

Autoimmun hemolytisk anemi (AIHA) hos vuxna

Nationella rekommendationer för diagnostik och behandling

2025 06

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Svensk förening för Hematologi juni 2025. Beslut om implementering tas i respektive region eller landsting i enlighet med överenskomna rutiner. Behandlingsrekommendationerna publiceras enbart som PDF-dokument och finns att ladda ner från: www.sfhem.se/riktlinjer

Arbetsgrupp

Initiativtagare till rekommendationerna har varit svenska gruppen för benign hematologi och hematologer med intresse för autoimmun hemolytisk anemi. Cecilia Karlström är sammankallande.

Cecilia Karlström (ordf), med dr, biträdande överläkare, ME Hematologi, Karolinska Universitets-sjukhuset, Huddinge. e-post: cecilia.karlstrom@regionstockholm.se

Deborah Boström, överläkare, internmedicin och hematologi, Medicinkliniken, Sundsvalls sjukhus. e-post: deborah.bostrom@rvn.se

Gizella Tusa Ferencz, med dr, specialistläkare, Medicinska specialistkliniken, Lasarettet i Motala, Motala. e-post: gizella.tusa.ferencz@regionostergotland.se

Marcus Fager Ferrari, med dr, specialistläkare, VE Hematologisk vård, Skånes universitetssjukhus, Malmö. e-post: marcus.fagerferrari@skane.se

Dagrún Jónasdóttir, med dr, specialistläkare, VE Hematologisk vård, Skånes universitetssjukhus, Lund. e-post: dagrun.jonasdottir@skane.se

Saeid Karafaky, specialistläkare, Hematologisektionen, Universitetssjukhuset Örebro, Örebro. e-post: saeid.karafaky@regionorebrolan.se

Emma Bergfelt Lennmyr, med dr, specialistläkare, Hematologisektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala. e-post: emma.bergfelt.lennmyr@akademiska.se

Henric Lindqvist, med dr, biträdande överläkare, ME Hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge. e-post: henric.lindqvist@regionstockholm.se

Norbert Lubenow docent, överläkare, klinisk immunologi och transfusionsmedicin. Akademiska laboratoriet, Akademiska Sjukhuset, Uppsala. e-post: norbert.lubenow@akademiska.se

Anna Sörman, med dr, specialistläkare, klinisk immunologi och transfusionsmedicin. Akademiska laboratoriet, Akademiska Sjukhuset, Uppsala. e-post: anna.sorman@akademiska.se

Bertil Uggle, med dr, överläkare, Hematologisektionen, Universitetssjukhuset Örebro, Örebro. e-post: bertil.uggle@regionorebrolan.se

Disclosures

Gruppens arbete med rekommendationerna har bedrivits utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa bidragsgivare. Eventuella jävsförhållanden:

Cecilia Karlström, uppdrag för Grifols

Bertil Uggle, uppdrag för Alnylam och Grifols

Anna Sörman, föreläsaruppdrag i immunologi åt CSL Behring.

Innehåll

1.	Introduktion	6
2.	Mål med rekommendationerna	7
3.	Bakgrund - inklusive epidemiologi och naturalförlopp	8
3.1.	Begrepp - primär/sekundär - varm/kall - intravasal/extravasal	8
4.	Handläggning av patienten i akutskedet	9
	Provtagning	9
	Behandling	9
	Övriga åtgärder	10
	Labbmässig monitorering av akut hemolys	10
	Vårdnivå/konsulter	10
5.	Diagnostik	11
	Introduktion	12
	Anamnes och klinisk undersökning	12
	Provtagning	13
	Bekräftad hemolys	14
	Varm AIHA	14
	Läkemedelsorsakad AIHA	15
	Kall autoimmun hemolytisk anemi	15
6.	Direkt antiglobulintest (DAT)	18
6.1.	Syfte	18
6.2.	Principer och utförande	18
6.3.	Bedömning av DAT	18
	DAT vid läkemedelsorsakad immun hemolytisk anemi	19
6.4.	Autoantikroppar vid köldagglutinationssjukdom/syndrom (CAD/CAS)	19
7.	Transfusion av patienter med AIHA - fördjupning	20
	Val av blod för transfusion	20
8.	Behandling av AIHA	21
8.1.	Varm AIHA	21
	Steroidrekommendationer	21
	Rituximab i primärterapi eller vid steroidsvikt/relaps	21
	Vid steroidsvikt eller relaps efter steroidbehandling	22
	Återfall efter Rituximab-behandling	22

Vid allvarlig, livshotande autoimmun hemolys	22
Sviktterapi	22
Splenektomi	23
Sekundär wAIHA (utvalda tillstånd)	23
Nya läkemedel	23
8.2. Köldagglutininsjukdom/Cold agglutinin disease (CAD)- för Sekundärt köldagglutininsyndrom/Cold agglutinin syndrome (CAS)	25
Behandlingsindikation	25
Understödjande behandling	25
Primär behandling	25
Tänkbara sviktterapi	26
Akutbehandling	26
Återfall	26
8.3. Sekundärt köldagglutininsyndrom/Cold agglutinin syndrome (CAS)	26
9. Understödjande vård	27
Vitaminsubstitution	27
Trombosprofylax	27
Osteoporosprofylax	27
Erytropoetin	28
Pneumocystisprofylax	28
Protonpumpshämmare	28
Graviditet	28
Uppföljning	28
Vaccinationer	28
Kvalitetsregister	29
Referenser	30
Referenser till kapitel 4, Handläggning av patienten i akutskedet	33
Bilaga 1. Vad händer på blodcentralen?	34
Blodgruppsutredning vid AIHA - serologisk utredningsgång och utmaningar	34
Donath-Landsteiner test	35
Bilaga 2. Patientinformation vid varm Autoimmun Hemolytisk Anemi (AIHA)	36
Diagnos och bakgrund	36
Symtom och behandling	36

1. Introduktion

Autoimmuna hemolytiska anemier (AIHA) är ovanliga och heterogena tillstånd som karakteriseras av destruktion av röda blodkroppar på grund av antikroppar och/eller komplementaktivering. Det finns ingen godkänd specifik behandling men behandlingsprincipen bygger på immun-suppression. Riktlinjerna som presenteras här bygger på rekommendationer från First International Consensus Group, Jäger et al¹ samt litteraturgenomgång, och är anpassade till svenska förhållanden.

2. Mål med rekommendationerna

Behandlingsrekommendationerna syftar till att:

- Ge ett stöd till läkare och övrig vårdpersonal som handlägger vuxna patienter med autoimmun hemolys. Vissa delar av rekommendationerna ska även vara av värde för patienter och deras anhöriga.
- Åstadkomma ett rationellt och enhetligt synsätt på utredning och behandling av vuxna patienter med autoimmun hemolys i Sverige.
- Vara koncisa och användbara i det dagliga arbetet med patienter med autoimmun hemolys.

3. Bakgrund - inklusive epidemiologi och naturalförlopp

Autoimmuna hemolytiska anemier (AIHA) klassificeras ofta som varm hemolys eller kall (köld-antikropps-medierad) hemolys. Exakt incidens hos vuxna patienter är inte känd men uppskattas till 1-3/100 000/år². Alla typer av AIHA kan vara akuta och övergående, eller kroniska. När infektion eller läkemedel är utlösande orsak är hemolysen oftast mild och snabbt övergående. Vid AIHA av annan orsak är sannolikheten för spontan remission låg.

3.1. Begrepp - primär/sekundär - varm/kall - intravasal/extravasal

Autoimmuna hemolytiska anemier betraktas som primär om patienten inte har en associerad sjukdom och som sekundär när associerad sjukdom förekommer. Det associerade tillståndet kan föregå AIHA eller debutera senare. Läkemedelsinducerad AIHA utgör en specifik entitet av sekundär AIHA. I huvudsak delas autoimmun hemolys in i varm eller kall typ. Vid varm hemolys saknar patienten köldassocierade symtom och signifikanta köldantikroppar kan uteslutas. Vid kall hemolys förekommer signifikanta köldantikroppar. Det finns även blandformer och andra ovanliga varianter. När de röda blodkropparna hemolyserar i blodbanan är hemolysen intravasal. När hemolysen medieras av det retikuloendoteliala systemet i lever och mjälte är hemolysen extravasal.

4. Handläggning av patienten i akutskedet

Provtagning

Vid klinisk misstanke om hemolytisk anemi bör följande blodprover tas initialt:

- Hb, LPK med diff, TPK, retikulyocyter, B12, folat, järn, TIBC, ferritin, ASAT, ALAT, GT, ALP, bilirubin, LD, haptoglobin, natrium, kalium, kreatinin, PK, APTT
- DAT (direkt antiglobulintest) tas vid påvisad eller stark misstanke om hemolys men prov bör säkras innan eventuell blodtransfusion ges
- Blodgruppering och BAS-test

Utifrån kliniskt tillstånd bör komplettering med ytterligare blodprover/utredningar övervägas vid misstanke om AIHA sekundärt till ett bakomliggande tillstånd, [se kapitel 5](#).

Behandling

Blodtransfusion

Gränsen för blodtransfusion bör individualiseras med hänsyn till ålder, komorbiditeter och aktuell medicinsk situation. Generellt sett bör man vara restriktiv med blodtransfusioner p g a. den ökade risken för transfusionsreaktioner. Blodtransfusion bör absolut övervägas vid Hb <60 g/L men ska inte undanhållas patienter som har anemisyntom vid högre värden.

- Kontakt med läkare på Transfusionsmedicin bör tas snarast vid påvisad eller starkt misstänkt hemolys, där transfusionsbehov kan bli aktuellt.
- Vid icke godkänd förenlighetsprövning rekommenderas noggrann övervakning, särskilt vid start av transfusion. Ett vanligt beskrivet tillvägagångssätt är att transfundera ca 20 ml blod och därefter observera patienten i 20 min. Om ingen reaktion uppkommer kan resten av blodtransfusionen genomföras på sedvanligt vis.
- Om patienten inte redan erhållit kortison bör patienten innan transfusionen erhålla 100 mg hydrokortison i.v. för att minska risken för transfusionsreaktion.
- **I akutskedet ska alla blodtransfusioner ges via blodvärmare** i väntan på resultatet av DAT-prov/ytterligare diagnostik, detta med tanke på att kall hemolys kan föreligga. Patienten ska hållas varm, vilket även innefattar extremiteten där blodet infunderas.

Kortikosteroider

Vid symptomgivande anemi, där misstanke om AIHA föreligger, bör behandling inledas med Prednisolon 1 mg/kg p.o. i väntan på resultatet av DAT-provet. Insättning av PPI i samband med kortikosteroidbehandlingen rekommenderas generellt ej.

