

Senast reviderat: 2024-03-18 Rev 5
Dokumentet gäller för: Sektionen för Hematologi och Koagulation
Innehållsansvarig: Jan-Erik Johansson, Överläkare
Godkänd av: Martin Stenson, Sektionschef

C2-1 Blodgruppsinkompatibilitet och HLA-antikroppar

Revideringar i denna version

Kapitel 3.1.4: Tabell 1. Åtgärder vid AB0-inkompatibilitet tillagd

Revisionshistoria

Rev	Giltig fr.o.m	Förändring	Författare
4	240130	Förtydligande angående indikationer för erytrocyt och plasmareduktion. Volymsreduktion/enkel buffy-coat ersätter flebotomi vid stor volym av benmärgsprodukt Nytt avsnitt om donatorspecifika antikroppar inkluderande provtagning och behandling Ny Rutinmall	Jan-Erik Johansson
3	200706	Förtydligande avseende provtagning för HLA-antikroppar vid misstänkt trombocytrefraktäritet. Gränsen för inkompatibla röda blodkroppar är höjd från totalt 15 till 20 mL i produkten. Tillägg av referenser. Delvis ny styckeindelning och mindre språkliga ändringar	Jan-Erik Johansson
2	151101	Inga ändringar är gjorda jämfört med tidigare version	Mats Brune
1	130906	Ny Rutin	Mats Brune

Granskare

Krista Vaht, Överläkare Sektionen för Hematologi och koagulation
Mikael Lisak, Specialistläkare Sektionen för Hematologi och koagulation
Ana Jakir, Specialistläkare Sektionen för Hematologi och koagulation
Sofia Frändberg, Specialistläkare SC

Innehåll

1	Inledning	3
2	Isoagglutiner och HLA-antikroppar	3
2.1	Isoagglutiner	3
2.2	HLA-antikroppar	3
2.3	Donatorspecifika antikroppar	4
3	AB0-inkompatibilitet	5
3.1	Indelning	5
3.1.1	Major AB0- inkompatibilitet	5
3.1.2	Minor AB0-inkompatibilitet	6
3.1.3	Bidirectional AB0 inkompatibilitet	6
3.1.4	RhD-mismatch	6
4	Infusionskomplikationer	7
4.2	Akut och tidig (dag +5 – dag +15) hemolys	7
4.2.1	Symptom akuta reaktioner	7
4.2.2	Behandling akuta reaktioner	7
4.3	Sent hemolytiskt tillstånd	7
4.3.1	Symptom sena reaktioner	7
4.3.2	Behandling sena reaktioner	7
5	Relaterad information	8
5.1	Rutindokument	8
5.2	SCL dokument i RMT+	8
6	Referenser	8

1 Inledning

Detta dokument beskriver profylax och praktiska åtgärder för att förebygga och behandla reaktioner vid transplantation över ABO-gränserna samt utredning och behandling vid påvisande av HLA-antikroppar hos patienten inför transplantation med icke HLA-identisk donator.

2 Isoagglutininer och HLA-antikroppar

2.1 Isoagglutininer

Isoagglutininer kallas de antikroppar som är riktade mot de AB0-antigen som personen saknar. Dvs har man blodgrupp 0 finns isoagglutininer riktade mot både A och B. Om man har blodgrupp A finns isoagglutininer mot B, etc. Isoagglutininer finns naturligt från 3–6 månaders ålder och nivån kan variera stort mellan individer.

Isoagglutininer finns av IgM-typ (NaCl-titer) och IgG-typ (IAT-titer) Vad gäller övriga erythrocytantigen bildas antikroppar först efter exponering i samband med graviditet eller transfusion s.k. irreguljära erythrocytantikroppar.

Den vanligaste irreguljära antikroppen finns inom det så kallade Rh-blodgruppssystemet, anti-D. Denna antikropp bildas av RhD negativa individer. Irreguljära antikroppar kan också ge problem vid transfusion. Därför ska alla recipienter och stamcellsdonatorer blodgrupperas och screenas för erythrocytantikroppar i god tid före stamcellsinfusion.

