

Granulocyttransfusjon

Samandrag

Bakgrunn. Granulocyttransfusjon brukast for behandling av alvorleg, langvarig eller komplisert infeksjon og nøytropeni. Tilgjenge og effekt av granulocyttransfusjon har betra seg gjennom dei siste åra. Etter introduksjonen av granulocyttkolonistimulerande faktor (G-CSF) har det vore ei auka interesse for granulocyttransfusjon, og gode metodar for hausting og transfusjon av granulocytter er no i klinisk bruk. Vi presenterer i denne artikkelen bakgrunnen for metoden, kliniske, immunologiske og etiske utfordringar, vår eiga erfaring med teknikk for granulocytthasting og dokumentasjonen for effekt av metoden.

Materiale og metode. Artikkelen byggjer på eiga erfaring med granulocyttransfusjon og ikkje-systematisk gjennomgang av relevant litteratur.

Resultat. Effekten av granulocyttransfusjon på morbiditet og mortalitet er omdiskutert, og metoden har per i dag ingen rutinemessig plass i behandling av manifest infeksjon ved nøytropeni. Behandlinga kan likevel vere eit alternativ for pasientar med forventa langvarig nøytropeni utan tilfredsstillande respons på konvensjonell terapi. Kombinasjonen av G-CSF, hydroksyetylstivelse og kortikosteroid gjer det mogleg å auke innhaldet av granulocytter i konsentratet betrakteleg.

Tolking. Granulocyttransfusjon er klinisk mogleg, men vi treng framleis meir forskning for å avklare kliniske indikasjonar og å dokumentere effekten av prosedyren. Større randomiserte kontrollerte studiar manglar.

Håkon Reikvam*

Medisinsk avdeling
Haraldsplass diakonale sykehus
Bergen

Unni Sandaker Blom

Barneklubben
Haukeland universitetssjukehus

Einar Kristoffersen

Blodbanken
Haukeland universitetssjukehus
og
Gades institutt
Universitetet i Bergen

Knut Liseth

Blodbanken
Haukeland universitetssjukehus

Øystein Bruserud

Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssjukehus
og
Hematologisk forskningslaboratorium
Institutt for indremedisin
Universitetet i Bergen

Tor Hervig

tor.hervig@helse-bergen.no
Blodbanken
Haukeland universitetssjukehus
Jonas Liesvei 65
5021 Bergen
og
Gades Institutt
Universitetet i Bergen

* Noværande adresse:
Hematologisk forskningslaboratorium
Institutt for indremedisin
Universitetet i Bergen

Granulocyttransfusjon er blitt brukt i klinisk medisin i over 40 år. Indikasjonen har vore alvorleg, langvarig eller komplisert infeksjon og nøytropeni. På grunn av biverknader, spesielt lungekomplikasjonar, samt mangelen på sikker dokumentert effekt, forsvann granulocyttransfusjon frå klinisk praksis i ein periode.

Ny teknologi har ført til ein renessanse for granulocyttransfusjon, og metoden er relativt utbreidd i fleire land. Metoden reiser etiske problemstillingar, både fordi ein i klinisk praksis står overfor pasientar med alvorleg grunnsjukdom med høg mortalitet, og fordi det krev medikamentell intervensjon, med potensielle biverknader hos friske donorar.

Vi presenterer i denne artikkelen bakgrunn for metoden, metodikk for granulocytthasting, eiga erfaring samt gjennomgang av aktuell litteratur.

Materiale og metode

Artikkelen byggjer på ikkje-systematisk utvald litteratur på området samt eigen metodikk og resultat frå granulocyttransfusjon.

Historikk

Rasjonalet for granulocyttransfusjon byggjer på kunnskap og erfaring frå andre felt av transfusjonsmedisinen. Anemiske pasientar med hypoksemi er i lang tid blitt behandla med erytrocyttransfusjon. Pasientar med trombocytopeni og blødningsfare kan ha god effekt av trombocyttransfusjon. Såleis er det naturleg at pasientar med nøytropeni eller defekte nøytrofile granulocytter med stor infeksjonsrisiko, vil kunne ha nytte av granulocyttransfusjon. Dette var også bakgrunn for tidlege forsøk med behandlinga (1).