Trombosprofylax

Patienter med AIHA har en ökad risk för VTE. Trombosprofylax bör ges till sjukhusvårdade patienter med hänsyn till sedvanliga kontraindikationer. I första hand rekommenderas LMWH i profylaxdos.

Folsyra/B12/Järn

Patienter med pågående hemolytisk anemi bör sättas in på behandling med Folsyra 1–5 mg p.o. 1x1. Eventuell substitution med B12 och/eller järn görs vid labbmässigt påvisade bristtillstånd.

Hydrering

Vid signifikant hemolys bör njurfunktion och diures monitoreras noggrant, med tanke på risken för njurpåverkan sekundärt till hemoglobinuri. Adekvat hydreringsgrad samt diures bör upprätthållas genom t.ex. infusion av kristalloida vätskor.

Övriga åtgärder

- Vid misstanke om kall hemolys (t.ex. akrocyanos, Raynaudfenomen): Håll patienten varm med t.ex. filter och undvik nedkylning av extremiteterna.
- Om vätsketerapi är indicerad bör vätskan värmas för att undvika att patienten kylls ned.
- Vid misstanke om läkemedelsorsakad AIHA ska potentiellt sjukdomsorsakande läkemedel seponeras.

Labbmässig monitorering av akut hemolys

Vid misstanke om akut hemolys bör omkontroll av Hb ske efter 1–2 timmar. Fortsatt provtagningsfrekvens bestäms utifrån dynamiken i proverna. Vid sjunkande Hb rekommenderas fortsatt täta Hb-kontroller. Hemolysprover i form av bilirubin, retikulocyter och LD kan följas för att monitorera den hemolytiska aktiviteten. Elektrolyter inklusive kreatinin bör följas dagligen. Övriga prover tas utifrån den kliniska situationen.

Vårdnivå/konsulter

Vid signifikant hemolys ska hematologkonsult kontaktas skyndsamt.

Vid svår hemolys och omfattande transfusionsbehov bör IVA-vård starkt övervägas.

Referenser

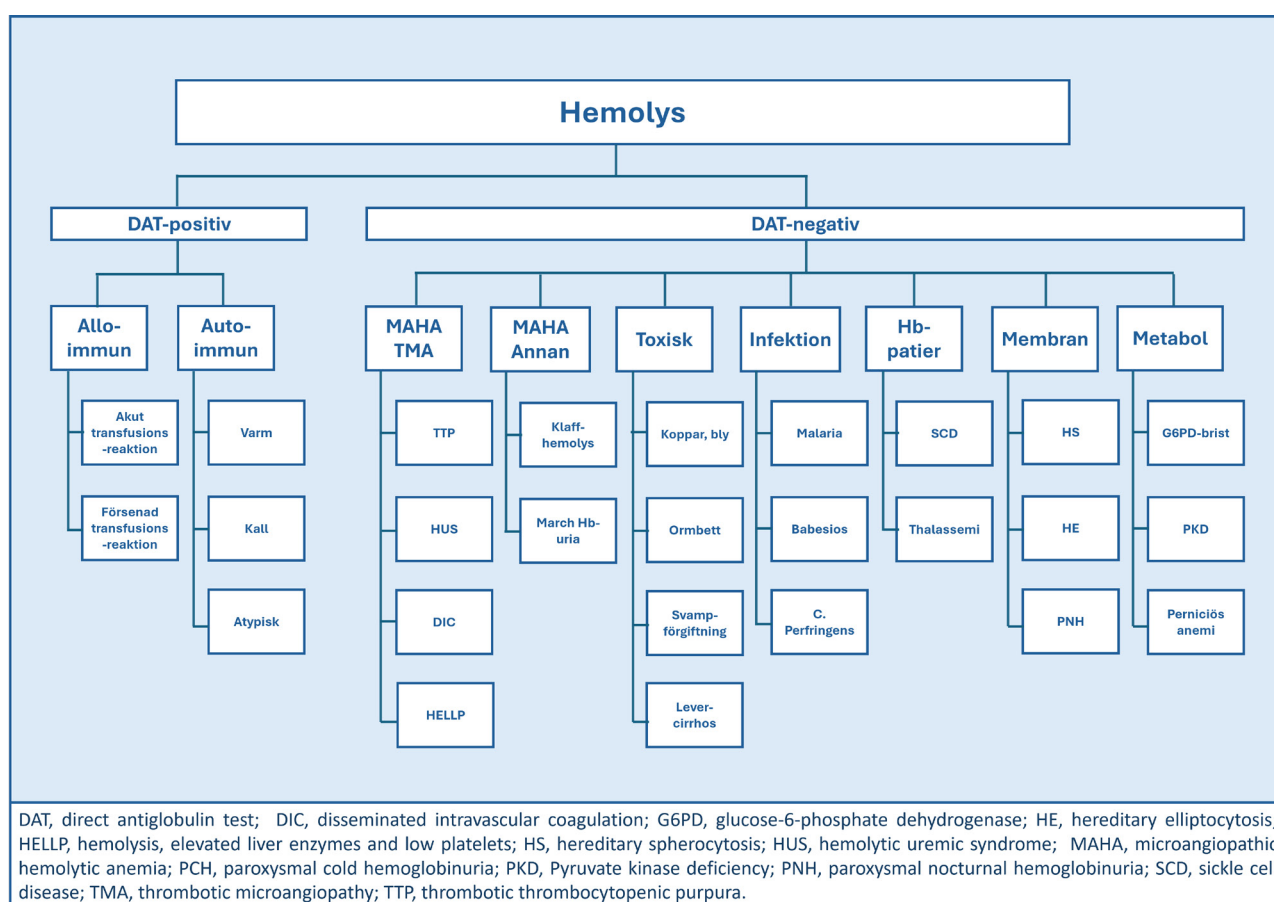
Detta stycke är skrivet i sin helhet. [Referenser](#) finns samlade i anslutning till övriga referenser längre bak i detta dokument.

5. Diagnostik

Introduktion

Vid misstanke om hemolys är differentialdiagnoslistan omfattande (bild 1). Hemolysen kan vara autoimmun eller ha en annan orsak. Kliniska fynd och provsvar kan stärka misstanken om en viss orsak framför en annan. Autoimmun hemolytisk anemi är ett samlingsbegrepp för flera sjukdomar, som klassificeras utifrån resultatet av det monospecifika direkta antiglobulintestet (DAT), autoantikropparnas klass, den optimala temperaturen för antigen-antikropsreaktionen samt förekomst eller avsaknaden av en underliggande sjukdom.

Bild 1.



Anamnes och klinisk undersökning

Vid bedömning av patient med misstänkt hemolys kan noggrann anamnes och undersökning ge viktig information om allvarlighetsgrad, typ av hemolys och underliggande orsak. Man ska därför beakta följande punkter:

- I sjukhistorien:
 - Anemisymtom
 - Hjärtsviktssymtom
 - Ikterus, mörk urin
 - Allmänsymtom: Feber, viktnedgång, nattliga svettningar
 - Symtom kopplade till splenomegali
 - Infektionssymtom
 - Akrocyanos som förvärras i kyla, Raynauds fenomen
 - Tecken till inflammatorisk systemsjukdom
 - Tidigare sjukdomar och missbruk
 - Erhållna blodtransfusioner (senaste 30 dagarna)³
 - Tidigare genomgången organ/stamcellstransplantation
 - Pågående medicinering, fokus på nyinsatta läkemedel
 - Ärftlighet
- Särskild vaksamhet gällande följande vid fysikaliskt status:
 - Ikterus
 - Tecken till respiratorisk eller cirkulatorisk dekomensation
 - Palpation av lever, mjälte och lymfkörtlar
 - Utslag, artrit, akrocyanos

Provtagning

Basal provtagning

Basal provtagning vid misstanke om hemolys innefattar parametrar som indikerar sönderfall av erythrocyter samt parametrar för differentialdiagnostik, där de förstnämnda parametrarna även utgör utgångsstatus inför behandling. Grundläggande provtagning innefattar LD, haptoglobin, bilirubin och retikulocyter. För att kunna tolka dessa, och för att tidigt utesluta andra orsaker till hemolys, rekommenderas provtagningen även innefatta leverstatus, översiktliga koagulations- och substratprover (se tabell 1) samt blodutstryk. Graviditetstest bör tas hos kvinnor i fertil ålder. Vid intravaskulär hemolys kan urinanalys vara positiv för blod (hemoglobin) men negativt för röda blodkroppar vid mikroskopi. Efter en vecka kan urin-hemosiderin detekteras. I klinisk praxis är det ovanligt att behöva beställa urinanalys men det kan vara värdefullt i vissa situationer. Se tabell 1 för basal provtagning och förväntade utfall.

Tabell 1

Basal provtagning för screening av misstänkt hemolys	Förväntat utfall
Blodstatus, differentialräkning	Anemi
Retikulocyter	Förhöjda
LD	Förhöjt
Haptoglobin	Sänkt/oftast omätbar
Bilirubin	Förhöjt, okonjugerat
Vitamin B12, folat	Normala
Järn, TIBC, ferritin	Normala
ALAT, ASAT, ALP, GT	Normala
PK, APTT	Normala
Natrium, Kalium, Kreatinin	Normala

När proverna inte stämmer...

Hemolys kan förekomma utan retikulocytstegring. Uttalad retikulocytopeni kan uppstå vid autoimmun hemolys i det fall antigenet även förekommer på omogna prekursorer och retikulocyter. Normala (oproportionerligt låga) retikulocyter kan även föreligga om nedsatt benmärgskapacitet (t.ex. efter kemoterapi, infiltration, primär benmärgssvikt), infektion (t.ex. parvovirus B19 eller annan svår infektion med benmärgspåverkan) eller substratbrist.

LD är i sig inte en specifik markör för erytrocytsönderfall. I erytrocyter förekommer dock framför allt isoenzym LD1 och LD2 varför bestämning av isoenzymer kan underlätta differentialdiagnostiken i fall av osäker LD-stegring.

Bilirubin är inte heller någon specifik markör för hemolytisk aktivitet då förhöjt bilirubin även ses vid bl.a. lever- eller gallvägssjukdom. Den bilirubinstegring som ses vid hemolys är dock av okonjugerad typ varför bestämning av okonjugerat bilirubin är en mer specifik markör i oklara fall. Okonjugerat bilirubin stiger också vid blödning med stora hematom i kroppen.

