

# Granulocytentransfusie bij neutropenische patiënten met levensbedreigende infecties

**Auteurs** L.M. Ball, A.M. Silvius, B.C. Tanis, R.G.M. Bredius, R.M. Egeler, W.E. Fibbe en A. Brand

**Trefwoorden** granulocytentransfusie, leukopenie, infectie, effectiviteit.

## Samenvatting

Ondanks het gebruik van granulocytenkoloniestimulerende factor blijven levensbedreigende microbiële infecties na intensieve chemotherapie en stamceltransplantatie voorkomen. Door de toepassing van granulocytentransfusie van normale donoren, na stimulatie en mobilisatie met granulocytenkoloniestimulerende factor, kunnen dergelijke infecties onder controle gehouden

worden. In deze bijdrage worden de ervaringen van de auteurs met granulocytentransfusie beschreven. Er is dringend behoefte de plaats van deze transfusie bij de behandeling van infecties bij neutropenie te bepalen. Het ondergaan van een granulocytentransfusie is voor patiënt en donor namelijk niet zonder risico en ongemak.

*(Ned Tijdschr Hematol 2005;2(2):42-49)*

## Inleiding

Leukocyten van chronische myeloïde leukemie (CML)-patiënten werden al in de jaren zestig van de vorige eeuw aan leukopenische patiënten gegeven, waarmee granulocytentransfusie (GT) geïntroduceerd werd.<sup>1</sup> Vanaf de jaren zeventig van de vorige eeuw wordt GT in toenemende mate toegepast. Aanvankelijk werden gepoolde granulocyten uit (vers) vol bloed van meerdere donoren gebruikt waarna later (filtratie) leukaferese van één donor, na stimulatie met steroïden, werd toegepast.

De problemen met GT in deze periode waren:

1. Vaak snelle vorming van HLA-antistoffen tegen leukocyten, met transfusiële reacties en mogelijk verminderd effect.
2. Onvoldoende opbrengst van granulocyten ondanks steroïden en leukaferese. De geschatte therapeutische dosis voor volwassenen is  $1-10 \times 10^{10}$  granulocyten. Neonaten en kleine kinderen vertoonden hierdoor vaker een klinisch effect na een GT.
3. Ernstige complicaties (waaronder 'adult respiratory distress syndrome': ARDS), met name bij patiënten met schimmelinfecties.

Strauss analyseerde in 1993 het resultaat van de toepassing van GT zonder granulocytenkoloniestimulerende factor (G-CSF) van een aantal onderzoeken.<sup>2-9</sup> Succesvol behandelde patiënten kregen hogere aantallen granulocyten van HLA-compatibele of leukocytenkruisproefnegatieve donoren.<sup>4,5,9-12</sup>

Nieuwe antibiotica vervingen in de jaren tachtig van de vorige eeuw een aantal GT-indicaties.<sup>4,5,9</sup> Nadat in de jaren negentig van de vorige eeuw recombinant (humaan) G-CSF voor de stimulatie van de eigen leukocytenaanmaak ter beschikking kwam, leek GT afgedaan te hebben.<sup>12</sup>

Infecties zijn voor ernstig neutropenische patiënten echter nog steeds levensbedreigend.<sup>10,11</sup> De trage reactie van hematopoëtische stamcellen op G-CSF vereist een snel werkzame interventie.<sup>11-13</sup> Medio de jaren 90 van de vorige eeuw bleek dat door eenmalige stimulatie met G-CSF voor GT zeer grote aantallen granulocyten van één donor konden worden geoogst. Na een succesvolle behandeling van de eerste patiënt op deze wijze is besloten de procedure te stroomlijnen.

Het protocol (Leiden 2000) definieert patiëntenpopulaties, donorselectie en donorkeuring en ook de mobilisatie-, aferese- en toedieningsprocedure. Begin 2000 werd dit protocol goedgekeurd door de Medisch

Ethische Commissie van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC).

Tot nu toe zijn tien patiënten aangemeld. Hoewel voor tien patiënten donoren werden gekeurd, voldeden drie patiënten/donoren niet aan de criteria en kregen zeven patiënten een GT. De ziektegeschiedenissen van deze patiënten zijn hieronder samengevat.

### Ziektegeschiedenissen (zie ook Tabel 1 op pagina 45)

Patiënt 1 was een 52-jarige man (*indexpatiënt*) die in 1998, 9 jaar na de behandeling van een ernstige aplastische anemie, antithymocyteglobuline (ATG) toegediend kreeg voor een recidief. Een sepsis veroorzaakt door *E. coli* op dag 6 werd behandeld maar op dag 10 ontstond cellulitis gangraenosum van de voet door *P. aeruginosa*. Ondanks behandeling moest op dag 28 (met recidiverend positieve bloedkweken) het onderbeen geamputeerd worden. Drie dagen later ontstond ecthyma gangraenosum aan de linkerhand. Wegens ontbrekende alternatieven en een persisterende neutropenie ondanks G-CSF-behandeling, werd tot GT besloten.

