

3	Granulozytenkonzentrate	65
3.1	Herstellung	65
	3.1.1 Qualitätskriterien	65
3.2	Wirksame Bestandteile	65
3.3	Physiologische Funktion	66
3.4	Lagerung und Haltbarkeit	66
3.5	Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung	66
	3.5.1 Indikationen	66
	3.5.2 Spezielle Indikationen	68
	3.5.3 Dosierung	68
	3.5.4 Art der Anwendung	69
	3.5.5 Refraktärzustand	70
3.6	Unerwünschte Wirkungen	70
3.7	Dokumentation	70
3.8	Literatur	70

3 Granulozytenkonzentrate

3.1 Herstellung

Granulozytenkonzentrate (GK) werden durch maschinelle Apherese von gesunden Spendern gewonnen, weshalb man auch von Granulozytapheresekonzentraten spricht. Zur Erzielung eines ausreichenden Granulozytengehaltes werden die Blutspender medikamentös mit Kortikosteroiden und/oder gentechnisch hergestellten Wachstumsfaktoren für Granulozyten (G-CSF) vorbehandelt. Die Vorbehandlung mit G-CSF erhöht den Granulozytenertrag signifikant [1–5] und verlängert deren Überlebenszeit [6]. Während der Apherese werden dem entnommenen Blut zur besseren Separation der Granulozyten von den Erythrozyten Sedimentationsbeschleuniger, i. d. R. 6% hochmolekulare Hydroxyethylstärke (HES), zugesetzt [7]. Bei einer Granulozytenspende werden maximal 500 ml HES eingesetzt. In einem GK sind etwa 15 bis 30 ml HES enthalten.

Da die GK für eine gerichtete Anwendung für eine bestimmte Person vorgesehen sind, bedürfen sie keiner Zulassung (§ 21 Abs. 2 AMG).

Die Verwendung von Hydroxyethylstärke unterliegt wegen der Risiken besonderen Auflagen [8–10]. Die im Rote-Hand-Brief bzw. den Fachinformationen der HES-Präparate genannten Kontraindikationen für die Gabe von HES (u. a. Sepsis, Nierenfunktionsstörungen, kritische kranke Patienten) treffen für die Granulozytenspender aufgrund der Kriterien für die Spendereignung nicht zu. Für die GK-Empfänger wird das Risiko wegen des geringen HES-Anteils im GK als gering bewertet. Dennoch hat die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) in Wahrnehmung der o. g. Warnhinweise bzw. zur Steigerung des Empfänger- und Spenderschutzes spezielle Maßnahmen bezüglich des HES-Gehalts im GK empfohlen (schriftliche Information durch den Hersteller und dokumentierte Kenntnisaufnahme durch den Behandler sowie Risikoabwägung vor allem bei multiplen GK-Gaben) [11].

Hinsichtlich der produktbezogenen nationalen und europäischen Gesetze und Richtlinien wird auf das Kapitel 0.4 und hinsichtlich der Auswahl der Granulozytenspender auch auf das Kapitel 1.5.3 sowie die Richtlinie Hämotherapie [12] verwiesen.

3.1.1 Qualitätskriterien

Bei der Spendervorbehandlung mit G-CSF und/oder Kortikosteroiden sind die Vorgaben gemäß § 9 TFG zu beachten. Die Vorbehandlung von Spendern mit G-CSF und/oder Kortikosteroiden sollte nur im Rahmen von gegenüber der zuständigen Behörde gemeldeten Mobilisierungsprogrammen erfolgen, um im Falle des Auftretens von Spätnebenwirkungen alle vorbehandelten Spender rasch einer klärenden Nachuntersuchung zuführen zu können.

GK müssen in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Körperoberfläche des Empfängers eine ausreichende Zahl funktionstüchtiger neutrophiler Granulozyten enthalten ([siehe Abschnitt 3.3](#)). Jedes GK ist unmittelbar vor Transfusion einer optischen Qualitätsprüfung zu unterziehen. Hierbei ist vor allem auf Unversehrtheit des Beutels, Koagel- und Aggregatbildung, Verfärbungen sowie auf Hämolyse zu achten. Auffällige GK dürfen nicht transfundiert werden. Weiterhin sind die einwandfreie Beschriftung, die korrekte Zuordnung zum Patienten und das Verfallsdatum des Präparates zu kontrollieren.

