

A microscopic view of a blood smear showing numerous erythrocytes (red blood cells) and several granulocytes (neutrophils). The granulocytes have multi-lobed nuclei and granules. The erythrocytes are smaller and more numerous.

Granulocytttransfusion vid neutropeni och allvarlig infektion

Honar Cherif MD PhD
Hematologisektionen
Uppsala Akademiska sjukhuset

Patientfall

47 år tidigare frisk

AML-lågrisk

Avslutande konsolidering (kur nr 4) för 2 v sedan

Sekundär profylax med Isavukonazol > 3 månader

Smärta och svullnad i ansiktet, är neutropen

Mycket snabbt progress under 24t

Svamp hyfer i sinus (Rhizomucor)



CT



MR-kamera



Nästa dag efter akut operation

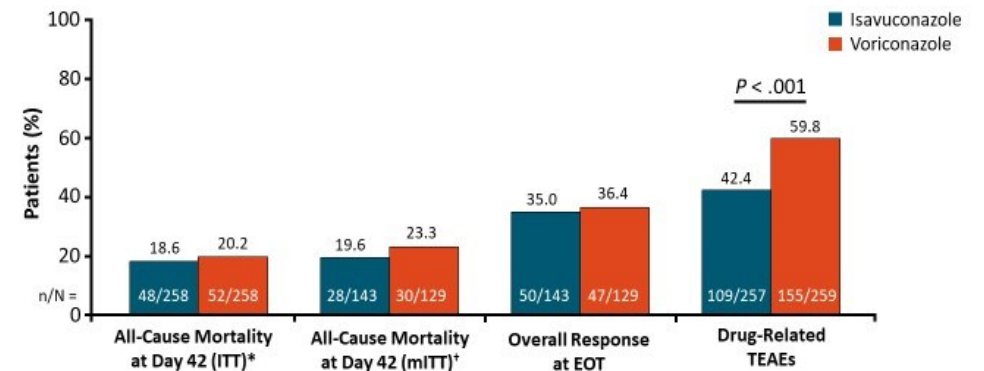
Vad göra?

Alt 1: Ambisom (högdos) + önska varandra en trevlig helg

Alt 2: Ambisom (högdos) + finns det något mer att göra: rädda vänster öga/hjärnan/patienten?

SECURE: Isavuconazole vs Voriconazole for Primary Treatment of Invasive Aspergillosis and Other Molds

- International, randomized, double-blind phase III trial (N = 527)

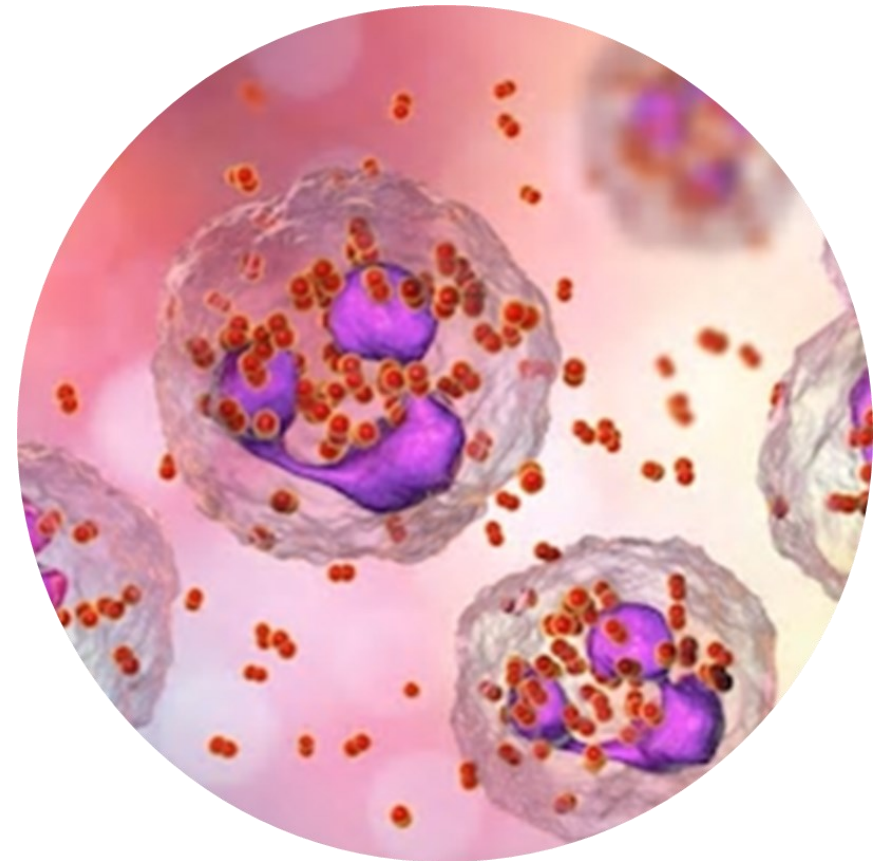


*Primary endpoint in patients who received ≥ 1 dose of study drug. †Subset of ITT patients with proven or probable invasive mold disease.