Van 3 geschikte familiedonoren ontving de patiënt 6 GT's op alternerende dagen. De gemiddelde dosis was  $9 \times 10^{10}$  granulocyten (spreiding  $4-17 \times 10^{10}$ ). Na elke tweede transfusie van dezelfde donor ontstond een febrile reactie met koude rillingen zonder dyspneu. Kort na de GT ontstond passagère roodheid en zwelling van het ecthyma aan de hand, mogelijk door granulocytenmigratie. Met blijvend negatieve bloedkweken waren een maand na de transfusies de wonden aan hand en been geheeld en werd gestart met cyclosporine. De granulopoëse van de patiënt kwam 10 weken na ATG op gang. De patiënt heeft wegens zijn refractaire aplastische anemie een persisterende transfusiebehoefte van erythrocyten en trombocyten. Het was mede naar aanleiding van deze acute situatie dat besloten werd een protocol op te stellen (LUMC-GT-protocol, 2000).

Patiënt 2 was een 40-jarige vrouw die vanwege acute myeloïde leukemie (AML) getransplanteerd was met perifere bloedstamcellen van haar broer. Zij kreeg na 14 maanden een recidief dat behandeld werd met chemotherapie. In de leukopenische fase ontstonden progressieve pulmonale en neurologische klachten die veroorzaakt werden door een snel progressieve *Aspergillus*-infectie. Van 7 potentiële donoren was de enige HLA-compatibele donor de stamcel donor van wie, wegens snelle progressie, 2 GT's werden toegediend. Na de eerste GT kreeg de patiënt koorts en na

de tweede GT stabiliseerde het beeld. Vier dagen na de eerste GT, tijdens afname van de derde transfusie, was er aanmaak van eigen granulocyten. De patiënt behield een hemiparese en overleed 3 weken na de GT aan de gevolgen van haar leukemierecidief.

Patiënt 3 was een 51-jarige vrouw die chemotherapeutisch behandeld werd voor AML. Zij ontwikkelde in de leukopenische periode longhaarden die verdacht waren voor een *Aspergillus*-infectie. Van de 5 broers en zussen waarvan er 4 direct beschikbaar waren, vielen er 2 af. De ene donor viel af omdat het de potentiële toekomstige stamcel donor was (vanwege autoantistoffen tegen granulocyten kon geen kruisproef worden verricht) en de andere donor bleek drager te zijn van het hepatitis-B-virus.

Na 3 GT's (zie Figuur 1) herstelde de patiënt volledig en zij werd 4 maanden later getransplanteerd. Bij de perifere stamcelinfusie ontwikkelde zij dyspneu. Zesendertig maanden na transplantatie is zij nog steeds in remissie.

Patiënt 4 was een 33-jarige leukopenische man met een progressieve pulmonale *Aspergillus*-infectie na donorlymfocytentransfusie. Deze transfusie was gegeven vanwege een recidief van een hematologische maligniteit na stamceltransplantatie. De patiënt kreeg geen GT doordat de 3 potentiële donoren allen werden afgekeurd. De patiënt overleed ten gevolge van een respiratoire insufficiëntie.

Patiënt 5 was een 35-jarige vrouw met AML. Zij ontwikkelde na de eerste chemotherapiekuur een *Candida*-sepsis met uitgebreide huidafwijkingen. De patiënt had HLA-antistoffen. De beschikbare familiedonor had een negatieve granulocytenkruisproef met de patiënt maar was ABO-incompatibel. Met 'hydroxyethyl starch' (HES)-sedimentatie werd de erythrocytenhoeveelheid in het afereseproduct gereduceerd van 144,5 naar 7,8 ml (zie Tabel 2 op pagina 46). Na de eerste GT en een tweede G-CSF-behandeling van de donor bleek de patiënt spontane eigen aanmaak te hebben nog vóór de tweede granulocytenafereze. Er is geen aferese meer verricht en de patiënt herstelde. Een week na de GT waren behalve HLA-ook trombocyt-specifieke alloantistoffen aantoonbaar.

