

Einsatz von Hydroxyethylstärke (HES) als Sedimentationsbeschleuniger bei der Gewinnung von Granulozytenkonzentraten

Bei der 88. Sitzung des Arbeitskreises Blut am 13.02.2020 wurde folgende Stellungnahme (S 21) verabschiedet

Granulozytenkonzentrate

Indikation und Dosierung

Granulozytenkonzentrate (GK) sind zur Prophylaxe und Therapie schwerer, teilweise lebensbedrohlicher Infektionen bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Neutropenie ($<500/\mu\text{l}$) oder bei angeborenen Granulozytenfunktionsdefekten und fortschreitenden Infektionen indiziert [1]. Die Richtlinie Hämotherapie empfiehlt eine Zieldosis $>2 \times 10^{10}$ Granulozyten pro Einheit [2]. Studien zur Wirkung der GK in Abhängigkeit von der Granulozytendosis legen nahe, eine Dosis $\geq 4 \times 10^{10}$ Granulozyten pro Tag (bei Erwachsenen); bzw. $\geq 0,6 \times 10^9/\text{kg}$ und Tag anzustreben [3, 4].

Gewinnung

GK werden durch Apherese von gesunden, freiwilligen Spenderinnen und Spendern gewonnen, welche mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) und/oder Kortikosteroiden vorbehandelt werden. Für eine gute Sammel-effizienz und Separation der Granulozyten von anderen Blutbestandteilen werden Sedimentationsbeschleuniger, in der Regel hochmolekulare Hydroxyethylstärke (HES) mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 450 kDa eingesetzt [3, 5–8]. Den spendenden Personen werden pro Apherese in der Regel weniger als

500 ml HES-Lösung infundiert [5]. Eine vergleichende Studie zeigte eine höhere Effizienz der Granulozytensammlung und eine höhere Granulozytenzahl im Produkt bei Verwendung von hochmolekularem HES (450 kDa) im Vergleich zu HES-Präparaten mit niedrigerem Molekulargewicht [9]. Neuere Studien bei G-CSF-mobilisierten Spenderinnen und Spendern bestätigten die Gewinnung hoher Granulozytenzahlen mit hochmolekularem HES [3, 6–8, 10]. In einem GK, welches mittels HES als Sedimentationsbeschleuniger gewonnen wurde, sind noch 15–30 ml HES enthalten.

Die Gewinnung von GK mit einer modifizierten Gelatine-Lösung als Sedimentationsbeschleuniger ist möglich, führt aber im Vergleich zu hochmolekularem HES zu einer niedrigeren Gesamtgranulozytenzahl im Produkt [11], wobei Gelatine-Lösung im Hinblick auf die Funktion der gesammelten Granulozyten gegenüber HES nicht unterlegen ist [12]. Andere HES-freie Alternativen wurden evaluiert, sind aber bisher bzgl. Granulozytengehalt und Reinheit einer HES-basierten Sammlung unterlegen oder benötigen das Pooling der Granulozyten aus Buffy coats von bis zu 10–20 Spenden [7, 13–15]. Aus diesen Gründen haben alternative Verfahrensweisen zur Gewinnung von GK bisher keinen Eingang in die Routine gefunden.

Gemäß Richtlinie Hämotherapie sind innerhalb von 12 Monaten maximal 4

Granulozytapheresen möglich, sofern Sedimentationsbeschleuniger eingesetzt werden [2].

Die Herstellung von GK erfolgt für die Patientinnen und Patienten gerichtet und bedarf keiner Zulassung (§ 21 Abs. 2 AMG). Die Erteilung der Herstellungserlaubnis für GK obliegt den Landesbehörden.

Eigenschaften, unerwünschte Wirkungen von Hydroxyethylstärke und Risikobewertungsmaßnahmen

HES wird aufgrund seines kolloidosmotischen Druckes und der intravasalen Retention als Volumenersatzmittel bei einem breiten Spektrum von Indikationen eingesetzt (u. a. bei Trauma, Verbrennungen, Sepsis, Herzchirurgie). In Studien wurde bei kritisch kranken Personen auf Intensivstationen, welche mit HES behandelt wurden, eine höhere Rate von Nierenversagen und eine erhöhte Tag 90 Mortalität beobachtet [16–18]. Am 19.09.2013 veröffentlichte die FDA eine „black boxed warning“. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) und die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) der EMA erließen am 23.10.2013 Einschränkungen zur Anwendung von HES bei kritisch kranken Patienten.

