

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Giltig från: 2024-11-20

Innehållsansvar: Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Sektionschef

Giltig till: 2026-11-18

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Vårdenhetschef

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

## SCT - Blodgruppsinkompatibilitet

### Revideringar i denna version

Ersätter version 5, publicerat 2022-01-02. Ändring i var dokumentation sker avseende blodgrupp hos donator och patient samt utökad text under rubriken RhD-mismatch.

### Bakgrund/Syfte

Detta PM beskriver åtgärder för att förebygga akuta och sena reaktioner till följd av blodgruppsinkompatibilitet mellan patient och donator vid allogen stamcellstransplantation.

ABO-antigen ärvs oberoende av HLA-typ. I Skandinavien har ca 20% av HLA-identiska syskon olika blodgrupper. Blodgruppsinkompatibilitet mellan patient och donator innebär ingen kontraindikation för transplantation men kan leda till allvarliga biverkningar och måste därför beaktas. Det gäller främst ABO-systemet, men det finns också rapporter om komplikationer vid inkompatibilitet i andra blodgruppsystem.

Studier har visat att blodgruppsinkompatibilitet inte påverkar faktorer som överlevnad, tid till take eller förekomst av GvHD (1) vid stamcellstransplantation av barn. Däremot finns rapporter på vuxna patienter som visar korrelation mellan ABO-inkompatibilitet och t ex incidensen av rejektion av transplantatet (2).

Vid infusion av en icke blodgruppskompatibel cellprodukt kan *akuta* symptom ses såsom feber, frossa, hemoglobinuri, ryggsmärtor och blodtrycksstegring. Även *sen*a reaktioner kan uppstå såsom hemolytiska tillstånd och ibland dåligt fungerande erytropoes med i sällsynta fall utveckling till pure red cell anemi.

## Arbetsbeskrivning

### Definitioner:

- **Erytrocytantigen**, polymorfa protein/kolhydrat strukturer som uttrycks på erytrocytmembran och ibland också andra vävnader (histo-blodgrupp). Vid kontakt med erytrocytantigen man själv saknar kan man immuniseras och bilda antikroppar.
- **Blodgruppsystem**, erytrocytantigen vars uttryck styrs av samma gen-kluster, olika alleler leder till skillnader i uttryck av erytrocytantigen mellan individer. Det finns i nuläget 47 definierade blodgruppsystem med totalt över 366 erytrocytantigen (oktober 2024).
- **ABO-systemet** är det histo-blodgruppsystem som har störst relevans för blodtransfusion eftersom alla individer från cirka ett års ålder utan föregående exponering bildar antikroppar mot de ABO-antigen som individen saknar s.k. isoagglutininer. Antikropparna kan vara av både IgM- och IgG-typ. Är man blodgrupp 0 har man således både anti-A och anti-B. Är man blodgrupp A har man anti-B, blodgrupp B har anti-A och blodgrupp AB saknar isoagglutininer.
- **Irreguljära erytrocytantikroppar** är antikroppar mot antigen ingående i andra blodgruppsystem än ABO. Generellt kan sägas att de bildas efter att man exponerats för antigen genom graviditet, transfusion eller transplantation. Vanligast är antikroppar mot

antigen i det s.k. Kell-systemet (ex. anti-K) eller Rh-systemet (ex. anti-D). Förenlighetstest före blodtransfusion (BAS-test eller MG-test) utförs för att undersöka förekomst av dessa.