3.2 Wirksame Bestandteile

Die wirksamen Bestandteile sind morphologisch und funktionell intakte neutrophile Granulozyten. Die im GK vorhandenen mononukleären Leukozyten tragen möglicherweise zur antiinfektiösen Wirksamkeit der GK bei [6, 13]. Thrombozyten, die oft in großer Zahl im GK enthalten sind, können eine beim Patienten gleichzeitig vorliegende Thrombozytopenie

mildern. Die vorhandenen Restmengen an Plasma, Antikoagulanzen, Sedimentationsbeschleuniger ([siehe Abschnitt 3.1](#)) und Erythrozyten sind ohne klinische Bedeutung.

3.3 Physiologische Funktion

Neutrophile Granulozyten sind wesentliche Träger der unspezifischen zellulären Abwehr. Ihre Hauptfunktion besteht in der Phagozytose und Elimination von Mikroorganismen. Durch die Vorbehandlung der Spender mit Wachstumsfaktoren für Granulozyten wird die antimikrobielle Aktivität der Granulozyten wesentlich verbessert [14]. Unmittelbar nach Übertragung sammelt sich ein Teil der Granulozyten vorübergehend zunächst in der Lungenstrombahn an, sodass die transfundierten Granulozyten erst mit 1 bis 2-stündiger Verspätung im peripheren Blut in vollem Umfang auftreten, wobei die Wiederfindungsrate dort bei 30 bis 50% liegt [15]. Ein weiteres vorübergehendes Pooling tritt in Milz und Leber auf. Der Anstieg der Granulozytenzahl im peripheren Blut nach Granulozytentransfusion variiert dosis- und empfängerabhängig erheblich und kann bei Granulozyten verbrauchenden Prozessen völlig ausbleiben. Die Halbwertszeit liegt physiologischer Weise bei 5 bis 9 Stunden, bei entzündlichen Prozessen ist sie wesentlich verkürzt. Granulozyten, die durch die Vorbehandlung der Spender mit G-CSF gewonnen wurden, besitzen eine längere Halbwertszeit [16]. Die transfundierten Granulozyten verlassen im Entzündungsgebiet die Blutgefäße und wandern entlang eines chemotaktischen Gradienten zum Infektionsherd, wo sie in den Körper eingedrungene Mikroorganismen phagozytieren und abtöten [17].

3.4 Lagerung und Haltbarkeit

Aufgrund der autolytischen Tendenz von Granulozyten ex vivo sollten GK möglichst rasch nach Herstellung transfundiert werden. Jedoch können GK in Ruhe bei Raumtemperatur maximal 24 Stunden ohne signifikanten Funktionsverlust gelagert werden [18, 19].

3.5 Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung*

3.5.1 Indikationen

Über einen günstigen therapeutischen Effekt von Granulozytentransfusionen wurde in frühen Fallserien/Phase-II-Studien berichtet [20, 21].

Eine 1996 erschienene Metaanalyse von sieben klinischen Studien mit Kontrollgruppe bei Erwachsenen und vier bei Neugeborenen zur therapeutischen Wirksamkeit von GK bei bakterieller Sepsis kam ebenfalls zu einem signifikant ($p < 0,05$) günstigen Effekt, wenn adäquate Dosen von Granulozyten (s. u.) transfundiert wurden [22]. Eine spätere Metaanalyse von acht randomisierten, kontrollierten Studien, unter Einschluss von 310 Patienten mit Neutropenie und therapeutischer GK-Gabe, bestätigte hinsichtlich der Mortalität unter Berücksichtigung von sechs der acht Studien den günstigen Effekt (RR 0,64), jedoch wiesen die Studien eine signifikante statistische Heterogenität auf [23]. Umfasste die Auswertung nur die vier Studien, in denen mehr als 1×10^{10} Granulozyten transfundiert wurden, so ergab sich ein signifikanter Vorteil (RR 0,37). Hinsichtlich der Infektionsbeherrschung fand sich bei Auswertung von vier Studien ein relatives Risiko von 0,94 bei statistischer Heterogenität.

Eine deutsche, multizentrische Phase III Studie verglich die antiinfektiöse Standardtherapie mit oder ohne GK-Gaben in 79 septischen Episoden bei 74 jugendlichen und erwachsenen Patienten [24]. Trotz methodischer Einschränkungen konnte kein Benefit der GK-Gaben belegt werden.