Im Jahr 2017 wurde eine Neubewertung HES-haltiger Arzneimittel eingeleitet. Das CMDh empfahl die Einführung von Maßnahmen zum Schutz der Patientinnen und Patienten. Diese Empfehlung wurde am 17.07.2018 in einem Durchführungsbeschluss der EU-Kommission verabschiedet (C(2018) 4832). Die Bewertung der Risiken von HES bei kritisch Kranken wird kontrovers diskutiert [19–21]. Eine Metaanalyse identifizierte eine höhere Rate an Nierenversagen und höhere Mortalität nur bei kritischen Kranken mit Sepsis [20].

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) veröffentlichte am 13.08.2018 einen Rote-Hand-Brief, welcher für HES die folgenden Kontraindikationen nennt: Sepsis, kritisch kranke Patientinnen und Patienten, Nierenfunktionsstörung oder Nierenersatztherapie, Dehydratation, Verbrennungen, intrakranielle oder zerebrale Blutung, hyperhydrierte Patientinnen und Patienten einschließlich solcher mit Lungenödem, schwere Gerinnungsstörungen und schwere Leberfunktionsstörungen [22].

Durch einen Feststellungsbescheid des BfArM an die Zulassungsinhaber HES-haltiger Arzneimittel vom 31.07.2018 wurde ein kontrolliertes Abgabesystem von HES an akkreditierte Krankenhäuser oder Zentren eingeführt [23].

Am 15.04.2019 wurden die Fachkreise über die Details zum Programm für den kontrollierten Zugang von HES-haltigen Arzneimitteln zur Verstärkung der bestehenden Beschränkungen informiert [24].

Aufgrund der Erfahrungen und Maßnahmen zum Einsatz von HES bei kritisch kranken Personen ist es angezeigt, auch den Einsatz von HES bei Gesunden als Sedimentationsbeschleuniger zur Gewinnung von GK erneut zu bewerten.

Bisher gibt es keine Berichte über eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder eine erhöhte Mortalität nach Granulozytenspende durch Verwendung von HES als Sedimentationsbeschleuniger [5, 25, 26]. Die Unterschiede zwischen der Anwendung als Sedimentationsbeschleuniger bei der Granulozytenspende und als Plasmaexpander bei schwer Kranken sind offensichtlich: Die Kontraindikationen für die Anwendung von HES treffen für die gesunden Granulozytenspen-

derinnen und -spender nicht zu. In den oben zitierten Studien waren HES-Volumina von 1 bis 3 L mit Beeinträchtigung der renalen Funktion assoziiert. Die HES-Exposition bei einer Granulozytapherese ist deutlich geringer und liegt unter einer Schwelle von 10 ml/kg, für die im Regelfall nicht von einer toxischen Wirkung ausgegangen wird [5].

Bei Einhaltung der Zulassungskriterien zur Granulozytenspende und der maximalen Spendefrequenz von 4 Apheresen pro Jahr ist von keinem erhöhten Risiko für die spendende Person auszugehen.

Empfehlungen des Arbeitskreises Blut zur Verwendung von Hydroxyethylstärke als Sedimentationsbeschleuniger zur Gewinnung von Granulozytenkonzentraten

1. Verwendung von HES als Sedimentationsbeschleuniger zur Gewinnung von GK:
 - Hochmolekulares HES wird zur Sicherstellung der Versorgung mit ausreichend dosierten GK benötigt. Sein Einsatz als Sedimentationsbeschleuniger zur Gewinnung von GK mit hoher Granulozytenzahl ist weiterhin gerechtfertigt.
 - In Einrichtungen, welche HES zur Granulozytengewinnung anwenden, sollen die Angehörigen der Heilberufe, welche HES verordnen oder anwenden, eine Schulung der ESA Academy zur Anwendung von HES absolvieren [27].
2. Maßnahmen zum Empfängerschutz: Die Restmengen an HES in einem GK sind gering (15–30 ml). Es sollte jedoch vor Herstellung eines GK folgendes beachtet werden:
 - Die verordnende ärztliche Person soll über den HES-Gehalt in GK und die bestehenden Anwendungsbeschränkungen schriftlich informiert werden und den Erhalt dieser Information bestätigten.
 - Es obliegt der verordnenden ärztlichen Person, auf der Basis dieser Information und der individuellen klinischen Situation in einer Risikoabwägung über die Verordnung

und gemeinsam mit der behandelten Person über die Anwendung eines GK zu entscheiden. Das Risiko der Akkumulation bei wiederholter Gabe von GK ist dabei zu berücksichtigen.

3. Maßnahmen zum Schutz der spendenden Person:

Die Richtlinie Hämotherapie sieht spezifische Regelungen für die präparative Granulozytapherese vor (Abschn. 2.4.2.6). Zum Schutz der spendenden Person sind die Regelungen nach § 9 Abs. 1 Transfusionsgesetz (TFG) in Verbindung mit § 8 Abs. 2–4 TFG zu beachten.