2.2 HLA-antikroppar

HLA-antikroppar är antikroppar riktade mot HLA-molekyler/antigen. Sådana antikroppar kan finnas normalt, t.ex. hos kvinnor som blivit immuniserade i samband med graviditet. Patienter som får blodprodukter, särskilt trombocyter (som har HLA på sin yta) eller granulocyter kan utveckla HLA-antikroppar och detta kan medföra refraktäritet vid fortsatta transfusioner samt öka risken för graft-failure vid transplantation med icke fullt matchad donator (mis-match URD el haplo). **Provtagning för HLA-antikroppar tas i samband med kontroll HLA-typning (re-typning) på alla patienter som kan bli aktuella för allo-HSCT.** Vid påvisande av HLA-antikroppar utreds detta vidare i samråd med transfusionsmedicinsk expertis. De två vanligaste kliniska situationerna är:

1. Vid misstanke om trombocytrefraktäritet då transfusion med HLA-matchade trombocyter kan bli aktuellt
2. Vid transplantation med ej fullmatchad donator (mis-match URD eller haplo-identisk donator) med frågeställning donatorspecifika antikroppar

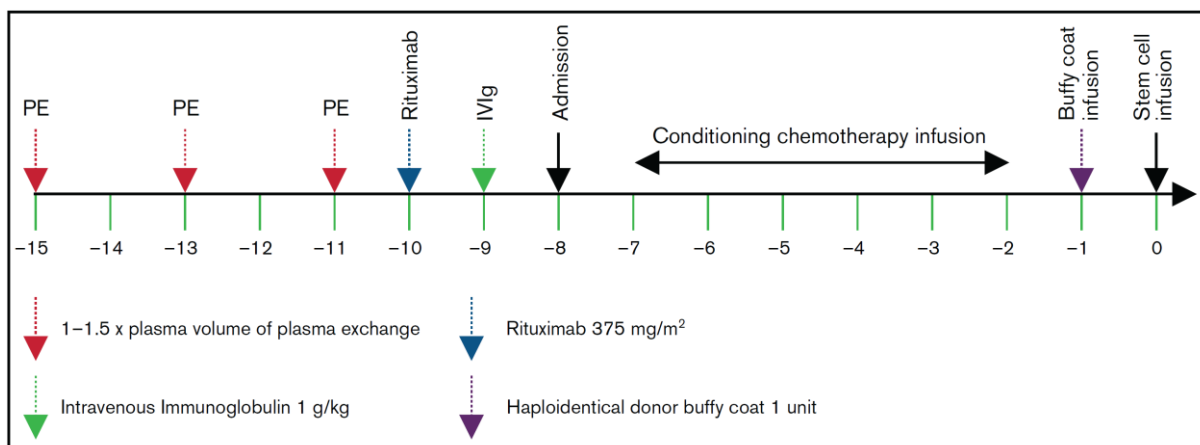
2.3 Donatorspecifika antikroppar

Donatorspecifika HLA antikroppar (DSA) är HLA-antikroppar hos patienten riktade mot den mis-matchande haplotypen vid framförallt haplo-transplantation men också i viss mån vid mis-match URD och navelsträngstransplantation. Nivån av DSA, som mäts semikvantitativt som MFI (mean fluorescence intensity), avgör klinisk relevans avseende risk för graft failure/rejektion. Patienter med DSA < 5000 MFI har i regel lägre risk för antikroppsmedierad rejektion/graft failure. Vid hög DSA nivå, och i synnerhet om antikropparna binder komplement, kan patienten i vissa fall behöva förbehandlas. Indikation för sådan behandling skall diskuteras med transfusionsmedicinsk expertis och kan inkludera anti-CD20 antikroppar, bortezomib, plasmaferes, IVIg, eventuell transfusion med bestrålade trombocyter från 3-4 givare (som uttrycker de HLA-antigen av klass I-typ som HLA-ak riktas mot) eller buffy-coat från donatorn innan transplantation (*figur 1*).

Vid frågeställning DSA skrivs remiss till vävnadstypningslaboratoriet. Analysen utförs flera ggr per vecka med 2-3 arbetsdagars svarstid.

Provtagning utförs vid tidpunkt för beställning/val av donator på alla patienter som skall genomgå transplantation från icke HLA-identisk donator (haploidentisk donator eller mis-match URD).

Provtagning kan behöva upprepas inför transplantation.