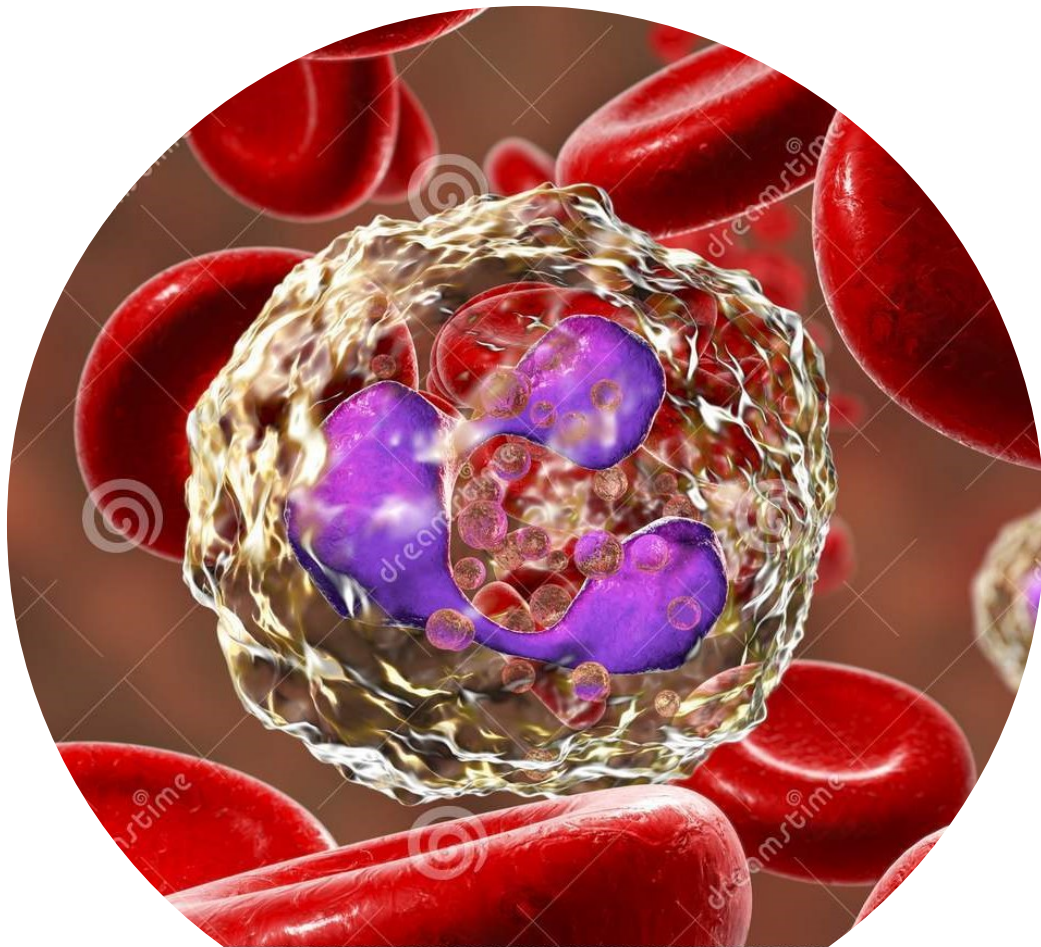
Maertens. Lancet. 2016;387:760.

Granulocyttransfusion

- Bakgrund
- Behövs det?
- Hur gör man?
- Är det farligt med GT?
- Vetenskap och beprövad erfarenhet?