 - Die Zulassung zur Spende muss in einer Eignungsuntersuchung festgestellt werden, die nicht länger als 1 Woche zurückliegen sollte.
 - Beim Einsatz von Kortikosteroiden sollte zuvor eine Blutzuckerbestimmung durchgeführt werden.
 - Die Leukozytenzahl vor Mobilisierung sollte nicht unter 3000/µl und nicht über 13.000/µl liegen.
 - Nach der Mobilisierung sollte die Leukozytenzahl 50.000/µl nicht überschreiten.
 - Innerhalb von 12 Monaten sind maximal 4 Granulozytaphereseen möglich, sofern Sedimentationsbeschleuniger verwendet werden. Die Durchführung an aufeinander folgenden Tagen ist möglich.
 - Ohne Sedimentationsbeschleuniger richtet sich die Spendefrequenz nach dem Erythrozytenverlust pro Granulozytapherese. Dieser sollte das Erythrozytenvolumen einer Vollblutspende nicht überschreiten.
 - Eine Langzeitnachbeobachtung der Spenderinnen und Spender muss gewährleistet sein. Aufgrund dieser Vorgaben zur präparativen Granulozytapherese kommen nur gesunde Personen in Frage, für welche die oben aufgeführten Kontraindikationen für eine HES-Verabreichung nicht zutreffen. Gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) sollten zusätzliche Maßnahmen zum Schutz der spen-

denden Person beachtet werden [28]:

- In der Anamnese soll gezielt nach Leber- und Nierenerkrankungen und Blutgerinnungsstörungen gefragt werden.
- Anamnese zu HES-Expositionen aus therapeutischer Indikation (Indikation, Zeitpunkt und Menge der Exposition, Verträglichkeit).
- Gezielte Erfassung von Risikofaktoren für eine Nephropathie.
- Aufgrund der Zunahme der Komorbiditäten und einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate mit zunehmendem Alter sollte HES bei Spenderinnen und Spendern >60 Jahre nicht eingesetzt werden.
- Ergeben sich aus der Eignungsuntersuchung Anhaltspunkte für eine Nierenfunktionsbeeinträchtigung, eine Hepatopathie oder gab es relevante HES-assoziierte Nebenwirkungen in der Vergangenheit, darf die Spenderin bzw. der Spender nicht für eine Granulozytenspende mit Sedimentationsbeschleuniger zugelassen werden.
- Bei der Eignungsuntersuchung zur Granulozytenspende sollten mindestens folgende Laborparameter bestimmt werden: Blutbild mit maschinellm Differentialblutbild, Gerinnung (aPTT, Quick), Glukose (wenn Steroide verwendet werden), ASAT, ALAT, Bilirubin, Kreatinin, Harndiagnostik (Eiweiß und Erythrozyten).
- Laborergebnisse außerhalb der Norm bei der Eignungsuntersuchung: ASAT und ALAT sollten das 3-fache und Bilirubin das 1,5-fache der oberen Norm nicht überschreiten (entspricht Grad I der CTCAE 5.0). Bei einem Kreatinin, das die obere Normgrenze nicht überschreitet, kann von einer normalen Nierenfunktion ausgegangen werden. Laborparameter mit einer höheren Spezifität und Sensitivität für die Nierenfunktion können zur Beurteilung der Nierenfunktion zusätzlich herangezogen werden.
- Die Spenderinnen und Spender müssen über alle potentiellen Risi-

ken einer HES-Gabe dokumentiert aufgeklärt werden und mit der Verabreichung einverstanden sein. Auf den Mustertext der DGTI wird verwiesen [28].

- Die Langzeitnachbeobachtung sollte einen Zeitraum von 2 Jahren nach der letzten Granulozytenspende umfassen und eine potentielle Nephrotoxizität berücksichtigen.

Zusammenfassend befürwortet der Arbeitskreis Blut den Einsatz von HES als Sedimentationsbeschleuniger bei Granulozytapheresen unter Beachtung der oben aufgeführten ergänzten Maßnahmen zum Schutz der spendenden Person und der behandelten Person. Es besteht Forschungs- und Entwicklungsbedarf bei der Entwicklung von Alternativen zur Gewinnung von Granulozytenkonzentraten ohne HES.