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

In der ebenfalls prospektiv randomisierten RING-Studie (*Resolving Infection in Neutropenia with Granulocytes*) [25] bestand zwischen der antiinfektiösen Therapie mit GK-Gabe (56 Patienten) oder ohne GK-Gabe (58 Patienten) kein Unterschied im primären Endpunkt (Überleben und mikrobielles Ansprechen nach 42 Tagen). Die Granulozytenzieldosis betrug in dieser Studie mindestens 4×10^{10} Granulozyten, welche bei mehr als einem Viertel der Patienten nicht erreicht wurde, teilweise sogar sehr deutlich unterschritten wurde. Die mittlere Granulozytendosis betrug $5,5 \times 10^{10}$. In einer Post-Hoc Analyse wurden die Patientengruppen verglichen, welche eine hohe Granulozytendosis ($\geq 0,6 \times 10^9/\text{kg}$) oder eine niedrige Granulozytendosis ($< 0,6 \times 10^9/\text{kg}$) erhielten. In der Gruppe, welche die hohe Granulozytendosis erhielt, war die Erfolgsrate deutlich besser (59% vs. 15%) [25].

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die GK insbesondere eine „*Bridging Function*“ bei schweren neutropenischen Infektionen im Intervall bis zur hämatopoetischen Rekonstitution (z. B. nach allogener Stammzelltransplantation; nach Hochdosistherapie; bis Ansprechen auf Immunsuppression bei aplastischer Anämie) haben können [26–29] und eine Korrelation zwischen Ansprechen und Überleben nach GK-Transfusionen und der hämatopoetischen Rekonstitution besteht [26, 29].

Eine neuere Metaanalyse zum therapeutischen Effekt von GK-Gaben bei septischen Patienten mit Neutropenie oder Granulozytenfunktionsstörung [30] stellt ein „*Update*“ der oben genannten, früheren Version dar [23]. Von nunmehr insgesamt 59 gefundenen Studien wurden zehn randomisierte, bereits abgeschlossene und als relevant betrachtete Studien im Zeitraum von 1995 bis 2015 mit insgesamt 587 Patienten ausgewertet (inklusive der oben erwähnten deutschen Studie). Neugeborene wurden ausgeschlossen und alle inkludierten Studien enthielten keine Patienten mit Granulozytenfunktionsstörungen. Danach ergab sich bei niedriger Evidenz-Qualität ebenfalls kein Therapievorteil für die Gabe von GK hinsichtlich der Gesamt-Frühmortalität, auch unabhängig von der Quantität der transfundierten Granulozyten ($< 1 \times 10^{10}/\text{Tag}$ versus $\geq 1 \times 10^{10}/\text{Tag}$) und betont unter Berücksichtigung der nach dem Jahr 2000 publizierten Studien. Es wird gefolgert, dass ein heutiges, effektives Infektionsmanagement auch ohne GK-Gaben auskommen mag und, falls es doch einen positiven Effekt von Granulozytengaben gibt, hierfür zum Nachweis eine ungleich höhere Patientenzahl und Homogenität der Indikationen und Verfahren erforderlich sind. Allerdings war lediglich in zwei der Studien in dieser Cochrane-Analyse zur Granulozytenmobilisierung auch G-CSF eingesetzt worden und in mehreren der Studien dieses Cochrane-Reviews, welcher Publikationen eines Zeitraums von 40 Jahren einbezog, wurden inzwischen überholte Apherese-Techniken eingesetzt. Entsprechend waren die Granulozytendosis bzw. das Inkrement, soweit überhaupt berichtet, niedrig.

Die Auswertungen der vorliegenden klinischen Studien lassen aufgrund ihrer Heterogenität und ihrer geringen Größe keine gesicherten allgemeingültigen Aussagen zur Wertigkeit der Gabe von GK bei Patienten mit Granulozytopenie und Infektion zu.

Wirkungen und unerwünschte Wirkungen von GK-Gaben sollten sorgfältig dokumentiert und im Rahmen von weiteren Studienprojekten ausgewertet werden. Eine ausreichende Dosis sollte angestrebt werden (bei Erwachsenen $\geq 4 \times 10^{10}$ Granulozyten pro Tag; bzw. $\geq 0,6 \times 10^9/\text{kg KG}$ und Tag).