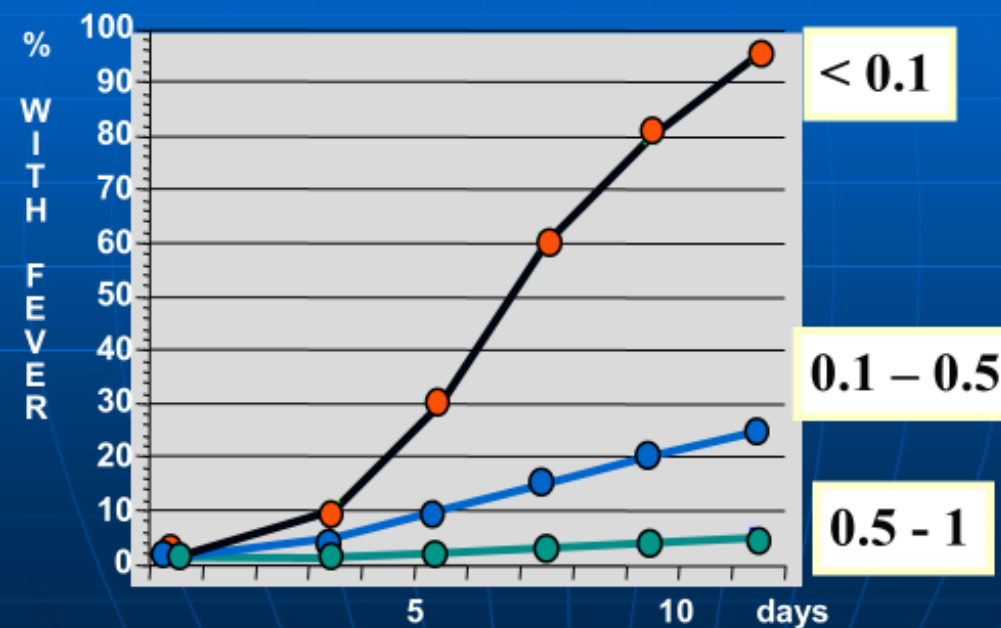


Granulocyter



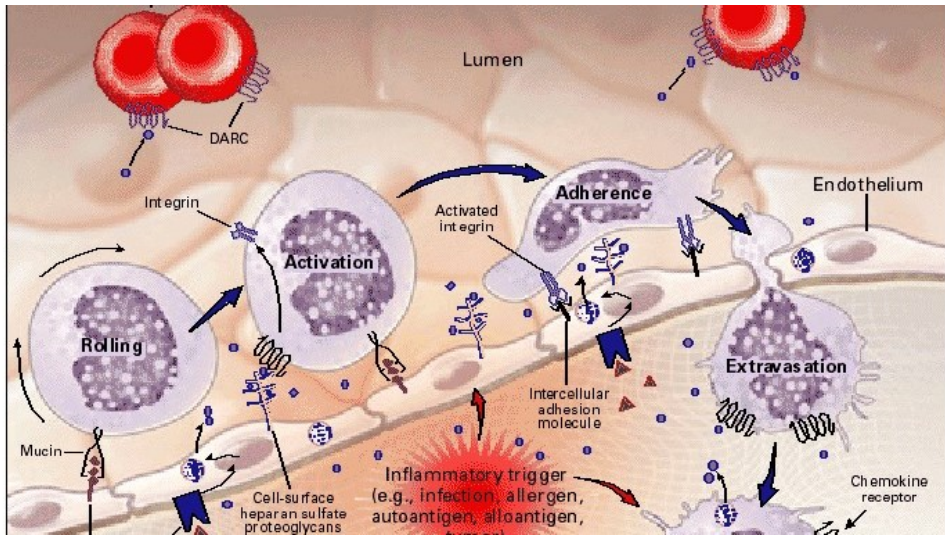
- 100 000 000 000 celler per dygn
- 10% cirkulerar resten i pool
- Halverings tid 6-8 timmer

Infection Risk in Relation to Granulocyte Count

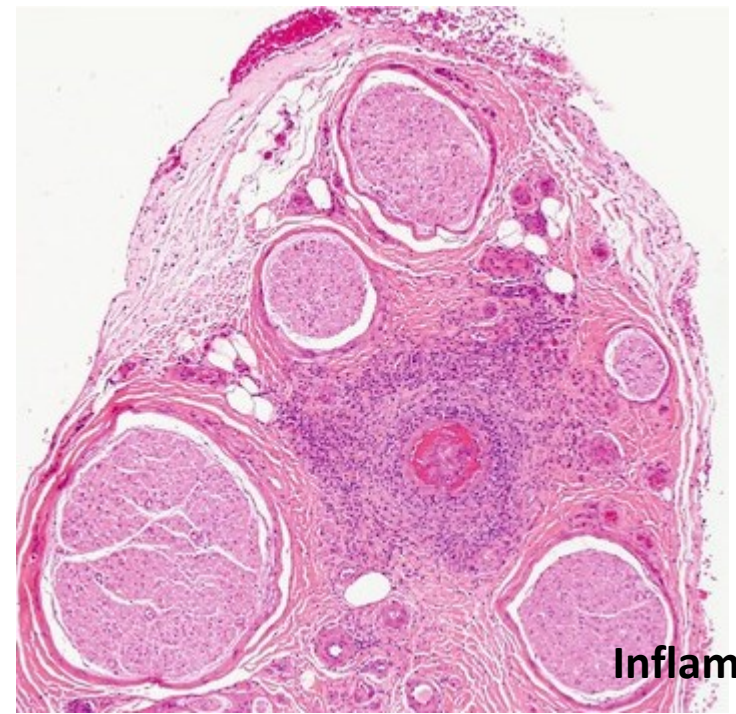


Bodey et al 1969, AAC 9:386

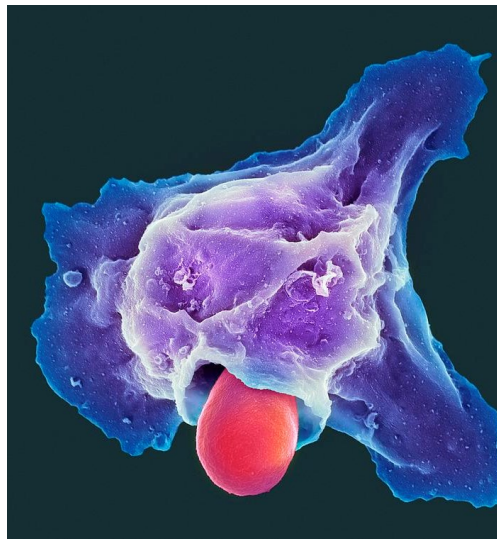
Långdragen svår neutropeni = kraftigt ökad risk för
allvarliga infektioner