Patiënt 6 was een 35-jarige leukopenische vrouw die behandeld was voor AML. De patiënt was radiologisch verdacht voor cerebrale en pulmonale *Aspergillus*-infectie. Er werd geen GT gegeven omdat van de 3 potentiële donoren er 1 haar beoogde stam-

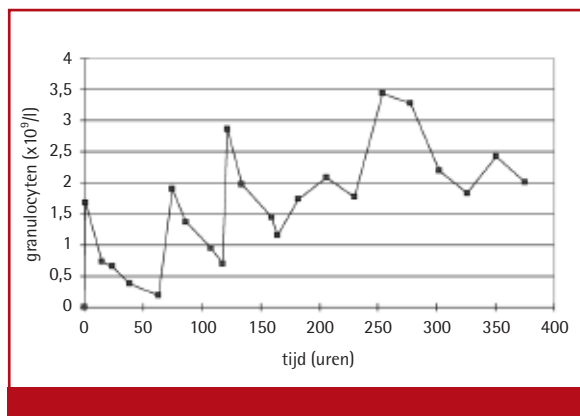
celdonor was en de andere 2 werden afgekeurd wegens HLA-antistoffen. De patiënt is hersteld en later getransplanteerd.

Patiënt 7 was een 40-jarige man met een AML. Hij ontwikkelde na de eerste chemotherapiekuur een *Pseudomonas*-sepsis die niet reageerde op adequate antibiotische therapie en G-CSF. Wegens een persisterende granulopenie ( $<0,1 \times 10^9/l$ ) werden 3 donoren gekeurd. Beide ouders bleken niet geschikt maar een haplo-identieke zuster doneerde 2 GT's met 2 dagen interval. Hierna werden de bloedkweken negatief. Na de tweede GT herstelde de granulopoëse. De patiënt werd later autoloog getransplanteerd.

Patiënt 8 was een 42-jarige man met ALL. De patiënt ontwikkelde tijdens de remissie-inductiefase een *Candida albicans*-infectie die niet reageerde op antimycotische behandeling en G-CSF. Van de 3 potentiële donoren werden er 2 goedgekeurd. Van 1 donor ontving hij 3 GT's. Helaas is hij overleden aan een hersenbloeding, mogelijk op basis van een postinfectieuze laesie. De patiënt had op dat moment een normaal trombocytenaantal en normale concentraties stollingsfactoren.

Patiënt 9 was een 6-jarig jongetje met X-gebonden adrenoleukodystrofie. De patiënt onderging een volledig HLA-gematchte beenmergtransplantatie van een niet-verwante donor. Wegens resectie volgde hertransplantatie met perifere bloedstamcellen van dezelfde donor. Dit was echter opnieuw zonder blijvend resultaat. Wegens koorts en hoesten werd kort na de hertransplantatie opnieuw een hoge resolutie CT-scan gemaakt. Deze toonde een gedissemineerde longinfectie (*A. fumigatus*), die later door kweken werd bevestigd. Het 'rescue' (autoloog) beenmerg werd teruggegeven terwijl behandeling met G-CSF ( $5 \mu g/kg$ ) werd gestart.

De moeder was ABO-incompatibel met positieve kruisproeven, de vader was ABO-compatibel met negatieve leukocytenagglutinatietest. Van de vader werd binnen 72 uur na het starten van de liposomale amfotericinebehandeling (Ambisome®) de eerste van de 2 (3 dagen interval) GT's gegeven. Het perifere neutrofielenaantal steeg van  $<0,1 \times 10^9/l$  tot  $2,8$  respectievelijk  $4,6 \times 10^9/l$  en bleef 36-48 uur stabiel. Daarna steeg het aantal boven de  $1,0 \times 10^9/l$ . De patiënt verbeterde klinisch en radiologisch aanzienlijk. Vanaf dag 17 na de beenmerginfusie werd eigen hematopoëse en granulocytenproductie aangetoond. Op dag 35 na de 'rescue' transplantatie (dag 24 na



**Figuur 1.** Grafische weergave van de granulocytenoverleving van patiënt 3 in de tijd. De stijging van het granulocytenaantal is te zien na een drietal transfusies, gesuperponeerd op het autologe herstel.

de GT) ontstond een primaire cytomegalovirus (CMV)-infectie (beide ouders waren CMV-seropositief). Deze infectie werd behandeld met gancyclovir. Hoewel het longbeeld verbeterde, overleed hij uiteindelijk aan zijn onderliggend neurologisch lijden.

Patiënt 10 was een 15-jarige jongen met recidief-ALL. De patiënt kreeg 1 dag na een volledig HLA-gematchte beenmergtransplantatie van zijn broer een niet op antibiotica reagerende sepsis. Bovendien waren er longhaarden die verdacht waren voor *Aspergillus*-infectie. GT werd overwogen en beide ouders bleken geschikt te zijn als donoren. Door een tussentijds optredend recidief werd uiteindelijk van GT afgezien. Onder palliatief beleid overleed hij op dag 24 posttransplantatie ten gevolge van respiratoire insufficiëntie en 'multi-organ failure'. De patiënt was nog steeds neutropenisch.