- **Blodgruppering** innebär att man bestämmer vilken ABO-blodgrupp man tillhör samt om man uttrycker Rh-systemets D-antigen, man kan exempelvis vara A RhD negativ eller AB RhD positiv osv. Vid utvidgad (vanligen genomisk) blodgruppering bestämmer man uttryck av antigen ingående i ytterligare blodgruppssystem. I blodgruppering ingår även screeningtest för irreguljära erytrocytantikroppar.
- **HLA-antikroppar** är antikroppar riktade mot vävnadsantigen, s.k. human leukocyte antigens, HLA, som individen inte själv uttrycker. Sådana antikroppar kan finnas normalt men är mer vanligt förekommande om man genomgått transplantation, fått upprepade transfusioner samt hos kvinnor som immuniserats i samband med graviditet.
- **HLA-immunisering**. En donator som fått upprepade blodtransfusioner kan ha blivit HLA-immuniserad liksom en kvinnlig donator kan ha blivit immuniserad i samband med graviditet. Patienter som fått blodprodukter (särskilt trombocyter som bär på HLA) kan utveckla anti-HLA antikroppar efter mörnganslag vilket kan medföra att patienten blir refraktär mot trombocyter.
- **Major ABO-inkompatibilitet** förekommer om patientens plasma innehåller antikroppar riktade mot donatorns erytrocyter, t ex recipienten 0 och donatorn A, B eller AB eller recipienten antingen A eller B och donatorn AB.
- **Minor ABO-inkompatibilitet** förekommer när donators plasma innehåller antikroppar riktade mot patientens erytrocyter, t ex om donatorn är 0 och recipienten A, B eller AB eller att donatorn är antingen A eller B och recipienten AB
- **Bidirectional ABO-inkompatibilitet** förekommer när en kombination av major och minor föreligger, t ex A-donator till B-recipient eller B-donator till A-patient
- **RhD mismatch** finns också som *major* och *minor* variant, beroende på om antigen respektive antikroppar överförs

### Plasmareduktion:

Reducering av inkompatibel plasma i benmärg från donator före infusion till patient, alt. volymreduktion av benmärg från donator pga. stor volym till liten recipient. Cellprodukten centrifugeras och plasma skiljs av, cellprodukten späds sedan till EVF 45 % med albuminlösning innehållande antikoagulantia.

### Erytrocytreduktion:

Inkompatibla erytrocyter reduceras i två steg (dubbel buffy-coat-metod). I första steget centrifugeras benmärgen till en buffy-coat (leukocyt-skikt) och avskiljs. I andra steget blandas buffy-coaten med ett erytrocytkoncentrat av blodgrupp O. Blandningen centrifugeras igen och de inkompatibla erytrocyterna reduceras därmed ytterligare. Kontrollräkning av mängden kvarvarande inkompatibla erytrocyter görs efter varje centrifugering. Benmärgen kan därefter utan problem med akut inkompatibilitet ges till patienten. Eftersom det blir så liten volym kvar, är det extra viktigt att man sköljer igenom aggregatet och även påsen, med NaCl så att patienten får så många celler som möjligt.

Dubbelbuffycoat-metoden kan medföra relativt stora förluster av mononukleära celler och därmed risk för dåligt mörnganslag. Om celdosen i stamcellsprodukten är låg kan man välja att avstå från erytrocytreduktion eller utföra en mer begränsad erytrocytreduktion där man avslutar processen efter första steget. Detta beslut fattas av ansvarig läkare och meddelas SCL. Förlust av celler kan uppgå till 40 % vid en dubbel buffy-coat-procedur.

## Inför transplantationen

Information om donatorns och patientens blodgrupp (ABO och Rh) ska införskaffas i god tid. De flesta frivilliga registergivare är blodgrupperade och donatorns blodgrupp skall anges i Melior under Transplantationsinformation inför transplantation samt i inskrivningsanteckning. Isoagglutininertestas på alla patienter och givare. Även om ingen blodgruppsinkompatibilitet föreligger görs en utvidgad genomisk blodgruppering på alla patienter som genomgår allogen SCT (och alla donatorer). Screening avseende förekomst av HLA-antikroppar görs på patienten inför SCT. Vid positiv screening analyseras HLA-antikropparna för att om möjligt kunna tillhandahålla trombocyter utan dessa HLA-uttryck. Vid beställning av blod skrivs på remissen: Förenlighetsprövning allogen SCT.

## Major ABO- inkompatibilitet.

För att förhindra akut hemolys vid major ABO-inkompatibilitet får stamcellsprodukten innehålla högst 20 mL erythrocyter. Detta ombesörjs av stamcellslaboratoriet (SCL) och proceduren "erythrocytreduktion" sker enligt rutin på SCL. Isoagglutinin, dvs. nivåer av anti-A och anti-B antikroppar ska analyseras på alla patienter (recipient) inför stamcellstransplantation där major ABO-inkompatibilitet föreligger. Riklig hydrering i samband med stamcellsinfusionen rekommenderas. Behandling av akut hemolys är symtomatisk med intensiv hydrering, diuretika och vb kortison.

