

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

Kapitel 10: Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung

Im Kapitel „Unerwünschte Wirkungen“ wurde die Einzeldarstellung der unerwünschten Wirkungen neu strukturiert und stark erweitert. Definitionen der unerwünschten Wirkungen und evidenzbasierte Empfehlungen sind nun viel klarer herausgestellt. Die Gesamtzahl der Empfehlungen wurde mehr als verdreifacht. In dem Unterabschnitt zur Bestrahlung wurde die generelle Bestrahlungsindikation bei Non-Hodgkin-Lymphomen etwas eingeschränkt, dafür Therapie mit Antithymozytenglobulin oder Alemtuzumab als neue Indikationen aufgenommen. Nach wie vor wird (abgesehen von Granulozytenpräparaten) keine Indikation für die Gabe CMV-getesteter Präparate gesehen, weder serologisch noch mittels PCR. Es wird davon ausgegangen, dass dies bei der heute obligatorischen Leukozytendepletion keinen zusätzlichen Vorteil bietet.

Summary

In chapter „adverse reactions“ the detailed description of the different adverse reactions was restructured and extended. The definitions and the evidence-based recommendations are pointed out much more clearly than before. The total number of recommendations was more than triplicated. In the subchapter on irradiation, the general indication for non-hodgkin-lymphomas was limited to specific situations, and therapy with antithymocyte globulin or alemtuzumab was included as new indication. Besides granulocyte transfusion, no indication for the transfusion of CMV-tested units was seen (neither seronegative nor PCR-tested). It was assumed that considering the universal leukodepletion such units do not pose an additional advantage.

ALLGEMEINES

Im Rahmen der Novelle der Querschnitts-Leitlinien¹ wurde das Kapitel 10 „Unerwünschte Wirkungen“ stark überarbeitet. Gegenüber dem entsprechenden Kapitel (Kapitel 11) der Leitlinien-Version aus dem Jahr 2014² ergeben sich bereits äußerlich erhebliche Veränderungen:

- Der Umfang wurde von 15 auf 39 Seiten mehr als verdoppelt. Dies relativiert sich etwas, da eine Seite der Querschnitts-Leitlinie von 2014 nahezu doppelt so viele Zeichen umfassen kann wie eine Seite der aktuellen Leitlinie. Aber auch die Anzahl der Zeichen stieg um etwa 50 % an, was einer erheblichen Umfangsvermehrung entspricht.
- Es wurden in erheblichem Umfang neue Referenzen aufgenommen: 27 Referenzen stammen aus 2015 oder neuer, die Gesamtzahl stieg von 53 auf 78 an. Angesichts der Komplexität des Gebietes handelt es sich bei den Referenzen größtenteils um Reviews und Konsensus-Statements.
- Die Unterkapitel „Akut auftretende Transfusionsreaktionen“ und „Verzögert auftretende Nebenwirkungen“ sind nun wesentlich klarer strukturiert. Die evidenzbasierten Empfehlungen werden auch in diesem Bereichen unter Angabe des Evidenzgrades ausge-

sprochen, Definitionen der unerwünschten Reaktionen klar abgegrenzt. Gerade das Unterkapitel „Akut auftretende Transfusionsreaktionen“ wurde umfangmäßig mehr als verdoppelt (s. **Tabelle 1**). Die Überarbeitung stützt sich dabei ganz wesentlich auf eine aktuelle Übersichtsarbeit der BEST-Kollaborative³: Diese wird in den stark überarbeiteten Abschnitten 1.1 bis 1.3 insgesamt 57 mal zitiert (bei 117 Zitaten), davon 24 mal als alleinige Quelle einer evidenzbasierten Empfehlung. Weitere häufig zitierte Quellen sind der Hämovigilanzbericht 2016 / 17 des PEI⁴, der als Hauptquelle für die Häufigkeit der unterschiedlichen Nebenwirkungen diente, und die aktuelle Hämotherapie-Richtlinie⁵.

