Granulocyttransfusioner hos patienter med benmärgssvikt – vetenskaplig evidens och etiska aspekter

METODRÅDET I SYDÖSTRA SJUKVÅRDSREGIONEN, 2018-12-04

Frågor och avgränsningar

Granulocyttransfusioner hos patienter med benmärgssvikt – vetenskaplig evidens och etiska aspekter.

Metodrådets sammanfattande bedömning

Tillräckligt antal vita blodkroppar (granulocyter) i blodcirkulation är en avgörande förutsättning för att undvika infektioner och för framgångsrik antibiotikabehandling av patienter med allvarliga bakterie- eller svampinfektioner. Behandling med cellgifter eller strålning t ex för att behandla cancer i blodbildande celler leder vanligen till uttalad benmärgssvikt och för litet antal granulocyter i blodcirkulationen.

Transfusion av granulocyter till en del av dessa patienter har använts i mer än 50 år. Observationsstudier har rapporterat nytta av behandlingen men den har inte bevisats i välkontrollerade vetenskapliga studier. Ett samband mellan antalet transfunderade granulocyter och effekter på infektioner har observerats, men inte fastställts i prospektiva randomiserade studier. En tillräckligt stor skörd av granulocyter förutsätter att givarna behandlas med läkemedel som kan medföra biverkningar. Kortaste tidsintervall för givarna att lämna granulocyter debatteras också. Vilken information givarna får och det sätt på vilket informationen ges blir därmed avgörande. En för frågeställningen viktig svensk studie rapporterade år 2015 en 18 års lång erfarenhet av möjliga komplikationer hos granulocytgivare. Korttidsbiverkningarna bedömdes vara milda och inga allvarliga biverkningar observerades senare. Det är avgörande att biverkningar observerade vid administration av mångfalt större doser G-CSF till stamcellsdonatorer inte används för att avråda potentiella donatorer vid granulocyttransfusioner.

Granulocyttransfusioner i Sverige bygger på ”beprövad erfarenhet”. Beprövad erfarenhet – sett med Metodrådets ögon – är ett samlingsbegrepp för de metoder inom svensk sjukvård som anses tillförlitliga av den vetenskapligt- och erfarenhetsmässigt mest inflytelserika delen av verksamma svenska läkare. Inarbetad praxis inom läkarkollektivet skapar beprövad erfarenhet.

Den etiska analysen utgår från den svenska etiska plattformen för prioriteringar och det underlag för bedömning av etiska aspekter som utvecklats vid Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Trots att den vetenskapliga evidensen är otillräcklig för att visa på en god effekt utgör beprövad erfarenhet och svårighetsgraden hos det tillstånd som patienterna ska behandlas för, skäl som talar för att granulocyttransfusioner kan ges på etablerade indikationer. Informationen till givarna skall vara neutral och återspegla den vetenskapliga evidensen och beprövad erfarenhet.

Sammanfattningsvis bedömer Metodrådet att även om det vetenskapliga stödet för granulocyttransfusioner är otillräckligt, finns stöd i beprövad erfarenhet för att granulocyttransfusioner skall kunna användas i Sverige.

Bakgrund

Tillräckligt antal vita blodkroppar (granulocyter) i blodcirkulation är en avgörande förutsättning för att undvika infektioner och för framgångsrik antibiotikabehandling av patienter med allvarliga bakterie- eller svampinfektioner. Cellgifter eller strålning för behandling av cancer i blodbildande celler kan leda till uttalad benmärgssvikt som i sin tur medför en minskning av antalet granulocyter i blodcirkulationen.

Behandling med granulocyttransfusioner har använts i mer än 50 år (1) hos patienter med benmärgssvikt. Tilltron till behandlingsresultaten bland ansvariga läkare har växlat. Under slutet av 1980-talet gavs relativt få granulocyttransfusioner (2) eftersom förbättrade alternativ för behandling med antibiotika hade tagits fram och rapporter publicerats om biverkningar t ex från lungorna (3) och överföring av smitta med cytomegalovirus (4) i samband med granulocyttransfusioner. Dessutom ansågs resultaten av behandling med granulocyttransfusioner så modesta att de endast i undantagsfall kunde motivera de risker som behandlingen utsatte patienterna för (2, 5).

Under de senaste två decennierna har studier publicerats som visat att dosen/antalet av granulocyter som ges är avgörande för behandlingsresultaten (1). Antalet granulocyter får inte gå under en viss gräns för att önskade effekter på infektionerna skall kunna uppnås. Man kunde visa att behandlingar av givarna med granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) och med glukokortikoider stimulerade granulocytproduktionen och att behandling av givarblodet med dextran eller stärkelselösning för att separera de vita och röda blodkropparna gav ökat utbyte av granulocyter. Tillsammans möjliggjorde dessa tekniker att ca fyra gånger fler granulocyter kunde skördas från en givare vid varje tillfälle. Detta skapade avsevärt bättre möjligheter för att uppnå tillräckligt antal granulocyter i mottagarnas blodcirkulation.

Man började under 1990-talet studera behandlingsresultaten hos den grupp patienter som bedömdes kunna få tillräckligt högt antal granulocyter. Studieresultaten var inte entydiga (6-8) eftersom kontrollgrupper och randomisering mellan kontroll- och aktiva behandlingar saknades. Detta berodde sannolikt på att det var svårt att få allvarligt sjuka patienter att ställa upp som kontrollpatienter utan behandling när en granulocyttransfusion som läkare insatta i frågan ansåg bevisat effektiv. Det finns således forskningsetiska överväganden som talar emot att göra kontrollerade och randomiserade studier av effekten av granulocyttransfusioner. Inte ens den mest ambitiösa studien inom området publicerad år 2015 (1) var tillräckligt välgjord och gav inte entydigt svar på frågan om den vetenskapliga evidensen för granulocyttransfusioner. Den visade emellertid att stor mängd tillförda granulocyter gav säkerställt bättre effekter på infektionerna än en liten mängd.

En viktig fråga ur granulocytgivarnas perspektiv är vilka risker och obehag de kan utsättas för inför behandlingen. Överväger således den nytta som de allvarligt sjuka patienterna kan ha av granulocyttransfusionerna de risker som givarna utsätts för?

Svensk professionell debatt om granulocyttransfusioner åren 2016 och 2018

Aktuell svensk debatt i frågan om granulocyttransfusioner startade redan 2016 med en debattartikel i Läkartidningen (9) som hävdade att granulocytgivares altruism missbrukas genom att förbehandlingen av givarna och själva aferesbehandlingen medför risker som inte är motiverade eftersom nyttan av behandlingen inte är bevisad i vetenskapliga studier. Författarna till ett genmäle (10) delade uppfattningen att det inte är entydigt vetenskapligt etablerat vilka terapeutiska effekter granulocyttransfusioner har, men hävdade, grundat på registeruppföljning, att riskerna för givarna är små. En professionell genomgång av granulocyttransfusionernas vara eller inte vara i Sverige utlovades.

Genomgången i form av rekommendationer publicerades tidigare i år (2018) (11). Författarna, bestående av erfarna hematologer och transfusionsmedicinare, är tydliga med att de aktuella rekommendationerna primärt baseras på beprövad erfarenhet.