Haptoglobin är normalt en känslig markör för hemolytisk aktivitet pga. snabb konsumtion vid exponering för fritt hemoglobin. Syntetiseringen sker dock i levern och leversjukdom eller uttalad malnutrition kan därför medföra kroniskt lågt eller opåvisbart haptoglobin, vilket kan göra bilden svårtolkad. Medfödda tillstånd med låga nivåer eller avsaknad av haptoglobin förekommer. Haptoglobin är likaså ett akutfasprotein som stiger vid inflammation. Påvisbart haptoglobin kan därför ej säkert utesluta pågående hemolys vid samtidig kraftig inflammatorisk respons. Blodtransfusion kan också påverka haptoglobin nivåerna både högt och lågt beroende på volym av transfusion och ålder på transfunderat blod.

Den typiska hemolysbilden kan även uppstå vid lokalt sönderfall/resorption av större hematom. Hemofagocyterande lymfocyter kan medföra en laboriemässig bild som vid hemolytisk anemi utan att hemolys behöver föreligga. [4,5,6,7](#)

Bekräftad hemolys

När hemolys väl bekräftats krävs ytterligare undersökning för att avgöra om den är av autoimmun natur. För att bestämma detta måste man utföra ett direkt antiglobulintest (DAT) som bör tas innan blodtransfusion ges (se kapitel 6).

Vid positivt DAT-resultat rekommenderas ett monospecifikt (s.k. utvidgat) DAT. Om C3d är positivt är det viktigt att gå vidare med analys av köldagglutinin/köldantikroppar, speciellt i avsaknad av IgG. Tyvärr kan analys av köldagglutinin/köldantikroppar i dagsläget endast utföras på ett fåtal laboratorier i Sverige, och prover kan behöva skickas (hör med det lokala laboratoriet). Bedömningen av titer är både komplex och icke standardiserad (se kapitel 6). Prover kan behöva tas i obruten värmekedja (37 °C) för att kunna differentiera mellan olika typer av AIHA (se flödesschema, bild 2): varm, kall och blandad (se tabell 2).

Tabell 2

Varm autoimmun hemolytisk anemi (varm AIHA)	Kall autoimmun hemolytisk anemi (kall AIHA)	Atypisk autoimmun hemolytisk anemi
Primär varm AIHA	Cold agglutinin disease (CAD)	Blandad AIHA
Sekundär varm AIHA	Sekundär cold agglutinin syndrome (CAS)	DAT-negativ AIHA
Läkemedelsorsakad AIHA	Paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH)	

Varm AIHA

Vid AIHA är hemolysen medierad av antikroppar reaktiva i värme i cirka 70% av fallen. Varm AIHA uppträder som en primär sjukdom i knappt 50% av fallen och sekundärt till andra sjukdomar i övriga fall. Underliggande eller associerade sjukdomar vid sekundära fall finns listade i tabell 3.⁸

Tabell 3, Underliggande eller associerade sjukdomar vid sekundär varm AIHA.

Lymfoproliferativ sjukdom	B-cellslymfom (KLL, NHL) T-cellslymfom (AITL) T-LGL leukemi Hodgkins lymfom Castlemans sjukdom
Andra hematologiska sjukdomar	Myeloid malignitet (MDS, MF) En associerad (?) immuncytopeni, vanligtvis ITP (Evans syndrom)
Solida tumörer	Ovarial dermoidcysta eller karcinom Tymom

Icke-hematologiska autoimmuna och inflammatoriska sjukdomar	Reumatologisk sjukdom (SLE, RA, Sjögrens syndrom) Antifosfolipidsyndrom Autoimmun hepatit Ulcerös kolit Sarkoidos Eosinofil fasciit
Primär immundefekt	CVID Autoimmunt lymfoproliferativt syndrom
Infektioner	Virus (EBV, hepatit, CMV, HIV, SARS-CoV-2) Bakterier (Tuberkulos, Brucellos) Protozoer (Babesios)
Transplantationer	Allogen stamcellstransplantation Organtransplantation

AITL, Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom; CMV, cytomegalovirus; CVID, common variable immunodeficiency; EBV, Epstein-Barr virus; HIV, human immunodeficiency virus; ITP, immunologisk trombocytopeni; KLL, kronisk lymfatisk leukemi; MDS, myelodysplastiskt syndrom; MF, myelofibros; NHL, non-Hodgkins lymfom; RA, Reumatoid artrit; SARS-CoV-2, severe adult respiratory syndrome coronavirus; SLE, systemic lupus erythematosus; T-LGL, T-large granular lymphocytic.

Läkemedelsorsakad AIHA

Mycket ovanligt tillstånd, där listan på läkemedel som kan orsaka detta är lång (se avsnitt 6 DAT vid läkemedelsorsakad immun hemolytisk anemi).

Kall autoimmun hemolytisk anemi

Kall autoimmun hemolys utgör sammantaget ca 15-30% av AIHA^{2,10}. Hemolys medieras av köld-agglutiner och deras ursprung samt klonalitet avgör huruvida tillståndet klassificeras som CAD eller CAS.

Köldagglutininsjukdom/Cold agglutinin disease (CAD)

Hemolysen förmedlas av monoklonala köld-agglutiner som drivs av en underliggande klonal B-cellspopulation, utan att det föreligger kliniska eller radiologiska tecken till malignitet. Kriterierna för B-cellslymfom får inte vara uppfyllda.^{8,11}

Sekundärt köldagglutininsyndrom/Cold agglutinin syndrome (CAS)

Sekundärt köldagglutininsyndrom är köldagglutinin-medierad AIHA orsakad av, eller kopplad till andra sjukdomar såsom infektioner (t.ex. M. pneumoniae, EBV, CMV mfl.) och maligna sjukdomar (t.ex. B-cellslymfom)⁸.

Paroxysmal kall hemoglobinuri/Paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH)

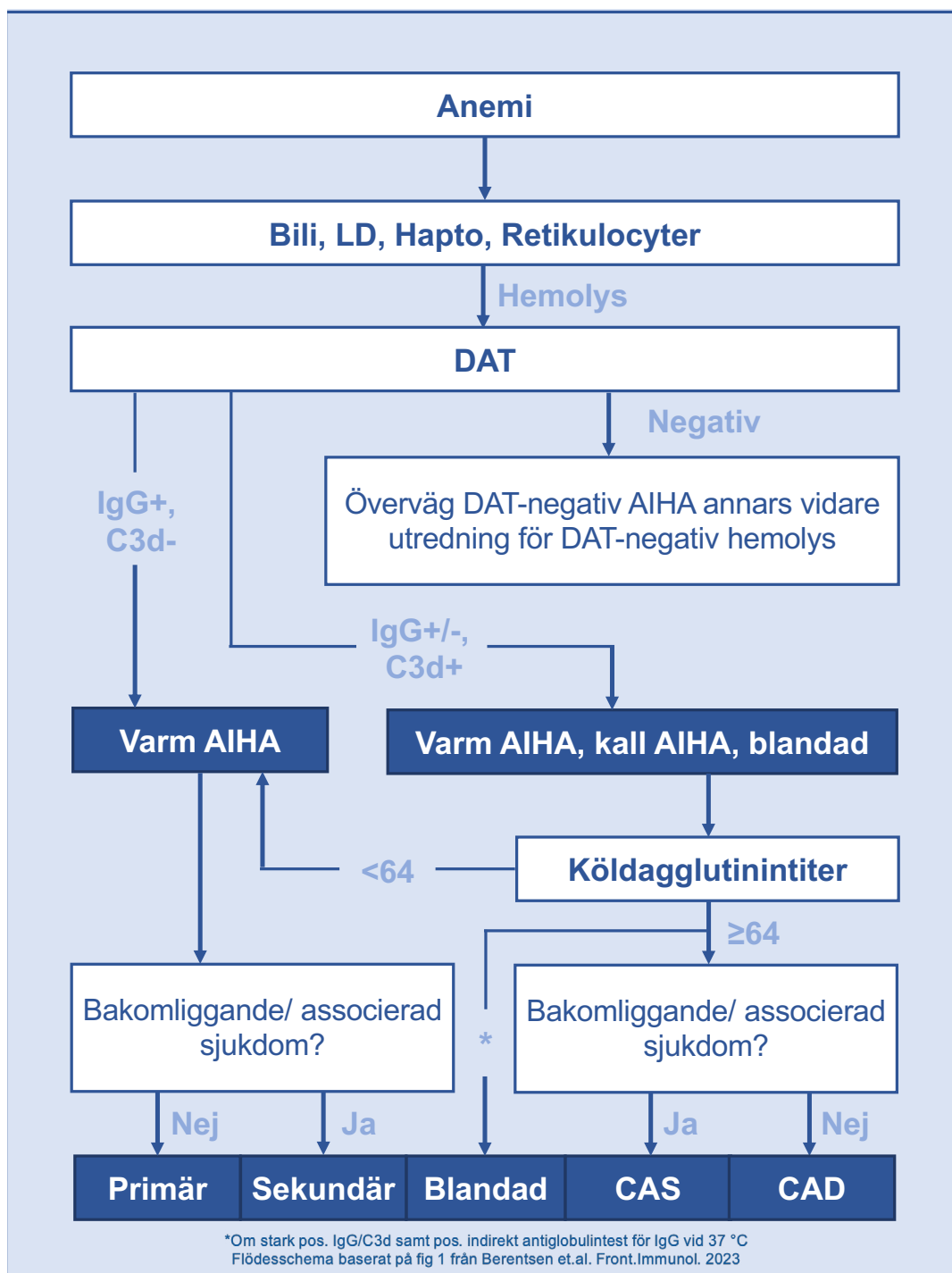
Mycket sällsynt, tillfällig, intravaskulär hemolys som nästan uteslutande förekommer som en postviral komplikation hos barn. Vid paroxysmal kall hemoglobinuri PCH är autoantikroppen ett bifasiskt IgG-hemolysin, känt som Donath-Landsteiners antikropp (se kapitel 6 DAT samt Bilaga 1.)¹²

Atypisk autoimmun hemolytisk anemi

DAT-negativ AIHA är ett ovanligt tillstånd som rapporteras i varierande frekvens. Tillståndet utgör ofta en diagnostisk utmaning. I vissa fall kan den autoimmuna grunden bekräftas genom fördjupad eller upprepad diagnostik, men i många fall förblir den hemolytiska anemin odefinierad.

Blandad AIHA kännetecknas av DAT-positivitet för både IgG och C3d, tillsammans med förekomst av hög titer köldagglutininier och positivt indirekt antiglobulintest vid 37 °C. Denna form av AIHA utgör som högst 10 % av alla fall och har ofta ett allvarligt förlopp vid debuten. Både primära och sekundära former förekommer.^{1,8}

Bild 2.