Für den Arbeitskreis Blut
Dr. Ruth Offergeld
Vorsitzende

Literatur

1. Bundesärztekammer (2009) Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Deutscher Ärzteverlag, Köln
2. Bundesärztekammer (2017) Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). Ärzteverlag, Köln
3. Price TH, Boeckh M, Harrison RW et al (2015) Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. *Blood* 126:2153–2161
4. Schrezenmeier H, Körper S, Höchsmann B, Weinstock C (2019) Transfusion Support. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N (eds) *The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Springer Open:163–170. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>
5. Ambruso DR (2015) Hydroxyethyl starch and granulocyte transfusions: considerations of utility and toxicity profile for patients and donors. *Transfusion* 55:911–918
6. Bux J, Cassens U, Dielschneider T et al (2003) Tolerance of granulocyte donors towards granulocyte colony-stimulating factor stimulation and of patients towards granulocyte transfusions: results of a multicentre study. *Vox Sang* 85:322–325
7. Ikemoto J, Yoshihara S, Fujioka T et al (2012) Impact of the mobilization regimen and the harvesting technique on the granulocyte yield in healthy donors for granulocyte transfusion therapy. *Transfusion* 52:2646–2652
8. Quillen K, Yau YY, Leitman SF (2009) The determinants of granulocyte yield in 1198 granulocyte

concentrates collected from unrelated volunteer donors mobilized with dexamethasone and granulocyte-colony-stimulating factor: a 13-year experience. *Transfusion* 49:421–426

9. Lee JH, Leitman SF, Klein HG (1995) A controlled comparison of the efficacy of hetastarch and pentastarch in granulocyte collections by centrifugal leukapheresis. *Blood* 86:4662–4666
10. Price TH, Bowden RA, Boeckh M et al (2000) Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 95:3302–3309
11. Dullinger K, Pamler I, Brosig A et al (2017) Granulocytopheresis with modified fluid gelatin versus high-molecular-weight hydroxyethyl starch: a matched-pair analysis. *Transfusion* 57:397–403
12. Doblinger N, Bredthauer A, Mohrez M et al (2019) Impact of hydroxyethyl starch and modified fluid gelatin on granulocyte phenotype and function. *Transfusion* 59:2121–2130
13. Mastronardi R, Cleophax S, Begue S et al (2019) Preparation of pooled granulocytes concentrates from whole blood buffy coats (PGC) as an alternative to apheresis. *Transfus Clin Biol* 26:164–170
14. Sahlin A, Blomgran R, Berlin G (2019) Granulocyte concentrates prepared from residual leukocyte units produced by the Reveos automated blood processing system. *Transfus Apher Sci*. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.102682>
15. Van De Geer Gazendam Tool ARPAT et al (2017) Characterization of buffy coat-derived granulocytes for clinical use: a comparison with granulocyte colony-stimulating factor/dexamethasone-pretreated donor-derived products. *Vox Sang* 112:173–182
16. Guidet B, Martinet O, Boulain T et al (2012) Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6 % hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9 % NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care* 16:R94
17. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R et al (2012) Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 367:1901–1911
18. Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al (2012) Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 367:124–134
19. Annane D, Fuchs-Buder T, Zoellner C, Kaukonen M, Scheeren TWL (2018) EMA recommendation to suspend HES is hazardous. *Lancet* 391:736–738
20. Qureshi SH, Rizvi SI, Patel NN, Murphy GJ (2016) Meta-analysis of colloids versus crystalloids in critically ill, trauma and surgical patients. *Br J Surg* 103:14–26
21. Taylor C, Thompson K, Finfer S et al (2016) Hydroxyethyl starch versus saline for resuscitation of patients in intensive care: long-term outcomes and cost-effectiveness analysis of a cohort from CHEST. *Lancet Respir Med* 4:818–825
22. BfArM (2018) Rote-Hand-Brief zu Hydroxyethylstärke (HES)-haltigen Arzneimitteln zur Infusion. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-hes.html>. Zugegriffen: 18. März 2020
23. BfArM (2018) Bescheid vom 31.07.2018. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/g-l/hes-stufenplanbescheid.pdf?__blob=publicationFile&v=2. Zugegriffen: 18. März 2020
24. BfArM (2019) Hydroxyethylstärke (HES): Risiko von Nierenschädigungen und tödlichen Verläufen – Informationen für Angehörige der Heilberufe

-
- 15.04.2019. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/g-l/hes_blaue-hand-brief.pdf;jsessionid=CF66B17A403999ABA64A43FAB2955AF5.1_cid354?__blob=publicationFile&v=2. Zugegriffen: 18. März 2020
25. Axdorph Nygell U, Sollen-Nilsson A, Lundahl J (2015) Eighteen years experience of granulocyte donations-acceptable donor safety? *J Clin Apher* 30:265–272
26. Pagano MB, Harmon C, Cooling L et al (2016) Use of hydroxyethyl starch in leukocytapheresis procedures does not increase renal toxicity. *Transfusion* 56:2848–2856
27. European Society of Anaesthesiology ESA Academy. <https://academy.esahq.org/volumetherapy>. Zugegriffen: 18. März 2020
28. DGTI (2019) Empfehlungen der DGTI zum Einsatz von Hydroxyethylstärke als Sedimentationsbeschleuniger bei der Granulozytapherese. *Transfus Med Hemother* 46:304–307