Författarnas slutsatser sammanfattades på följande sätt:

- Granulocyttransfusion bör övervägas då en patient har uttalad neutropeni (<0,5 × 10^9/L) och allvarlig (om möjligt odlings- eller röntgenverifierad) bakterie- eller svampinfektion som inte svarat på adekvat antibiotikabehandling eller antimykotisk terapi. Behandlingen ska föregås av en bedömning av risk och nytta i varje enskilt fall.
- Granulocyttransfusion kan också övervägas till patient med uttalad granulocytdysfunktion och allvarlig infektion.
- Neutropenin ska bedömas vara tidsbegränsad/övergående.
- Granulocyttransfusioner ska inte ges profylaktiskt till patient med neutropeni utan infektion.
- Både blodgivare och anhörig/vän till patienten kan användas som granulocytgivare. Givaren ska få full information om skördeprocessen, stimulering och möjliga biverkningar före ställningstagande till granulocytskörd.
- En givarbank bör upprättas vid transfusionsmedicinska enheter där granulocytkoncentrat framställs. Ett nationellt informationsmaterial ska tas fram.
- Man bör eftersträva hög celldos (>40 × 10 granulocyter till vuxen patient eller motsvarande >0,6 × 10 granulocyter/kg patientvikt). Det innebär normalt att givare ska stimuleras med steroider (peroralt prednisolon 40–60 mg eller motsvarande dos dexametason 12 timmar före skörd) och injektion G-CSF (vanligen 5 µg/kg kroppsvikt 12 timmar före skörd). B-glukos kontrolleras före administration av kortison. I de fall granulocyttransfusion bedöms vara så akut att man inte kan vänta på G-CSF-stimulering dagen före givning kan steroider i form av hydrokortison 100 mg ges intravenöst 15–30 minuter före givning.
- Om dextran används som sedimentationshjälp under skörd ska såväl givaren som patienten förbehandlas med Promiten för att undvika överkänslighetsreaktion.
- Granulocytkoncentratet ska bestrålas för att undvika transfusionsutlöst transplantat kontra värd-reaktion.
- Granulocytkoncentratet transfunderas så snart som möjligt efter skörd och ska ges under 1–2 timmar.

- Om granulocytkoncentratet inte ges omedelbart ska det förvaras vilande i rumstemperatur (högst 24 timmar).
- Granulocyttransfusion ges dagligen så länge indikationen kvarstår.
- Daglig bedömning av transfusionseffekten ska göras.
- En granulocytgivare som stimuleras med G-CSF kan ge celler 2 dagar i följd och enligt nuvarande svensk rutin högst 2 sådana skördeomgångar.

Dessa rekommendationer har förankrats i Svensk-norska BMT-gruppen (benmärgstransplantation) (SNBMTG) (en undergrupp till Svensk hematologisk förening) och i Svensk aferesgrupp (SAG) (en undergrupp till Svensk förening för klinisk immunologi och transfusionsmedicin).

I en kommentar till rekommendationerna (12) påpekades att den senaste randomiserade studien (RING) av effekterna av granulocyttransfusioner (1) visar en tendens till (icke statistiskt signifikant) sämre överlevnad för behandlingsgruppen (både de patienter som fått höga och låga doser granulocyter) jämfört med kontrollgruppen vid 90 dagar. Skillnaden uppgår totalt till drygt 20 procent. Det hävdas att författarna till rekommendationerna visar brist på kunskap om det legala och etiska regelverk som omgärdar blodgivning (12) genom att förorda skörd av granulocyter med kortare mellanrum än 14 dagar och att man förbigår etiska grundregler från International Society of Blood transfusion (ISBT) (13) eftersom nyttoeffekterna av granulocyttransfusioner inte är vetenskapligt etablerade.

I sitt svar (14) anser författarna att kommentaren misstolkar RING- studiens resultat (1) genom att tillmäta icke-statistiskt säkerställda skillnader en substantiell betydelse. Man avvisade även åsikterna att man bryter mot gällande regelverk och etiska rekommendationer (14).

Vetenskaplig evidens

Sedan möjligheten gavs att använda G-CSF för ca 20 år sedan, har knappt ett 30-tal kliniska studier publicerats över effekterna av granulocyttransfusioner. Flertalet har varit fallserier, vissa med kontroller och andra utan. Flertalet av dessa studier har påvisat en viss klinisk nytta av granulocyttransfusioner, i synnerhet när ett stort antal granulocyter har getts (2).

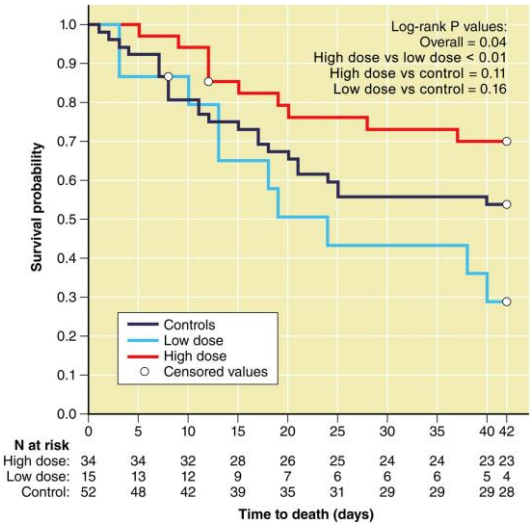
Den så kallade RING-studien (1) i USA var tänkt att avgöra frågan om den kliniska nyttan av granulocyttransfusioner. Den planerades att pågå i fem år vid 14 centra under överinseende av National Heart, Lung, and Blood Institute's Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Totalt 236 patienter skulle inkluderas – 118 behandlade och 118 kontroller som jämförelse. Studien avbröts efter fem år, men då hade enbart 114 patienter inkluderats, varav 97 hade fullföljt studien, men enbart 74 enligt studieprotokollet. En tredjedel av patienterna fick mindre antal granulocyter än det som var bestämt från början i studieprotokollet. Studien kunde inte påvisa någon effekt av granulocyttransfusioner varken på överlevnad eller infektionssvar. De patienter som hade fått den planerade högre dosen hade säkerställt bättre infektionssvar och överlevnad än de som hade fått den lägre dosen.

Studieresultaten (Figur 1 a och b) gav inte svar på grundfrågan om effekterna, men vid en efterhandsanalys kunde man konstatera att den lägre dosen av granulocyter gav sämre resultat än den högre dosen – som planen från början var att ge till samtliga patienter. Figur 1b visar att det inte finns någon skillnad mellan de som fick granulocyter (för låg och korrekt dos sammanslagna) jämfört med kontrollgruppen. Den typ av efterhandsanalys som det innebär att jämföra hög och låg dos eller att slå ihop hög och låg dos bör undvikas, och har ett lågt bevisvärde. Studiedesignen innebar att olika doser av granulocyter inte skulle jämföras eller redovisas tillsammans. Patienter som fick en lägre dos än vad protokollet angav borde därför ha exkluderats och således inte finnas med i figur 1a.

