



DGTI Sektion Präparative und Therapeutische Hämapherese (Sektion 3)
PD Dr. med. H.-G. Heuft
Obmann der Sektion

AG Präparative Plasmapherese
PD Dr. H.-G. Heuft, Hannover
Prof. Dr. H.-A. Adams, Hannover
Dr. A. Vornwald, Berlin
Dr. F. Weinauer, München
PD Dr. R. Zimmermann, Erlangen
Email: heuft.hans-gert@mh-hannover.de

Gutachterliche Stellungnahme

**Maximales Entnahmevolumen pro Spende und zulässige Spende-
frequenz bei der präparativen Plasmapherese – aus der Perspektive
des Spenderschutzes**

Version 03/14.11.2007

Version 03

Geringfügig überarbeitete Version 03 vom 14.11.2007 unter Einarbeitung von ACCP-Codes zur Bewertung der für die Erarbeitung der Empfehlungen relevanten Literatur sowie der Empfehlungen zur präparativen Plasmapherese selbst

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Zusammenfassung:	
Vorschlag zur Änderung der Richtlinien zur präparativen Plasmapherese	5
I Vorbemerkung, Beauftragung	8
II Ablauf des Verfahrens	8
II. 1 Information und Beteiligung der Sektion	9
II. 2 Konstituierung der AG Richtlinien zur präparativen Plasmapherese	9
II. 3 Konferenz zur Vorbereitung der gutachterlichen Stellungnahme	10
II. 4 Erarbeitung der gutachterlichen Stellungnahme	11
III Gutachterliche Stellungnahme	12
III.1 Ausgangslage: Entwicklung der Angaben zum maximalen Entnahmevermögen pro Spende sowie zur zulässigen Spendefrequenz bei der präparativen Plasmapherese in den Richtlinien Hämotherapie und den Regelungen des Europarats	12
III. 2 Wissenschaftliche Daten zum maximalen Entnahmevermögen pro Spende sowie zur zulässigen Spendefrequenz bei der präparativen Plasmapherese	14
III.2.1 Auswertung der Studien der AG Hellstern	14
III.2.2 Auswertung der Studien der AG Karger	19
IV. Vorschlag zur Änderung der Richtlinien zur präparativen Plasmapherese	22
IV.1 Begründungen für die Änderungen	24

V.	Tabellen	30	
	Tabelle 1	Synopse der für die präparative Plasmapherese relevanten Angaben in den Richtlinien Hämotherapie seit 1996	30
	Tabelle 2	Synopse der für die präparative Plasmapherese relevanten Angaben an ausgewählten Beispielen aus den Richtlinien des Europarats (ER), ausgewählte Ausgaben aus den Jahren 1992, 1999 und 2006	32
	Tabelle 3	Design, wesentliche Studienziele der AG Hellstern	35
	Tabelle 4	Design, wesentliche Studienziele und Studienergebnisse der „Gruppe Karger“	38
VI.	Hinweis zur Veröffentlichung, Danksagung	40	
VII.	Literatur	41	
	Anlagen		

Zusammenfassung:**Vorschlag zur Änderung der Richtlinien zur präparativen Plasmapherese**

Die AG „Richtlinien zur Präparativen Plasmapherese“ der DGTI – Sektion Präparative und therapeutische Hämapherese (Sektion 3) schlägt der DGTI und der Richtlinienkommission der Bundesärztekammer aufgrund der publizierten Daten sowie aufgrund der Präsentationen bei der Konferenz zur Vorbereitung der gutachterlichen Stellungnahme am 22.03.2007 in Hannover Änderungen der Richtlinien Hämotherapie zur Präparativen Plasmapherese (PP) vor.