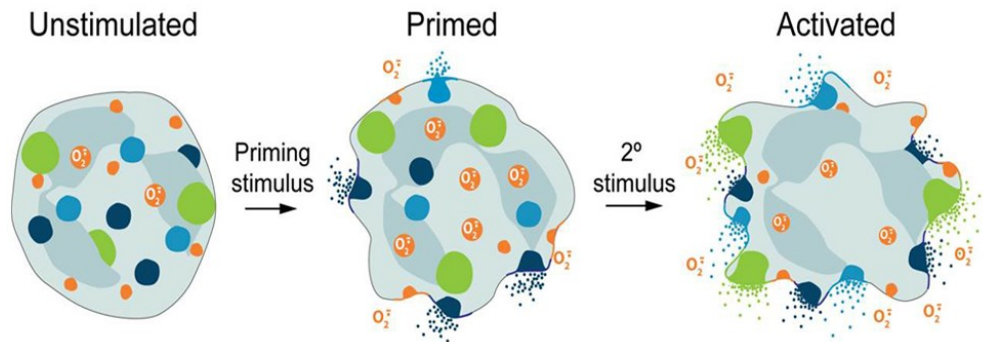
Chemotaxis



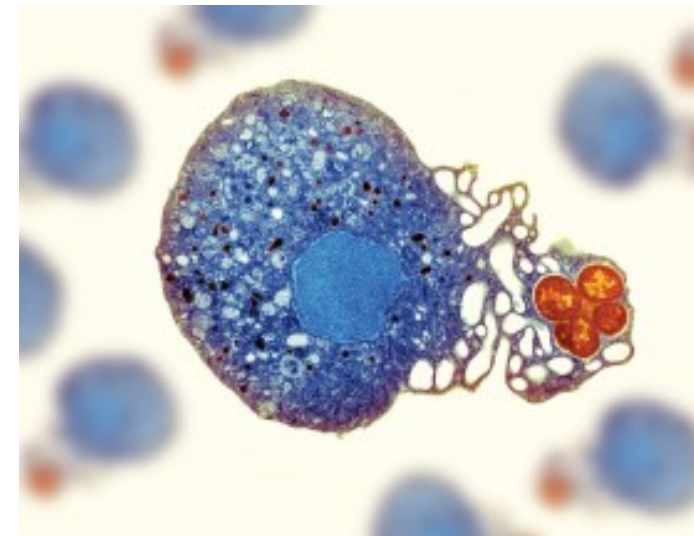
Inflammation



Fagocytosis



Degranulating



NETs/NETosis

Granulocyttransfusion sedan år 1960

- 1960-1962 neutrofila från pat med KML till neutropena pat
- 1962-1966 olika utrustningar utvecklades för cell separation
- 60-70 talet en del små studier
- 1995 G-CSF för stimulering och högre antal granulocyter
- 1995-2013 åter en del studier
- En del metaanalyser och Cochrane Review

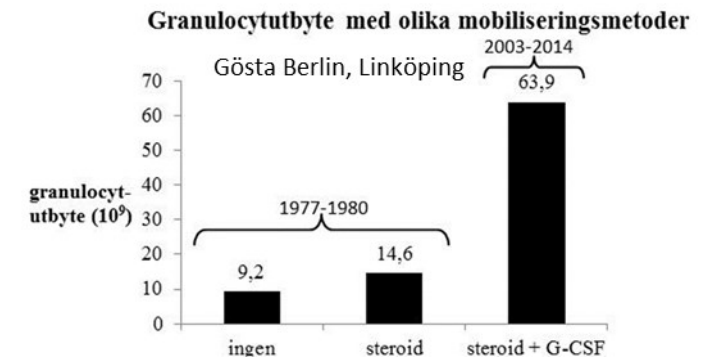
Hur gör man?