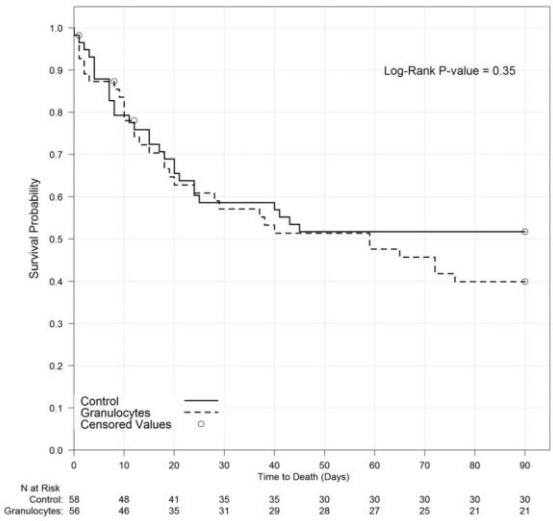
Enligt protokollet skulle uppföljningstiden vara 42 dagar. Rimligen avspeglar detta inte enbart effekten av tillförda granulocyter utan även benmärgens förmåga att återhämta sig och den bakomliggande sjukdomens svårighetsgrad. Efterhandsanalysen på 90 dagar förstärker i första hand effekterna av den bakomliggande sjukdomen.

Resultaten av RING-studien och av tidigare studier kan således varken användas för att vetenskapligt visa eller motbevisa behandlingseffekterna av granulocyttransfusioner. Fyra Cochrane rapporter/studier har publicerats 2005-2016 om det vetenskapliga underlaget för granulocyttransfusioner (15-18) som bedömdes vara otillräckligt.

Vid en helhetsbedömning finner vi att det vetenskapliga underlaget för användning av granulocyttransfusioner är otillräckligt (GRADE ⊕⊙⊙⊙).



Figur 1a: Överlevnad under 42 dagar hos patienter som inkluderades i RING studien. 29 patienter fick den planerade höga dosen (röd linje) och 13 patienter fick oplanerat en lägre dos än planerat (ljusblå linje). Jämförelsepatienterna framgår med svart linje.



Figur 1b: Överlevnad under 90 dagar hos patienter som inkluderades i RING studien. 56 patienter fick granulocyttransfusioner (både hög och låg dos) och 58 patienter var kontroller dvs. fick inte granulocyttransfusioner.

Rapporterade biverkningar av behandlingar med G-CSF

De vanligaste rapporterade biverkningarna av behandlingar med G-CSF är övergående trötthet, skelettsmärtor, feber och diffusa symptom från mag-tarmkanalen (19-21). Mer sällsynta symptom är ändringar i elektrolytkoncentrationer i blodplasma, oregelbunden hjärtrytm, hudutslag, allergiska reaktioner, minskat antal trombocyter i blodcirkulationen och förstorad mjälte.

Mjältruptur - som är en mycket ovanlig biverkan - har rapporterats (20) i samband med stimulering inför stamcellsskörd (då man använder 5-20 gånger högre dos G-CSF än vid granulocytskörd).

Eftersom G-CSF stimulerar stamceller, har det funnits teoretiska diskussioner om behandlingen av givare med G-CSF skulle kunna leda till cancer i blodbildande celler (22-24). Registerstudier stödjer emellertid inte dessa teorier (25, 26).

En för frågeställningen viktig svensk studie rapporterade år 2015 en 18 års lång erfarenhet av möjliga komplikationer hos granulocytgivare (27). Etthundrafemtiofyra givare inkluderades och lämnade granulocyter totalt 359 gånger. Korttidsbiverkningarna bedömdes milda och inga allvarliga biverkningar observerades.

Granulocyttransfusioner – etiska aspekter

Introduktion

Föreliggande kapitel fokuserar på ett antal etiska aspekter av granulocyttransfusioner. Den etiska analysen utgår från den svenska etiska plattformen för prioriteringar inom hälso- och sjukvården (Socialdepartementet 1995; 1996), det underlag för bedömning av etiska aspekter som utvecklats vid Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) (Sandman et al. 2014) samt ett antal bidrag till den internationella etiska diskussionen om granulocyttransfusioner.

Den svenska etiska plattformen består av tre hierarkiskt ordnade etiska principer: människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen (Socialdepartementet 1995; 1996). Människovärdesprincipen föreskriver bland annat att det finns skillnader mellan människor som inte bör tas hänsyn till vid prioriteringar inom hälso- och sjukvården. Exempel på faktorer som inte får vägas in är social situation, ekonomiska möjligheter, tidigare livsstil, och kronologisk ålder. Behovs- och solidaritetsprincipen föreskriver att de med störst behov skall ges företräde till vården, störst behov har de med de svåraste sjukdomarna och den sämsta livskvaliteten. Kostnadseffektivitetsprincipen säger att det skall råda en rimlig relation mellan kostnad och effekt. Den etiska plattformen operationaliseras normalt sett i termer av följande dimensioner: svårighetsgrad hos tillståndet, patientnyttan med behandlingen, kostnadseffektivitet, kunskapsunderlaget samt tillståndets sällsynthet (28, 29).

1. Hälsa

Hur påverkar åtgärden patienters hälsa i termer av livskvalitet och livslängd (inklusive biverkningar och andra negativa sidoeffekter)?

Åtgärders påverkan på patienters hälsa utgör en central del av den etiska grunden för hälso- och sjukvården. I den medicinetiska litteraturen refereras detta ofta till som godhetsprincipen (Principle of beneficence) (30). Detta tolkas ofta som en positiv princip som säger något om vad som bör göras. Hälso- och sjukvården bör t ex främja människors hälsa och livskvalitet samt minska deras lidande. En av flera implikationer av detta är att det inte finns några skäl att tillhandahålla patienter behandling som är verkningslös.

En närliggande medicinetisk princip är icke-skada principen (Principle of nonmaleficence). Även om icke-skada principen vid första påseende kan likna godhetsprincipen i flera avseenden så finns det viktiga skillnader. Icke-skadaprincipen är en negativ princip som säger något om vad som *inte* bör göras. Hälso- och sjukvården skall exempelvis så långt det är möjligt undvika att orsaka obehag, skador, risker och död samt minimera oundvikliga obehag, skador och risker.

Granulocyttransfusioner innebär en direkt inverkan på åtminstone två parter: mottagaren och givaren. Medan godhetsprincipen aktualiseras i relation till patienten så aktualiseras icke-skada principen både till patienten och givaren. Tidigare fanns det farhågor att granulocyttransfusioner kunde skada patienten (REF?). Men numera finns det dock förhållandevis goda skäl att tro att så inte är fallet. Därför är icke-skada principen mest aktuell för givaren.

Blodgivare utgör en viktig resurs för svensk hälso- och sjukvård. De flesta blodgivare ger dessutom blod av altruistiska skäl, det vill säga att huvudmotivet för att ge blod är hänsynen till sina medmänniskor snarare än att de själva drar fördel av det. Det här är en handlingsdisposition som samhället bör ta till vara. Men viljan att göra gott för andra kan innebära att givarna delvis bortser från de egna riskerna i samband med blodgivningen eller de aktuella förbehandlingarna. Detta kan utgöra ett skäl för personalen som ansvarar för blodgivningen att vara särskilt uppmärksam på icke-skada principen. Men sammantaget förefaller riskerna för givarna relativt små. De vanligt förekommande biverkningarna är lindriga och de mer allvarliga förefaller ytterst ovanliga och förknippade med relevant högre doser av det aktuella läkemedlet. Inte desto mindre aktualiserar den här aspekten vikten av sättet på vilket som givarna informeras, något som vi diskuterar vidare under rubriken autonomi.