Auch bei septischen Neugeborenen mit Neutropenie ist die Evidenzlage für GK nicht eindeutig. In vier Studien mit insgesamt 79 Patienten zeigte eine Metaanalyse keine signifikante Mortalitätsreduktion zugunsten der GK-Transfusion im Vergleich zu Placebo, keiner GK-Gabe oder Immunglobulin-Infusion [31].

Auch für die prophylaktische Transfusion von Granulozyten bei neutropenen Patienten wurde in einer frühen, randomisierten Studie ein positiver Effekt (signifikante Reduktion der Fiebertage und des Antibiotikaverbrauchs) beschrieben [32], bestätigt durch eine Metaanalyse von acht randomisierten Studien zur prophylaktischen GK-Transfusion in den frühen Jahren 1970 bis 1995, mit signifikanter Reduktion von Infektionen, Gesamtmortalität und Mortalität durch Infektionen [33]. Aber auch hier wird dies in einer neueren Metaanalyse mit 653 Patienten in elf randomisierten Studien kritischer gesehen, da zwar das Risiko einer Bakteriämie oder Fungämie mit niedriger Evidenz reduziert werden konnte, sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Infektionsmortalität ergab [34].

Progrediente Infektionen bei Patienten mit schwerer Neutropenie von weniger als 500 neutrophilen Granulozyten/ μ l trotz bestmöglicher antibiotischer und antimykotischer Therapie können eine Indikation zur Transfusion von Granulozyten darstellen, sofern diese Infektionen aufgrund der Erregerspezies und der zu erwartenden Neutropenedauer lebensbedrohlich für den Patienten werden können. Gleiches gilt für Patienten mit Neutropenie < 500/ μ l und einem hohen Risiko für das Auftreten einer lebensbedrohlichen Bakterien- oder Pilzinfektion.

2 B

Angesichts der hohen Spenderbelastung (medikamentöse Vorbehandlung, HES-Infusion, zeitaufwändige Apherese) und dem Fehlen randomisierter Anwendungsstudien mit adäquaten Patientenzahlen sollten GK-Gaben zurückhaltend und nach Möglichkeit im Rahmen von Studien angewendet werden.

3.5.2 Spezielle Indikationen

Patienten, die an einer der seltenen angeborenen Granulozytenfunktionsstörungen wie der septischen Granulomatose leiden, könnten bei progredienten lebensbedrohlichen Infektionen auch bei normaler absoluter Granulozytenzahl im peripheren Blut von einer Granulozytentransfusion profitieren [35–37].

2 C

3.5.3 Dosierung

Physiologische Untersuchungen zur Granulozytenkinetik, tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Studien legen eine minimale Zahl von $> 6 \times 10^8$ Granulozyten/kg KG nahe, die mindestens mit einem GK zur antiinfektiösen Therapie übertragen werden sollen [38]. Metaanalysen von klinischen Studien sprachen für einen Bedarf von $> 4 \times 10^{10}$ Granulozyten bei Erwachsenen und $> 0,5 \times 10^9$ Granulozyten/kg KG bei Neugeborenen [7, 22, 25, 30, 31]. Bei einer Entscheidung für die Gabe von GK sollte durch entsprechende Spenderauswahl, Spendervorbehandlung mit G-CSF und eine optimale Apheresetechnik eine ausreichende Granulozytendosierung angestrebt werden [39, 40].

Die Transfusionshäufigkeit ist individuell verschieden und orientiert sich am klinischen Zustand des Patienten sowie an der Wirksamkeit und Verträglichkeit der transfundierten Granulozyten. Die berichteten Transfusionshäufigkeiten reichen von täglicher Gabe bei akuten schwerwiegenden Infektionen bis zu zweimaliger wöchentlicher Gabe [17, 20, 30, 31, 34].

Die Beurteilung der Wirksamkeit einer Granulozytentransfusion erfolgt anhand klinischer Kriterien und der Bestimmung des Anstiegs der Zahl zirkulierender Granulozyten im peripheren Blut 2 bis 4 Stunden nach Beendigung der Transfusion (Inkrement).