- Donator

- Bloddonator/Trombocytdonator/anhöriga
- ABO kompatibel
- Information om risker
- Mobilisering
 - Kortison och G-CSF en dos 12 timmer innan
- Skörd via aferes (kan upprepas dagen efter)
- Sedimentation av RBC sedan bestrålning av produkt

- Patient

- Transfusion av granulocyter snarast
- Kortison och antihistamin i beredskap eller som profylax
- Dagligen så länge indikation kvarstår



Risker/biverkningar

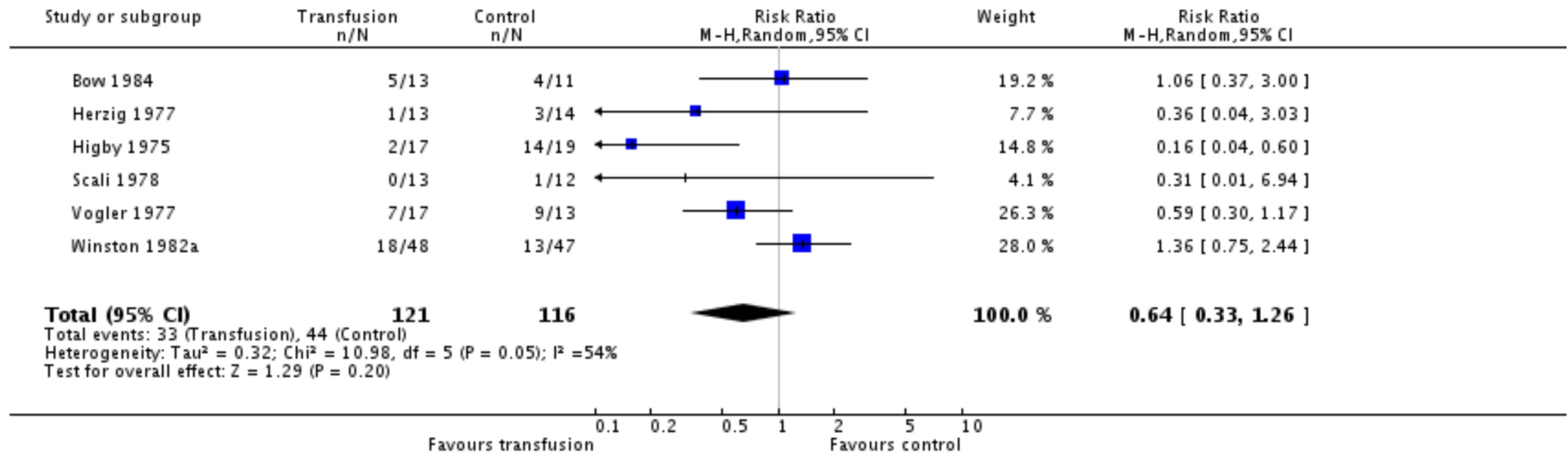
- Donator
 - Risk för G-CSF biverkningar
 - Enbart en dos
 - Studie med uppföljning av 155 givare i Sverige (1994-2012): inga akuta eller allvarliga långsiktiga biverkningar (U. Axdorph et al: J Clin Apheresis, 2014)
- Patient
 - Feber/frossa
 - HLA alloimmunisering
 - Lungbesvär: oftast milda
 - Ibland svåra med andningspåverkan.
 - Försiktighet hos pat med lunginfiltrat

Begränsningar vid kliniska studier

- Många äldre studier (innan modern svampdiagnostik och behandling)
- Få patienter
- Varierande inklusions-kriterier, infektion, cell-framställning, cell-dosering och bedömning av resultat
- Extremt få randomiserade studier med oklara resultat
- Respons 0-100%
- Överlevnad vid utskrivning ca 30%

Granulocytttransfusion gamla studier

Review: Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction
 Comparison: 1 Mortality
 Outcome: 1 Overall mortality (at days 20 - 22, except Winston)



Granulocytttransfusion nyare studier

Study	PMNs ($\times 10^{10}$) per each GTX	Stimulation	Leukapheresis	Outcomes
Hester <i>et al</i> 1995 (N=15)	4.1	G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Pentastarch, 7 l processed	60% (9 of 15) success with fungus (11 patients) and yeast (4 patients)
Grigg <i>et al</i> 1996 (N=11)	5.9	G-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Dextran, 10 l processed	100% (3 of 3) success with bacterial infection 0% (0 of 5) success with progressive fungus 67% (2 of 3) success with stable fungus
Peters <i>et al</i> 1999 (N=30)	3.5	G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ -or- Prednisolone	Hetastarch, 6.4 l processed	82% (14 of 17) success with bacterial infection 54% (7 of 13) success with fungal infection
Price <i>et al</i> 2000 (N=19)	8.2	G-CSF 600 μg -plus- Dexamethason e 8 mg	Hetastarch, 10 l processed	100% (4 of 4) success with bacterial infection 0% (0 of 8) success with invasive fungus 57% (4 of 7) success with yeast infection