Varför det för en etisk analys kan vara klargörande att aktualisera godhetsprincipen i relation till icke-skadaprincipen är att det finns en ständig spänning mellan de båda principerna. Utsträckningen i vilken patienten kan gagnas måste vägas mot risk, skada och obehag. Normalt sett görs detta för en och samma person. Det som gör granulocyttransfusioner särskilt komplexa är att hälso- och sjukvården utsätter en person (givaren) för en risk för att kunna gagna en annan person (patienten). Den här typen av interpersonell risk/nytta bedömning är karakteristisk för medicinsk forskning men mer sällsynt inom vården.

Är det rimligt att ställa andra krav på effekten av en behandling när det är en annan individ som utsätts för den potentiella risken? I de etiska riktlinjer framtagna av International Society of Blood transfusion (ISBT) tycks man delvis ge uttryck för en sådan hållning (9, 12, 31).

2. Kunskapsluckor

Om det saknas vetenskapligt underlag om åtgärdens effekt, finns det etiska och/eller metodologiska problem med att bedriva fortsatt forskning för att förbättra det vetenskapliga underlaget?

Den i den här rubriken omnämnda aspekten är central för granulocyttransfusioner. Frågan om det vetenskapliga underlaget samt hur man ska bedöma den beprövade erfarenheten utgör en viktig del i den nationella diskussion som förts på senare år (9-12, 14). Eftersom det vetenskapliga underlaget är otillräckligt bygger användningen av behandlingen i Sverige på beprövad erfarenhet. I den här kontexten är det centralt att fundera på möjligheterna att tillhandahålla ett mer solitt vetenskapligt underlag, till exempel i form av randomiserade kontrollerade studier (RCT). Notera dock att det i fallet granulocyttransfusioner finns såväl etiska som metodologiska skäl till att det skulle vara svårt att göra en RCT som uppfyller kraven för god evidensstyrka. En central del av en RCT är till exempel att studien utgörs av en kontrollgrupp: en grupp som får placebo eller annan för tillståndet etablerad behandling. Men eftersom granulocyttransfusioner ges på vital indikation förefaller det problematiskt ur etisk synvinkel att designa en studie med en sådan kontrollgrupp.

Vidare finns det åtminstone två metodologiska skäl att det skulle vara svårt att uppfylla kraven för god evidens. För det första är det en relativt liten grupp (i Sverige ges det cirka 100 granulocyttransfusioner per år till ett betydligt mindre antal patienter eftersom varje patient vanligen får flera transfusioner). Detta är en problematik som också återfinns bland andra grupper inom hälso- och sjukvården (t ex särläkemedel, dvs. läkemedel som riktar sig mot en väldigt liten patientpopulation). Icke desto mindre utgör detta en svårighet att tillhandahålla tillräckliga vetenskapliga underlag. För det andra är patientgruppen svårt sjuk och står på flera olika terapier som dessutom skiftas kontinuerligt. Det är därmed särskilt svårt att isolera effekten av just granulocyttransfusionen. Det kommer finnas en stor risk för felkällor (confounders).

Trots detta vill vi framhålla vikten av att diskutera hur en forskningsetiskt godtagbar och väldesignad studie skulle kunna designas för att öka det vetenskapliga underlaget av nyttan hos granulocyttransfusioner.

3. Svårighetsgrad

Vilken svårighetsgrad har det tillstånd som åtgärden syftar till att åtgärda?

Eftersom det tillstånd som ska behandlas hos patienten är livshotande (mycket stor svårighetsgrad) kan något högre risker för givarna vara acceptabla jämfört med om tillståndet som skall behandlas är av en lindrigare natur. Notera att detta inte säger något om vilka risker som givare kan utsättas för i absoluta termer utan bara att ju större svårighetsgrad hos patienterna ju större risker förefaller försvarbara.

4. Tredje part

Hur påverkar åtgärden tredje parts hälsa?

Uppföljning av RING studien (32) undersökte immunisering efter granulocyttransfusioner. Ökad immunisering kunde inte påvisas efter kortidsobservation av patienterna (32). Författarna understryker dock att den låga immuniseringsgraden kan bero på att patienterna har fått immunhämmande cytostatikabehandling. Immunisering framstår således inte som hälsorisk i det korta perspektivet. Men i ett längre tidsperspektiv kan immunisering möjligen bli en nackdel eftersom det kan innebära försämrade svar vid trombocyt- och/eller stamcellstransplantationer som är speciellt aktuella för denna patientgrupp.

5. Jämlikhet och rättvisa

Finns det risk att tillgången till åtgärden strider mot människovärdesprincipen eller gällande diskrimineringslagstiftning?

I relation till människovärdesprincipen kan det vara viktigt att framhålla att de som ger granulocyter inte alltid är blodgivare utan det kan också vara anhöriga. I det fall vården inte kan tillhandahålla granulocyter från givare kommer de som inte har anhöriga att missgynnas. Även om en sådan situation inte riktigt når upp till det ideal som människovärdesprincipen förordar så finns det dels andra sådana situationer inom vården (vilket inte gör granulocyttransfusioner särskilt problematiska ur just den aspekten) och dels säger inte människovärdesprincipen att vården kan utsätta andra individer för risker för att leva upp till tanken om lika behandling utan snarare att vården t ex kan acceptera en högre kostnad för vissa åtgärder för att inte låta människor stå tillbaka på grund av att de t ex råkar vara män i stället för kvinnor (33).

6. Autonomi

Har patienterna möjlighet att förstå, vara delaktiga i, vara informerade och ta relevanta beslut när åtgärden ska användas?

Respekt för patienters autonomi utgör en central del i såväl den medicinetiska litteraturen som inom svensk hälso- och sjukvårdslagstiftning (HSL 2 a §). Självbestämmande förstås normalt som rätten till att fatta egna beslut om det som rör en själv. Vidare är det centralt för respekterandet av individers autonomi att de lämnar informerat samtycke. Det innebär i korthet att personer skall få den för åtgärden relevanta informationen, kunna ta till sig informationen samt kunna ta ställning till den (30). Det framhålls också ofta att deltagande ska vara frivilligt i den meningen att man är fri från påtryckningar. Man måste därmed som givare bli informerad om att man har rätt att säga nej utan att behöva förklara varför. Det är därmed centralt hur givaren får information och sättet på vilket vården närmar sig givaren med frågan om att ge. Detta gäller både med avseende på risken som själva givarprocessen skulle kunna innebära men också vilken nytta det sedan kan göra för patienten.

Ur autonomisynpunkt är det därför avgörande att blodgivare, i synnerhet de som utsätts för risker, t ex i samband med förbehandlingar, informeras omsorgsfullt om de

möjligheter som deras insatser innebär och om de risker som blodgivningen kan innebära (21).