Normal produksjon av nøytrofile granulocytter frå beinmergen er om lag 1×10^{11} celler dagleg (2). Forbetring av sentrifugeteknikk gjorde det i 1960-åra mogleg å betre separasjonen av granulocytter i fullblod. Ved forsøk med etiokolanol, ein katekolaminmetabolitt, og kortikosteroid klarte ein å auke den potensielle granulocyttemengda noko, men framleis var resultatata beskjedne (3). Ved å gi hydroksyetylstivelse (hetastivelse) til donar kunne ein oppnå ein meir effektiv separasjon av granulocytter (4), men likevel var utbyttet lågt og ein klarte ikkje å auke talet på sirkulerande nøytrofile granulocytter hos mottakarane. Det vart også gjort forsøk på å hauste granulocytter frå pasientar med kronisk myelogen leukemi (KML) (5). Problemet var her at talet på donorar var lågt, in vivo-effekten av dei nøytrofile granulocyttane var tvilsam, og det var etisk omstridt om det var forsvarleg å transfundere potensielt maligne celler.

I 1982 publiserte Winston og medarbeida-

Hovudbodskap

- Granulocyttransfusjon kan vere eit behandlingalternativ for utvalde pasientar med nøytropeni og infeksjon
- Granulocyttkolonistimulerande faktor, hydroksyetylstivelse og deksametason gjer det mogleg å hauste fleire granulocytter
- Per i dag er indikasjonen uklar og effekten framleis ufullstendig dokumentert

rar ein randomisert studie om terapeutisk granulocyttransfusjon ved dokumentert infeksjon og nøytropeni. Her vart 95 pasientar med nøytropeni randomisert til granulocyttransfusjon eller ikkje. Studien viste ingen effekt på mortalitet og morbiditet hos pasientar som fekk transfusjon (6). Studien kan kritiseras, mellom anna fordi donorane ikkje hadde fått kortikosteroid, noko som førte til at granulocytmengda i haustingsproduktet var lågt. I tillegg vart det i same periode utvikla mange breidspektra antibiotika og antimykotika med færre biverknader (4). Dette gjorde at granulocyttransfusjon som behandlingsalternativ nesten vart gløymt.

Oppdaginga og introduksjon av hematopoetiske vekstfaktorar i byrjinga av 1990-åra gav ny interesse for granulocyttransfusjon som behandlingsform. G-CSF, granulocyt-kolonistimulerande faktor, påverkar myeloide progenitorceller i relativt seint utviklingsstadium, og endrar deira produksjon og funksjon (7). Til farmakologisk bruk er det utvikla rekombinant human granulocyt-kolonistimulerande faktor, ein metionylert form av G-CSF (r-metHuG-CSF). Dosering med G-CSF 3–10 µg/kg kroppsvekt til friske individ har vist å auke granulocytkonsentrasjonen i blodet opptil 15 gonger (8). Inicialt kan det oppstå ein periode på om lag 30 minutt med relativ nøytropeni, før ein når maksimal mengd nøytrofile granulocytter etter om lag 12 timar. Den høge cellemengda held seg i 24–48 timar, og granulocytane synest å ha normal funksjon (9). Ved samstundes bruk av kortikosteroid kan nivået av sirkulerande nøytrofile granulocytter aukast ytterlegare (10).

Prosedyrar og medikament

Ved donasjon av trombocytter og erytrocyttar treng ein ikkje medikamentell intervensjon før donasjon. Biverknadane hos donor er sjeldne og ofte milde, som lett asteni etter donasjon. Einaste form for intervensjon vil eventuelt vere tilskot med jernpreparat etter donasjon, og klinisk oppfølging er ikkje naudsynt. Granulocyttransfusjon forutset derimot medikamentell intervensjon hos friske individ for å kunne hauste tilstrekkeleg mengd granulocytter, og dette reiser vesentlege etiske spørsmål (11). Ved Haukeland universitetssjukehus blir donor vald ut blant vanlege blodgjevarar som samtykkjer til granulocyttdonasjon. Det blir informert nøye om prosedyren og risiko for eventuelle biverknader. Prosedyren krev at pasienten blir forbehandla med tre medikament; kortikosteroid, hydroksyetylstivelse og filgrastim (G-CSF).