Granulocytttransfusion nyare studier

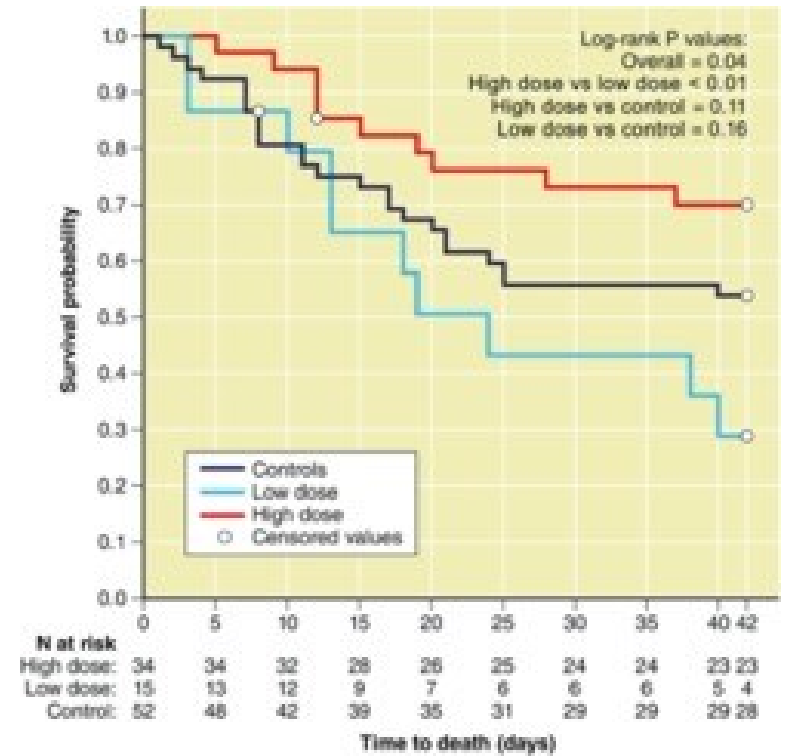
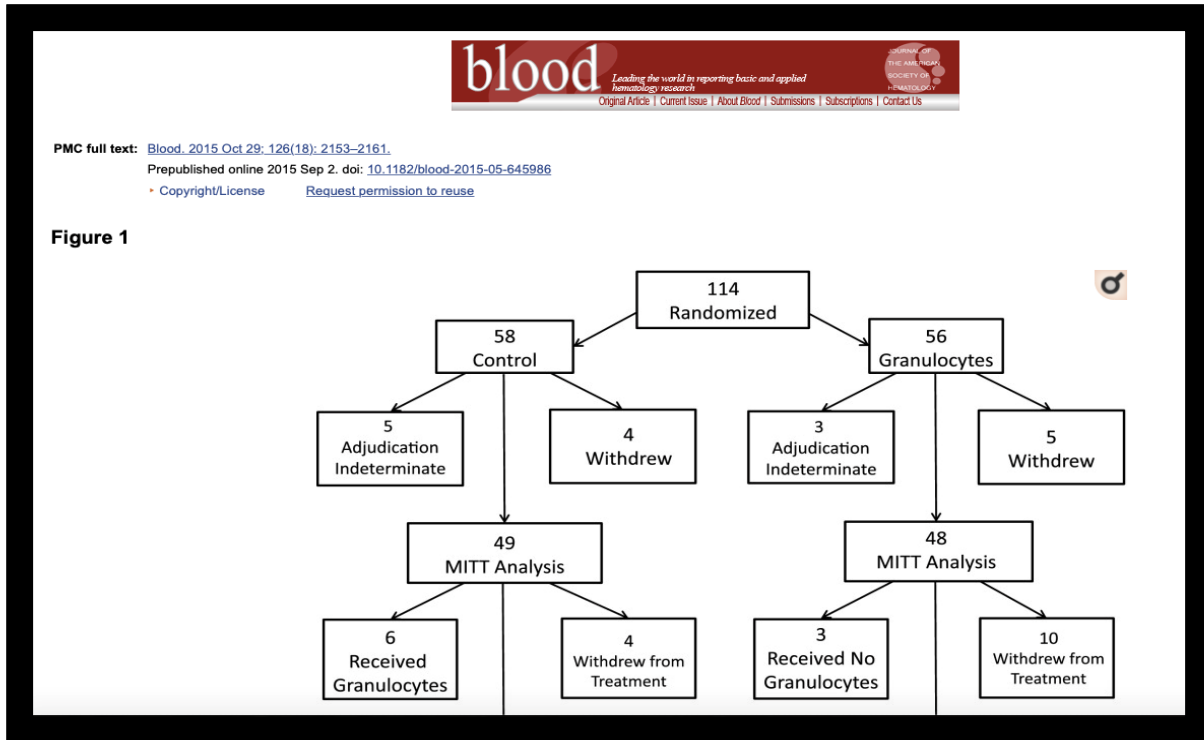
Study	PMNs ($\times 10^{10}$) per each GTX	Stimulation	Leukapheresis	Outcomes
Hester <i>et al</i> 1995 (N=15)	4.1	G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Pentastarch, 7 l processed	60% (9 of 15) success with fungus (11 patients) and yeast (4 patients)
Grigg <i>et al</i> 1996 (N=11)	5.9	G-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Dextran, 10 l processed	100% (3 of 3) success with bacterial infection 0% (0 of 5) success with progressive fungus 67% (2 of 3) success with stable fungus
Peters <i>et al</i> 1999 (N=30)	3.5	G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ -or- Prednisolone	Hetastarch, 6.4 l processed	82% (14 of 17) success with bacterial infection 54% (7 of 13) success with fungal infection
Price <i>et al</i> 2000 (N=19)	8.2	G-CSF 600 μg -plus- Dexamethason e 8 mg	Hetastarch, 10 l processed	100% (4 of 4) success with bacterial infection 0% (0 of 8) success with invasive fungus 57% (4 of 7) success with yeast infection