- *Transplantation av benmärg:* Major ABO inkompatibilitet kan ge akut hemolytisk reaktion i samband med en benmärgstransplantation beroende på den stora mängden erythrocyter i en benmärgsskörd (Volym 500-1500 ml, EVF cirka 30 %). Titrar  $\geq 1/8$  (NaCl och/eller IAT) hos recipienten räknas som höga och ska föranleda att antalet röda blodkroppar i den skördade benmärgen reduceras innan infusion av produkten. Om celldosen i stamcellsprodukten är låg kan man välja att avstå från erythrocytreduktion eller utföra en mer begränsad erythrocytreduktion. Detta beslut fattas i samråd med SCL. Förlust av celler kan uppgå till 40% vid en rutinprocedur.
- *Transplantation av PBSC:* Eftersom en PBSC-skörd vanligen innehåller obetydlig mängd erythrocyter (volym 200 till 250 mL, EVF 1-5 %) behöver ingen åtgärd vidtas innan infusion av cellprodukten.
- *Sena hemolytiska tillstånd.* Transplantation av både PBSC och BM vid major ABO-inkompatibilitet kan medföra ett *sent* hemolytiskt tillstånd. Detta ses oftast som försenad take av donatorerytropoes eller i sällsynta fall som pure red cell anemia. Ett sådant tillstånd beror på att patientens kvarvarande B-lymfocyter fortsätter att bilda isoagglutinin mot nybildade erythrocyter av donator typ. Patienten har då anemi med låga retikulocyter. För att förebygga detta ska enbart erythrocyter med blodgrupp 0 användas fram till dess att patienten helt har övertagit donatorns blodgrupp. Vid långvariga och svåra hemolytiska tillstånd kan rituximab behöva ges för att slå ut patientens kvarvarande B-celler (3).

## Minor ABO- inkompatibilitet.

Då det föreligger minor ABO inkompatibilitet ska isoagglutinin, dvs halt av anti-A och anti-B kontrolleras på alla donatorer. För att förhindra akut hemolys vid minor ABO-inkompatibilitet bör stamcellsprodukten innehålla högst 2 mL/kg kvarvarande inkompatibel plasma. Risken för tidig (dag +5 till dag +20) hemolys är sannolikt större vid transplantation av PBSC jämfört med benmärg beroende på att donatorns B-lymfocyter i vissa fall producerar antikroppar mot A- eller B-antigen på patientens kvarvarande erythrocyter. En sådan hemolys kommer i det typiska fallet i samband med margslag men kan i vissa fall förekomma redan så tidigt som dag 5 efter transplantationen. Följ därför hemolysprover (särskilt bilirubin, ev DAT) två-tre ggr per vecka i minst tre veckor och därefter varje vecka under de första månaderna efter transplantationen.

- *Transplantation av BM:* Vid en benmärgstransplantation kan stora mängder plasma föras över eftersom skörden har en stor volym (500-1500 ml, EVF ca.30%) Det finns därför en uppenbar risk för *akut* hemolys av patientens erythrocyter. Plasmareduktion bör därför göras. Om celldosen i stamcellsprodukten är låg görs plasmareduktion endast om NaCl titer  $\geq 64$  och/eller IAT titer  $\geq 128$ . Detta beslut fattas av ansvarig läkare och meddelas SCL. Riktlinjen är max 2 ml/kg kvarvarande inkompatibel plasma.
- *Transplantation av PBSC:* Plasmareduktion utförs inte rutinmässigt då en PBSC-skörd innehåller en begränsad mängd plasma (volym 200-250 mL, EVF 1-5 %)
- *Sena hemolytiska tillstånd* är ovanliga vid minor ABO inkompatibilitet

## Bidirectional ABO inkompatibilitet.

Denna situation ger risk för komplikationer av de typer som ses vid både major och minor ABO inkompatibilitet. Isoagglutiner ska mätas på både donator och patient innan start av konditionering och åtgärder som beskrivs ovan under major- respektive minor- ABO inkompatibilitet måste övervägas.