Utredning vid bekräftad DAT-positiv hemolytisk anemi

Tabell 4.

Provtagning hos alla vid bekräftad DAT-positiv hemolytisk anemi	Orsak
S-proteiner, elfores (med immunfixation), S-lätta kedjor	Monoklonal sjukdom, primär immunbrist
Serologi avseende hepatit B, hepatit C och HIV	Infektionsrelaterad
ANA-utredning	Autoimmun sjukdom
DT hals, torax och buk med kontrast	Lymfadenopati

Provtagning i speciella situationer

Tabell 5.

Provtagning i speciella situationer	Indikation
Benmärgsundersökning (utstryk, flödescytometri och biopsi som minimum)	CAD, ålder >50 år, klinisk misstanke, refraktär mot/relaps efter kortisonbehandling
Screening för underliggande ytterligare infektioner	Beroende på symtom, anamnes om resor, ålder, typ av hemolys
Lupus antikoagulans, kardiolipin-ak, beta2-glykoprotein 1-ak, CH50/komplementfunktion, C3, C4, RF o.s.v	Vid klinisk misstanke och/eller om ANA utfaller positivt. Överväg kontakt med reumatologen.

6. Direkt antiglobulintest (DAT)

6.1. Syfte

Direkt antiglobulin test (DAT) är ett test för att undersöka om erythrocyter har blivit täckta med antikroppar (främst IgG) och/eller komplement (C3d) in vivo.

Laboratorietestet utförs vanligen vid:

- Utredning av misstänkt AIHA.
- Blodgruppering på spädbarn / misstanke om hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN)
- ABO-oförenlig transplantation, både stamceller och organ
- Transfusionsreaktion
- Läkemedelsorsakad immun hemolytisk anemi (DIIHA).

Testet ska INTE användas för att screena för hemolytisk anemi. Diagnosen hemolytisk anemi ska grunda sig på resultat av klinisk undersökning och andra laboratoriefynd, se föregående kapitel.

6.2. Principer och utförande

Det är viktigt att man uppger för blodcentralen att man misstänker autoimmun hemolys hos en patient, när man skickar prov + remiss för DAT-utredning, samt om man skickar beställning av erythrocytenhet.

DAT baseras på ett test, indirekt antiglobulintest (IAT), som utvecklades av Coombs, Mourant och Race [13] för att kunna detektera antikroppar i serum som bundit till erythrocyter men som inte har förmågan att kunna direktagglutinera dem. Sedan vidareutvecklades metoden för att kunna detektera erythrocyter som blivit antikropps-/komplement-beklädda in vivo. Företrädesvis används erythrocyter från EDTA-antikoagulerat blod. EDTA hindrar komplementet från att aktiveras in vitro, och därmed generera ett falskt positivt provresultat.

DAT utförs först med kort/kassett som innehåller både anti-IgG och anti-C3d. Vid positivt utfall med det kombinerade testet, kan det utföras igen, men med monospecifika reagens (utvidgad DAT), där man då kan påvisa IgG, IgM, IgA och komplement. DAT kan även utföras direkt med monospecifika reagens, beroende på klinisk frågeställning och laboratoriets lokala rutiner.

Utvidgad DAT med läkemedelsmodifierade erythrocyter är en ovanlig analys. Om det finns misstanke om läkemedelsinducerad hemolytisk anemi (DIIHA – drug-induced immune hemolytic anemia), kontakta transfusionsjouren.

6.3. Bedömning av DAT

Vid hög misstanke om varm AIHA kan ett negativt DAT inte utesluta att det finns aktiva autoantikroppar. Om autoantikropparna redan orsakat hemolys av alla antigenpositiva erythrocyter, finns det inga erythrocyter kvar som kan generera ett positivt resultat.

Känsligheten att detektera IgG och/eller C3d varierar beroende på vilken teknik och reagens som används. Spridningen av antalet DAT-positiva blodgivare är därför stor mellan olika laboratorier beroende på vilken metod som använts (från 1 av 1000 till 1 av 14 000¹⁴).

Tabell 6. Exempel på orsaker till en positiv DAT

Autoantikroppar riktade mot endogena erytrocytantigen
Alloreaktiva antikroppar (t ex hemolytisk transfusionsreaktion (HTR), hemolys hos foster eller nyfödd (HDFN)).
Läkemedelsinducerade antikroppar, biologiska läkemedel riktade mot antigen på erytrocyter
Passivt administrerade alloantikroppar (t ex från plasma eller plasmaderivat)
Icke specifikt adsorberade proteiner (t ex hypergammaglobulinemi, högdos IVIG, läkemedelsorsakad modifiering av erytrocyternas plasmamembran)
Kraftig komplementaktivering p g a bakterieinfektion, autoantikroppar eller alloantikroppar
Antikroppar som produceras av "passagerarymfocyter", dvs från organtransplantation eller hematopoetisk stamcellstransplantation

DAT vid läkemedelsorsakad immun hemolytisk anemi

Mycket ovanligt tillstånd som drabbar 1:1 000 000¹⁵, men där listan på läkemedel som kan orsaka detta är lång¹⁶ t ex många antibiotika-sorter, olika typer av cytostatika, men även vanliga läkemedel som Ibuprofen eller Furosemid. Var därför observant på nyligen insatta läkemedel.

Vid misstanke om DIHA (drug-induced immune hemolytic anemia) ska det misstänkta läkemedlet i fråga sättas ut, trots att utredningen kan dröja något. Detta då det rör sig om en "sällanhändelse", där det inte finns tester uppsatta i rutinen på blodcentralen. I dessa lägen är det därför extra viktigt att föra en dialog med sin blodcentral / transfusionsjour så att man kan sätta upp ett test med "rätt" läkemedel.

6.4. Autoantikroppar vid köldagglutinationssjukdom/syndrom (CAD/CAS)

Ett EDTA-blodprov från en patient med CAD/CAS, agglutinerar i rumstemperatur. Orsaken till agglutinationen är autoantikroppar, vanligtvis IgM (därav förmågan att agglutinera erytrocyterna direkt), som oftast är riktad mot blodgruppsantigenet "I" eller "i". Köldreaktiva autoagglutiner (dvs IgM-antikroppar) vilka är associerade med kliniskt signifikant hemolys, är oftast reaktiva kring 30°C och om de analyseras vid 4°C kan de ha en mycket hög agglutinationstiter¹⁴. En titer >64 anses i litteraturen vara signifikant patologisk nivå¹⁷.

När blodet börjar värmas upp aktiverar antikroppsbindningen komplementsystemet och C3 deponeras irreversibelt på erytrocyternas yta. När erytrocyterna sedan är helt uppvärmda dissocierar antikropparna från ytan och kvar finns bara komplementet. Det finns beskrivna fall med köldantikroppar/köldagglutiner av IgA- och IgG-typ, men detta är ovanligt^{14, 18}.

På grund av autoantikropparnas förmåga att agglutinera erytrocyter i rumstemperatur kommer provet att värmas upp inför blodcentralens vanliga utredningar (blodgruppering, BAS-test mm). Då antikropparna främst är av IgM typ och det klassiska DAT:et endast analyserar IgG-antikroppar och komplement, kommer testet främst detektera komplement på erytrocyterna.

7. Transfusion av patienter med AIHA - fördjupning

Att transfundera patienter med DAT-positiv AIHA innebär en viss ökad risk pga de svårigheterna som uppstår vid pretransfusionsutredningen, framför allt vad det gäller att utröna eventuell förekomst av alloantikroppar. Det kan vara svårt att skilja en autoantikropp från en alloreaktiv antikropp. Å andra sidan, att fördröja transfusionen i hopp om att hitta en serologiskt helt kompatibel erytrocytenhet, kan i vissa fall orsaka mer skada än nytta¹⁴. Överväg därför alltid kontakt med en transfusionsjour (finns på alla universitetssjukhus i Sverige och alla blodcentraler är kopplade till en av dem) innan transfusion.

Transfusion får inte fördröjas om symtom på signifikant hypoxi föreligger (t ex laktatstegring, angina, konfusion mm). På vitalindikation kan blodcentralen även göra en så kallad akututlämning, innan alla tester är klara.

Generellt tolererar de flesta patienter med AIHA transfusioner med serologisk inkompatibla erytrocytenheter väl^{19, 20, 21}, även om risken för lindriga transfusionsreaktioner (t ex feber eller allergi) är något ökad²¹. Svåra transfusionsreaktioner såsom ökad hemolys eller transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI) anses mycket ovanliga¹⁹.

Patienten bör övervakas noga under och närmsta timmarna efter transfusion. Man bör vidare ha för vana att transfundera patienter via blodvärmare, för att undvika risken för "aktivering" av eventuell förekomst av köldantikroppar.

Val av blod för transfusion

Det är viktigt att man uppger för blodcentralen att man misstänker autoimmun hemolys hos en patient, när man skickar prov + remiss för DAT-utredning, samt om man skickar beställning av erytrocytenhet. Utöver det behöver man som beställare inte kunna ange det som beskrivs i bilagan "[Blodgruppsutredning vid AIHA - serologisk utredningsgång och utmaningar](#)", men det kan vara viktigt att känna till några av de svårigheter som ligger bakom valet av erytrocyter eftersom man i de flesta fall kommer transfundera med, positiva mottagar-givartest (MG-test).

8. Behandling av AIHA

Inkludera patienten i studie om möjligt.

8.1. Varm AIHA

PRIMÄRTERAPI varm AIHA

- Prednisolon 1mg/kg, nedtrappning under 3–6 månader
- +/- Rituximab 375mg/m² i 1gång/v i 4v alt 1000mg dag 1+15
- Understödjande behandling, [se kapitel 9](#).

Hörnstenen vid behandling av varm AIHA är steroider. Konsensusdokumentet från Jäger et al¹ rekommenderar prednisolon.

Tilllägg av rituximab rekommenderas ibland redan initialt, vg se nedan.

Flödesschema för terapival finns i [figur 3](#).

Steroidrekommendationer

Primärterapi

- Prednisolon 1 mg/kg i 10–20 dagar tills Hb >100mg/L
- I klinisk praxis, vid gott svar, för att minska risken för biverkningar, minskas ofta dosen till ca 0,6–0,8 mg/kg vid första nedtrappning, därefter nedtrappning med ca 10–20mg/vecka tills 20–30 mg totaldos.
- Härfter 5 mg per nedtrappning var eller varannan vecka.
- Från ca 15 mg rekommenderas nedtrappning med steg om 2,5mg/2–4veckor till en total behandlingstid om 3–6 månader där det finns stöd för minskad risk för återfall om behandlingstiden utsträcks mot 6 månader²²

Steroidsvikt

De flesta patienter svarar, definierat som Hb>100, med avtagande hemolysparametrar, inom 7–14 dagar. Om inget/partiellt svar ses inom 3 veckor bedöms detta som steroidsvikt.