- Die Anzahl evidenzbasierter Empfehlung wurde insgesamt mehr als verdreifacht: Zusätzlich zu den (zahlenmäßig nahezu unveränderten) Empfehlungen im Unterkapitel 4 kommen nun 42 Empfehlungen im Kapitel 2 und je 3 in Kapitel 1 und 3. In Einzelfällen sind die Empfehlungen nicht völlig konkordant zum Text – es ist zu vermuten, dass die Empfehlungen kritischer diskutiert wurden als aus der Vorversion übernommene Textfragmente (Beispiele: Tabelle 1.1 sieht eine bakterielle Untersuchung bei jeder Reaktion Grad III vor, die 1 C+-Empfehlung dazu fehlt; unter der generellen Bestrahlungsindikation „alle Non-Hodgkin-Lymphome“ finden sich nur Empfehlungen in zwei spezifischen Situationen aufgeführt).

Abschnitt	Version 2014			Version 2020		
	Seiten	Zeichen	Empfehlungen	Seiten	Zeichen	Empfehlungen
1 Klinische Einordnung und unmittelbare Maßnahmen bei akuten Reaktionen	2	4.897	–	4	6.193 (+26 %)	3
2 Akut auftretende Transfusionsreaktionen	4	15.206	–	17	35.691 (+135 %)	42
3 Verzögert auftretende Nebenwirkungen	2,5	9.481	–	5	12.400 (+31 %)	3
4 Indikation zur Transfusion bestrahlter Blutprodukte und Indikation zur Transfusion CVM- und Parvovirus B19-getesteter Blutprodukte	3,5	16.394	19	7,5	19.647 (+20 %)	20
5 Dokumentation und Meldung	1	2.703	–	Verweis auf Richtlinie (2 Zeilen)	148 (-95 %)	–
6 Nebenwirkungen der autologen Hämotherapie	1	2.977	–	Entfallen		

Tabelle 1: Umfangsvergleich der Querschnitts-Leitlinien 2014 [2] und 2020 [1]

- Trotz dieser starken formalen Überarbeitungen sind die Kapitel inhaltlich weitgehend deckungsgleich: Neu dazu gekommen sind lediglich Abschnitte für hyperhämolytische Reaktionen, hypotensive Transfusionsreaktionen und die transfusionsinduzierte Immunmodulation. Der Abschnitt „Nebenwirkungen der autologen Therapie“ der Leitlinie von 2014 entfiel vollständig und der Abschnitt „Dokumentation“ wurde durch einen Verweis auf die Richtlinie⁵ ersetzt.

Im Vergleich zur starken formalen Überarbeitung sind die inhaltlichen Unterschiede vergleichsweise moderat. Sie werden im Folgenden herausgearbeitet.

KLINISCHE EINORDNUNG UND UNMITTELBARE MASSNAHMEN BEI AKUTEN REAKTIONEN.

Der Text dieses Abschnitts ist samt Tabelle 1.1 nahezu unverändert geblieben. Nach wie vor werden drei Schwe-

regrade unterschieden und ab Schweregrad II (alles was über Urtikaria und Pruritus hinausgeht) der Ausschluss einer Hämolyse und einer bakteriellen Kontamination in den Vordergrund gestellt¹. Ab Grad III (erreicht bei zusätzlichen Symptomen, dunkler Urin, unerklärte Blutung, Brust / Lenden / Rückenschmerzen, Schmerzen an der Infusionsstelle oder Atemnot) wird im Fall einer pulmonalen Symptomatik eine Diagnostik im Hinblick auf TRALI empfohlen¹.

Die bisherige Tabelle 1.2 (Klinische Differenzialdiagnostik bei akuter Transfusionsreaktion mit führender Lungensymptomatik) ist inhaltlich vollständig neu. Sie zeigt nun den Vergleich von TACO (Transfusionsinduzierte Volumenüberladung), TRALI (Transfusionsinduzierte Lungeninsuffizienz) und TAD (Transfusions-assoziierte Dyspnoe) aus dem 2018er Statement der ISBT Working Party on Haemovigilance und des Internationalen Haemovigilanz Networks. Die zur Tabelle angegebenen Referenzen sind möglicherweise durcheinandergekommen, aktuell findet man diesen Vergleich unter <https://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/resources/taco->

[2018-definition.pdf?sfvrsn=e1bcfce4_0](#) (Stand: 03.02.21). TACO, TRALI und TAD werden in der Tabelle in Bezug auf 20 Kriterien verglichen. Als hinweisend für TACO gelten u. a. Orthopnoe, Pleuraerguss, Ansprechen auf Diuretika, Anstieg des BNP-Spiegels, Hypertension und erhöhte Blutdruckamplitude¹.