## RhD-mismatch samt mismatch övriga blodgruppsystem:

En mismatch i Rh-systemet tycks inte medföra risk för dåligt mörnganslag eller försämrad överlevnad. Enstaka rapporter om allvarliga hemolytiska reaktioner förekommer dock. *Observera* att en kvinnlig RhD negativ donator kan ha blivit immuniserad mot RhD faktorn i samband med graviditet. Hon har då anti-D i plasma vilket kan ge upphov till en akut hemolytisk reaktion vid benmärgstransplantation som innehåller större mängder plasma jämfört med PBSC. En RhD negativ recipient kan ha utvecklat RhD antikroppar i samband med tidigare transfusioner och dessa kan ge upphov till hemolys vid benmärgstransplantation som innehåller en större mängd erythrocyter jämfört med PBSC. Om RhD antikroppar hos donator eller recipient identifieras skall titer av dessa bestämmas på samma sätt som inför major eller minor-inkompatibel benmärgstransplantation. Begär titer irreguljära antikroppar inför SCT på remissen. Diskutera svaret med SCT inför beslut om eventuell plasma eller erythrocytreduktion av benmärg. Ovanstående resonemang kan i sällsynta fall gälla inkompatibilitet för övriga blodgruppsantigen där irreguljära antikroppar finns hos donator eller recipient. Konsultera SCT vid osäkerhet om klinisk betydelse.

Patientens ABO	Donatorns ABO	PBSC Plasmareducering	Benmärg	
			Plasmareducering	Dubbelbuffycoat*
0	A	Nej	Nej	<b>Ja</b>
0	B	Nej	Nej	<b>Ja</b>
0	AB	Nej	Nej	<b>Ja</b>
A	0	Nej	<b>Ja</b>	Nej
A	B	<b>Nej</b>	Ja	<b>Ja</b>
A	AB	Nej	Nej	<b>Ja</b>
B	0	Nej	<b>Ja</b>	Nej
B	A	<b>Nej</b>	Ja	<b>Ja</b>
B	AB	Nej	Nej	<b>Ja</b>
AB	0	Nej	<b>Ja</b>	Nej
AB	A	<b>Nej</b>	<b>Ja</b>	Nej
AB	B	<b>Nej</b>	<b>Ja</b>	Nej

\*Om recipienttiter  $\geq 8$  IAT/NaCl

## Infusionskomplikationer

Det ska alltid finnas en anteckning (Operationsberättelse) i patientjournalen för varje stamcellsinfusion oavsett om någon komplikation uppstått eller inte. Alla transfusionskomplikationer skall rapporteras på protokoll: "Rapport av genomförd allogen transplantation" som medföljer stamcellsprodukten i samband med transplantation. Oavsett om komplikation uppstår eller inte ska detta protokoll fyllas i och skickas till Stamcellslaboratoriet efter transplantationen.

## Ansvar

Gäller för all personal på Barncancercentrum. Ansvar för spridning och implementering har kvalitetssjuksköterskan. Verksamhetschefen ansvarar för att de rutiner och riktlinjer som verksamheten kräver finns tillgängliga och att verksamheten arbetar enligt SOSFS 2011:9.

## Uppföljning, utvärdering och revision

Innehållsansvarig ansvarar för uppföljning/revision av innehållet i riktlinjen. Medvetet avsteg från rutinen dokumenteras i Melior om rutinen är kopplad till patient. Övriga orsaker till avsteg från rutinen rapporteras i MedControlPRO.

## Kunskapsöversikt

1. Kim JG, Sohn DH, Kim DH, et al. Impact of ABO incompatibility on outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2005;35:489-95.
2. Remberger M, Watz E, Ringdén O, et al. Major ABO blood group mismatch increases the risk for graft failure after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:675-82.
3. Shokrgozar, Negin, and Gholamhossein Tamaddon. "ABO Blood Grouping Mismatch in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Clinical Guides." *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research* 12.4 (2018): 322-28. Web.

## Granskare/arbetsgrupp

Cecilia Langenskiöld, Överläkare, Barncancercentrum.  
Sofia Frändberg, Överläkare, Transfusionsmedicin.

# Information om handlingen

**Handlingstyp:** Riktlinje

**Gäller för:** Verksamhet Barncancercentrum

**Innehållsansvar:** Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Sektionschef

**Granskad av:** Elin Öfverberg, (eliof1), Vårdenhetschef

**Godkänd av:** Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

**Dokument-ID:** SU9774-1570060579-133

**Version:** 7.0

**Giltig från:** 2024-11-20

**Giltig till:** 2026-11-18