## Bespreking

### Logistiek

Voor het uitvoeren van een GT zijn donorkeuring en -mobilisatie, en complexe en tijdrovende bepalingen in meerdere laboratoria noodzakelijk. Dit is de reden dat GT vaak alleen mogelijk is door de persoonlijke inzet van de betrokken medewerkers. Het is daarom van belang om potentiële donoren vooraf tijdig te screenen zodat uiteindelijk alleen confirmatietests nodig zijn. Snelle terugkoppeling vanuit de kliniek, met name als onverwacht toch autoloog herstel optreedt, dient onnodige G-CSF-toediening aan de donor en/of afname te voorkomen. In de hier beschreven serie kwam een onnodige G-CSF-toediening tweemaal voor en eenmalig een, achteraf, over-

Tabel 1. Overzicht van de ziektegeschiedenissen van de beschreven patiënten.

Patiënt	Primaire aandoening	Fase	Soort infectie	Potentiële donors	Goedgekeurde donors	Aantal transfusies	Infectie bestrijding?	Patiënt overleefd?	(mogelijk) Complicatie GT	Doodsoorzaak
1 volw. (index)	SAA	ATG	<i>E. coli</i> -sepsis	3	3	6	ja	ja	ja <sup>a</sup>	n.v.t.
2	AML	recidief na allo-PBSCT, remissie-inductie	cerebrale en pulmonale <i>Aspergillus</i> -infectie	7	3	2 (1 donor)	ja	nee	geen	progressieve leukemie
3	AML	remissie-inductie	pulmonale <i>Aspergillus</i> -infectie	4	2	3 (1 donor)	ja	ja	ja <sup>b,c</sup>	n.v.t.
4	recidief-AML	allo-PBSCT	pulmonale <i>Aspergillus</i> -infectie	3	0	0	nee	nee	n.v.t.	respiratoire insufficiënte
5	AML	remissie-inductie	systemische <i>C. tropicalis</i> -infectie	4	1	1	ja	ja	geen	n.v.t.
6	AML	remissie-inductie	cerebrale en pulmonale <i>Aspergillus</i> -infectie	3	0	0	ja	ja	n.v.t.	n.v.t.
7	AML	remissie-inductie	<i>Pseudomonas</i> -sepsis	3	1	2	ja	ja	geen	n.v.t.
8	ALL	remissie-inductie	<i>C. albicans</i> -sepsis	3	2	3 (1 donor)	ja	nee	geen	postinfectieuze hersenbloeding
9 kind	X-linked-ALD	allo-PBSCT non-engraftment eventueel autologe	pulmonale <i>Aspergillus</i> -infectie	1	1	2 (1 donor)	ja	nee	ja <sup>d</sup>	progressieve X-ALD
10	recidief-ALL	allo-BMT	<i>S. aureus</i> -infectie? pulmonale <i>Aspergillus</i> -infectie	2	0	0	nee	nee	n.v.t.	respiratoire insufficiënte MOF

volw.=volwassen, GT=granulocytentransfusie, ATG=antithymocytenglobuline, allo=allogeen, MUD='matched unrelated donor', PBSCT=periferebloedstamcel-transplantatie, BMT=beenmergtransplantatie, MOF='multi-organ failure', SAA=ernstige aplastische anemie, AML=acute myeloïde leukemie, ALD=adrenoleukodystrofie, ALL=acute lymfatische leukemie, a=febrile reactie, b=passagere graad-2-graft-versus-host disease'-huid 14 dagen na GT, c=transfusiereactie bij toedienen transplantaat en d=primaire cytomegalovirusinfectie.

**Tabel 2. Granulocytenproduct van patiënt 5 voor en na HES-sedimentatie bij ABO-incompatibiliteit.**

	Voor sedimentatie	Na sedimentatie
volume (ml)	654	600
witte bloedcellen(x10 <sup>9</sup> /l)	186,75	180,5
witte bloedcellen (x10 <sup>9</sup> /l)	122,1	108,3
granulocyten (%) (FACS)	80,0	79,3
granulocyten (x10 <sup>9</sup> /l)	97,7	85,9
hematocriet (%)	22,1	1,3
erythrocyten (ml)	144,5	7,8
CD34 <sup>+</sup> -cellen (%) (FACS)	<0,1	n.v.t.
CD3 <sup>+</sup> -cellen (%) (FACS)	8,6	6,8
CD3 <sup>+</sup> -cellen (x10 <sup>9</sup> /l)	10,5	7,4
trombocyten (x10 <sup>9</sup> /l)	190	180

*HES='hydroxyethyl starch', FACS='fluorescence-activated cell sorting'*

bodige afname. Uit onze ervaringen blijkt dat om de kans op fouten bij deze zeldzame procedure zo klein mogelijk te maken, het een voordeel is als donor en patiënt in hetzelfde centrum behandeld worden. Het lijkt daarbij wenselijk, althans voorlopig, deze procedure te beperken tot centra waarin ervaring met deze methode wordt opgebouwd.