Att man som givare informeras om att man har rätt att tacka nej är en sak. Men om man t ex är anhörig så kan påtryckningen vara stor. Detta gäller dock även andra situationer inom vården (t ex om en anhörig behöver en njurdonation). Dock är det återigen en fråga om sättet på vilket vården närmar sig givarna och hur man informerar dem. En samsyn nationellt vore att föredra kring detta.

7. Integritet

Hur inverkar åtgärden på patienters och närståendes fysiska och personliga integritet?

Se ovan.

8. Kostnadseffektivitet

Är balansen mellan åtgärdens kostnader och effekter rimlig?

Enligt prislista 2018 för Klinisk Immunologi och Transfusionsmedicin vid Universitetssjukhuset i Linköping kostar ett granulocytkoncentrat 11 916 SEK.

Givet mycket stor svårighetsgrad skulle det räcka med en liten effektvinst på ca 0,01 QALY för att klara miljongränsen – det motsvarar ca 8 dagars förlängd överlevnad med en livskvalitetsvikt på 0.5.

9. Resurser och organisation

Finns det resursmässiga och/eller organisatoriska begränsningar som kan påverka vilka som får tillgång till åtgärden eller som kan leda till att annan vård får mindre utrymme om åtgärden används?

När en person har lämnat granulocyter ska samma person inte lämna blod, trombocyter eller plasma på tre månader. Det innebär att om det utförs en stor mängd granulocyttransfusioner kan tillgången på trombocyter och plasma minska, något som kan komma att gå ut över andra patienter.

Detta scenario är dock i stor utsträckning beroende av att det till stor del är trombocytgivare som tillfrågas om de kan donera även granulocyter. Detta är ett problem som i viss utsträckning skulle kunna hanteras med hjälp av en givarbank vid transfusionsmedicinska enheter där granulocytkoncentrat framställs. Detta har t ex föreslagits av en svensk expertgrupp (11).

10. Professionella värderingar

Kan värderingar inom berörda vårdprofessioner påverka användningen av åtgärden och därmed leda till en ojämlik tillgång till den?

I första paragrafen på Läkarförbundets etiska regler kan man läsa att: ”Läkaren ska i sin gärning alltid ha patientens hälsa som det främsta målet och om möjligt bota, ofta lindra och alltid trösta” (Sveriges Läkarförbund 2017).

Ovan lyfte vi fram att det är primärt två parter som har en direkt påverkan av granulocyttransfusioner. Men detta innebär också att det finns två olika perspektiv från vårdprofessionens sida som har sina respektive ”patienters hälsa som det främsta målet”. Det finns således en potentiell risk att den vårdpersonal som ansvarar för givarna ställer högre krav på effekten av granulocyttransfusioner samt fäster en särskilt stor vikt vid de potentiella risker som givarna utsetts för. Däremot finns det samma potentiella risk på den andra sidan. Den vårdpersonal som behandlar svårt sjuka patienter med benmärgssvikt kan möjligen acceptera en något större risk för givarna eftersom de primärt ser till sin patients hälsa.

Detta talar starkt för att risk/nytta bedömningen bör göras av en oberoende instans.

Ytterligare en för den här rubriken central aspekt aktualiseras i de ovan omnämnda etiska riktlinjerna framtagna utav ISBT (13). Under rubriken ”Dignity and non-maleficance” lyfter man fram att om givare ska ges läkemedel i syfte att öka koncentrationen av vissa komponenter i blodet så bör vårdpersonal iaktta en särskilt försiktighet i relation till givaren och nogsamt beakta att givaren inte alls gagnas av ingreppet. Vidare så lyfter man fram att läkemedel endast kan ges till givare i detta syfte när ”…there is good evidence of specific benefits to the recipient…” Man säger vidare att om inte så är fallet skall den aktuella åtgärden utföras som forskning som därmed ska föregås av en forskningsetisk granskning.

Utifrån granskningen av den vetenskapliga evidensen ovan står det klart att det finns en konflikt mellan ISBTs riktlinjer och att utföra granulocyttransfusioner eftersom det vetenskapliga underlaget knappast kan beskrivas som ”good evidence”. Här är det dock viktigt att notera att ISBTs etiska kod inte har någon juridisk status i Sverige. Det är också viktigt att notera att även utifrån ett etiskt perspektiv så kan inte en profesionsetisk kod slutgiltigt avgöra komplexa medicinetiska frågeställningar. När det gäller sådana etiska frågor finns det normalt sett flera olika aspekter som behöver vägas in. Till exempel tar inte ISBTs etiska kod (13) varken upp frågan om hur beprövad erfarenhet skall ställas i relation till vetenskaplig evidens eller vilken svårighetsgrad tillståndet som skall behandlas hos patienten har, två aspekter som utgör en central del inom svensk hälso- och sjukvård.

11. Särintressen

Finns det särintressen som kan påverka användningen av åtgärden och därmed leda till en ojämlik tillgång till den?

De för den här rubriken relevanta etiska aspekterna diskuterades under föregående rubrik.

12. Långsiktiga konsekvenser

Kan användningen av åtgärden få mer långsiktiga etiska konsekvenser?

Det som diskuteras under punkt 9 är ett sådant exempel.

Rekommendationer från professionella organisationer

Transfusionsmedicin är en medicinsk specialitet som berörs av etiska överväganden på speciellt tydliga sätt. Professionella organisationer har skrivit generella rekommendationer (13, 21, 34, 35) som har tolkats (9, 12) som direkt riktade mot granulocyttransfusioner. Rekommendationer är viktiga, men de måste ses i sitt sammanhang och har inte samma praktiska eller juridiska tyngd inom svensk sjukvård som vetenskaplig evidens och beprövad erfarenhet.

Doser av G-CSF och av glukokortikoider till givare

Det är avgörande att biverkningar observerade vid administration av mångfalt större doser G-CSF till benmärgsdonatorer inte används för att avråda potentiella donatorer vid granulocyttransfusioner. På samma sätt skall inte långtidseffekter av höga doser glukokortikoider tas till intäkt för eventuella skadliga effekter av korttidsbehandling med glukokortikoider – som vid granulocyttransfusioner.

Ett alternativ till användning av enskilda blodgivares granulocyter

Ett alternativ till användning av enskilda blodgivares granulocyter kan vara att skörda granulocyter från lättcellsskiktet (buffy-coat) från flera blodgivare som inte behandlats med G-CSF (34, 36). Det saknas dock erfarenheter av de kliniska effekterna av sådana transfusioner. En utmaning är att kunna transfundera tillräckligt stort antal granulocyter. För att uppnå samma antal granulocyter som man får med aferesteknik från en enda givare krävs att man sammanför lättcellsskiktet från 40–50 blodenheter, vilket är praktiskt svårt att genomföra. Om man ska använda så många givare per transfusion och behöver ge 4-5 transfusioner blir i så fall flera hundra givare inblandade vilket innebär ökad risk för immunisering och blodsmitta.

Vetenskap och beprövad erfarenhet

I Lag om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område 2 kap. 1 § står: "Den som tillhör hälso- och sjukvårdspersonalen skall utföra sitt arbete i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.", och i propositionen till lagen: 1993/94:149 står att det ur juridisk synvinkel innebär uttrycket att läkaren i sin yrkesmässiga utövning har att beakta såväl vetenskap som beprövad erfarenhet. Lagen innebär ett ”både och” – inte ett ”antingen eller” och drar ett likhetstecken mellan beprövad erfarenhet och empiriska erfarenheter. År 2011 byttes Lag om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område ut mot patientsäkerhetslagen (2010:659) där begreppet beprövad erfarenhet också förekommer i 6 kap. 1 § i motsvarande sammanhang.