Im Rahmen der Neustrukturierung wurden drei 1 C+-Empfehlungen herausgestellt: (i) Ausschluss einer akuten Hämolyse bei einer Grad III-Reaktion, (ii) Blutkulturen von Präparat und Empfänger bei Temperaturanstieg > 2 °C oder Hinweisen auf Sepsis und (iii) die Notwendigkeit des Ausschluss TRALI bei führender Lungensymptomatik¹. Die Empfehlung zur Blutkultur erscheint gegenüber 2014² etwas entschärft (seinerzeit war bei einem Temperaturanstieg > 1 °C eine Blutkultur empfohlen worden). Der in Tabelle 1.1 vorgesehene Ausschluss einer bakteriologischen Kontamination für alle Grad III-Reaktionen wurde leider nicht als 1 C+- oder wenigstens 2 C-Empfehlung übernommen, so dass hier eine gewisse Inkonsistenz entstand.

AKUTE NEBENWIRKUNGEN

Akute hämolytische Transfusionsreaktion

Dieser Abschnitt wurde weitgehend neu geschrieben und enthält nun aktualisierte Daten zur Epidemiologie und die ISBT-Kriterien¹. Hier zeigt sich ein Nachteil der Zitierung von Internetstellen: Das als Referenz 4 angegebene Dokument ist unter der angegebenen Adresse nicht mehr zu finden. Ein Dokument gleichen Namens existiert aktuell unter https://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/resources/taco-2018-definition.pdf?sfvrsn=e1bcfce4_0, enthält jedoch nichts zu den ISBT-Kriterien der akuten hämolytischen Transfusionsreaktion. Die am besten passende Stelle ist: https://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Proposed_definitions_2011_surveillance_non_infectious_adverse_reactions_haemovigilance_incl_TRALI_correction_2013_TACO_correction_2018.pdf.

Die Transfusion hämolytischer Präparate als mögliche Ursache (der 2014 ein eigener Abschnitt gewidmet war²) ist nun in diesen Abschnitt integriert¹: Es wird explizit auf die Möglichkeit der mechanischen Schädigung und oligosymptomatische Reaktionen in Narkose hingewiesen.

Es wurden sechs 1 C+-Empfehlungen zur Diagnostik formuliert (i) Kontrolle der Identität von Patient und Blutkomponente sowie deren ABO-Kompatibilität (ii) ABO-Identitätstest an einer neuen Blutprobe und einer neuen Probe

der implizierten Blutkomponenten (iii) Visuelle Inspektion des abzentrifugierten Patientenplasmas auf Rotfärbung, Bestimmung des freien Hämoglobins im Plasma sowie des freien Hämoglobins im Urin (iv) alternativ zur Bestimmung des freien Hämoglobins Haptoglobin und LDH im Verlauf (v) bei gesicherter Hämolyse DAT, serologische Verträglichkeitsprobe und Antikörpersuchtest mit Material vor und nach Transfusion (vi) bei Gerinnungsstörungen gezielte hämostaseologische Untersuchungen¹. Viele dieser Empfehlung können von jedem Anwender bzw. in jedem Labor durchgeführt werden und so schnell diagnostisch weiterführen.

Neu sind auch 1 C+ – Empfehlungen zum Management: (i) das zuständige Labor ist sofort zu informieren (wegen des Risikos von Überkreuzverwechslungen), (ii) die Ausscheidung des freien Hämoglobins soll sichergestellt werden (forcierte Diurese, ggf. frühzeitige Hämodialyse oder Hämofiltration) und (iii) der Gerinnungsstatus ist zu überwachen¹. Die Datenlage für denkbare spezifische Therapieansätze (Erythrozyten / Plasmaaustausch, Komplementinhibitoren, IV-Immunglobuline) wurde dagegen als unzureichend erachtet, so dass diese nur als 2 C-Empfehlung erwähnt werden¹.

Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion

Abgesehen von den nun expliziten Empfehlungen hat sich wenig geändert: Aufgenommen wurde ein Hinweis, dass FNHTR auch ohne Fieber (nur mit Schüttelfrost) auftreten können¹, dafür entfiel der Verweis auf HLA-Antikörper-Diagnostik. Die therapeutische Gabe von Antipyretika wird empfohlen (1 A), von der prophylaktischen Gabe dagegen abgeraten (ebenfalls 1 A). Gemäß der Datenlage bezieht sich diese Nicht-Empfehlung auf ungezielte Prophylaxen. Interessant ist auch hier wieder die etwas verworrene Quellenlage: Die Querschnitts-Leitlinien zitieren die Übersicht der BEST-Arbeitsgruppe aus 2016³, diese wiederum eine einzelne retrospektive Studie aus 2005 (bei der Mehrfachtransfusionen unabhängig gezählt wurden, so dass eine Verfälschung der Ergebnisse durch den Einfluss subjektiver Beschwerden bei früheren Transfusionen auf die Entscheidung zur Prämedikation nicht auszuschließen ist)⁶, in deren Diskussion man wiederum eine recht kleine prospektive randomisierte Studie⁷ findet. Selbst bei regelmäßig reagierenden Patienten ist die Wirkung einer Prophylaxe eingeschränkt: Fieber wird unterdrückt, nicht jedoch Schüttelfrost⁸.

Allergische / anaphylaktische Reaktionen

Entsprechend der Erkenntnis, dass allergische / anaphylaktische Reaktionen mittlerweile die häufigste schwer-

wiegende unerwünschte Reaktion beim Patienten darstellen (Hämovigilanzbericht 2016 / 2017)⁴ wurde dieser Abschnitt deutlich ausgebaut und an die ISBT-Kriterien angepasst. Hieß es früher „Die Symptome treten in der Regel unmittelbar nach Einleiten der Transfusion auf“² ist dies in der neuen Leitlinie deutlich weiter gefasst: „die während oder innerhalb von vier Stunden nach Einleiten der Transfusion auftreten“². Neu aufgenommen – und in der klinischen Praxis vermutlich hilfreich – ist eine Stellungnahme, dass bei einer milden allergischen Reaktion mit rein mukokutanen Symptomen die Transfusion mit dem gleichen Präparat mit reduzierter Fließgeschwindigkeit und unter Beobachtung fortgesetzt werden kann, wenn die Symptome auf die Behandlung (Stufengerecht wie bei anderen allergischen / anaphylaktischen Reaktionen – 1 A-Empfehlung) angesprochen haben¹. Zur Prophylaxe wurde als 1 C-Empfehlung aufgenommen, dass nach einer anaphylaktischen Reaktion eine Vorstellung bei einem Allergologen / Immunologen erfolgen sollte¹. Weitere prophylaktische Optionen (Prämedikation, Waschen von zellulären Blutkomponenten) erreichen nur Evidenzgrad 2 C. Dies gilt sowohl für den Einsatz gewaschener Präparate bei Patienten mit IgA-Mangel und Anti-IgA-Antikörpern als auch generell für den Einsatz gewaschener Präparate bei Patienten mit anaphylaktischer Transfusionsreaktion in der Anamnese¹.

Transfusionsbedingte bakterielle Infektionen

Dieser Abschnitt wurde inhaltlich nur geringfügig überarbeitet, lediglich die Definition der Symptomatik, bei der an eine transfusionsbedingte bakterielle Infektion gedacht werden sollte, ist nun wesentlich klarer: Auftreten von Fieber > 39 °C oder ein Temperaturanstieg um 2 °C innerhalb von 24 Stunden, begleitet von Schüttelfrost und Tachykardie; Nachweis des Bakteriums und ggf. desselben Bakterienstammes im transfundierten Blutprodukt und / oder beim Empfänger¹. Durch die Hervorhebung der Evidenz-basierten Empfehlungen ist die Bedeutung einer Gramfärbung eines Präparateausstrichs jetzt sehr klar herausgestellt worden. Therapeutisch werden Breitpektrum-Antibiotika empfohlen¹ (in der alten Version war noch von „gezielter antibiotischer Therapie“² die Rede).

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz

Entsprechend der klinischen Bedeutung dieser Unverträglichkeitserscheinung wurde das Kapitel wesentlich erweitert und klarer dargestellt. Die international üblichen Kriterien sind nun erwähnt, zur Pathogenese wird das Two Event Model (Aktivierung des pulmonalen Endothels durch die Erkrankungssituation als erstes Ereignis, Transfusion des Blutprodukts als zweites Ereignis) erläu-

tert. Neu sind auch evidenzbasierte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie, wobei letztere supportiv wie bei anderen Patienten mit akuter Lungeninsuffizienz mit restriktiver Flüssigkeitszufuhr und bei Beatmung restriktivem Tidalvolumen erfolgen soll¹.