Der Anstieg der Granulozytenzahl im peripheren Blut nach Granulozytentransfusion variiert dosis- und empfängerabhängig erheblich und kann bei Granulozyten verbrauchenden Prozessen völlig ausbleiben. Die Halbwertszeit im Blut liegt physiologischer Weise bei 5 bis 9 Stunden, bei entzündlichen Prozessen ist sie wesentlich verkürzt [15].

Bei ungenügendem Transfuserfolg (Inkrement $< 500 \times 10^6/l$), insbesondere bei prophylaktischen Transfusionen, sollte eine Alloimmunisierung des Empfängers gegen HLA- und granulozytenspezifische Antigene ausgeschlossen werden [36, 41, 42]. Andererseits hatte der alleinige Nachweis eines Granulozytenantikörpers weder in der RING-Studie [43], noch in einer retrospektiven Analyse bei Patienten mit aplastischer Anämie [26] einen nennenswerten Effekt auf den klinischen Verlauf unter Granulozytentransfusion.

3.5.4 Art der Anwendung

Aufgrund der vorhandenen hohen Zahl an kontaminierenden Erythrozyten sollten Granulozytenpräparate AB0- und RhD-kompatibel transfundiert werden. Eine Kreuzprobe ist erforderlich. Falls aus Versorgungsgründen eine AB0-major oder RhD-inkompatible Transfusion unvermeidlich ist, können mittels HES-Sedimentation erythrozytendepletierte GK zur Anwendung kommen [44]. Obwohl in der Vergangenheit vereinzelt pulmonale Transfusionsreaktionen im Zusammenhang mit dem Nachweis von Leukozytenantikörpern beschrieben wurden, und deshalb eine leukozytäre Verträglichkeitsprobe empfohlen wurde [45], wird diese heute nicht mehr generell als erforderlich angesehen - allenfalls bei Auftreten schwerwiegender Reaktionen [25, 30].

Ältere Publikationen postulierten einen Zusammenhang zwischen der gleichzeitigen Gabe von Amphotericin B und Granulozytentransfusionen mit dem Auftreten pulmonaler Transfusionsreaktionen. Auch wenn dieser Zusammenhang später, vor allem bei Applikation von liposomalem Amphotericin, infrage gestellt wurde, wird in der Regel ein zeitlicher Abstand von 4 bis 6 Stunden zwischen Amphotericin B-Gabe und GK-Transfusion eingehalten [46–48].

Da eine tödlich verlaufende Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) in Zusammenhang mit der Transfusion von Granulozyten beschrieben wurde [49], sind GK vor Transfusion mit 30 Gy zu bestrahlen.

Bei RhD-negativen gebärfähigen Frauen sollte, wenn die Gabe von RhD-positiven Granulozytenpräparaten unvermeidlich ist, eine Prophylaxe mit Anti-D-Immunglobulin durchgeführt werden (10 µg Anti-D-Ig/ml Erythrozytensediment i. v.), um eine Immunisierung der Patienten zu vermeiden.

Auch CMV-Übertragungen wurden im Zusammenhang mit Granulozytentransfusionen beschrieben [50], weshalb bei therapeutischer Anwendung empfohlen wird, CMV-negativen Patienten GK von CMV-negativ getesteten Spendern zu verabreichen [51].

Die Granulozytentransfusion erfolgt über ein normales Transfusionsgerät mit Standardfilter (entsprechend Medizinproduktegesetz normiert, Porengröße 170 µm bis 230 µm).

Da sich Granulozyten nach Transfusion zunächst in der Lungenstrombahn ansammeln, so dass die transfundierten Granulozyten erst mit 1 bis 2-stündiger Verzögerung im peripheren Blut auftreten (Wiederfindungsrate bei 30 bis 50%) [15], wird eine langsame Transfusion

(z. B. 1×10^{10} /Stunde) empfohlen [52], auch wenn über komplikationslose GK-Gaben innerhalb von 35 bis 60 min berichtet wurde [20].