Alvorleg toksisitet og sideverknader ved bruk av G-CSF er sjelden (11, 12), men opp til to av tre friske donorar kan få symptom. Dei viktigaste synest å vere myalgi, artralgi, hovudverk, asteni, utslett, og feber/frysningar. Det har vore reist spørsmål både om meir alvorlege biverknader ved bruk av G-CSF og biverknader ved langvarig bruk.

Av alvorlege, men svært sjeldne, biverknader er det rapportert miltruptur og både respirasjonssvikt og lungesviktsyndrom (ARDS) hos eldre (11). Av langtidsbiverknader har det vore rapportert og spekulert i auka førekomst av hematologiske sjukdomar, inkludert akutt leukemi. Ut frå noverande kunnskap er det ingen sikre haldepunkt for ein slik samanheng (13).

Det vert gjeve 100 mg hydrokortison i forkant av haustinga for å hindre biverknader og for å auke granulocytmobiliseringa. Risiko ved administrasjon av ein dose med kortikosteroid er liten. Det har derimot vore diskutert om langtidseffekten av slik stimulering kan vere uheldig, spesielt har det vore merksemd rundt auka sannsyn for kataraktutvikling. I ein studie var personar som hadde gjeve minst 13 granulocyttdonasjonar samanlikna med ei kontrollgruppe med henblikk på førekomst av bakre subkapsulær katarakt. Det var ingen signifikant skilnad mellom dei to gruppene (14).

I tillegg nyttast det høgmolekylær (250 000 MW) hydroksyetylstivelse (HES) 6 % under leukafesen. Dette betrar separasjonen mellom plasma og granulocytter ved donasjonen. Anafylaktiske reaksjonar er beskrive, og ein skal alltid ha anafylaksiberedskap tilgjengleg og avbryte prosedyren om det kjem allergisymptom. Donor blir gjeve totalt 500 ml hydroksyetylstivelse, og haustinga blir avslutta når dette er gjeve. Løysinga med hydroksyetylstivelse er tilsett 30 ml trinitratrat 47,6 %, og volumratio av hydroksyetylstivelse og fullblod er 1 : 13.

Behandlingsindikasjonar og effekt

Ofte blir nøytropeni definert som nøytrofile granulocytter $< 0,5 \cdot 10^9/l$ og alvorleg nøytropeni som nøytrofile granulocytter $< 0,1 \cdot 10^9/l$. At infeksjonsfaren aukar med synkande granulocytal, har vore kjend i lang tid (15). Antimikrobiell behandling er ofte effektivt ved nøytropeni og kliniske teikn til infeksjon. Ei subgruppe av pasientar synest derimot å responderare dårleg på konvensjonell behandling. Tilleggsfaktorar som predikerer at pasientar kan ha nytte av granulocyttransfusjon er polymikrobiell sepsis eller infeksjon med multi-resistente mikrobar. Dette er ei relativt heterogen gruppe som i hovudsak kan inndelast i tre ulike kategoriar: pasientar med defekt granulocytffunksjon, neonatale pasientar med sepsis og nøytropeni og pasientar med iatrogen nøytropeni eller nøytropeni ved primær beinmergssvikt. I tillegg har granulocyttransfusjon vore forsøkt brukt profylaktisk, der det er venta ein langvarig nøytropen fase.

Pasientar med defekt granulocytffunksjon er ei ueinsarta gruppe med relativt sjeldne tilstandar (16). Enkelte har peikt på at denne pasientgruppa kan ha ein ikkje ubetydeleg gevinst av granulocyttransfusjon (17). Spesielt pasientar med granulomatøs sjukdom med defekt i den oksidative prosessen som følgjer fagocytosen av mikroorganismar, er utsette for residiverande candida- og bakte-

rieinfeksjonar. Dokumentasjonen her er liten og byggjer på enkelte kasuistikkar og små studiar (17). Mange av desse pasientane synest også å profitere på behandling med G-CSF (16).