Hypervolämie, transfusionsassoziierte zirkulatorische Überladung (TACO)

Auch dieser Abschnitt wurde entsprechend der Bedeutung einer TACO erheblich ausgeweitet und präziser gefasst. Von TACO wird ausgegangen, wenn der Patient innerhalb von zwölf Stunden nach Transfusionsbeginn drei der folgenden vier Kriterien erfüllt¹:

- A) Akute oder eine sich verschlechternde respiratorische Insuffizienz.
- B) Evidenz für ein akutes Lungenödem oder ein sich verschlechterndes Lungenödem, basierend auf:
 - Klinischer Untersuchung, und / oder
 - Röntgen-Thorax Befund und / oder anderen nicht-invasiven Untersuchungen der kardialen Funktion, z. B. einem Echokardiogramm
- C) Evidenz für eine veränderte Funktion des kardiovaskulären Systems, die durch die zugrundeliegende Erkrankung nicht erklärbar ist, einschließlich Entwicklung einer Tachykardie, Hypertension, erhöhten Blutdruckamplitude, einem Jugularvenenstau, einer vergrößerten Herzsilhouette und / oder peripheren Ödemen
- D) Evidenz für Volumenüberladung einschließlich eines oder mehrerer der folgenden Kriterien: Positive Flüssigkeitsbilanz, Ansprechen auf diuretische Therapie, z. B. nach Gabe von Diuretika oder Dialyse kombiniert mit klinischer Verbesserung; und eine Gewichtsveränderung in der Peri-Transfusionsperiode.

Neben diesen diagnostischen Kriterien wird auch auf die Rolle von BNP in der Diagnostik eingegangen (erhöhtes bzw. ansteigendes BNP als Hinweis auf TACO, normales NT-proBNP nicht konsistent mit TACO)¹. Auf Grund der wesentlich klareren und ausführlicheren Darstellung lohnt eine Lektüre dieses nahezu vollständig neuen Abschnitts auf jeden Fall.

Zum Management gelten aufrechte Position, Verlangsamung der Transfusion, Sauerstoffgabe und Diurese als 2 C-Empfehlungen, eindeutiger ist die Datenlage bei der Prophylaxe, hier wurden vier 1 C+-Empfehlungen gegeben, die sich im Wesentlichen auf das Vermeiden der parallelen Gabe von Kristalloiden und Blutprodukten, zu

schneller Transfusion, Vermeiden von Überdosierungen und Überwachung bei Risikofaktoren beziehen¹.

Akut auftretende Reaktionen im Zusammenhang mit Massivtransfusion

Unter der Kategorie „Akut auftretende Reaktionen im Zusammenhang mit Massivtransfusionen“ werden nun Hypothermie, Hyperkaliämie, Zitratreaktionen und merkwürdigerweise auch hyperhämolytische und hypotensive Transfusionsreaktionen (die nicht typischerweise mit Massivtransfusionen assoziiert sind) aufgeführt. Abgesehen von dieser überraschenden Gruppierung sind die einzelnen Unterabschnitte klar strukturiert, insbesondere zu Hypothermie, Hyperkaliämie und Hypokalzämie gibt es 1 A-Empfehlungen¹.

Die Abschnitte zu hyperhämolytischen und hypotensiven Transfusionsreaktionen sind neu gegenüber der vorherigen Ausgabe der Querschnitts-Leitlinien.

Die hyperhämolytische Transfusionsreaktion ist eine seltene, lebensbedrohliche Transfusionsreaktion meist bei der Therapie von Patienten mit Hämoglobinopathien. Im akuten Fall kommt es innerhalb von sieben Tagen nach Transfusion zur Hämolyse meist ohne Antikörperrnachweis, im verzögerten Fall nach mehr als sieben Tagen meist mit Neuauftreten irregulärer Antikörper. Auffällig ist eine Hämolyse mit Abfall der Hämoglobinkonzentration unter das Niveau vor Transfusion, Retikulozyten sind oft vermindert. Weitere Transfusionen sollten in solchen Fällen soweit möglich vermieden werden (2 C-Empfehlung)¹.