Figur 1. Exempel på behandlingsprotokoll vid DSA (*Ciurea et al 2021*)

3 AB0-inkompatibilitet

3.1 Indelning

- Major ABO-inkompatibilitet* föreligger om patientens plasma innehåller antikroppar riktade mot donatorns erythrocyter, t.ex. om patienten har blodgrupp 0 och donatorn blodgrupp A, B eller AB.
- Minor ABO-inkompatibilitet* föreligger om donatorplasma innehåller antikroppar riktade mot patientens erythrocyter, t.ex. om donatorn har blodgrupp 0 och pat har blodgrupp A.
- Bidirectional ABO-inkompatibilitet* föreligger vid en kombination av ovanstående, t.ex. om donatorn har blodgrupp A och patienten har blodgrupp B.
- RhD mismatch finns också som major och minor variant, beroende på om antigen respektive antikroppar överförs

3.1.1 Major AB0- inkompatibilitet

Om erythrocyter med främmande blodgrupp överförs finns risk för tidig akut hemolytisk kris. Stamcellsprodukter insamlade med aferesteknik har lågt innehåll av erythrocyter (hematokrit ~ 2–4%) jämfört med benmargsskördar (hematokrit ~ 30%). Benmargsskördar har också en avsevärt större volym än motsvarande aferesskörd. En normalstor benmargsskörd kan innehålla erythrocyter motsvarande 2-3 erythrocytkoncentrat.

Aferesskördar erythrocytreduseras inte på grund av lågt totalt erythrocytinnehåll.

Benmargsskördar erythrocytreduseras endast om recipienten har isoagglutintitrar > 8 NaCl och/eller IAT (Tabell 1).

I förekommande fall enligt ovan är det SCL som tar beslut om och utför erythrocytreduktion. Recovery av MNC vid proceduren är $\geq 60\%$.

Extra hydrering i samband med stamcellsinfusionen kan rekommenderas vid isoagglutinititrar > 8 NaCl och/eller IAT. Ordinationen skall i sådana fall noteras på **Bilaga 6 A7** ("*Planering av Allogen HSCT*"). Önskemål om erythrocytreduktion anges på SCL blankett *Remiss/tillvarataganderapport av allogena HSC*.

I de fall då en benmargsskörd bedöms ha en för stor volym i relation till recipientens storlek/vikt kan man ordinera volymsreduktion/enkel buffy-coat (oavsett om blodgruppsinkompatibilitet föreligger eller inte) för att minska volymsbelastningen på patienten. Ordinationen görs på Remiss/tillvarataganderapport av allogena HSC. Flebotomi inför benmargsinfusion rekommenderas inte.

Det finns även risk för sena hemolytiska tillstånd beroende på att patienten kan ha egna B- lymfocyter som ibland under lång tid producerar isoagglutiner som förhindrar utmognad av donatorerythrocyter. I praktiken kommer dessa patienter att ha anemi med låga retikulocyter.

3.1.2 Minor AB0-inkompatibilitet

Om plasma innehållande isoagglutiner överförs kan akut hemolys av patientens erythrocyter bli följden. Aferesskördar plasmareduceras inte då volymen av skörden och därmed plasmainnehållet är lågt. Benmärgsskördar plasmareduceras däremot oavsett isoagglutinintiter hos donator (Tabell 1). Eventuell plasmareduktion utförs av SCL. Recovery av MNC vid proceduren är $\geq 80\%$.

Önskemål om plasmareduktion anges på SCL blankett *Remiss/tillvarataganderapport av allogena HSC*.

Tidig (dag +5 – dag +15) hemolys kan uppträda genom att donatorns B-lymfocyter aktiveras till produktion av isoagglutiner riktade mot patientens återstående erythrocyter. Denna DAT/IAT-positiva hemolys debuterar oftast i samband med mäganslag och/eller akut GvHD. Tillståndet kan bli dramatiskt med massiv, livshotande hemolys. Sena hemolytiska tillstånd är ovanliga vid minor AB0-inkompatibilitet.