Nyfødde barn som utviklar sepsis er disponerte for utvikling av nøytropeni, etter som granulocyttopoesen er umoden. I tillegg skjer det ei rask tømning av granulocytlagra i beinmergen og frigjering av umodne celler som er mindre funksjonelle. Cairo og medarbeidarar publiserte ein randomisert studie der 35 barn med nøytropeni og sepsis fekk anten intravenøst immunoglobulin eller granulocyttransfusjon (18). Overlevinga var høgare i gruppa som fekk granulocyttransfusjon. Ein Cochrane-analyse konkluderte derimot med ingen dokumentert effekt (19). I ein nyleg publisert større litteraturgjennomgang bygd på eksisterande kohortstudiar og kasuistikkar vart det konkludert med at det er potensielle gevinstar med granulocyttransfusjon, men det er usikre data omkring optimal indikasjon, transfusjonstidspunkt og dosering (20).

Iatrogen nøytropeni eller nøytropeni ved primær beinmergssvikt utgjør den største gruppa pasientar, og vi har mest data om desse. Pasientar som gjennomgår stamcelletransplantasjon eller annan intensiv behandling med myelosuppressiv kjemoterapi, har stor risiko for utvikling av relativt langvarig nøytropeni. I tida før introduksjon av G-CSF var det gjort fleire studiar, både på pasientar med akutt leukemi (21) og pasientar som hadde gjennomgått beinmergstransplantasjon (6). Resultata var motstridande (22), og i mange studiar var den transfunderte mengda granulocytter truleg for låg (17, 22). Etter introduksjonen av G-CSF er det publisert stadig fleire studiar. Mange av studiane er dessverre frå einskilde senter med relativt få pasientar og stor variasjon i grunnsjukdom og infeksjonskomplikasjonar, i tillegg til at dei manglar kontrollgruppe. Ei nyleg publisert undersøking viste ein signifikant reduksjon av infeksjonsrelatert mortalitet hos pasientar med hematologisk malignitet og nøytropeni som fekk granulocyttransfusjon, samanlikna med kontrollgruppa (23). Safdar og medarbeidarar publiserte i 2004 ein pasient-kontroll-studie hos pasientar med nøytropeni og candida i blodkultur. 29 pasientar som mottok granulocyttransfusjon hadde høgare overleving enn forventa ut frå prediktorar for totalmortalitet, samanlikna med 462 kontrollpersonar (24). Framleis manglar vi store randomiserte studiar på feltet, så om effekten av granulocyttransfusjon eksisterer ingen sikker konsensus internasjonalt (25).

Rasjonalet for profylaktisk granulocyttransfusjon byggjer på klinisk erfaring. Ved etablert infeksjon, sjølv med kombinasjon av granulocyttransfusjon og adekvat antimikrobiell behandling, kan infeksjonen vere for komplisert og langtkomen og prognosen dermed dårleg. Ut frå dette er det naturleg å tenkje seg bruk av granulocyttransfusjon på

Tabell 1 Resultat frå granulocytthasting. LPK = leukocyttpartikkelkonsentrasjon, TPK = trombocytter