3.5.5 Refraktärzustand

Unter Refraktärzustand versteht man das wiederholte Ausbleiben eines adäquaten posttransfusionellen Granulozytenanstiegs. Die Ursachen eines Refraktärzustandes können immunologischer und nicht-immunologischer Art sein. Ein nicht-immunologischer Refraktärzustand kann bedingt sein durch hohes Fieber, Sepsis, Splenomegalie, Antibiotikatherapie und andere Ursachen. Mit einem immunologischen Refraktärzustand muss besonders bei polytransfunden Patienten und multiparen Frauen gerechnet werden. Ursächlich kann eine Alloimmunisierung gegen HLA-Klasse-1-Antigene oder andere granulozytäre Antigene sein. Die Häufigkeit der Alloimmunisierung gegen leukozytäre Antigene schwankt nach wiederholter GK-Gabe zwischen 20 bis 30% bei iatrogenen Granulozytopenien und bis zu 80% bei Patienten mit aplastischer Anämie und septischer Granulomatose [3, 21, 41]. Entsprechend sind bei einem immunologischen Refraktärzustand HLA- und/oder Granulozytenantigen-kompatible Granulozyten zu transfundieren.

3.6 Unerwünschte Wirkungen

GK von Spendern mit G-CSF-Vorbehandlung werden gut vertragen [3, 25, 30]. Fieber, Schüttelfrost und Hautreaktionen werden am häufigsten beobachtet [30]. Die früher im Zusammenhang mit einer Granulozytentransfusion berichtete Auslösung einer schwerwiegenden, insbesondere pulmonalen Transfusionsreaktion [45] ist heute ein extrem seltenes Ereignis geworden und ließ sich in den randomisierten Studien nicht den GK-Gaben anlasten [30, 34]. Weitere prinzipiell mögliche unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit einer Bluttransfusion sind in Kapitel 10 aufgeführt.

3.7 Dokumentation

Für GK (als Blutprodukt i. S. v. § 2 Nr. 3 TFG) besteht eine Dokumentationspflicht gemäß § 14 TFG. Einzelheiten zur Dokumentation siehe Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer [12].

3.8 Literatur

1. Bensinger WI, Price TH, Dale DC, et al.: The effects of daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration on normal granulocyte donors undergoing leukapheresis. *Blood* 1993; 81(7): 1883–8.
2. Caspar CB, Seger R, Burger J, et al: Effective stimulation of donors for granulocyte transfusions with recombinant methionyl granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1993; 81(11): 2866–71.
3. Bux J, Cassens U, Dielschneider T, et al.: Tolerance of granulocyte donors towards granulocyte colony-stimulating factor stimulation and of patients towards granulocyte transfusions: results of a multicentre study. *Vox Sang* 2003; 85(4): 322–5.
4. Kessler K, Goudeva L, Heuft H-G: Lenograstim with or without dexamethasone for neutrophil mobilization in healthy donors: short-term kinetics of white blood cells and effects of granulocyte apheresis. *J Clin Apher* 2011; 26(6): 338–46.
5. Brockmann F, Kramer M, Bornhäuser M, Ehninger G, Hölig K: Efficacy and Side Effects of Granulocyte Collection in Healthy Donors. *Transfus Med Hemother* 2013; 40(4): 258–64.
6. Leavey PJ, Thurman G, Ambruso DR: Functional characteristics of neutrophils collected and stored after administration of G-CSF. *Transfusion* 2000; 40(4): 414–9.
7. Matthes G, Moog R, Radtke H, Wiesneth M, Zingssem J: Durchführung präparativer Hämapheresen zur Gewinnung von Blutbestandteilkonzentraten: Empfehlungen zur