Begreppet "beprövad erfarenhet" har kritiserats (37) eftersom det är diffust och oklart när det gäller "beprövad" (var går gränserna?) och "erfarenhet" (vems erfarenhet?). I likhet med andra begrepp i lagtexter är ”beprövad erfarenhet” inte entydigt definierat eller stabilt avseende innebörd över tid. Men det är oklart vad begreppet i så fall ska ersättas med eftersom långtifrån alla medicinska åtgärder bygger på kontrollerade

prospektiva vetenskapliga studier, utan på praktiska erfarenheter inom sjukvården av diagnostik och behandling.

Aktuell HTA rapport om granulocyttransfusioner definierar ”beprövad erfarenhet” som ett samlingsbegrepp för de metoder inom sjukvården som anses ”beprövade” av de mest lämpliga av den vetenskapligt- och erfarenhetsmässigt mest inflytelserika delen av läkare verksamma inom Svensk sjukvård vid en viss tidpunkt. Inarbetad praxis inom läkarkollektivet är beprövad erfarenhet, men inte en enskild läkares erfarenhet (38, 39). I praktiken betyder detta att den del av läkarna som vid den aktuella tidpunkten innehar de högsta ansvarspositionerna inom svensk sjukvård eller inom de medicinska vetenskaperna väger tyngst i att definiera beprövad erfarenhet inom ett medicinskt kunskapsområde. Det kan t ex vara en specialistförening, samling av medicinskt skolade verksamhetschefer, professorer etc. Meritering väger här tyngre än antal läkare i varje läger.

När situationer uppstår där läkare eller grupper av läkare är oeniga om vad som är optimalt enligt beprövad erfarenhet, uppstår en besvärlig situation, även för patienten. Uppfattningen hos en välinformerad patient kan bli tungan på vågen i sådana situationer.

Information till granulocytgivare

Kvaliteten på muntlig och skriftlig information till granulocytgivare är avgörande (13, 21, 34, 35). Den skriftliga information som ges i Östergötland framgår av appendix 1.

PICO

Population: Patienter med granulocytantal mindre än 0,5 x 109/L och allvarlig infektion som inte svarat på antiobiotkabehandling. Välinformerade och lämpliga givare.

Intervention: Skörd av granulocyter från G-CSF och glukokortikoid-stimulerade givare eller från vanliga blodgivare samt tillförsel av granulocyter till patienter.

Comparison: Patienter med granulocytantal mindre än 0,5 x 10^9/L som inte behandlas med granulocyttransfusion.

Outcome: Dödlighet hos behandlade patienter jämfört med icke-behandlade. Risker för givarna.

Sökning i PubMed 2018-10-08

(("granulocytes"[MeSH Terms] OR "granulocytes"[All Fields] OR "granulocyte"[All Fields]) OR ("leukocytes"[MeSH Terms] OR "leukocytes"[All Fields] OR "leucocyte"[All Fields])) AND (("blood transfusion"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "transfusion"[All Fields]) OR "blood transfusion"[All Fields] OR "transfusion"[All Fields]) AND ("blood component removal"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "component"[All Fields] AND "removal"[All Fields]) OR "blood component removal"[All Fields] OR "apheresis"[All Fields])) AND (("leukopenia"[MeSH Terms] OR "leukopenia"[All Fields] OR "leucopenia"[All Fields]) OR ("infection"[MeSH Terms] OR "infection"[All Fields]))

237 träffar

140 av dessa artiklar valdes ut och lästes. De kompletterades med ytterligare 7 artiklar ur referenslistorna för de valda artiklarna.

Appendix 1

Region Östergötland Dok-nr 07691

Version 1

Giltigt fr om 2017-02-13

Information till givare av vita blodkroppar (granulocyter)

Patienter med cancer eller blodsjukdomar kan få akut, ofta övergående, brist på vita blodkroppar, vilket medför risk att drabbas av livshotande infektion. Även om det av olika orsaker varit svårt att i studier bevisa att granulocyttransfusion har effekt i dessa lägen talar kliniska erfarenheter för att patienten kan räddas till livet med denna behandling.

Med stor sannolikhet är effekten beroende av att tillräckligt stor dos vita blodkroppar kan tas fram eftersom det antal som finns i det cirkulerande blodet endast utgör en mycket liten del av totalantalet i kroppen. Man måste därför använda speciell teknik för att ur blodgivarens blod "skörda" tillräckligt antal vita blodkroppar, s.k. leukaferes (liknar trombocytgivning). Dessutom måste givaren förbehandlas med G-CSF (en tillväxtfaktor som normalt finns i kroppen) och hydrokortison (binjurebarkshormon) för att antalet granulocyter i blodet skall stiga tillräckligt. För separeringen av vita blodkroppar från blodets övriga beståndsdelar används Macrodex® (dextran).

G-CSF ökar frisättningen av granulocyter från benmärgen. Detta ämne frisätts normalt i kroppen i ökad mängd t.ex. vid infektioner. En biverkan av G-CSF kan vara muskelvärk och lättare ledvärk, vilket dock är övergående och kan lindras med Panodil® (paracetamol). I mycket sällsynta fall kan en förstoring av mjälten ske i samband med stimuleringen varför man måste vara observant på tillkomst av buksmärtor. Inga långsiktiga biverkningar är kända. G-CSF måste ges med injektion subkutant (under huden) 12 timmar före granulocytgivningen.

Hydrokortison avser att simulera en s.k. stressituation vid vilken man får en omfördelning av de vita blodkropparna, vilket leder till en ökad andel granulocyter i cirkulationen. Hydrokortison används som behandling vid många olika sjukdomar t.ex. svåra allergiska tillstånd. En biverkan kan vara övergående humörförändringar och sömnsvårigheter. Inga långsiktiga biverkningar är kända efter kortvarig behandling.

Macrodex@ (dextran) underlättar uppdelningen av blodet och medför att röda blodkroppar lättare skiljer sig från vita blodkroppar. För att förhindra att givaren ska reagera allergiskt på dextran tillförs först en substans benämnd Promiten®.

Man bör inte lämna granulocyter om man har (eller har ärftlig risk för) diabetes, tuberkulos (själv eller i sin närhet), magsår, manodepressiv sjukdom, högt blodtryck, hjärtbesvär, autoimmun sjukdom, allvarlig allergi eller koagulationsrubbning (eller ärftlighet för sådan).

Uppföljning med provtagning på givaren bokas in 1 månad efter sista givningen. När man lämnat vita blodkroppar ska man inte lämna blod, trombocyter eller plasma på tre månader. Man tillåts lämna granulocyter vid maximalt två olika tillfällen med 1-2

givningar per tillfälle. Du kan när som helst avböja granulocytgivning utan att behöva uppge skäl för detta.