#### Donorkeuring

Onze methode is dat potentiële donoren worden gekeurd door onafhankelijke donorartsen die verbonden zijn aan de Bloedtransfusieafdeling. De donorartsen zijn dus onafhankelijk van de klinische behandelafdelingen. Dit om uit te sluiten dat de behandelend arts de belangen van zijn patiënt ten koste van de belangen van de donor behartigt. Wij merkten dat na twee succesvolle GT-behandelingen, behandelende artsen sneller geneigd waren deze werkwijze toe te passen. Ook bij contacten met naar ons verwijzende centra viel het op dat de donor soms slechts een bijkomstige factor leek te zijn. Een donor moet echter behalve fysiek gezond en compatibel, vooral vrijwillig donor zijn. Daarom is het noodzakelijk dat de donorkeuring volgens een vast protocol en volledig betrouwbaar met een onafhankelijke keuringarts plaatsvindt. Hierbij vallen donorgegevens onder het medisch beroepsgeheim en wordt uitsluitend (definitieve) goed- of afkeuring gerapporteerd. Hierover dient de donor als eerste geïnformeerd te worden en pas daarna de behandelend arts en patiënt. In de praktijk blijkt dat condities die kunnen leiden tot afkeuring zoals ernstig alcoholmisbruik, recente onveilige seksuele contacten of prille zwangerschap,

vaak niet binnen de familie bekend zijn. Indien collectief bloed afgenomen was, werden voor de betrokken donor dan geen bepalingen uitgevoerd. Indien de familie van de donor vraagt waarom hij/zij is afgekeurd, stellen wij de donor voor om hen de uitslag als 'gezond, maar ongeschikt als donor' mee te delen.

#### Effectiviteit

Aansluitend aan chemotherapie en transplantatie kan zeer trage leukocytenregeneratie leiden tot langdurige ernstige neutropenie. Lokale of gedissemineerde bacteriële en schimmelinfecties zijn vaak moeilijk behandelbaar. Invasieve pulmonale aspergillose is één van de meest frequente oorzaken van transplantatiegerelateerde mortaliteit.<sup>14</sup>

De in deze bijdrage gepresenteerde patiënten illustreren dat levensbedreigende infecties niet altijd reageren op maximale conventionele behandeling en toediening van G-CSF. Door G-CSF-stimulatie van gezonde donoren kunnen ruim voldoende granulocytenaantallen (tot 80x10<sup>9</sup>/l) verkregen worden.<sup>15-17</sup> In een recent gepubliceerde, prospectief uitgevoerde fase-I/II-studie bleek hierdoor de uitkomst van de behandeling van een bacteriële sepsis gunstig te worden beïnvloed.<sup>18</sup> Hierbij werd bij ernstig neutropenische patiënten het aantal circulerende granulocyten genormaliseerd en gedurende meer dan 24 uur boven waarden van 0,5x10<sup>9</sup>/l gehouden.

Het succes van GT bij *Aspergillus*-infectiebehandeling varieert sterk, wat mogelijk wordt veroorzaakt door verschillen in vorm, duur en dosis van amfotericine.<sup>4-6,17</sup> Van de hier beschreven 10 patiënten herstelden 2 van de 3 patiënten met een *Aspergillus*-infectie na GT.

### *Mobilisatie*

Bij gezonde vrijwilligers kan 5 µg/kg G-CSF/kg s.c. (al of niet gecombineerd met dexamethason) het gehalte aan circulerende neutrofielen gedurende 12-24 uur met een factor 6-7 verhogen.<sup>7</sup> Andere regimes (enkelvoudige dosis van 450 µg G-CSF gecombineerd met 8 mg dexamethason oraal) werken synergistisch en hebben het hoogste rendement bij granulocytenafereze.<sup>8</sup> Hoewel familieleden het meest gebruikt worden als donoren, hebben Price et al. de bruikbaarheid van anonieme vrijwilligers als donoren aangetoond.<sup>18</sup> Er is thans geen consensus over hoe vaak donoren zich beschikbaar mogen stellen voor GT's.

### *Granulocytenkwaliteit*

De functionaliteit van geogste granulocyten blijft maximaal 24 uur intact door het aanwezige G-CSF bij de opslag bij circa 10°C.<sup>19</sup> Wij bewaarden geogste granulocyten bij kamertemperatuur tot 8 uur voor toediening.