Rituximab i primärterapi eller vid steroidsvikt/relaps

Rituximab direkt i primärterapi, i tillägg till steroider, rekommenderas vid allvarliga fall (fulminant hemolys med Hb <80, blandad AIHA, samtidigt Evans syndrom eller DAT-negativ AIHA) eller till dem med hög risk för steroidkomplikationer. Det ska noteras att användandet av rituximab är utanför godkänd indikation men sedan många år klinisk praxis.

För rituximab i primärterapi finns två randomiserade studier med likvärdiga resultat. Respons sågs hos omkring 70% efter 1 år vid tillägg av rituximab mot dryga 30% vid steroider som monoterapi ([ref](#)). Antingen ges inf rituximab 1000mg (fix dos) dag 1 och 15 alternativt som vid lymfom inf rituximab 375mg/m² en gång per vecka i fyra vecko^{23, 24}.

Även lågdos rituximab med 100mg/vecka i 4 veckor finns beskrivet med god respons²⁵.

Vid steroidsvikt eller relaps efter steroidbehandling

Rituximab enligt ovan.

Återfall efter Rituximab-behandling

Rituximab kan återupprepas om duration på respons varit god (ca 1 år). I annat fall föreslås att gå vidare med sviktterapi.

Att tänka på vid Rituximab-behandling

Premedicinering med antihistamin, eventuellt extra kortison och antipyretika per lokal rutin.

Screening för reaktivering av hepatit B

Ställningstagande till PJP-profylax ([kap 9](#))

Hypogammaglobulinemi och late onset neutropenia (LON) är några av de viktigaste biverkningarna liksom uteblivet vaccinationssvar.

Överväg benmärgsundersökning: äldre patienter, terapi-refraktära fall, återfall av AIHA eller klinisk misstanke om annan blodsjukdomar.

Vid allvarlig, livshotande autoimmun hemolys

Transfundera akutblod (blodcentralen väljer det lämpligaste) v b. Överväg blodvärmare om oklar situation.

IVIg 0,4-0,5mg/kg i 3-5 dagar^{[26](#), [27](#)}

Metylprednisolon i högdos 1g/dag i 3 dagar^{[28](#)}

Plasmaferes/byte^{[29](#)}

Rituximab enligt ovan

Cyklofosamid singeldos 600-750mg/m² eller 1g, fix dos/månad, eventuellt i 4 månader^{[30](#)}

ESA (erythropoietin stimulating agent)

Akut splenektomi/embolisering

Sviktterapi

Inga randomiserade studier finns som jämför sviktterapi och man får därför välja preparat efter vilken patient man har framför sig och vilket läkemedel man är förtrogen med. Oftast föreslås att man provat ett immunsuppressivt preparat som mycofenolat mofetil (MMF), azatioprin eller ciklosporin innan splenektomi. Laparoskopisk splenektomi är säkert men komplikationer med infektioner på kort och lång sikt liksom risken för trombos måste beaktas. Vidare rekommenderas mer cytotoxiska preparat som Cyklofosamid, Bortezomib men också Danazol eller långtidsbehandling med lågdos steroider och även rituximab-underhåll [[31](#)]. Nya preparat finns också i kliniska studier, vg se nedan.

Mycofenolat-mofetil 500-1000mgx2.^{[32](#), [33](#)}

Ciklosporin 2,5-5mg/kg delat i tvådos.^{[33](#)}

Azatioprin, 100-150mgx1. CAVE - mät TPMT-aktivitet.³⁴

Cyklofosamid per oralt 50-100mg alt 1mg/kg.

Danazol 200mgx1, ökas till max 400mgx2 (licensläkemedel) (svårtolerabelt, nedtrappas till 200mgx1 vid respons³⁵

Bortezomib³⁶

Daratumumab³⁷

Steroidunderhåll

Rituximab-underhåll³¹

Splenektomi

På grund av risken för infektioner efter splenektomi rekommenderas det endast i utvalda fall efter att minst rituximab och oftast även ytterligare en sviktterapi provat³⁸. Antibiotikaprofylax bör ges postoperativt (eftersom alla ska ha fått rituximab). Vaccinationer ska sedan ske enligt riktlinjer på infektion.net. Trombosprofylax viktigt perioperativt pga ökad risk för trombos för patienter med AIHA³⁹.

Sekundär wAIHA (utvalda tillstånd)

wAIHA vid lymfoproliferativ sjukdom, särskilt KLL.

Om grundsjukdom utan eget behandlingsbehov – behandla i huvudsak enligt ovan.

Om behandlingsindikation finns för grundsjukdomen – ge sjukdomsspecifik behandling med steroider som brygga. Se även vårdprogram för KLL. Vid spleniskt marginalsjonslymfom är splenektomi att betrakta som sjukdomsspecifik terapi.

wAIHA vid SLE

Observera att AIHA ofta ses tillsammans med APS (antifosfolipidsyndrom). Prednisolon och rituximab är förstahandsalternativ och behandling sker i samråd med reumatolog. Splenektomi avrådes från, pga tidiga data som visade riskökning för trombos och vaskulit⁴⁰.

Nya läkemedel

SYK-hämmare Fostamatinib

Bindning till FcγR på inflammatoriska celler leder till aktivering av Syk, vilket i sin tur leder till fagocytos och immunaktivering. Fostamatinib är en Syk-hämmare som har provats på ITP och även en nyligen publicerad fas 3 studie på 90 patienter med AIHA. 35,6% uppnådde en varaktig respons med hemoglobin >100 jämfört med 26,7% på placebo, men det var en stor variation i respons mellan olika etniska grupper⁴¹. Läkemedlet är ej godkänt på denna indikation och rekommenderas ej i dagsläget.

BTK-hämmare

BTK (Brutons Tyrosine Kinase) är en viktig signalmolekyl i B-celler som signalerar nedströms om Fcγ-receptorerna. BTK-hämmare leder till hämning av B-cellers differentiering och utmognad. Det pågår en fas 2-studie med BTK-hämmaren rilzabrutinib (ClinicalTrials.gov identifier NCT05002777). Läkemedlet är ej godkänt på denna indikation och rekommenderas ej i dagsläget.

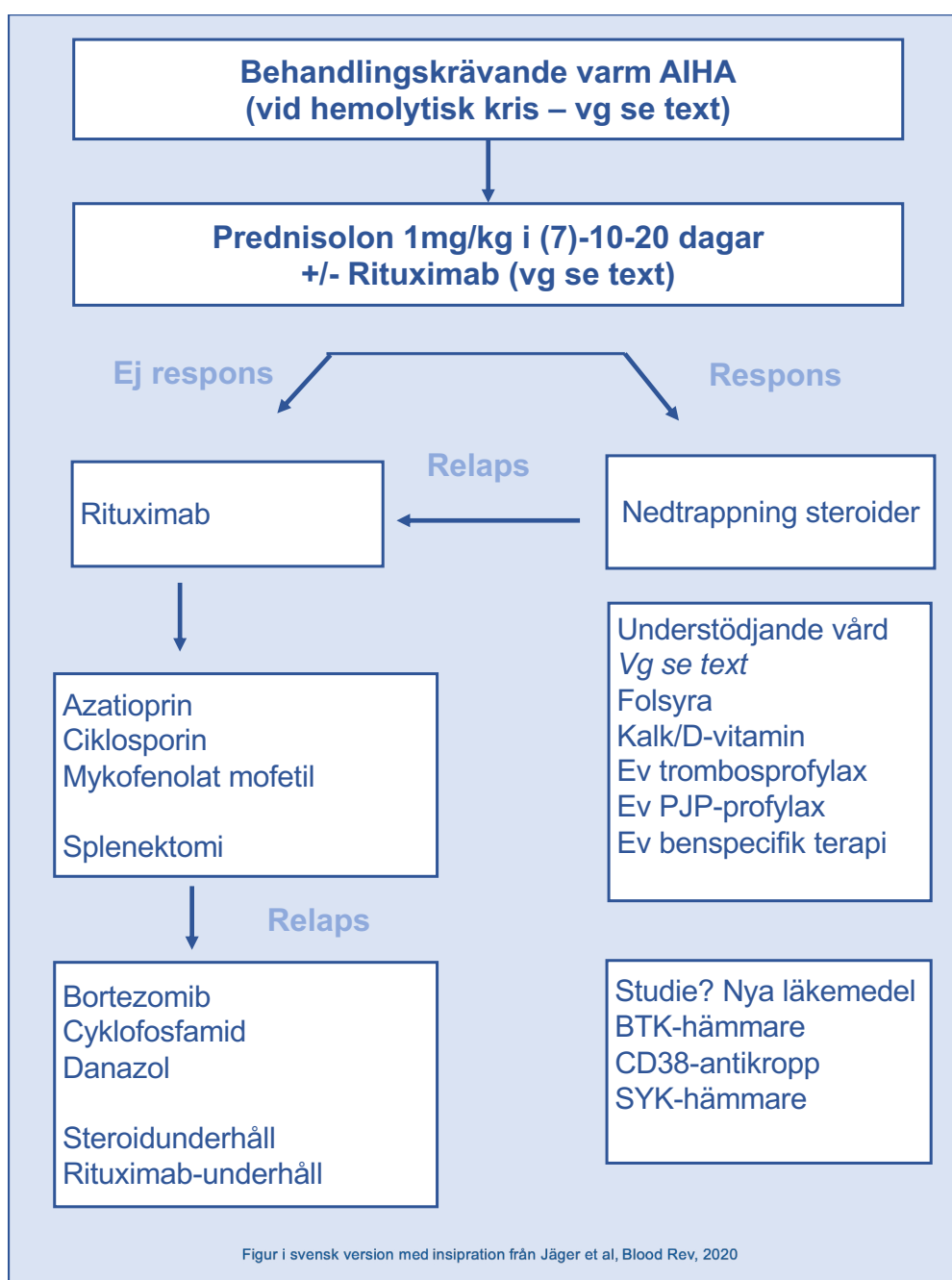
CD38-antikroppar

Långlivade CD38+ plasmaceller i mjälte och benmärg skulle teoretiskt kunna bidra till refraktäritet och återfall av wAIHA. CD38-antikroppen daratumumab har testats i fallrapporter och fallserier med blandad respons men med effekt hos flera multirefraktära patienter och med få rapporterade biverkningar⁴². Läkemedlet är ej godkänt på denna indikation och rekommenderas ej i dagsläget.