Hypotensive Transfusionsreaktionen sind durch einen plötzlichen Blutdruckabfall vermutlich durch Aktivierung des intrinsischen Kontaktphase-Systems mit Generierung von Bradykinin und Des-Arg9-Bradykinin gekennzeichnet. Nach Stopp der Transfusion normalisiert sich der Blutdruckabfall schnell. Da ACE-Hemmer einer der möglichen Risikofaktoren sind, könnte bei betroffenen Patienten und langfristigem Transfusionsbedarf ein Wechsel der antihypertensiven Medikation erwogen werden (2 C)¹.

Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion (DHTR)

Der Abschnitt über verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen wurde nur wenig verändert: Es wurde eine Definition ergänzt (zeitlicher Abstand > 24 Stunden bis 28 Tage nach Transfusion), eine 2 C-Empfehlung zur Austauschtransfusion nach massiver inkompatibler Transfusion eingefügt und ein Hinweis auf die Prophylaxe durch Beachtung von Rh-Formel und K bei bestimmten Patientengruppen aufgenommen¹.

Posttransfusionelle Purpura (PTP)

In diesem Abschnitt wurde nicht nur die Definition klarer herausgestellt, sondern auch die therapeutischen und prophylaktischen Empfehlungen geändert: Die in einer als 1 C+ eingestuften Empfehlung angegebene Immunglobulintherapie ist nun höher dosiert als zuvor (die Gesamtdosis wurde von 1 g/kg KG auf 2 g/kg KG erhöht)¹, die Angabe, dass Thrombozytentransfusionen unwirksam seien, wurde relativiert¹ (entsprechend der BEST-Übersichtsarbeit³).

Neu aufgenommen wurde eine 2 C-Empfehlung, dass zur Sekundärprophylaxe antigen-negative Thrombozyten- und Erythrozytenpräparate gegeben werden könnten¹. Diese Empfehlung dürfte in der Praxis zumindest in Hinblick auf Erythrozytenpräparate schwer umsetzbar sein, da kaum ein Erythrozytenspender für HPA-Merkmale typisiert ist und es fraglich erscheint, ob eine 2 C-Empfehlung (keine klare Evidenz, keine kontrollierten Studien) zur Sekundärprophylaxe einer einmal im Jahr auftretenden Komplikation großflächige Typisierungsprogramme der Blutspendedienste triggern wird.

Weitere verzögert einsetzende unerwünschte Reaktionen

Die Abschnitte zu transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Disease, transfusionsassoziierten Virusinfektionen, transfusionsassoziierten Parasitosen, Übertragung von Prionen, Transfusionshäm siderose, Hemmkörperbildung und unerwünschte Wirkungen durch Weichmacher wurden unverändert aus der Querschnitts-Leitlinie von 2014 übernommen.

Neu ist ein Abschnitt zur transfusionsbedingten Immunmodulation. Hier wird auf eine Stellungnahme des Arbeitskreises Blut verwiesen⁹, dass nach derzeitigem wissenschaftlichen Kenntnisstand das Auftreten von Infektionen und die Begünstigung von Krebsneuentstehungen oder Krebsrezidiven durch EK-Transfusionen nicht belegt sind¹.

EMPFEHLUNGEN ZUR BESTRAHLUNG VON BLUTPRODUKTEN

Ein wesentlicher und praktisch wichtiger Teil des Abschnitts „Unerwünschte Wirkungen“ sind die Empfehlungen zur Gabe spezieller Blutprodukte. Besonders umfangreich sind hier die Empfehlungen zur Bestrahlung von Blutprodukten. Dieser Abschnitt war in den alten Leitlinien bereits sehr detailliert ausgeprägt, die Änderungen liegen eher im Detail (**Tabelle 2**)^{1,2}:

Für die Praxis wohl am wichtigsten dürfte das „Zurückdrehen“ der Bestrahlungsempfehlung bei Non-Hodgkin-Lymphomen sein. In der Querschnitts-Leitlinie von 2014 war diese noch generell für alle Stadien gegeben worden. Aktuell heißt nun die Überschrift zwar weiterhin „Alle zellulären Komponenten für Patienten mit lymphatischen Neoplasien“, wurde in Übereinstimmung mit der kanadischen Leitlinie¹⁰ aber auf Patienten mit NHL und Therapie mit

Purinanaloga und verwandten Substanzen oder Patienten mit NHL und schwerem T-Zell-Defekt reduziert.