Er zijn ernstige bijwerkingen van GT zoals infiltrerende longreacties met ARDS en hypotensie beschreven, vooral bij de combinatie van GT met amfotericine-infusie.<sup>20</sup> Dit zou het gevolg zijn van geactiveerde granulocytenaggregatie in de pulmonale microcirculatie.<sup>21</sup> G-CSF-gemobiliseerde granulocyten lijken stabiel en ernstige pulmonale reacties zijn nog niet waargenomen. GT kan wel leiden tot milde reacties zoals koorts, koude rillingen en beperkte dalingen in de zuurstofsaturatie. Deze reacties zijn echter zelden zo ernstig dat de behandeling gestaakt moet worden.<sup>17</sup> Ook bij de hier beschreven patiënten ontbraken ernstige reacties. Wij hielden uit voorzorg een interval van 8 uur aan tussen de GT en amfotericine-infusie.

### *Bijwerkingen*

GT verhoogt het risico van CMV-transmissie. Indien voldoende donoren beschikbaar zijn, hebben CMV-negatieve donoren de voorkeur voor het gebruik bij CMV-seronegatieve patiënten. Bij het gebruik van uitsluitend familiedonoren is dit meestal niet realiseerbaar. Patiënt 7 was zelf negatief. De stamcellen en alle bloedproducten die hij kreeg kwamen van CMV-negatieve donoren. Er trad een primaire infectie met CMV op die temporeel gerelateerd was aan de GT van zijn CMV-seropositieve vader. De infectie werd bij routinescreening vastgesteld en succesvol behandeld.

Voor na herhaalde transfusies vormt allo-immunisatie voor HLA-klasse-I- en/of granulocyt-specifieke antigenen een beperking. Snelle allo-immunisatie lijkt echter niet op te treden bij patiënten met een

ernstige immuundeficiëntie en/of zware immuun-suppressie.<sup>17,22</sup> Allo-immunisatie is een bijzonder vervelende bijwerking omdat dit een patiënt refractair kan maken voor 'random' trombocytentransfusies. Aangezien HLA-gematchte trombocyten vaak maar zeer beperkt voorhanden zijn, kan dit op termijn dodelijke consequenties hebben. Het is te adviseren om vóór transfusie de ABO-compatibiliteit vast te stellen alsmede om leukocytenagglutinaties en cytotoxiciteitstests uit te voeren en de donor (zoveel mogelijk) HLA-identiek te selecteren.

Een andere potentiële complicatie is acute 'graft-versus-host disease' (GvHD). Deze reactie wordt veroorzaakt door activering en expansie van gedoneerde T-cellen als reactie op verschillen met major en minor histocompatibiliteitsantigenen van de ontvanger.<sup>23</sup> Eén van onze patiënten liet een voor GvHD-verdachte, tijdelijke 'rash' zien.

Preventieve bestraling (25 Gy) van de suspensie vóór aangaande aan de toediening kan resulteren in enig functioneel verval. Dit is de reden waarom de bestraling zo kort mogelijk voor de toediening gebeurt. Er wordt een grote hoeveelheid, vaak niet-HLA-gematchte, donor-T-cellen gegeven. Hoewel deze na bestraling niet meer kunnen delen, is het gezien hun aantal toch mogelijk dat zij een dergelijke passagere reactie veroorzaken.

### *Bijwerkingen donoren*

De acute toxiciteit van G-CSF-behandeling van de donor is goed gedocumenteerd bij stamceldonaties. Deze bestaat vooral uit botpijn en griepachtige symptomen die bij het staken van de behandeling verdwijnen. Indien het aantal mobilisaties beperkt blijft, wordt ernstige trombocytopenie na afereze niet gezien. Het hemoglobinegehalte en trombocytencel-aantal dalen door herhaalde aferezeprocedures wat nauwkeurige controle vereist.<sup>24</sup> Op dit moment lijken de risico's van donorstimulatie acceptabel, maar uitgebreidere prospectieve studies zijn nodig om de eventuele risico's op de lange termijn vast te stellen.<sup>25</sup> De publicaties over (tijdelijke) miltvergroting en milt-rupturen ten gevolge van G-CSF-behandeling maken dat voorzichtigheid bij toediening van G-CSF aan gezonde donoren geboden blijft.<sup>26-33</sup> Daarnaast is het zo dat de patiënt een niet te veronachtzamen dosis HES ontvangt. Zeldzame reacties hierop zijn beschreven.<sup>34</sup> De belasting voor de donor is niet gering. Voor patiënt 1 onderging een vrouwelijke donor drie mobilisaties wat ze als zeer belastend beschreef. Wij hebben ter bescherming van de donor het aantal mobilisaties beperkt tot maximaal 3, hoewel dit aantal arbitrair is.