- präparativen Hämapherese der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI). *Transfus Med Hemother* 2007; 34(5): 367–74.
8. European Medicines Agency: Hydroxyethyl starch solutions: CMDh introduces new measures to protect patients. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/hydroxyethyl-starch-solutions-cmdh-introduces-new-measures-protect-patients_en.pdf (last accessed on 15 August 2019).
 9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Rote-Hand-Brief zu Hydroxyethylstärke(HES)-haltigen Arzneimitteln zur Infusion: Neue Maßnahmen zur Verstärkung der bestehenden Beschränkungen aufgrund eines erhöhten Risikos von Nierenfunktionsstörungen und tödlichen Verläufen bei kritisch kranken oder septischen Patienten.
www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-hes.pdf;jsessionid=ED8E37346D8109653F328A2C00AE350A.2_cid329?_blob=publicationFile&v=3 (last accessed on 8 August 2019).
 10. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Risikobewertungsverfahren: Hydroxyethylstärke (HES): Risiko von Nierenschädigungen und tödlichen Verläufen. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/hes-neu2017.html (last accessed on 5 August 2019).
 11. Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) zum Einsatz von Hydroxyethylstärke (HES) als Sedimentationsbeschleuniger bei der Granulozytapherese. *Transfus Med Hemother* 2019; 46(4): 303–6.
 12. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): Gesamtnovelle 2017, mit Erratum und Anpassungen 2019. Köln: Deutscher Ärzteverlag.
 13. Jendiroba DB, Freireich EJ: Granulocyte transfusions: from neutrophil replacement to immunoreconstitution. *Blood Rev* 2000; 14(4): 219–27.
 14. Roilides E, Walsh TJ, Pizzo PA, Rubin M: Granulocyte colony-stimulating factor enhances the phagocytic and bactericidal activity of normal and defective human neutrophils. *J Infect Dis* 1991; 163(3): 579–83.
 15. McCullough J, Clay M, Press C, Kline W.: Granulocyte survival and localization in vivo. In: McCullough J (ed.): *Granulocyte Serology: a clinical and laboratory guide*: ASCP Press, Chicago 1988; 113–124.
 16. Colotta F, Re F, Polentarutti N, Sozzani S, Mantovani A: Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. *Blood* 1992; 80(8): 2012–20.
 17. Adkins D, Goodgold H, Hendershott L, Johnston M, Cravens D, Spitzer G: Indium-labeled white blood cells apheresed from donors receiving G-CSF localize to sites of inflammation when infused into allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19(8): 809–12.
 18. Hübel K, Rodger E, Gaviria JM, Price TH, Dale DC, Liles WC: Effective storage of granulocytes collected by centrifugation leukapheresis from donors stimulated with granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion* 2005; 45(12): 1876–89.
 19. Schmitt A, Reinhardt P, Schmitt M, et al.: Functional state of steroid- versus G-CSF-mobilized granulocytes: considerations about the storage of granulocyte concentrates for neutropenic patients. *Infus Ther Transfus Med (Infusion Therapy and Transfusion Medicine)* 2002; 29: 57–64.
 20. Peters C, Minkov M, Matthes-Martin S, et al.: Leucocyte transfusions from rhG-CSF or prednisolone - stimulated donors for treatment of severe infections in immunocompromised neutropenic patients. *Br J Haematol* 1999; 106(3): 689–96.

21. Price TH, Bowden RA, Boeckh M, et al.: Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2000; 95(11): 3302–9.
22. Vamvakas EC, Pineda AA: Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of granulocyte transfusions in the treatment of bacterial sepsis. *J Clin Apher* 1996; 11(1): 1–9.
23. Stanworth SJ, Massey E, Hyde C, et al.: Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3): CD005339.
24. Seidel MG, Peters C, Wacker A, et al.: Randomized phase III study of granulocyte transfusions in neutropenic patients. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42(10): 679–84.
25. Price TH, Boeckh M, Harrison RW, et al.: Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. *Blood* 2015; 126(18): 2153–61.
26. Quillen K, Wong E, Scheinberg P, et al.: Granulocyte transfusions in severe aplastic anemia: an eleven-year experience. *Haematologica* 2009; 94(12): 1661–8.
27. Yenicesu I, Sucak G, Dilsiz G, Akı SZ, Yeğin ZA: Hematopoietic stem cell transplantation in a very high risk group of patients with the support of granulocyte transfusion. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2011; 27(3): 146–51.
28. O'Donghaile D, Childs RW, Leitman SF: Blood consult: granulocyte transfusions to treat invasive aspergillosis in a patient with severe aplastic anemia awaiting mismatched hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood* 2012; 119(6): 1353–5.
29. Wang H, Wu Y, Fu R, et al.: Granulocyte transfusion combined with granulocyte colony stimulating factor in severe infection patients with severe aplastic anemia: a single center experience from China. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e88148.
30. 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*; 4:CD005339, 2016.
31. Pammi M, Brocklehurst P: Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*; 10:CD003956 2011.
32. Adkins D, Goodnough LT, Moellering J, et al: Reduction in antibiotic utilization and in febrile days by transfusion of G-CSF mobilized prophylactic granulocyte components: a randomized study. *Blood* 1999; 94(Suppl. 1): 590a.
33. Vamvakas EC, Pineda AA: Determinants of the efficacy of prophylactic granulocyte transfusions: a meta-analysis. *J Clin Apher* 1997; 12(2): 74–81.
34. Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, et al.: Granulocyte transfusions for preventing infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD005341; 2015.
35. Yomtovian R, Abramson J, Quie P, McCullough J: Granulocyte transfusion therapy in chronic granulomatous disease. Report of a patient and review of the literature. *Transfusion* 1981; 21(6): 739–43.
36. Heim KF, Fleisher TA, Stroncek DF, et al.: The relationship between alloimmunization and posttransfusion granulocyte survival: experience in a chronic granulomatous disease cohort. *Transfusion* 2011; 51(6): 1154–62.
37. Shigemura T, Nakazawa Y, Yoshikawa K, et al.: Successful cord blood transplantation after repeated transfusions of unmobilized neutrophils in addition to antifungal treatment in an infant with chronic granulomatous disease complicated by invasive pulmonary aspergillosis. *Transfusion* 2014; 54(3): 516–21.
38. Appelbaum FR, Bowles CA, Makuch RW, Deisseroth AB: Granulocyte transfusion therapy of experimental *Pseudomonas* septicemia: study of cell dose and collection technique. *Blood* 1978; 52(2): 323–31.