Eine weitere „Lockerung“ ist die Einschränkung der Bestrahlungsindikation vor autologer Stammzellsammlung auf sieben Tage gegenüber zuvor 14 Tagen¹. Auch dies dürfte eine deutliche Erleichterung sein, da gerade diese Indikation in der Praxis relativ leicht vergessen

Problemfeld	Aktuelle Leitlinie	Vorgängerversion (2014)
Bestrahlung von Frischplasma	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen (1 C+)
Gerichtete Blutspenden von Blutsverwandten	Alle Produkte (1 C+)	Alle Produkte (1 C+)
HLA-ausgewählte zelluläre Blutkomponenten	Bestrahlen (1 C+)	Bestrahlen (1 C+)
Granulozytenkonzentrate	Bestrahlen (1 C+)	Bestrahlen (1 C+)
Intrauterine Transfusion	Bestrahlte Produkte (1 C+)	Bestrahlte Produkte (1 C+)
Neugeborene nach intrauteriner Transfusion	Bestrahlte Produkte (1 C+)	Bestrahlte Produkte (1 C+)
Austauschtransfusion	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C)	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C)
Angeborene T-Zell Immundefizienz oder Verdacht darauf	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+) [keine weitere Differenzierung nach Typ]	Zelluläre Präparate bestrahlen (SCID: 1 C+, andere angeborene Immundefizienzen oder Verdachtsfälle: 2 C)
Patienten vor autologer Stammzellentnahme	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+) ab 7. Tag vor Entnahme	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+) ab 14. Tag vor Entnahme
Autologe Stammzell- oder Knochenmarkstransplantation	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+) ab Beginn der Konditionierungstherapie	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+)
Nach autologer Stammzell- oder Knochenmarkstransplantation	Zelluläre Präparate bestrahlen für 3 Monate, bei Ganzkörperbestrahlung für 6 Monate (2 C)	Zelluläre Präparate bestrahlen für drei Monate (2 C)
Allogene Stammzell- oder Knochenmarkstransplantation	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+)	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+)
	Bestrahlungsdauer: Beginn Konditionierung bis Ende GvHD-Prophylaxe (meist nach sechs Monaten) bzw. Immunrestitution (2 C)	Bestrahlungsdauer: Beginn Konditionierung bis sechs Monate nach Transplantation bzw. Immunrestitution (2 C)
	Bei GvHD oder andauernder Immunsuppression zelluläre Präparate bestrahlen (2 C)	Bei GvHD zelluläre Präparate bestrahlen (2 C)
Patient mit Hodgkin-Lymphom	Alle Stadien: zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+)	Alle Stadien: zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+)

Tabelle 2: Klassifizierung der Empfehlungen (Teil 1). Entnommen aus [1, 2]

Problemfeld	Aktuelle Leitlinie	Vorgängerversion (2014)
Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom	Bei Therapie mit Purinanaloga und verwandten Substanzen: ab Therapiebeginn zelluläre Produkte bestrahlen (1 C+); keine Empfehlung, wie lange zu bestrahlen ist	Zelluläre Präparate bestrahlen (1 C+)
	Patienten mit schweren T-Zell-Defekten: zelluläre Produkte bestrahlen (1 C+)	
Hämato-onkologische Patienten unter Therapie mit Purinanaloga und verwandten Medikamenten	Ab Therapiebeginn zelluläre Produkte bestrahlen (1 C+); keine Empfehlung, wie lange zu bestrahlen ist	Zelluläre Produkte bestrahlen (1 C+)
Hämato-onkologische Patienten unter Therapie mit Anti-Thymozyten-Globulin oder Alemtuzumab	Zelluläre Produkte bestrahlen (1 C+)	

Table 2: Klassifizierung der Empfehlungen (Teil 2). Entnommen aus [1, 2]

werden kann, insbesondere wenn die Stammzellsammlung noch zeitlich entfernt ist. Kompensatorisch wurde der Bestrahlungszeitraum bei autologer Transplantation im Fall einer Ganzkörperbestrahlung auf sechs Monate ausgedehnt¹.

Neu aufgenommen wurde die Therapie hämatologischer Patienten mit Anti-Thymozyten-Globulin oder Alemtuzumab als Bestrahlungsindikation (die Situation bei Patienten nach Organtransplantation oder mit Multipler Sklerose wird dagegen offengelassen und eine Bestrahlung tendenziell für nicht notwendig erachtet: Die Dosierung ist bei diesen Indikationen wesentlich niedriger und es wurden keine überzeugenden Fälle transfusionsassoziiertes GvHD beschrieben¹).

