSKAP

● Granulocyttransfusion bör övervägas till patient med uttalad neutropeni och allvarlig infektion som inte svarar

»Förhoppningar har åter väckts om att man med framgång kan ge granulocyttransfusioner till patienter med uttalad neutropeni och livshotande infektion ...«

genom stimulering av givaren med en engångsdos kortison kan man fördubbla antalet cirkulerande granulocyter och därmed öka antalet celler i granulocyt-koncentrat. Med dessa medel framställdes granulocyt-koncentrat på 1970-1980-talen, men granulocyt-koncentrat innehöll endast ca 10 procent av antalet celler som normalt omsätts per dygn.

De kliniska resultaten var ofta nedslående, varför användningen av granulocyttransfusioner minskade påtagligt i hela världen i slutet av 1980-talet [2]. Med hjälp av den granulocyt-kolonistimulerande faktorn G-CSF har man sedan 20 år kunnat flerdubbla utbytet av granulocyter från en givare.

Förhoppningar har åter väckts om att man med framgång ska kunna ge granulocyttransfusioner till patienter med uttalad neutropeni och livshotande infektion som inte svarar på adekvat antibiotikabehandling eller antimykotisk terapi. Omkring 25 kliniska studier har publicerats sedan införandet av G-CSF, vanligen fallserier med eller utan kontroller. Resultaten har varit varierande, men i flera rapporter framhålls att effekten tycks vara bättre om ett stort antal granulocyter transfunderas [2-5].

Förväntningarna var därför stora på resultaten av den s k RING-studien [6], en ambitiöst upplagd prospektiv randomiserad kontrollerad multicenterstudie i USA som avsåg att besvara frågan huruvida transfusion av hög dos granulocyter har positiv effekt. För att uppnå 80 procents statistisk styrka att kunna påvisa 20 procents skillnad i framgång (definierat som överlevnad och mikrobiologiskt infektionssvar dag 42) planerades inklusion av 236 patienter, 118 i vardera arm.

Då man avbröt studien efter 5 år hade endast 114 patienter inkluderats, varav 97 hade fullföljt studien men endast 74 på planerat sätt. Man kunde inte påvisa någon effekt av granulocyttransfusioner på överlevnad eller infektionssvar.

Avsikten var att varje transfusion skulle innehålla



SLUT