Clinical experience of granulocyte transfusion in the management of neutropenic patients with haematological malignancies and severe infection

H Cherif *et al*: Scand J Infect Dis, 2013

- 30 patienter med neutropeni, feber, allvarlig infektion, inget svar på antibiotika -> granulocytttransfusion
- Median 3 granulocytttransfusioner (range 1-14)
- 11 patienter förbättrades i direkt anslutning till tx, 3 av dessa långtidsöverlevare
- Mortalitet 30 dgr = 40%, efter 6 månader = 72%

Resolving Infection in Neutropenia with Granulocytes (RING study)



- Misslyckade att inkludera planerade antal pat
- Ingen överlevnads vinst

- Antalet givna granulocyter har betydelse

Granulocyte transfusions for treating infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction (Review)

Estcourt LJ, Stanworth SJ, Hopewell S, Doree C, Trivella M, Massey E

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Overall mortality (up to 30 days) fixed effects	6	321	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.75 [0.54, 1.04]
1.1 Mortality at 20 to 22 days	5	226	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.73 [0.52, 1.02]
1.2 Mortality at 5 days	1	95	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.98 [0.30, 3.16]
2 Clinical reversal of concurrent infection	5	286	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.98 [0.81, 1.19]
3 Pulmonary complications	1		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only

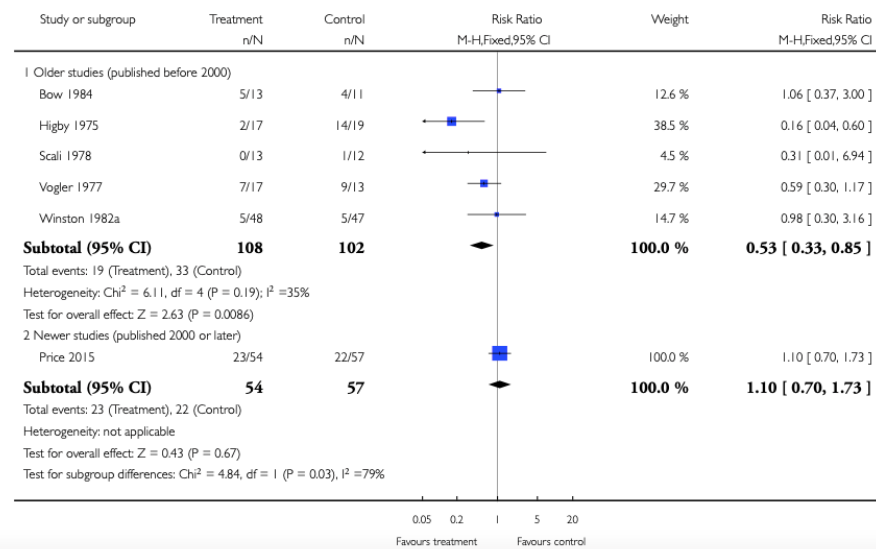
- 10 bra studier 1975-2015
- 587 pat
- “there is insufficient evidence to determine whether granulocyte transfusions affect all-cause mortality”
- “To be able to detect a decrease in all-cause mortality require a study containing at least 2748 participants”

Analysis 3.1. Comparison 3 Sub group analyses for studies published before and after the year 2000, Outcome 1 Overall mortality (up to 30 days).

Review: Granulocyte transfusions for treating infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction

Comparison: 3 Sub group analyses for studies published before and after the year 2000

Outcome: 1 Overall mortality (up to 30 days)





DEBATT

Blodgivares altruism missbrukas

Sluta fråga blodgivare om granulocytdonation. Transfusion av granulocyter saknar terapeutiskt värde.