Donor-nummer	Haus-ting	Innhald av granulocytter i produktet	Hb før mobilisering	LPK før mobilisering	Nøytrofile før mobilisering	TPK før mobilisering	Hb etter mobilisering	LPK etter mobilisering	Nøytrofile etter mobilisering	TPK etter mobilisering
		×10 ¹⁰	g/dl	×10 ⁹ /l	×10 ⁹ /l	×10 ⁹ /l	g/dl	×10 ⁹ /l	×10 ⁹ /l	×10 ⁹ /l
1	1	0,97	15,7	4,9	2,9	251	13,3	21,5	19,9	184
2	2	1,40	14,5	6	Ikke målt	331	13,3	22,2	20,3	286
3	3,1	0,60	13,9	3,9	1,6	266	13,5	23,9	Ikke målt	253
	3,2	0,60	13,9	3,9	1,6	266	12,7	29,1	24,6	Ikke målt
4	4	1,90	16,0	9,7	6,6	433	13,8	27,6	Ikke målt	362
5	5,1	1,00	15,3	6,7	3,5	329	10,8	21,7	18,5	Ikke målt
	5,2	1,00	15,3	6,7	3,5	329	14,8	24,4	20,8	178
6	6	1,67	12,0	13,3	12,5	232	10,8	19,5	13,3	209
7	7,1	1,95	13,7	10,8	7,6	227	12,4	22,4	20,3	216
	7,2	1,95	13,7	10,8	7,6	227	12,5	33,4	28,4	223
8	8,1	3,10	15,3	4,2	1,2	157	14,6	18,8	14,9	Ikke målt
	8,2	3,10	15,3	4,2	1,2	157	13,7	20,9	15,8	148
9	9	2,80	14,6	9,3	5,1	368	14,7	34,9	31,1	368
Gjennomsnitt		1,70	14,6	7,3	4,6	275	13,1	24,6	20,7	243

profylaktisk indikasjon for pasientar som har høg risiko for å utvikle nøytrophen sepsis. Aktuelle pasientgrupper er pasientar som skal gjennomgå allogene stamcelletransplantasjon, pasientar som skal behandlast med myelosuppressiv kjemoterapi og tidlegare har utvikla alvorleg nøytrophen sepsis og pasientar som gjennomgår induksjonsbehandling ved akutt myelogen leukemi. Etter innføringa av G-CSF for mobilisering av granulocytter er det, i motsetnad til tidlegare studiar (26), publisert arbeid som viser både reduksjon i mortalitet (27), i antibiotikabruk og i talet på febrile dagar (28) hos pasientar som har fått profylaktisk granulocyttransfusjon. Framleis er profylaktisk granulocyttransfusjon likevel omdiskutert (25), og fleire studiar trengst for å dokumentere kva for pasientgrupper som vil profitte på ei slik behandling (26).

For best mulig resultat bør ABO-forlik føretrekkast om det er mogleg, men det er i utgangspunktet ingen føresetnad (29). Serologisk likskap med cytomegalovirus har ikkje vist å påverke resultatet (30). Det er god dokumentasjon på at total mengd granulocytter som blir transfundert, har mykje å seie for sluttresultatet. Mengda bør helst vere 2–3 · 10¹⁰ celler, og i alle fall ikkje under 1 · 10¹⁰ celler (17). For barn bør dosen vere 1 · 10⁹ celler/kg/dag (19).

Granulocytter har avgrensa levetid og stor spontan apoptoseaktivitet *in vitro* (31). Tida mellom transfusjon og donasjon er derfor kritisk, og det er tilrådd at denne er så kort som mogleg. Lagringstida bør vere under eitt døgn, men kan kanskje aukast ved å senke temperaturen ved lagring (4). Våre resultat frå granulocytthasting viste at donorar fekk ein gjennomsnittleg stigning i totalleukocytter på 17,3 · 10⁹/l og nøytrofile granulocytter på 16,1 · 10⁹/l. Gjennomsnitt-

leg tal på granulocytter i transfundatet var 1,70 · 10¹⁰/l (tab 1). Smittefare ved granulocyttransfusjon er som for andre cellulære blodkomponentar (32), og milde transfusjonsreaksjonar som feber, hypotensjon og frysningar er vanleg. Teoretisk skulle det vere auka risiko for overføring av cytomegalovirus, ettersom dei vert kolonisert i granulocytter, men dette har ikkje vist seg å ha praktiske konsekvensar (30). Alloimmunisering er ein annan potensiell risiko ved granulocyttransfusjon. Utvikling av HLA-antistoff og granulocytspesifikke antistoff kan redusere granulocyttoverlevinga og redusere migrering av granulocytter til infeksjonsstaden (33). HLA-antistoffproduksjon vil også gi problem ved eventuelt seinare behov for trombocyttransfusjonar. Komplikasjonar knytte til respirasjonsorgan kan vere alvorlege. Patofysiologien bak komplikasjonane er kompleks og varierende og omfattar anafylaktiske reaksjonar, vumbelastning og transfusjonsassosiert akutt lungeskade (TRALI) (26). Monitorering av pasienten, inkludert arteriell oksygenering, er viktig etter avslutta granulocyttransfusjon.