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het is zinvol GT te overwegen bij een patiënt met een ernstige leukopenie die niet op korte termijn herstelt en een ernstige, levensbedreigende infectie heeft.
2. Het is aan te raden vroegtijdig te overleggen met een centrum voor donorselectie, keuring, mobilisatie, oogst en aferese.
3. Donorkeuring en counseling scheiden van het behandelende team.
4. Ondersteuning van een eventueel toekomstig klinisch multicentrisch onderzoek is van belang.

## Conclusie

Granulocytentransfusie is een haalbare, relatief veilige behandeling voor leukopenie na intensieve oncotherapie. Wegens donorbelasting en het risico van allo-immunisatie geeft GT slechts een beperkte overbrugging tot herstel van de eigen (donor-) hematopoëse. Individuele centra zullen meestal onvoldoende patiënten (met name kinderen) zien om genoeg eigen ervaring op te doen. GT is duur en dient niet gezien te worden als een algemeen beschikbare behandelingsmogelijkheid. De patiëntselectie en donorveiligheid dienen voorop te staan. De exacte indicatie voor GT bij infecties bij neutropenische patiënten is niet bekend en dient protocollair onderzocht te worden. Meer (multicentrisch) onderzoek naar een rol voor GT en de potentiële langetermijneffecten voor de donor is nodig.

## Dankwoord

De auteurs bedanken dr. J.C. Eikenboom van de Afdeling Hematologie van het LUMC, mw. J. van Nieuwkoop van het Stamcellaboratorium van het LUMC en dr. B. Tomson van Sanquin Bloedbank te Leiden voor hun bijdrage.

## Referenties

1. Morse EE, Freireich EJ, Carbone PP, Bronson W, Frei E. The transfusion of leukocytes from donors with chronic myelocytic leukemia to patients with leukopenia. *Transfusion* 1966;6:183-92.
2. Strauss RG. Therapeutic granulocyte transfusions in 1993. *Blood* 1993;82:1675-8.
3. Graw RG Jr, Herzig G, Perry S, Henderson IS. Normal granulocyte transfusion therapy. *New Engl J Med* 1972;287:367-71.
4. Higby DJ, Yates JW, Henderson ES, Holland JF. Filtration leukapheresis for granulocytic transfusion. *New Engl J Med* 1972;292:761-6.
5. Fortuny IE, Bloomfield CD, Hadlock DC, Goldman A, Kennedy BJ, McCullough JJ. Granulocyte transfusion: a controlled study in patients with acute non lymphocytic leukemia. *Transfusion* 1975;15:548-58.

6. Volger, WR and Winton EF. A controlled study of the efficacy of granulocyte transfusions in patients with neutropenia. *Am J Med* 1977;63:548-55.
7. Herzig RH, Herzig GP, Graw RC Jr, Bull MI, Ray KK. Successful granulocyte transfusion therapy for gram negative septicemia. *New Engl J Med* 1977;296:701-5.
8. Alavi JB, Root RK, Djerrassi I, Evans AE, Gluckman SJ, McGregor RR, et al. A randomised clinical trial of granulocytes transfusions for infection in acute leukemia. *New Engl J Med* 1977;296:706-11.
9. Winston DJ, Ho WG, Gale RP. Therapeutic granulocyte transfusion for documented infection: a controlled trial in 95 infectious granulocytopenic episodes. *Ann Int Med* 1982;97:509-11.
10. Liles WC, Dale DC. Current approaches to the management of neutropenia. *J Intensive Care Med* 1995;10:283-93.
11. Dale DC, Liles WC, Price TH. Renewed interest in granulocyte transfusion therapy. *Br J Haematol* 1997;98:497-501.
12. Ojeda E, Garcia-Bustos J, Aguado M, Arrieta R, Ouevedo E, Yuste VJ, et al. A prospective randomised trial of granulocyte colony stimulating factor therapy after autologous blood stem cell therapy. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:601-7.
13. Ozer H. American Society for Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony stimulating factors: evidence based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994;12:2471-508.
14. Bes MA, Ball LM, Bredius RGM, Lankester AC, Kuijpers EJ, Egeler RM. Aspergillus genus infections in children undergoing allogeneic stem cell transplantation – a single centre evaluation over a ten year period. *Bone Marrow Transplant* 2004;31:S25.
15. Strauss RG. Clinical perspectives of granulocyte transfusions: efficacy to date. *J Clin Apheresis* 1995;10:114-8.
16. Dale DC, Liles WC. Return of granulocyte transfusions. *Curr Opin Hematol* 2000;12:18-22.
17. Hubel K, Dale DC, Liles WC. Granulocyte transfusion therapy: Update on potential clinical applications. *Curr Opin Hematol* 2001;8:161-4.
18. Price TH, Bowden RA, Boeckh M, Bux J, Nelson K, Liles WC, et al. Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2000;95:3302-9.

