

## Kommentar zu den Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020

# Kapitel 3: Granulozytenkonzentrate

### Zusammenfassung

Die Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasma-derivaten wurden in einer Gesamtnovelle 2020 überarbeitet und aktualisiert. Dabei erfuhr auch das Kapitel „Granulozytenkonzentrate“ (GK) neben fast wortwörtlich unveränderten Abschnitten einige Anpassungen. Diese Anpassungen beziehen sich im Wesentlichen auf die Punkte „Herstellung“, „Indikation“, „Dosierung“ und „Art der Anwendung“.

Hochmolekulare Hydroxyethylstärke (HES) war auch für die Herstellung von GK in Europa nicht mehr als verkehrsfähiges Arzneimittel erhältlich, nachdem Kontraindikationen wie z. B. schwerwiegende Nierenerkrankungen Zweifel an der Sicherheit des Präparates hatten aufkommen lassen. Diese Sicherheitsaspekte sind bei der Herstellung von GK für den Spender unwesentlich, bei Empfängern spielen sie höchstens in Ausnahmefällen eine Rolle. Die Verwendung von HES bei der Herstellung von GK ist entsprechend der Leitlinie nun wieder ausdrücklich erlaubt. Die Indikation zur Gabe von GK bei schwerwiegenden Infektionen immunsupprimierter Patienten wird anhand der aktuellen Studienlage kritisch diskutiert und liegt letztlich im ärztlichen Ermessen. Dabei wird von höheren Dosierungen ausgegangen, als dies bisher empfohlen war. Eine leukozytäre Verträglichkeitsprobe wird im Unterschied zu der bisherigen Version der Leitlinien nicht mehr als generell erforderlich angesehen.

### Summary

The guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives were revised and updated in an overall amendment 2020. Thereby, the chapter "Granulocyte concentrates" (GK) also underwent some adaptations besides almost word-for-word unchanged sections. These adjustments mainly relate to the points "Preparation", "Indication", "Dosage" and "Mode of use".

High-molecular-weight hydroxyethyl starch (HES) was no longer available as a marketable drug in Europe also for the manufacture of GK after contraindications in patients such as serious kidney disease raised doubts about the safety of the preparation. These safety aspects are immaterial in the manufacture of GK for the donors. For recipients they play a role at most in exceptional cases only. The use of HES in the preparation of GK is now explicitly permitted again in accordance with the guideline. The indication for the administration of GK in severe infections of immunosuppressed patients is critically discussed on the basis of the current study situation and is ultimately at the discretion of the physician. Higher doses than previously recommended are assumed. In contrast to the previous version of the guidelines, a leukocytic tolerance test is no longer considered generally necessary.

Im Vergleich zu der bisher aktuellen Version dieses Kapitels sind mehrere Abschnitte unverändert geblieben:

- 3.1.1 Qualitätskriterien
- 3.2 Wirksame Bestandteile
- 3.3 Physiologische Funktion
- 3.4 Lagerung und Haltbarkeit
- 3.5.2 Spezielle Indikationen
- 3.5.5 Refraktärzustand

Zu diesen Abschnitten gibt es weder neue Studien noch andere neue Erkenntnisse, so dass sie fast wortwörtlich übernommen wurden.

Teilweise spannende Veränderungen haben folgende Abschnitte erfahren:

## HERSTELLUNG

Die Menge des eingesetzten HES wird auf 500 ml begrenzt. Es wird gefolgert, dass in einem Granulozytenkonzentrat (GK) demnach 15 bis 30 ml HES enthalten sind. Hier wird rechnerisch ausgedrückt, dass die Belastung des Präparateempfängers mit HES in der Regel gering und deutlich unter den Mengen liegt, die eine Anwendung des HES verbieten. Dem Anwender wird gleichzeitig jedoch die Möglichkeit gegeben, abzuschätzen, wieviel HES ein Patient in Summe erhält, wenn mehrere Transfusionen notwendig sind.

Die Leitlinie weist ausdrücklich darauf hin, dass GK keiner Zulassung (§ 21 Abs. 2 AMG) bedürfen. Als Rezeptur ist somit eine Herstellungserlaubnis durch die zuständige örtliche Behörde ausreichend.