Neonatal Fc Receptor hämmare (FcRn hämmare)

Läkemedel som snabbt minskar nivån av patogena autoantikroppar genom att minska åter-cirkulation av immunoglobulin. Nipokalimab och Efgartigimod används i pågående kliniska studier.

Figur 3. Flödesschema för terapival.



8.2. Köldagglutininsjukdom/Cold agglutinin disease (CAD)- för Sekundärt köldagglutininsyndrom/Cold agglutinin syndrome (CAS), se nedan

REKOMMENDATIONER CAD

- Behandling eller expektans, beroende på klinisk bild.
- Primärterapi utgörs av rituximab monoterapi eller bendamustin-rituximab
- Kortikosteroider har dålig effekt och ska normalt inte användas

Behandlingsindikation

Symtomgivande anemi, svåra cirkulationsbesvär trots undvikande av köldexposition. Vid Hb>100 g/L och lindriga övriga symtom gäller vanligtvis expektans. Anemi kan uppträda tillfälligt i samband exempelvis infektioner. I dessa fall kan situationen ofta hanteras med fortsatt expektans, eller erytrocytkoncentrat vid behov, utan att systemisk terapi behöver inledas¹.

Understödjande behandling

Råd att undvika nedkylning, att använda varm klädsel. I övrigt se [kapitel 9](#), Understödjande vård.

Primär behandling

Behandlingen av CAD (rituximab (R) eller bendamustin + rituximab (BR) riktas mot den antikroppsproducerande B-cellsklonen.

- Rituximab (375 mg/m² per vecka i fyra veckor)^{43, 44}
 - Långsam respons, median 1,5 mån (0,5-4)
 - Kortvarig respons (11-15 mån)⁴⁵
 - Låg toxicitet
 - Kort behandlingstid
- Rituximab (375 mg/m² dag 1 i en 28-dagarscykel, totalt ges 4 cykler) + bendamustin (90 mg/m² dag 1 och 2)^{45, 46}
 - Långsam respons (median 1,9 mån (0,25-12; OR 71 %)
 - Långvarig respons (> 7 år, median ej nådd)
 - Måttlig toxicitet
 - Måttlig behandlingstid

I valet mellan R och BR talar mer uttalade symtom och yngre patient med låg komorbiditet för BR medan mindre uttalade symtom och äldre/skörare patient talar för R alternativt dosjusterad Bendamustin⁸. Respons på BR kan komma sent (i prospektiv studie var tid till respons och tid till bästa respons 1,9 respektive 7,0 månader) och 4 cykler rekommenderas, oberoende av respons under behandlingen¹⁷.

Tänkbara sviktterapier

Rituximab + fludarabin⁴⁷

Bortezomib⁴⁸

Ibrutinib⁴⁹

I dagsläget ej rekommenderad behandling

Sutimlimab (komplementhämmare)^{50, 51}

- Snabb respons (1–3 v), dock ingen effekt på cirkulationsbesvär, vilka orsakas av köldagglutination och inte av komplementaktivering
- Långvarig respons (förutsätter tillsvidarebehandling)
- Låg toxicitet
- Lång behandlingstid (tills vidare)
- Godkänt av EMA men är föremål för utredning via NT-rådet och kan f n inte rekommenderas.

Akutbehandling

Avlägsna köldantikroppar – plasmaferes (proceduren sker vid 37 grader C) med albumin som ersättningsmedel för att undvika att tillföra ytterligare komplementfaktorer. I svåra fall kan även IVIG och högdossteroider provas^{2, 26, 52}.

Återfall

Det finns inte stöd för specifika rekommendationer vid återfall. Vid rimlig responsduration övervägs upprepning av tidigare behandling, i andra fall övervägs sviktterapier enligt ovan.

8.3. Sekundärt köldagglutinin syndrom/Cold agglutinin syndrome (CAS)

Med sekundärt köldagglutinin syndrom avses tillstånd med köldantikroppsorsakad hemolys sekundärt till annat tillstånd (t ex infektion, lymfom eller autoimmun sjukdom). Det är ovanligare än CAD, men bör uteslutas vid initial utredning av hemolys med köldantikroppar. Vanligast, i denna ovanliga grupp, är hemolys i samband med infektion med *Mycoplasma pneumoniae*, och den uppträder då vanligen 2–3 veckor efter sjukdomsdebut och är självbegränsande i samband med utläkning på infektionen. Prognosen vid infektionsutlöst CAS är god och behandlingen är understödjande, se detta avsnitt i tillämpliga delar, inklusive erytrocytkoncentrat. Vid CAS sekundärt till lymfom eller autoimmun sjukdom behandlas den underliggande sjukdomen¹.

9. Understödjande vård

Sammanfattning av rekommendationer

- Folsyra 1 mg x 1 vid aktiv hemolys
- Trombosprofylax vid inneliggande vård/skov/ytterligare riskfaktorer för trombos
- Kalk+D-vitamin till alla med kortisonbehandling
- Benspecifik behandling till alla >40 år om förväntad behandlingstid minst 3 mån och dos motsvarande minst 5 mg Prednisolon dagligen
- Pneumocystisprofylax bör övervägas vid längre tids kortisonbehandling, se nedan

Vitaminsubstitution

Folsyra, vitamin B12 och järn behövs för bildandet av röda blodkroppar och behovet av dessa byggstenar ökar i och med den ökade omsättningen av de röda blodkropparna vid hemolys. Folsyrebrist har rapporterats hos patienter med hemolytisk anemi av olika genes. Även om evidensen för folsyretillskott 1 mg dagligen hos patienter med hemolytisk anemi är bristfällig så används detta ofta i praktiken och ger som regel få eller inga biverkningar. Därutöver bör nivåer av B12 och järn kontrolleras och vid behov substitueras.

Trombosprofylax

Patienter med autoimmun hemolytisk anemi har en förhöjd trombosrisk^{53, 54}. Aktiv hemolys (högre grad av anemi och högt LD) samt genomgången splenektomi är associerad med ytterligare högre trombosrisk. Inneliggande patienter med autoimmun hemolys bör erhålla trombosprofylax. Därutöver bör trombosprofylax övervägas till patienter med uttalat aktiv hemolys, särskilt om andra riskfaktorer också föreligger, såsom aktiv malignitet, hög ålder, tidigare VTE, immobilisering, koagulationsrubbing¹. I första hand rekommenderas LMWH i profylaxdos.

Osteoporosprofylax

Peroral kortisonbehandling i hög dos är den vanligaste orsaken till sekundär osteoporos med frakturer. Frakturrisken är dosberoende och ökar redan inom 3–6 månader efter insatt kortisonbehandling⁵⁵. Eftersom den största benförlusten sker tidigt och snabbt är det viktigt att sätta in förebyggande behandling samtidigt med att kortisonet sätts in, även om man inte är säker på hur lång behandlingstiden kommer att bli och oavsett om eventuellt DXA svar föreligger⁵⁶.

Patienter som insättes på motsvarande minst 5 mg Prednisolon dagligen i en förväntad behandlingstid på minst tre månader bör därför samtidigt även insättas på motsvarande 800 IE vitamin D och 500 mg Kalcium per dag. Bentäthetsmätning bör beställas i samband med insättning av kortisonet och för patienter över 40 år rekommenderas insättning av benspecifik behandling direkt, i väntan på svaret på bentäthetsmätningen. Se rekommendationer från Svenska Osteoporossällskapet eller lokala riktlinjer för val av preparat. I utvalda fall kan även benspecifik behandling övervägas till patienter under 40 år. När Prednisolondosen minskas till <5 mg/d kan den benspecifika behandlingen avslutas om huvudorsaken till att patienten får detta är kortisonbehandlingen. Patienter bör därutöver rekommenderas icke-farmakologisk behandling såsom fysisk aktivitet och att undvika rökning.

Erythropoetin

Erythropoetinanaloger (erythropoiesis-stimulating agents, ESA) har visats kunna höja Hb relativt snabbt, hos patienter med AIHA och relativ retikulocytopeni och kan användas hos patienter, såväl initialt som vid behandlingssvikt med lågt Hb och relativ retikulocytopeni där man temporärt vill öka Hb i avvaktan på effekt av annan terapi eller för att exempelvis kunna minimera steroiddoser (dosering motsvarande den som ges vid kemoterapiinducerad anemi vid cancer)^{8, 57-59}. Retikulocytsvaret bedöms som bone marrow responsiveness index (BMRI). Andra orsaker till sviktande benmärgssvar ska uteslutas/åtgärdas.

BMRI = patientens retikulocytantal ($\times 10^9/L$) $\times$ (patientens HB/normalt Hb^{*}). Om BMRI <121 bedöms detta som relativ retikulocytopeni⁶⁰.

*normalt Hb - 120 för kvinnor, 130 för män (pers medd dr Bruno Fattizzo)

Pneumocystisprofylax

Patienter som behandlas med minst 20 mg Prednisolon dagligen under minst en månads tid löper en ökad risk för infektion med Pneumocystis Jirovecii^{1, 61}. Pneumocystisprofylax rekommenderas till alla med långvarig kortisonbehandling och särskilt vid ålder >65 år, vid samtidig lungsjukdom och vid kombinationsbehandling med cytostatika eller rituximab⁶², i första hand trimetoprim/sulfametoxazol. Vid överkänslighet mot trimetoprim eller sulfa är inhalation med pentamidin ett alternativ. Atovakvon har inte samma dokumentation för profylaxindikation men bör, om det ändå ges, ordineras i behandlingsdos. Profylaxbehandlingen bör fortgå minst en månad efter avslutad kortisonbehandling.

Protonpumpshämmare

Evidens för att kortikosteroider kan orsaka gastrointestinala blödningar är bristfällig och vi rekommenderar individuell bedömning med hänsyn till riskfaktorer avseende insättning av protonpumpshämmare hos patienter som behandlas med kortison. Detta bör dock övervägas vid samtidig behandling med NSAID och hos svårt sjuka sjukhusvårdade patienter, och kan även övervägas hos äldre, sköra patienter som behandlas med en hög kortisondos under en längre tid^{63, 64, 65}. Kom ihåg att överväga utsättning när indikation ej längre föreligger.

Graviditet

AIHA är ovanligt under graviditet och mycket begränsade data är tillgängliga. Steroider, IviG och transfusioner har använts med bra resultat⁶⁶. Vid graviditet och misstänkt eller konstaterad AIHA är det viktigt att tänka differentialdiagnostiskt. TTP/HELLP måste uteslutas. IgG-antikroppar kan passera placenta och orsaka anemi hos det nyfödda barnet¹. En ovanlig entitet förekommer i form av idiopatisk hemolytisk anemi som uppträder under graviditet och går i spontan remission post partum. Denna form av hemolys brukar återkomma under nästkommande graviditeter⁶⁷.