19. Lightfoot T, Leitman SF, Stroncek DF. Storage of G-CSF-mobilized granulocyte concentrates. *Transfusion*. 2000; 40:1104-10.
20. Wright DG, Robichaud KJ, Pizzo PA, Deisseroth AB. Lethal pulmonary reactions associated with the combined use of amphotericin B and leukocyte transfusions. *New Engl J Med* 1981;304:1185-9.
21. Dry SM, Bechard KM, Milford EL, Churchill WH, Benjamin RJ. The pathology of transfusion relation lung injury. *Am J Clin Path* 1999;112:216-21.
22. Stroncek DF. Neutrophil antibodies. *Curr Opin Hematol* 1997;4:455-8.
23. Antin JH, Ferrara JLM. Cytokine dysregulation and acute graft versus host disease. *Blood* 1992;80:2964-7.
24. Worel A, Kurz M, Peters C, Höcker P. Serial granulocytapheresis effects on peripheral blood count, collection, efficiency and yield. *Transfusion* 2001;41:390-5.
25. Gutierrez-Degado F, Besinger W. Safety of granulocyte colony stimulating factor in normal donors. *Curr Opin Hematol* 2001;8:155-60.
26. Picardi M, De Rosa G, Selleri C, Scarpato N, Soscia E, Martinelli V, et al. Spleen enlargement following recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration for peripheral blood stem cell mobilization. *Haematologica* 2003;88:794-800.
27. Stroncek D, Shawker T, Follmann D, Leitman SF. G-CSF-induced spleen size changes in peripheral blood progenitor cell donors. *Transfusion* 2003;43:609-13.
28. Oran B, Wright DG, Seldin DC, McAneny D, Skinner M, Sanchorawala V. Spontaneous rupture of the spleen in AL amyloidosis. *Am J Hematol* 2003;74:131-5.
29. Kroger N, Renges H, Sonnenberg S, Kruger W, Gutensohn K, Dielschneider T, et al. Stem cell mobilisation with 16 microg/kg vs 10 microg/kg of G-CSF for allogeneic transplantation in healthy donors. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:727-30.
30. Pitini V, Ciccolo A, Arrigo C, Aloï G, Micali C, La Torre F. Spontaneous rupture of spleen during periferal blood stem cell mobilization in a patient with breast cancer. *Haematologica* 2000;85:559-60.
31. Kasper C, Jones L, Fujita Y, Morgenstern GR, Scarffe JH, Chang J. Splenic rupture in a patient with acute myeloid leukemia undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Ann Hematol* 1999;78:91-2.
32. Falzetti F, Aversa F, Minelli O, Tabilio A. Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem-cell mobilisation in a healthy donor. *Lancet* 1999;353:555.
33. Zimmer BM, Berdel WE, Ludwig WD, Notter M, Reufi B, Thiel E. Fatal spleen rupture during induction chemotherapy with rh GM-CSF priming for acute monocytic leukemia. *Clinical case report and in vitro studies*. *Leuk Res* 1993;17:277-83.
34. Dutcher JP, Aisner J, Hogge DE, Schiffer CA. Donor reaction to hydroxyethyl starch during granulocytapheresis. *Transfusion* 1984;24:66-70.

Ontvangen 15 juni 2004, geaccepteerd 24 november 2004.

## Correspondentieadres

**Mw. dr. L.M. Ball, kinderarts/hemato-oncoloog**  
**Dr. R.G.M. Bredius, kinderarts/immunoloog**  
**Dr. R.M. Egeler, kinderarts/hemato-oncoloog**

Leids Universitair Medisch Centrum  
 Willem Alexander Kinder- en Jeugdcentrum,  
 J6-S-221  
 Afdeling Immunologie, Hematologie,  
 Oncologie, Beenmergtransplantatie  
 en Auto-immuunziekten  
 Postbus 9600  
 2300 RC Leiden  
 Tel.: 071 526 41 31  
 E-mail: l.m.ball@lumc.nl

**Prof. dr. W.E. Fibbe, hematoloog**

Leids Universitair Medisch Centrum  
 Afdeling Hematologie

**Mw. prof. dr. A. Brand, hematoloog**  
**Mw. drs. A.M. Silvijs, AGNIO transfusie-geneeskunde**

Leids Universitair Medisch Centrum  
 Afdeling Bloedtransfusie en  
 Immunohematologie

**Mw. dr. B.C. Tanis, internist-hemato-oncoloog**

Groene Hart Ziekenhuis  
 Locatie Bleuland, B0-12  
 Afdeling Inwendige Geneeskunde  
 Postbus 1098  
 2800 BB Gouda

*Correspondentie graag richten aan mw. dr. L.M. Ball.*

Belangenconflict: geen gemeld.  
 Financiële ondersteuning: geen gemeld.