Bengt Ekermo

överläkare, klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Universitetssjukhuset, Linköping; ansvarig/sakkunnig, blodverksamheten i Östergötland

Bengt.Ekermo@regionostergotland.se

Metoden att från en donator samla vita blodkroppar med så kallad aferesteknik, för att transfundera dem till en patient med förmodad övergående grav leukopeni och behandlingsrefraktär infektion, har tillämpats i cirka 40 år. Metoden innebär att en frivillig donator tillförs potenta läkemedel med viss risk för allvarlig biverkan. Donatorn får även offra två daaar. I Sverige har blodgivare utnvttsats för detta

CITERAS SOM:

Läkartidningen. 2016;113:DW3
Läkartidningen 06/2016
Läkartidningen.se 2016-02-09

1 KOMMENTARER | KOMMENTERA



VECKANS JOBB I FOKUS

Spec-läkare vuxenpsykiatri, Region Kalmar län



ÖVERSIKT

Granulocytttransfusion bör övervägas vid neutropeni och allvarlig infektion

Gösta Berlin, professor, överläkare, Linköpings universitet; klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Universitetssjukhuset, Linköping

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; de båda sistanmnda Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Efter cytostatikabehandling av patienter med hematologiska maligniteter och efter stamcellstransplantation får patienten

LÄS ARTIKEL SOM PDF

CITERAS SOM:

Läkartidningen. 2018;115:EXUU
Läkartidningen 12/2018
Läkartidningen.se 2018-03-20

3 KOMMENTARER | KOMMENTERA



HUVUDBUDSKAP

SUMMARY IN ENGLISH

VECKANS JOBB I FOKUS

Risk för donatorer, 0-effekt för mott

2018-03-20 22:47

Från FASS-texten: "Vid mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer var muskuloskeletal smärta den oftast rapporterade biverkningen. Leukocytos observerades hos donatorer liksom trombocytopeni efter filgrastim och leukaferes. Även splenomegali och mjältruftur rapporterades. Några fall av mjältruftur var dödliga. " Några fall av mjältruftur var DÖDLIGA, alltså friska donatorer som avlidit. Man påminns om skrönan om Listons operation med 300% mortalitet. Jag hoppas innerligt att de som blir erbjudna att donera granulocyter får information om att det föreligger en liten, men inte 0-risk för dödliga biverkningar. Och att det vetenskapliga beviset för att den risken de tar är mycket svagt. I princip ett antal professorer som tycker att det verkar funka. Till mina läkarstudenter hade jag sagt att det är eminence based medicine, och att de som förespråkar behandlingar har till uppgift att ta fram vetenskap som talar för behandlingens effekt.

Carl David Dolata, Läkare, Helsingborgs Lasarett

Etiskt övertramp!

2018-03-21 03:32

I senaste publikationen från Europarådets transfusionskommitté (1) slås fast att "klinisk nytta med, dos av och indikationer för granulocyttransfusion har ej fastställts".

I International Society of Blood Transfusions nyligen reviderade "Code of Ethics" (2) vilket anges som "ett av ISBT:s viktigaste dokument" står: "Beslutet att tillföra en blodgivare substanser/läkemedel med syfte att höja koncentrationen av enskilda blodkomponenter eller av vilket annat skäl det vara månne, måste beakta att sådan åtgärd ej medför någon nytta för blodgivaren. Detta får endast ske när det finns starka bevis för specifika nyttoeffekter hos transfusionsmottagaren, eller i ett forskningssammanhang med godkännande från forskningsetisk kommitté och efter att blodgivaren har blivit informerad om alla kända risker och dessa har reducerats så långt som är möjligt."

Läkartidningen

START AKTUELLT KLINIK & VETENSKAP **OPINION** LÄKARKARRIÄR OM OSS



OPINION - START **DEBATT** INLEDARE SIGNERAT BLOGG

SENASTE Pionjärens rapport om livet som stressforskare

KONTAKT SKRIV PRENUMERERA ANNONSERA LT ARRANGERAR

DEBATT

Replik gällande granulocyttransfusion:

Rekommendationerna är väl underbyggda

Gösta Berlin, professor, överläkare, klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Universitetssjukhuset i Linköping
Gosta.Berlin@regionostergotland.se

Honar Cherif, docent, överläkare, hematologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

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

Jonas Mattsson, professor, överläkare, klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm; hematologiska kliniken, Oslo universitetssjukhus

Ulla Axdorff Nygell, docent, överläkare, klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Bengt Ekermo framför i ett debattinlägg i Läkartidningen (se länk i slutet av artikeln, red anm) kritik mot vår översiktsartikel med rekommendationer kring granulocyttransfusion [1]. Vi vill framföra följande:

CITERAS SOM:

Läkartidningen. 2018;115:E6CC
Läkartidningen.se 2018-04-05

0 KOMMENTARER | KOMMENTERA



VECKANS JOBB I FOKUS

Chef Hiärtcentrum. Renion

Det går ändå att dra några slutsatser

- En del **allvarliga infektioner** vid **långdragen svår neutropeni** har fortfarande ingen bra behandling
- Hög mortalitet hos pat med botbar grundsjukdom
 - Mjukdelsinfektioner
 - Nekrotiserande-kolit
 - Mucoralis och andra svåra mögelsvamp
 - Sepsis som förvärras under all behandling
 - Andra sällsynta svåra situationer
- Överväg GT vid allvarliga infektioner som inte svarar på behandling
- Ge höga doser granulocyter
- Dagligen så länge indikation kvarstår

Tack för uppmärksamheten!