Agneta Seger Mollen, Överläkare

Tagit del av och förstått denna information:

Linköping datum: _____ _

Granulocytgivarens namnunderskrift

Personnummer: ----------

Namnförtydligande

Manual

229 PMN Granulocytskörd och handläggning inför granulocyttransfusion

Sida 24/28 2. Medarbetare

Rapportförfattare

Elvar Theodorsson, professor, elvar.theodorsson@liu.se, 073 6209471

Erik Gustavsson, universitetsadjunkt med inriktning mot medicinsk etik

Rune Sjödahl, seniorprofessor

Sakkunniga

Bengt Ekermo, överläkare, Region Östergötland

Gösta Berlin, seniorprofessor

Metodrådet i Sydöstra sjukvårdsregionen i oktober 2018

Ordförande: Professor Elvar Theodorsson, Linköping, elvar.theodorsson@liu.se, 073 6209471

Sekreterare: Lena Lindgren, Linköping. lena.lindgren@regionostergotland.se

Region Jönköping

Ann-Sofi Kammerlind, sjukgymnast/universitetslektor

Raymond Lenrick, utvecklingsledare/överläkare

Landstinget i Kalmar län

Åke Aldman, f.d. överläkare

Björn Löfqvist, medicinteknisk chef

Region Östergötland

Tomas Davidson, Universitetslektor

Per-Anders Heedman, överläkare

Rune Sjödahl, seniorprofessor.

Uppgifter för Metodrådet i Sydöstra sjukvårdsregionen

Metodrådet i Sydöstra sjukvårdsregionen har till uppgift att identifiera och granska nya metoder (exklusive läkemedel) som står inför ett eventuellt införande i vården. Även metoder inom omvårdnad, rehabilitering och prevention är aktuella. Metodrådet ska också granska existerande metoder som eventuellt bör avvecklas. Utvärdering av vetenskaplig evidens ska ske ur ett medicinskt-, hälsoekonomiskt-, etiskt-, samhälleligt- och patientperspektiv. Med vetenskaplig evidens menas det sammanvägda resultatet av systematiskt insamlade och kvalitetsgranskade forskningsresultat, som uppfyller bestämda krav på tillförlitlighet.

Metodrådets uppdrag:

1. Utvärdera vetenskaplig evidens för tillämpande av nya medicinska metoder inom Sydöstra sjukvårdsregionen på förslag av verksamma inom sjukvården samt av landstingets administrativa och politiska ledningar enligt de överenskomna rutiner som gäller i respektive landsting.
2. Granska existerande metoder som eventuellt bör avvecklas.
3. Stimulera till lokal uppbyggnad av kunskap om och tillämpning av vetenskaplig evidens i
   praktiskt sjukvårdsarbete i Sydöstra sjukvårdsregionen.
4. Samverka med SBU och andra motsvarande organisationer i Sverige till exempel genom att förmedla kunskaper om utvärderingar som dessa gjort och bidra till att resurserna för medicinsk utvärdering i landet används kostnadseffektivt.
5. Författa sina utvärderingar på ett enkelt och lättfattligt sätt och sprida dem så att vårdgivare och allmänhet kan tillägna sig kunskapen
6. Bedriva sin verksamhet med största möjliga kostnadseffektivitet.

Avgränsning:

- Metodrådet ska enbart uttala sig om frågeställningar som kan bearbetas med vetenskapliga metoder och inte ägna sig åt sjukvårdsstrategiska eller strukturella frågor.

Metodrådet har handboken ”Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården” från SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering som ledstjärna i arbetet (www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/sbushandbok.pdf) och graderar vetenskaplig evidens i fyra kategorier:

- Starkt vetenskapligt underlag
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag
- Begränsat vetenskapligt underlag
- Otillräckligt vetenskapligt underlag

Appendix 1

Referens	**Studie-design**	**Population**	**Resultat**	**Kommentar**	**GRADE**
Estcourt et al. 2016 (18)	Cochrane-analys som inkluderade randomiserade och kontrollerade studier (RCT) och quasi-varianter av RCT.	Elva studier från 1975–2015 med 653 deltagare uppfylde inklusionskriterierna. Studier både med och utan G-CSF stimulering av givarna ingick, vilket innebär att den dos/mängt/antal granulocyter som recipienterna fick var låg i tidiga studier.	Ingen säkerställd positiv effekt av granulocyttransfusioner kunde visas. Den vetenskapliga evidensstyrkan i studierna bedömdes låg. Man hävdar att det skulle behövas minst 2 748 patienter i en randomiserad kontrollerad studie för att visa minskad dödlighet från 35 procent till 30 procent med 80 procents statistisk säkerhet. Med tanke på de svårigheter man hade att inkludera patienter i RING-studien (1) är det osannolikt att en sådan studie skulle kunna genomföras. Sju av studierna, inkluderande 398 patienter rapporterade dödlighet i infektioner. Det var ingen skillnad i dödlighet mellan behandlad- och jämförelsegrupperna under en observationsperiod på 30 dagar.	Fyra av de elva studierna gav givarna ingen förbehandling. Fem av studierna gav glukokortikoider och enbart två gav G-CSF. De sammantagna studiereförutsättningarna är knppast jämförbara med den förbehandling som idag ges till gruppen givare.	⊕⊕⊕⊙
Massey et al. 2009 (16)	Cochrane-analys som inkluderade randomiserade och kontrollerade studier (RCT).	Tio studier uppfyllde inklusionskrierierna. Flertalet studier gjorda under 1980-talet.	Sammanfattningsvis visade studierna att doser granulocyter på minst $1x10^{10}$ minskar risken för död i infektioner. Den samlade dödligheten av alla orsaker hos de patienter som fick granulocyttransfusionerna skilde sig inte från jämförelsegruppen.	Det fanns betydande risker för bias i flera av studierna genom ofullständig randomisering och administrering av antibiotika.	⊕⊕⊙⊙
Stanworth et al. 2005 (17)	Cochrane-analys som inkluderade randomiserade och kontrollerade studier (RCT).	Åtta studier uppfyllde inklusionskriterierna med totalt 310 patienter.	Doser granulocyter på minst $1x10^{10}$ minskar risken för död i infektioner. Studiernas samlade evidens är dock inte tillräcklig för att slå fast den kliniska nyttan av granulocyttransfusioner.	Betydande risker för selektionsbias i flera av studierna.	⊕⊙⊙⊙
Price et al. 2015 (1) RING-studien		Man planerade att inkludera 236 patienter men avbröt studien efter fem år. 114 patienter hade då inkluderats, varav 97 fullföljde	Ingen effekt sågs av granulocyttransfusioner på överlevnad eller infektion. 30 procent av patienterna fick transfusion med ett lägre antal celler än planerat. En efterhandsanalys visade att de		⊕⊙⊙⊙

		studien men endast 74 på planerat sätt.	som fick den högre dosen hade bättre resultat på infektionssvar och överlevnad än de som fick lägre dos		
Axdorph Nygell et al. 2015 (27)	En studie från Karolinska sjukhuset med 18-år (åren 1994-2012) lång uppföljning av biverkningarna av att ge granulocyter	Etthundrafemtiofyra granulocytgivare inkluderades och lämnade granulocyter tillsammans 359 gånger.	Korttidsbiverkningarna bedömdes milda och inga allvarliga biverkningar observerades.		⊕⊙⊙⊙