39. West KA, Gea-Banacloche J, Stroncek D, Kadri SS: Granulocyte transfusions in the management of invasive fungal infections. *Br J Haematol* 2017; 177(3): 357–74.
40. Cancelas JA: Granulocyte transfusion: questions remain. *Blood* 2015; 126(18): 2082–3.
41. Stroncek DF, Leonard K, Eiber G, et al.: Alloimmunization after granulocyte transfusion. *Transfusion* 1996; 36(11-12): 1009–15.
42. Adkins DR, Goodnough LT, Shenoy S, et al.: Effect of leukocyte compatibility on neutrophil increment after transfusion of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized prophylactic granulocyte transfusions and on clinical outcomes after stem cell transplantation. *Blood* 2000; 95(11): 3605–12.
43. Price TH, McCullough J, Strauss RG, et al.: WBC alloimmunization: effects on the laboratory and clinical endpoints of therapeutic granulocyte transfusions. *Transfusion* 2018; 58(5): 1280–8.
44. Bryant BJ, Yau YY, Byrne PJ, Stroncek DF, Leitman SF: Gravity sedimentation of granulocytapheresis concentrates with hydroxyethyl starch efficiently removes red blood cells and retains neutrophils. *Transfusion* 2010; 50(6): 1203–9.
45. Sachs UJ, Bux J: TRALI after the transfusion of cross-match-positive granulocytes. *Transfusion* 2003; 43(12): 1683–6.
46. Dana BW, Durie BG, White RF, Huestis DW: Concomitant administration of granulocyte transfusions and amphotericin B in neutropenic patients: absence of significant pulmonary toxicity. *Blood* 1981; 57(1): 90–4.
47. Sulis ML, van de Ven C, Henderson T, Anderson L, Cairo MS: Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B +/- FMLP induces significantly less in vitro neutrophil aggregation with granulocyte-colony-stimulating factor/dexamethasone-mobilized allogeneic donor neutrophils. *Blood* 2002; 99(1): 384–6.
48. Dutcher JP, Kendall J, Norris D, Schiffer C, Aisner J, Wiernik PH: Granulocyte transfusion therapy and amphotericin B: adverse reactions? *Am J Hematol* 1989; 31(2): 102–8.
49. Ford JM, Cullen MH, Lucey JJ, Tobias JS, Lister TA: Fatal graft-versus-host disease following transfusion of granulocytes from normal donors. *Lancet* 1976; 2(7996): 1167–9.
50. Winston DJ, Ho WG, Howell CL, et al.: Cytomegalovirus infections associated with leucocyte transfusions. *Ann Intern Med* 1980; 93(5): 671–5.
51. Nichols WG, Price T, Boeckh M: Donor serostatus and CMV infection and disease among recipients of prophylactic granulocyte transfusions. *Blood* 2003; 101(12): 5091–2.
52. Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Durchführung präparativer zellulärer Hämapheresen zur Gewinnung von Blutbestandteilkonzentraten: II. Empfehlungen zur präparativen Leuko- und Thrombozytapherese der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI). *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin* 1998; 25: 376–82.