Unverändert wird darauf verwiesen, dass bei Anwendung photochemischer Inaktivierungsverfahren zur Pathogeninaktivierung eine zusätzliche Bestrahlung nicht notwendig ist. Dieser Hinweis ist ein gewichtiger Vorteil beim Einsatz pathogen-inaktivierter Thrombozytenpräparate. Auf Grund der Referenzen¹ (eine davon bezieht sich auf das UV-C-basierte Theraflex-Verfahren¹¹) kann davon ausgegangen werden, dass der Begriff „photochemischen Inaktivierungsverfahren“ auch rein UV-C-basierte Verfahren mit umfassen soll.

EMPFEHLUNGEN FÜR CMV-NEGATIVE BLUTPRODUKTE

Dieser Abschnitt wurde nur vergleichsweise gering modifiziert. Nach wie vor ist klar, dass leukozytendepletierte Blutprodukte (also alle in Deutschland) ein sehr geringes Risiko einer CMV-Übertragung besitzen und sich diesbezüglich kaum von CMV-seronegativen Produkten unterscheiden. Ein additiver Effekt beider Interventionen ist unwahrscheinlich, aussagekräftige prospektiv-randomisierte Studien zur Frage, ob eine zusätzliche CMV-Testung das Risiko der CMV-Übertragung reduziert liegen nicht vor und werden wohl auch angesichts der dazu notwendigen Anzahl von Studienteilnehmern niemals vorliegen¹. Die evidenz-basierte Datenlage ist somit extrem dünn, und es bleibt hier viel Raum für Spekulationen und Denkmodelle.

Entsprechend der fehlenden Daten gibt es lediglich eine 2 C-Empfehlung, dass die Auswahl CMV-negativer Blutspenden zur Vermeidung von CMV-Übertragungen angesichts der Leukozytendepletion nicht sinnvoll ist¹ (begleitet von einer 1 C+-Empfehlung, dass Granulozytenkonzentrate ausschließlich von CMV-seronegativen Spendern gewonnen werden sollen)¹.

Ein entscheidendes Detail hat sich jedoch geändert: In der Leitlinie von 2014 wurde spekuliert, dass Spenden in der Präserokonversionsphase besonders gefährlich sein könnten, da noch keine Antikörper gebildet wurden. Die Empfehlung bezog sich daher ausdrücklich auf CMV-

seronegative Produkte (damals 2 C). In der Folge begannen einige Blutspendedienste von serologischer CMV-Testung auf PCR-Testung für CMV umzustellen. In der aktuellen Leitlinie wird die ursprüngliche Sichtweise nun ergänzt durch die Feststellung, dass kurz nach Serokonversion die Viruskonzentration besonders hoch und neutralisierende Antikörper noch fehlend sind. Konsequenterweise wird nun sowohl serologische als auch PCR-Testung auf CMV abgelehnt¹.

EMPFEHLUNGEN FÜR PARVOVIRUS-NEGATIVE BLUTPRODUKTE

Hier hat sich nichts geändert, es gibt nach wie vor keine evidenzbasierte Indikation für Blutprodukte mit einem verminderten Risiko für Parvovirus-Übertragung, z. B. durch PCR-Testung auf Parvovirus. Da auf Grund der Testanfordernisse für Plasmaproducte die meisten großen Blutspendedienste ohnehin auf Parvovirus testen, ist es unwahrscheinlich, dass sich an der Datenlage demnächst etwas ändert¹.

FAZIT

Der Abschnitt „Unerwünschte Wirkungen“ der Querschnitts-Leitlinien wurde insbesondere im Bereich der Beschreibung der unerwünschten Wirkungen stark überarbeitet und lehnt sich nun weitgehend an das BEST-Review von Delaney³ an. Die Bestrahlungsempfehlungen wurden in wichtigen Details überarbeitet, für CMV-negative Produkte wird nach wie vor keine Indikation gesehen, wobei jetzt CMV-DNA-negative Produkte ausdrücklich mit einbezogen sind.

¹ 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)

² Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten, 4. überarbeitete Auflage 2014, Deutscher Ärzte-Verlag

Der Autor



Priv.-Doz. Dr. med. Franz F. Wagner
Hauptabteilungsleiter Labordiagnostik,
Institut Springe, DRK-Blutspendedienst NSTOB
gemeinnützige GmbH
fwagner@bsd-nstob.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de