Uppföljning

Patienter bör monitoreras med tätare provtagning i början, som kan glesas ut när hemoglobinnivå och hemolysparametrar är stabila.

Vaccinationer

Om patienten planeras för splenektomi skall vaccination planeras inför operationen. Om vaccination ej hinns med innan en akut splenektomi skall vaccination tidigast påbörjas 14 dagar efter

splenektomi. Om patienten har fått Rituximab behöver det ha gått 6 månader sedan sista dos innan vaccination, och antibiotikaproylax ges fram till att vaccination är slutförd. För aktuella riktlinjer kring vaccinationer vid splenektomi hänvisas till Riktlinjer för vaccination av vuxna inför och efter splenektomi (Svenska infektionsläkarföreningen, <https://infektion.net/kunskap/riktlinjer-for-vaccination-av-vuxna-infor-och-efter-splenektomi/>). I övrigt finns inga särskilda rekommendationer för patienter med AIHA vad gäller vaccinationer.

Kvalitetsregister

Det finns ännu inte något kvalitetsregister för autoimmun hemolys.

Referenser

1. Jager U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* 2020;41:100648.
2. Mulder FVM, Evers D, de Haas M, Cruijssen MJ, Bernelot Moens SJ, Barcellini W, et al. Severe autoimmune hemolytic anemia; epidemiology, clinical management, outcomes and knowledge gaps. *Front Immunol.* 2023;14:1228142.
3. Rout P HJ, Ramsey A, et al. . Hemolytic Transfusion Reaction. : In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [updated [Updated 2023 Sep 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448158/>.
4. Liesveld JL, Rowe JM, Lichtman MA. Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases. *Blood.* 1987;69(3):820-6.
5. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers.* 2015;2015:635670.
6. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, Little JA, Taylor Jt, Morris CR, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood.* 2006;107(6):2279-85.
7. Shih AW, McFarlane A, Verhovsek M. Haptoglobin testing in hemolysis: measurement and interpretation. *Am J Hematol.* 2014;89(4):443-7.
8. Berentsen S, Fattizzo B, Barcellini W. The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? *Front Immunol.* 2023;14:1180509.
9. Berentsen S, Röth A, Randen U, Jilma B, Tjønnfjord GE. Cold agglutinin disease: current challenges and future prospects. *Journal of blood medicine.* 2019;10:93-103.
10. Loriani M, Cserti-Gazdewich C, Branch DR. Autoimmune Hemolytic Anemias: Classifications, Pathophysiology, Diagnoses and Management. *Int J Mol Sci.* 2024;25(8).
11. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-48.
12. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. *N Engl J Med.* 2021;385(15):1407-19.
13. Coombs RR, Mourant AE, Race RR. A new test for the detection of weak and incomplete Rh agglutinins. *British journal of experimental pathology.* 1945;26(4):255-66.
14. Petz LD. A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2004;124(6):712-6.
15. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Rev.* 2010;24(4-5):143-50.
16. Leger RM, Arndt PA, Garratty G. How we investigate drug-induced immune hemolytic anemia. *Immunohematology.* 2014;30(2):85-94.
17. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood.* 2021;137(10):1295-303.
18. Berentsen S. Cold agglutinin disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):226-31.
19. Yurek S, Mayer B, Almahallawi M, Pruss A, Salama A. Precautions surrounding blood transfusion in autoimmune haemolytic anaemias are overestimated. *Blood Transfus.* 2015;13(4):616-21.
20. Park SH, Choe WH, Kwon SW. Red Blood Cell Transfusion in Patients With Autoantibodies: Is It Effective and Safe Without Increasing Hemolysis Risk? *Ann Lab Med.* 2015;35(4):436-44.
21. Chen C, Wang L, Han B, Qin L, Ying B. Autoimmune hemolytic anemia in hospitalized patients: 450 patients and their red blood cell transfusions. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(2):e18739.

22. Dussadee K, Taka O, Thedsawad A, Wanachiwanawin W. Incidence and risk factors of relapses in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chot-maihet thangphaet*. 2010;93 Suppl 1:S165-70.
23. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, Hamidou M, Ebbo M, Le Guenno G, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol*. 2017;92(1):23-7.
24. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, Rasmussen IH, Nielsen OJ, Kjeldsen L, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2013;163(3):393-9.
25. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, Imperiali FG, Di Bona E, Fattizzo B, et al. Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Haematol*. 2013;91(6):546-51.
26. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol*. 1993;44(4):237-42.
27. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2017;176(3):395-411.
28. Abdallah GEM, Abbas WA, Elbeih EAS, Abdelmenam E, Mohammed Saleh MF. Systemic corticosteroids in the treatment of warm autoimmune hemolytic anemia: A clinical setting perspective. *Blood cells, molecules & diseases*. 2021;92:102621.
29. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *Journal of clinical apheresis*. 2010;25(3):83-177.
30. Thabet AF, Faisal M. Pulse cyclophosphamide therapy in refractory warm autoimmune hemolytic anemia: a new perspective. *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*. 2014;30(4):313-8.
31. Rai MP, Lee EJ, Bussel JB. Maintenance rituximab following induction in autoimmune cytopenias. *Br J Haematol*. 2023;202(1):153-8.
32. Roumier M, Loustau V, Guillaud C, Languille L, Mahevas M, Khellaf M, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol*. 2014;89(9):E150-5.
33. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica*. 2014;99(10):1547-54.
34. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. *Autoimmun Rev*. 2013;12(7):784-91.
35. Pignon JM, Poirson E, Rochant H. Danazol in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 1993;83(2):343-5.
36. Ratnasingam S, Walker PA, Tran H, Kaplan ZS, McFadyen JD, Tran H, et al. Bortezomib-based antibody depletion for refractory autoimmune hematological diseases. *Blood Adv*. 2016;1(1):31-5.
37. Jalink M, Jacobs CF, Khwaja J, Evers D, Bruggeman C, Fattizzo B, et al. Daratumumab monotherapy in refractory warm autoimmune hemolytic anemia and cold agglutinin disease. *Blood Adv*. 2024;8(11):2622-34.
38. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, Wayne B, Chalmers J, Jones IG, et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med*. 2006;119(3):276 e1-7.
39. Mohren M, Markmann I, Dworschak U, Franke A, Maas C, Mewes S, et al. Thromboembolic complications after splenectomy for hematologic diseases. *Am J Hematol*. 2004;76(2):143-7.

40. Hall S, McCormick JL, Jr., Greipp PR, Michet CJ, Jr., McKenna CH. Splenectomy does not cure the thrombocytopenia of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1985;102(3):325-8.
41. Kuter DJ, Piatek C, Roth A, Siddiqui A, Numerof RP, Dummer W, et al. Fostamatinib for warm antibody autoimmune hemolytic anemia: Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, global study (FORWARD). *Am J Hematol.* 2024;99(1):79-87.
42. Cavallaro F, Barcellini W, Fattizzo B. Antibody based therapeutics for autoimmune hemolytic anemia. Expert opinion on biological therapy. 2023;23(12):1227-37.
43. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood.* 2004;103(8):2925-8.
44. Schöllkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, Mourits-Andersen HT, Nielsen JL, Christensen BE, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leukemia & lymphoma.* 2006;47(2):253-60.
45. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Randen U, Tvedt THA, Fattizzo B, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood.* 2020;136(4):480-8.
46. Berentsen S, Randen U, Oksman M, Birgens H, Tvedt THA, Dalgaard J, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood.* 2017;130(4):537-41.
47. Berentsen S, Randen U, Vågan AM, Hjorth-Hansen H, Vik A, Dalgaard J, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood.* 2010;116(17):3180-4.
48. Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, Fattizzo B, Binda F, D'Adda M, et al. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood.* 2018;132(5):547-50.
49. Jalink M, Berentsen S, Castillo JJ, Treon SP, Crujisen M, Fattizzo B, et al. Effect of ibrutinib treatment on hemolytic anemia and acrocyanosis in cold agglutinin disease/cold agglutinin syndrome. *Blood.* 2021;138(20):2002-5.
50. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M, et al. Sutimlimab in Cold Agglutinin Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(14):1323-34.
51. Röth A, Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Jilma B, Michel M, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood.* 2022;140(9):980-91.
52. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *Journal of clinical apheresis.* 2016;31(3):149-62.
53. Ungprasert P, Tanratana P, Srivali N. Autoimmune hemolytic anemia and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2015;136(5):1013-7.
54. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood.* 2014;124(19):2930-6.
55. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2002;13(10):777-87.
56. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a

multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2009;373(9671):1253-63.

57. Fattizzo B, Michel M, Zaninoni A, Giannotta J, Guillet S, Frederiksen H, et al. Efficacy of recombinant erythropoietin in autoimmune hemolytic anemia: a multicenter international study. *Haematologica*. 2021;106(2):622-5.
58. Fattizzo B, Zaninoni A, Pettine L, Cavallaro F, Di Bona E, Barcellini W. Low-dose rituximab in autoimmune hemolytic anemia: 10 years after. *Blood*. 2019;133(9):996-8.
59. Fattizzo B, Pedone GL, Brambilla C, Pettine L, Zaninoni A, Passamonti F, et al. Recombinant erythropoietin in autoimmune hemolytic anemia with inadequate bone marrow response: a prospective analysis. *Blood Adv*. 2024;8(5):1322-7.
60. Russo R, Gambale A, Langella C, Andolfo I, Unal S, Iolascon A. Retrospective cohort study of 205 cases with congenital dyserythropoietic anemia type II: definition of clinical and molecular spectrum and identification of new diagnostic scores. *Am J Hematol*. 2014;89(10):E169-75.
61. Thomas CF, Jr., Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2487-98.
62. Giannotta JA, Fattizzo B, Cavallaro F, Barcellini W. Infectious Complications in Autoimmune Hemolytic Anemia. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(1).
63. Guslandi M. Steroid ulcers: Any news? *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 2013;4(3):39-40.
64. Martínek J, Hlavova K, Zavada F, Seifert B, Rejchrt S, Urban O, et al. "A surviving myth"--corticosteroids are still considered ulcerogenic by a majority of physicians. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2010;45(10):1156-61.
65. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4(5):e004587.
66. Fattizzo B, Bortolotti M, Fantini NN, Glenthøj A, Michel M, Napolitano M, et al. Autoimmune hemolytic anemia during pregnancy and puerperium: an international multicenter experience. *Blood*. 2023;141(16):2016-21.
67. GUPTA M, KALA, M., KUMAR, S., SINGH, G., CHHABRA, S., SEN, R.. Idiopathic Hemolytic Anemia of Pregnancy: A Diagnostic Dilemma. *Journal of Hematology, North America*. 2015.