3.1.3 Bidirectional AB0 inkompatibilitet

Denna situation inbjuder till komplikationer av de typer som ses både vid major och minor AB0- inkompatibilitet. Aferesskördar erythrocytreduceras/plasmareduceras ej på grund av lågt erythrocyt och plasmainnehåll. Benmärgsskördar däremot erythrocytreduceras om recipienten har isoagglutinintitrar > 8 i IAT och/eller NaCl. I samband med erythrocytreduktionen reduceras även plasmainnehållet. Om erythrocytreduktion ej utförs vid låga isoagglutinintitrar hos recipienten skall plasmareduktion utföras. Önskemål om erythrocyt/ plasmareduktion anges på SCL blankett *Remiss/tillvarataganderapport av allogena HSC*.

3.1.4 RhD-mismatch

I praktiken medför detta sällan något problem. Tycks inte medföra risk för dåligt mäganslag eller försämrad överlevnad. Icke desto mindre finns sena allvarliga hemolytiska reaktioner rapporterade. RhD-negativa blodprodukter ska alltid ges. Kontakta blodcentralen för råd.

Tabell 1. Åtgärder vid AB0-inkompatibilitet

Situation	Åtgärd
Major AB0-inkompatibilitet	
Benmärg	Erythrocytreduktion (dubbelbuffycoat) om AB0-titrar > 8
PBSC	Ingen åtgärd
Minor AB0-inkompatibilitet	
Benmärg	Plasmareduktion
PBSC	Ingen åtgärd
Bidirektionell AB0-inkompatibilitet	
Benmärg	Erythrocytreduktion (dubbelbuffycoat) om AB0-titrar > 8
PBSC	Ingen åtgärd

4 Infusionskomplikationer

Det ska finnas en daganteckning i patientjournalen för varje stamcellsinfusion, oavsett om någon komplikation har skett eller inte. Alla infusioner och akuta komplikationer i samband med transplantation rapporteras på SCL blankett "*Rapport av genomförd allogen stamcellstransplantation/cellterapi*"

4.2 Akut och tidig (dag +5 – dag +15) hemolys

4.2.1 Symptom akuta reaktioner

Akuta symptom som kan uppträda i samband med själva infusionen eller tidigt i transplantationsförloppet är: frossa, feber, ryggsmärtor, rödfärgad urin (hemoglobinuri), blodtrycksstegring och i värsta fall chock och njursvikt. Se även *Rutin C 1-7 Stamcells- och lymfocytinfusion*. Vid tidig hemolys vid minor ABO-inkompatibilitet sjunker Hb/ökar transfusionsbehovet. I en sådan situation bör hemolysprover (haptoglobin, bilirubin, retikulocyter, LD samt DAT/IAT) tas och följas veckovis.

4.2.2 Behandling akuta reaktioner

Symptomatisk behandling med extra hydrering, diuretika och ev kortison ska inledas omedelbart vid tecken på akut hemolys.

4.3 Sent hemolytiskt tillstånd

4.3.1 Symptom sena reaktioner

Sena hemolytiska reaktioner är hemolytiska tillstånd med ibland transfusionsberoende anemi. Det är vanligen ett icke-livshotande och övergående fenomen. Det förekommer främst vid major och är ovanligt vid minor ABO-inkompatibilitet.

4.3.2 Behandling sena reaktioner

Patienten kan behöva erythrocytrocytransfusioner (0-blod) upp till ett halvår. När donators lymfocyter helt har tagit över upphör i regel hemolysen. Förloppet kan följas med mätning av retikulocyter, isoagglutiner, och DAT/IAT.

5 Relaterad information

5.1 Rutindokument

- Bilaga 6 A7 Planering av Allogen HSCT
- C 1-7 Stamcells- och lymfocytinfusion

5.2 SCL dokument i RMT+

- Ordination, transplantation av allogena HSC
- Rapport av genomförd allogen stamcellstransplantation/cellterapi

6 Referenser

The EBMT Handbook 2019, <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>

Technical Manual 21st ed. AABB 2023

Booth GS et al, Clinical Guide to ABO-Incompatible Allogeneic Stem Cell Transplantation. BBMT 19 (2013) 1152-1158

Ciurea SO et al, The EBMT consensus guideline for detection and treatment of DSA in Haploidentical Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018 May ; 53(5): 521–534.

Ciurea et al, Treatment of allosensitized patients receiving allogeneic transplantation. Blood Advances 26 Oct 2021