Biverknadene knytte til granulocyttransfusjon synest å vere høgare i eldre enn i nyare studiar (25). Det kan vere fleire årsaker til dette. Endra medikamentell behandling av mottakar synest å spele ei rolle. Spesielt bruk av det antimykotiske middelet amfotericin B synest å vere uheldig og bør unngåast før transfusjon (34). Bishton & Chopra (22) har foreslått at granulocyttransfusjon kan vurderast hos nøytrophen pasientar (nøytrofile < 0,2–0,5 · 10⁹/l), der det ikkje er venta stigning i nøytrofile granulocytter innan sju dagar og der ein i tillegg har:

- ein resistent klinisk infeksjon der pasienten ikkje har vist respons på breidspektra intravenøs antibiotikabehandling

- alvorleg infeksjon, som systemisk candidainfeksjon, nekrotiserande fasciitt eller alvorleg nekrotiserande tyflitt som progredierar på adekvat antimykotisk og breidspektra antibiotikabehandling.

Konklusjon

Det er haldepunkt for at visse pasientgrupper kan profitte på granulocyttransfusjon. Framleis er det uvisse omkring kva for pasientgrupper som kan ha utbytte av behandling, nøyaktige indikasjonar, kva for tidspunkt det er riktig å starte behandlinga og den totale effekten av granulocyttransfusjon på morbiditet og mortalitet.

Granulocyttransfusjon har såleis ingen rutinemessig plass i behandling, men kan vere eit alternativ når ein står overfor pasientar som behandlast i kurativ hensikt, med venta langvarig nøytropheni og utan tilfredsstillande respons på adekvat konvensjonell terapi.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Boggs DR. Transfusion of neutrophils as prevention or treatment of infection in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 1974; 290: 1055–62.
2. Dale DC, Fauci AS, Guerry DJ et al. Comparison of agents producing a neutrophilic leukocytosis in man. Hydrocortisone, prednisone, endotoxin, and etiocholanolone. *J Clin Invest* 1975; 56: 808–13.
3. McCredie KB, Freireich EJ, Hester JP et al. Increased granulocyte collection with the blood cell separator and the addition of etiocholanolone and hydroxyethyl starch. *Transfusion* 1974; 14: 357–64.
4. Hubel K, Dale DC, Engert A et al. Current status of granulocyte (neutrophil) transfusion therapy for infectious diseases. *J Infect Dis* 2001; 183: 321–8.
5. Freireich EJ, Levin RH, Whang J et al. The function and fate of transfused leukocytes from donors with chronic myelocytic leukemia in leukopenic recipients. *Ann N Y Acad Sci* 1964; 113: 1081–9.