Referenser

1. Price TH, Boeckh M, Harrison RW, McCullough J, Ness PM, Strauss RG, et al. Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. Blood. 2015;126(18):2153-61.
2. Robinson SP, Marks DI. Granulocyte transfusions in the G-CSF era. Where do we stand? Bone marrow transplantation. 2004;34(10):839-46.
3. 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(20):1185-9.
4. Winston DJ, Ho WG, Howell CL, Miller MJ, Mickey R, Martin WJ, et al. Cytomegalovirus infections associated with leukocyte transfusions. Ann Intern Med. 1980;93(5):671-5.
5. Strauss RG. Therapeutic Granulocyte Transfusions in 1993. Blood. 1993;81(7):1675-8.
6. Hester JP, Dignani MC, Anaissie EJ, Kantarjian HM, OBrien S, Freireich EJ. Collection and transfusion of granulocyte concentrates from donors primed with granulocyte stimulating factor and response of myelosuppressed patients with established infection. Journal of clinical apheresis. 1995;10(4):188-93.
7. Peters C, Minkov M, Matthes-Martin S, Potschger U, Witt V, Mann G, et al. Leucocyte transfusions from rhG-CSF or prednisolone stimulated donors for treatment of severe infections in immunocompromised neutropenic patients. British journal of haematology. 1999;106(3):689-96.
8. Lee JJ, Song HC, Chung IJ, Bom HS, Cho D, Kim HJ. Clinical efficacy and prediction of response to granulocyte transfusion therapy for patients with neutropenia-related infections. Haematologica. 2004;89(5):632-3.
9. Ekermo B. Blodgivares altruism missbrukas. Lakartidningen. 2016;113:206-7.
10. Nygrell UA, Berlin G, Dykes J, Knutsson F, Seger Mollén A, Strineholm V, et al. Granulocyttransfusionerna vara eller inte vara - genomgång planeras. Lakartidningen. 2016;113(DXRY).
11. Berlin G, Cherif H, Knutson F, Mattsson J, Axdorph Nygell U. Granulocyttransfusion bör övervägas vid neutropeni och allvarlig infektion. Lakartidningen. 2018;115:EXUU.
12. Ekermo B. Felaktiga slutsatser om nyttan av granulocyttransfusion. Lakartidningen. 2018;115:E463.
13. ISBT. Code of ethics relating to transfusion medicine. Amsterdam: International Society of Blood Transfusion; 2017.
14. Berlin G, Cherif H, Knutson F, Matsson J, Axdorph Nygell U. Rekommendationerna är väl underbyggda. Lakartidningen. 2018;115:E6CC.
15. Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, Blanco P, Hopewell S, Trivella M, et al. Granulocyte transfusions for preventing infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. Cochrane Database Syst Rev. 2015(6):CD005341.

16. Massey E, Paulus U, Doree C, Stanworth S. Granulocyte transfusions for preventing infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. Cochrane Database Syst Rev. 2009(1):CD005341.
17. Stanworth SJ, Massey E, Hyde C, Brunskill S, Lucas G, Navarrete C, et al. Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. Cochrane Db Syst Rev. 2005(3).
18. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Hopewell S, Doree C, Trivella M, Massey E. Granulocyte transfusions for treating infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD005339.
19. Heuft HG, Goudeva L, Blasczyk R. A comparative study of adverse reactions occurring after administration of glycosylated granulocyte colony stimulating factor and/or dexamethasone for mobilization of neutrophils in healthy donors. Ann Hematol. 2004;83(5):279-85.
20. 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(7):794-800.
21. Domen RE. Ethical issues in transfusion medicine and cellular therapies. Bethesda, Maryland: AABB Press; 2015. p. p.
22. Moalic V. Mobilization and collection of peripheral blood stem cells in healthy donors: risks, adverse events and follow-up. Pathol Biol (Paris). 2013;61(2):70-4.
23. Bennett CL, Evens AM, Andritsos LA, Balasubramanian L, Mai M, Fisher MJ, et al. Haematological malignancies developing in previously healthy individuals who received haematopoietic growth factors: report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. British journal of haematology. 2006;135(5):642-50.
24. Avalos BR, Lazaryan A, Copelan EA. Can G-CSF cause leukemia in hematopoietic stem cell donors? Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2011;17(12):1739-46.
25. Halter J, Kodera Y, Ispizua AU, Greinix HT, Schmitz N, Favre G, et al. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. Haematologica. 2009;94(1):94-101.
26. Confer DL, Miller JP. Long-term safety of filgrastim (rhG-CSF) administration. British journal of haematology. 2007;137(1):77-8; author reply 9-80.
27. Axdorph Nygell U, Sollen-Nilsson A, Lundahl J. Eighteen years experience of granulocyte donations-acceptable donor safety? Journal of clinical apheresis. 2015;30(5):265-72.
28. Liliemark J, Lööf L, Befrits G, Back S, Sandman L. Betalningsviljan för nya läkemedel bygger på etiska principer. NT-rådet tolkar riksdagens plattform for prioritering. Lakartidningen. 2016;113:D4WP.

29. Prioriteringscentrum. Nationell modell för öppna prioriteringar inom hälso- och sjukvård: ett verktyg för rangordning. Linköping: Prioriteringscentrum; 2017.
30. Bauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. Oxford: Oxford University Press; 2013.
31. Domen RE. Ethical issues in transfusion medicine and cellular therapies. Bethesta, Maryland: AABB Press; 2015.
32. Price TH, McCullough J, Strauss RG, Ness PM, Hamza TH, Harrison RW, et al. WBC alloimmunization: effects on the laboratory and clinical endpoints of therapeutic granulocyte transfusions. Transfusion. 2018;58(5):1280-8.
33. Sandman L, Heintz E, Hultcrantz M, Jacobsson S, Lintamo L, Lebi R, et al. Etiska aspekter på åtgärder inom hälso- och sjukvården. En vägledning för att identifiera relevanta frågor. Stockholm: Statens Beredning För Medicinsk Utvärdering (SBU); 2014.
34. 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. Archives of pathology & laboratory medicine. 1999;123(6):508-13.
35. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components Recommendation No. R (95) 15. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2017.
36. van de Geer A, Gazendam RP, Tool AT, van Hamme JL, de Korte D, van den Berg TK, et al. Characterization of buffy coat-derived granulocytes for clinical use: a comparison with granulocyte colony-stimulating factor/dexamethasone-pretreated donor-derived products. Vox sanguinis. 2017;112(2):173-82.
37. Arfors KE, Scherstén T, Zazzio M. “Vetenskap och beprövad erfarenhet” gynnar Socialstyrelsens godtycke 2012 [cited 2018 November 7th]. Available from: https://newsvoice.se/2012/07/vetenskap-och-beprovad-erfarenhet-ger-stort-utrymme-for-socialstyrelsens-och-forsakringskassans-godtycke/.
38. Editorial. Svårt att definera beprövad erfarenhet Lakartidningen. 2007;104(4):198-9.
39. Persson J, Anttila S, Sahlin N-E. Hur förstå "och" i "vetenskap och beprövad erfarenhet"? Filosofisk Tidskrift. 2018;1:44-54.