Referenser till kapitel 4, Handläggning av patienten i akutskedet

Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2021;137(10):1283-1294.

Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. *N Engl J Med*. 2021;385(15):1407-1419.

Fatone MC, Cirasino L. Practical therapy for primary autoimmune hemolytic anemia in adults. *Clin Exp Med*. 2023;23(3):727-736.

Go RS, Winters JL, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2017;129(22):2971-2979.

Hill A, Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):382-389.

Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2017;176(3):395-411.

Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*. 2020;41:100648.

Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica*. 2014;99(10):1547-1554.

Bilaga 1. Vad händer på blodcentralen?

Blodgruppsutredning vid AIHA - serologisk utredningsgång och utmaningar

Viktigt är att ta hänsyn till eventuella kliniskt signifikanta alloantikroppar innan man väljer ut en erytrocytenhet för transfusion. Det finns ett flertal rapporter som visar att patienter med varm AIHA har högre risk att bli eller redan vara alloimmuniserade¹. Dessa patienter förtjänar samma skydd från HTR som vilken annan patient. Autoantikroppar som reagerar mot testerytrocyterna och därefter även utredningserytocyterna riskerar att maskera reaktiviteten av en/flera alloantikropp(ar).

Mottagar-givar-(MG) testerna, där man testar kompatibiliteten av en specifik enhet mot patientens serum, kommer därför i många fall där det finns autoantikroppar att utfalla positiva.

Som beställare av erytrocytenheter behöver man inte kunna det som beskrivs nedan, alla blodcentraler har väl utarbetade riktlinjer för hur man ska gå tillväga. Det kan dock vara viktigt att känna till några av de svårigheter som ligger bakom valet av erytrocytenhet.

- 1) Ta reda på blodgrupp – ABO och RhD och antikroppsscreening
Spontan agglutination av erytrocyter kan ske om erytrocyterna har IgM och/eller mycket IgG-antikroppar bundna. Detta kan till och med försvåra utredning av blodgrupp (ABO) och RhD.
- 2) Ta reda på patientens övriga blodgruppsfenotyp (t ex övriga Rh-antigen, Kell, Kidd, Duffy och MNS). Utred patientens blodgruppsfenotyp så långt det går. Det underlättar fortsatt utredning och valet av erytrocytenhet avsevärt. Om man vet vilka vanliga blodgruppsantigen patienten saknar kan man förutsäga vilka kliniskt viktiga alloantikroppar man ska leta efter. Vid en positiv DAT av IgG-typ kan dock serologisk fenotypning försvåras. I dessa fall kan en genotypning av erytrocytantigen bli nödvändig.
- 3) Ta reda på förekomst av ev alloreaktiva antikroppar
Om autoantikropparna även finns i patientens serum (och inte bara bundna till erytrocyterna) ökar komplexiteten i den serologiska utredningen. Man måste då använda sig av metoder där man först "tar bort" autoantikropparna. Man kan då använda patientens erytrocyter för att adsorbera bort autoantikropparna från serat. Vid hög autoantikroppstiter kan autoadsorptionen behöva upprepas.
Har patienten blivit transfunderad inom de närmaste 3 månaderna finns det dock en risk att erytrocyter från föregående transfusion finns med och då även adsorberar bort eventuella alloreaktiva antikroppar. I dessa fall kan man använda sig av allogena erytrocyter med känd fenotyp i olika konstellationer för att adsorbera och samtidigt utreda förekomst av eventuell allo-antikropp.
- 4) I vissa fall ta reda på specificitet på autoantikroppen.
I många fall av varm AIHA hittar man ingen säker specificitet på autoantikroppen [ref]. Hos patienter som uppvisar autoantikroppar med specificitet mot blodgruppssystemen KEL, RH, LW, GE, SC, LU eller LAN, kan man se en tillfällig nedreglering av expressionen av respektive autoantigen på erytrocyterna² vilket genererar ett negativ DAT, varpå autoantikroppen först misstänks vara en alloantikropp. Beviset för att det verkligen var en autoantikropp kan göra först efter att antigenstyrkan på patientens erytrocyter återgått till normalt och man testat de "nya" erytrocyterna.

Om autoantikroppen har säker specificitet mot ett enda antigen, t ex anti-e och patienten uppvisar tecken på aktiv hemolys, kan man välja att ge blod som saknar autoantigenet, då det är visat att sådana erythrocyter överlever längre i recipienten än dess egna³. I de fall där autoantikropparna uppvisar en bredare reaktivitet, men med relativ specificitet mot ett antigen t ex e+ erythrocyter (dvs reagerar starkare mot homozygota e+ testceller än heterozygota och mycket svagt mot e- testceller) är det fortfarande oklart huruvida man ska undvika autoantigenet eller inte vid en transfusion⁴.

Donath-Landsteiner test

Autoantikropparna vid paroxymal köldhemoglobinuri (PCH) är oftast av IgG-typ med specificitet mot blodgruppsantigenet P (Donath-Landsteiners antikropp). Autoantikropparna beskrivs klassiskt som "bifasisk hemolysin" eftersom de binder till erythrocyterna vid låga temperaturer, men den terminala komplementaktiveringen (dvs intravasal hemolys) sker först när erythrocyterna värmts upp centralt (vid 37°C). Temperaturökningen resulterar även i att IgG-antikropparna dissocierar från sitt antigen. Av denna anlednings detekteras därför endast C3d vid DAT.

Det så kallade Donath-Landsteiner testet, där man mäter hemolys (istället för agglutination) i provrör vid olika temperaturer, utgår från fenomenet bifasisk hemolysin. Analysen utförs om man kontaktat transfusionsjouren och:

- det inte finns påvisbara köldantikroppar
- endast C3d kan påvisas på erythrocyterna
- patienten har hemoglobinemi och/eller hemoglobinuri

Vid provtagning för att utreda misstänkt PCH ska proverna, om möjligt, tas med obruten värmedja (dvs 37°C)

Provet är bedömbart och positivt om det endast sker hemolys i de provrör där patientens serum blandats med P+ erythrocyter och som inkuberats både i kyla och sedan i värme.

Referenser

1. Branch DR, Petz LD. Detecting alloantibodies in patients with autoantibodies. Transfusion. 1999;39(1):6-10.
2. Garratty G. Specificity of autoantibodies reacting optimally at 37 degrees C. Immunohematology. 1999;15(1):24-40.
3. Garratty G, Petz LD. Approaches to selecting blood for transfusion to patients with autoimmune hemolytic anemia. Transfusion. 2002;42(11):1390-2.
4. Mansfield PM BS. The positive Direct Antiglobulin Test and Immune-mediated Hemolysis; AABB, Technical manual, 21st edition. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rc=ct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj6yPrI4rSLAxWRCBAIHR5TPUYQFnoEC-BIQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.aabb.org%2Fdocs%2Fdefault-source%2Fdefault-document-library%2Fpublications%2Ftechnical-manual-21st-edition-methods-and-appendices.docx%3Fsfvrsn%3Db3e05c06_1&usg=AOvVaw3HK3UVYSjdLHRf5dJ1f1nX&opi=89978449.

Bilaga 2. Patientinformation vid varm AutoImmun Hemolytisk Anemi (AIHA)

Diagnos och bakgrund

Du har diagnosticerats med en sjukdom som heter **AutoImmun Hemolytisk Anemi, AIHA**.

Det betyder att kroppen attackerar sina egna (= AutoImmun) röda blodkroppar så att de går sönder (= Hemolys) vilket kan leda till blodbrist (Anemi).

”Varm” refererar till normal kroppstemperatur i motsats till ”kall” AIHA som blir sämre av kyla.

Orsaken till att de röda blodkropparna förstörs är att kroppens vita blodkroppar, som kallas B-lymfocyter, av någon anledning börjat tillverka antikroppar som fastnar på de röda blodkroppars yta vilket leder till att de förstörs. Detta sker i huvudsak i mjälten som ibland kan bli förstörad.

Sjukdomen är ovanlig och säkra siffror på antalet som drabbas finns inte men rör sig i storleksordningen om 8–30/100 000 invånare och år.

AIHA är ibland utlöst av något läkemedel, infektion eller en underliggande sjukdom som man behöver leta efter med tex extra blodprover, röntgenundersökningar och benmärgsundersökning.

Symtom och behandling

Anemi/blodbrist betyder att man har ett lågt antal röda blodkroppar vilket oftast mäts indirekt med värdet på mängd syrebärande protein i kroppen, Hemoglobin, Hb-värdet/Blodvärdet.

Om värdet är snabbt fallande eller under 100 g/L behövs ofta en aktiv åtgärd för att undvika symptom på blodbrist som trötthet och andfåddhet. Sjukdomen kan bete sig mycket olika. Hos vissa debuterar den med ett mycket snabbt förlopp som kan kräva intensivvård, andra behöver ligga några dagar på sjukhus och många behöver bara besök öppenvård.

Alla patienter får tillskott av folsyra som det annars kan bli brist på när kroppen gör nya blodkroppar. Under sjukhusvård får man även proppförebyggande sprutor.

Behandlingen mot sjukdomen innebär för de allra flesta kortison i initialt hög dos som sedan trappas ned vecka för vecka i små steg och sätts ut efter 3–6 månader.

Ibland kombineras kortison med ett målriktat läkemedel i droppform (rituximab, CD20-antikropp) mot de antikroppsbyggande B-lymfocyterna. Droppet ges 2–4 gånger första månaden.

En majoritet av alla patienter svarar på denna terapi men hos en del kommer sjukdomen tillbaka efter något eller några år. Ibland upprepas då behandlingen och ibland väljer man en annan immundämpande behandling från fall till fall.

Vad ska man tänka på/egenvård?

Din läkare kommer att ge dig individuella riktlinjer men i allmänhet gäller att;

- vid lågt blodvärde inte anstränga sig hårt MEN fysisk aktivitet alltid är bra.
- när man äter kortison finns risk att utlösa eller försämra diabetes varför man ska undvika att äta stora mängder snabba kolhydrater som fikabröd, godis, vitt ris och avstå sötade drycker som läsk och juice.

- inte kombinera kortison med sk NSAID (tex Ibuprofen/Naproxen/Diklofenak). Använd paracetamol istället vid behov.
- Rituximab gör att vacciner inte är meningsfullt att ge inom 4-6 mån från senaste behandling (stäm av med din läkare)
- Man har en något ökad infektionsrisk så om man får hög feber bör kontakta sjukvården för råd.