>>>

6. Winston DJ, Ho WG, Gale RP. Therapeutic granulocyte transfusions for documented infections. A controlled trial in ninety-five infectious granulocytopenic episodes. *Ann Intern Med* 1982; 97: 509–15.
7. Steward WP. Granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Lancet* 1993; 342: 153–7.
8. Chatta GS, Price TH, Allen RC et al. Effects of in vivo recombinant methionyl human granulocyte colony-stimulating factor on the neutrophil response and peripheral blood colony-forming cells in healthy young and elderly adult volunteers. *Blood* 1994; 84: 2923–9.
9. Leavey PJ, Thurman G, Ambruso DR. Functional characteristics of neutrophils collected and stored after administration of G-CSF. *Transfusion* 2000; 40: 414–9.
10. Liles WC, Rodger E, Dale DC. Combined administration of G-CSF and dexamethasone for the mobilization of granulocytes in normal donors: optimization of dosing. *Transfusion* 2000; 40: 642–4.
11. Volk EE, Domen RE, Smith ML. An examination of ethical issues raised in the pretreatment of normal volunteer granulocyte donors with granulocyte colony-stimulating factor. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 508–13.
12. McCullough J, Clay M, Herr G et al. Effects of granulocyte-colony-stimulating factor on potential normal granulocyte donors. *Transfusion* 1999; 39: 1136–40.
13. Tigue CC, McKoy JM, Evens AM et al. Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 185–92.
14. Burch JW, Mair DC, Meny GM et al. The risk of posterior subcapsular cataracts in granulocyte donors. *Transfusion* 2005; 45: 1701–8.
15. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323–32.
16. Amundsen HF, Stray-Pedersen A, Tjønnfjord GE et al. Kronisk nøyтроpeni – inndeling og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 624–6.
17. Stanworth SJ, Massey E, Hyde C et al. Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; nr. 3: CD005339.
18. Cairo MS, Worcester CC, Rucker RW et al. Randomized trial of granulocyte transfusions versus intravenous immune globulin therapy for neonatal neutropenia and sepsis. *J Pediatr* 1992; 120: 281–5.
19. Mohan P, Brocklehurst P. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; nr. 4: CD003956.
20. van de Wetering MD, Weggelaar N, Offringa M et al. Granulocyte transfusions in neutropenic children: a systematic review of the literature. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2082–92.
21. Alavi JB, Root RK, Djerassi I et al. A randomized clinical trial of granulocyte transfusions for infection in acute leukemia. *N Engl J Med* 1977; 296: 706–11.
22. Bishton M, Chopra R. The role of granulocyte transfusions in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2004; 127: 501–8.
23. Ofran Y, Avivi I, Oliven A et al. Granulocyte transfusions for neutropenic patients with life-threatening infections: a single centre experience in 47 patients, who received 348 granulocyte transfusions. *Vox Sang* 2007; 93: 363–9.
24. Safdar A, Hanna HA, Boktour M et al. Impact of high-dose granulocyte transfusions in patients with cancer with candidemia: retrospective case-control analysis of 491 episodes of *Candida* species bloodstream infections. *Cancer* 2004; 101: 2859–65.
25. Price TH. Granulocyte transfusion therapy: it's time for an answer. *Transfusion* 2006; 46: 1–5.
26. Robinson SP, Marks DI. Granulocyte transfusions in the G-CSF era. Where do we stand? *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 839–46.
27. Adkins DR, Goodnough LT, Shenoy S et al. Effect of leukocyte compatibility on neutrophil increment after transfusion of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized prophylactic granulocyte transfusions and on clinical outcomes after stem cell transplantation. *Blood* 2000; 95: 3605–12.
28. Blum WH, Hallem C, Vij R et al. Improved survival in allogeneic peripheral blood stem cell (PBSC) transplant patients who received prophylactic granulocyte transfusions from HLA-matched donors: long term follow-up. *Blood* 2001; 98: 58a.
29. Atallah E, Schiffer CA. Granulocyte transfusion. *Curr Opin Hematol* 2006; 13: 45–9.
30. Vij R, DiPersio JF, Venkatraman P et al. Donor CMV serostatus has no impact on CMV viremia or disease when prophylactic granulocyte transfusions are given following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101: 2067–9.
31. Glasser L, Fiederlein RL, Huestis DW. Liquid preservation of human neutrophils stored in synthetic media at 22 degrees C: controlled observations on storage variables. *Blood* 1985; 66: 267–72.
32. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685–90.
33. Dutcher JP, Schiffer CA, Johnston GS et al. Alloimmunization prevents the migration of transfused indium-111-labeled granulocytes to sites of infection. *Blood* 1983; 62: 354–60.
34. Wright DG, Robichaud KJ, Pizzo PA et al. Lethal pulmonary reactions associated with the combined use of amphotericin B and leukocyte transfusions. *N Engl J Med* 1981; 304: 1185–9.

Manuskriptet ble mottatt 7.4. 2008 og godkjent 11.12. 2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.