Ein wesentlicher, neu hinzugekommener Anteil des Abschnitts „Herstellung“ widmet sich den Risiken, die in der Verwendung von HES bestehen. Die Risiken des HES z. B. für Patienten mit Niereninsuffizienz hatten zu einem Verbot des Medikaments in Europa geführt. An transfusionsmedizinische Belange war bei dieser Entscheidung nicht gedacht worden. Nun wird in der Richtlinie erstmals explizit darauf hingewiesen, dass die in den Fachinformationen der HES-Präparate genannten Kontraindikationen für Granulozytenspender nicht zutreffen, weil Personen, die gefährdet wären, aufgrund der geltenden Spenderausschlusskriterien nicht zur Spende zugelassen werden dürfen. Das aus der im GK befindlichen HES-Menge resultierende Risiko für den Empfänger wird als „gering“<sup>1</sup> bewertet. Es wird auf Warnhinweise bzw. empfohlene Schutzmaßnahmen, die von der DGTI publiziert wurden, hingewiesen. Allerdings wird auch auf produktbezogene nationale und europäische Gesetze und Richtlinien verwiesen, was mit anderen Worten durchaus umfangreiche Auflagen sind, die erfüllt sein müssen, um eine Herstellungserlaubnis für GK zu erhalten. Die Anwendung von HES für den speziellen Zweck der Herstellung von GK ist aber ausdrücklich (wieder) erlaubt.

## INDIKATION

Im Abschnitt 3.5.1 sind mehrere Studien aufgeführt, die seit der letzten Überarbeitung der Leitlinien publiziert wurden. Demnach wird der Gabe von GK eine sogenannte „Bridging Function“<sup>1</sup> zugeschrieben, d. h. eine Einsatzmöglichkeit im Intervall einer Neutropenie nach myelosuppressiver Therapie bis zur hämatopoetischen Rekonstitution. Diese Funktion wurde den Präparaten oftmals unterstellt, nun hat diese Indikation anhand der aktuellen Studienlage Einzug in die Richtlinie erhalten. Es wird jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass nach aktueller Studienlage „ein heutiges, effektives Infektionsmanagement auch ohne GK-Gaben auskommen“<sup>1</sup> kann. Die Autoren der Leitlinie kommen zu dem Fazit, dass

„die Auswertung der vorliegenden klinischen Studien [...] keine gesicherten allgemeingültigen Aussagen zur Wertigkeit der Gabe von GK bei Patienten mit Granulozytopenie und Infektion zulässt“<sup>1</sup>. Auch bei septischen Neugeborenen sei „die Evidenzlage für GK nicht eindeutig“<sup>1</sup>. Ebenso wird die prophylaktische Transfusion „in elf randomisierten Studien kritischer gesehen“<sup>1</sup>. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Studienlage zu vielen Fragestellungen nach wie vor nicht eindeutig ist. Die Indikationen zur Transfusion von GK behalten demnach wie in der Vorgängerversion einen Evidenzgrad von 2 B. Im Unterschied zur Vorversion wird jedoch nicht mehr gefordert, dass die Progredienz der Infektion trotz Ausschöpfung bestmöglicher sonstiger Therapiemaßnahmen mindestens 48 Stunden anhalten muss. Die Indikationsstellung zur GK-Gabe ist nicht mehr ultima ratio einer Infektionsbehandlung, sondern bereits zu einem frühen Zeitpunkt des Infektionsgeschehens nach klinischer Situation und ärztlichem Ermessen möglich.

### • Dosierung

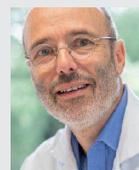
Die Empfehlung zur Dosierung von GK für Erwachsene ist auf  $6 \times 10^8/\text{kg KG}$  bzw.  $> 4 \times 10^{10}$  erhöht worden. Die Transfusionshäufigkeit reicht von „täglich Gabe ... bis zu zweimaliger wöchentlicher Gabe“<sup>1</sup>. Leider geben die Leitlinien keine eindeutigen Hinweise darauf, warum diese Dosissteigerung empfohlen wird. Die Halbwertszeit der Granulozyten im Blut wird nunmehr auf fünf bis neun Stunden beziffert.

### • Art der Anwendung

GK sollen nach wie vor AB0- und RhD-kompatibel transfundiert werden. Neu ist die Empfehlung einer Erythrozytendepletion, „falls aus Versorgungsgründen eine AB0-major- oder RhD-inkompatible Transfusion unvermeidlich ist“<sup>1</sup>. Eine leukozytäre Verträglichkeitsprobe wird als „heute nicht mehr generell ... erforderlich angesehen“<sup>1</sup>. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer TRALI ist demnach entsprechend der vorliegenden Studienlage als gering einzustufen.

<sup>1</sup> Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten – Gesamtnovelle 2020 (in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung)

## Der Autor



**Dr. med. Carlos Jiménez Klingberg**  
Leitung des Zentralbereichs Stammzelle,  
DRK-Blutspendedienst West gemeinnützige  
GmbH  
c.jimenez@bsdwest.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)