Angaben	Richtlinien 2005	Richtlinien neu
Max. Entnahmevermögen pro Spende	750 / 850 mL*	650 / 750 / 850 mL*
Max. Entnahmevermögen bei den ersten zwei Spenden	k. A.	650 mL* [ACCP IC]
Max. Entnahmevermögen pro Spende bei Wiederholungsspendern (ab 3. Spende)	>50 kg 750 mL*; 850 mL* bei Frauen >90 kg, bei Männern >85kg	≤60 kg 650 mL*[†] 61-80 kg 750 mL*[†] >80 kg 850 mL*[†] [ACCP IC+ [†]]
Mindestspendeabstand	2 Tage	Wöchentlich**, maximal 5 PP pro Kalendermonat, maximal 50 pro Kalenderjahr

Maximale Plasmaentnahmemenge pro Jahr	28.5 L*	32.5 / 37.5 / 42.5 L* [ACCP IC+]
Hb	Frauen ≥ 125 g/L Männer ≥ 135 g/L	Keine Änderung
Gesamteiweiß (GE) i. Serum	≥ 60 g/L	Keine Änderung
Wiederholung GE	zu jeder 5. PP	Keine Änderung
IgG i. Serum	$\geq 6,0$ g/L	Keine Änderung
Wiederholung IgG	zu jeder 5. PP	Keine Änderung
Vollblut-/ Erythrozytenverlust	k. A.	Durch geeignete Maßnahmen begrenzen †
Relevante Abschnitte der Richtlinien	Abschnitte 2.6.3, 2.6.4.1, 2.1.4.2	folgt

Legende:

* Alle Volumenangaben inklusive AK, jedoch ohne Untersuchungsproben. Alle Volumenangaben beziehen sich auf ein AK zu VB Verhältnis von 1:16. Bei höheren AK zu VB – Werten (z.B. 1:18 oder 1:20) müssen die Entnahmeholumina zentrumsspezifisch nach unten korrigiert werden.

** Bei wiederholter Unterschreitung des IgG-Grenzwerts individuelle Verlängerung des Spendeintervalls erforderlich.

† Die Angaben pro Kalendermonat und pro Kalenderjahr sollen eine gleichmäßige Entnahmefrequenz gewährleisten.

‡ Die Betreiber der Plasmapheresezentren müssen sich Aufschluss über den durchschnittlichen Vollblut-/ Erythrozytenverlust ihrer Spender pro Sitzung verschaffen und die Vollblut-/Erythrozytenverluste ihrer Spender durch geeignete Massnahmen begrenzen. Sie müssen sicherstellen, dass der durch die Vollblut-Entnahmegrenzen der Richtlinien Hämotherapie von 2000 mL (Frauen) und 3000 mL (Männer) pro Jahr beschriebene Vollblut-/Erythrozytenverlust auch bei Ausnutzung der Höchstgrenze von 50 präparativen Plasmapherese-sen pro Jahr und unter Einbeziehung der anderen beim individuellen Spender angewendeten Spendetechniken (z.B. zusätzliche Vollblutspenden) nicht überschritten wird.

Max. = Maximal; PP = Plasmapherese, GE = Gesamteiweiß, Hb = Hämoglobin, AK=Antikoagulanzen, VB=Vollblut, k. A.= keine Angabe.

Weitere Neuregelung:

Die transfusionsmedizinischen Einrichtungen, die präparative Plasmapheresen durchführen, müssen verpflichtet werden, in den ersten 12 Monaten nach Umsetzung dieser Änderungen Unverträglichkeiten bei der PP bei Erst- und Wiederholungsspendern unter der Federführung der ARGE Plasmapherese in geeigneter Weise zu dokumentieren und diese zu veröffentlichen.

Unter Unverträglichkeiten ist zu verstehen:

- Akute Unverträglichkeiten wie z. B. Kreislauf-, Citratreaktionen sowie andere Reaktionen, deren Erfassung sinnvoll erscheint
- Verlauf von IgG, GE, Hb oder Hct
- Vorübergehende oder dauerhafte Zurückstellung von Plasmapheresespendern aufgrund von akuten Reaktionen und / oder Unterschreiten der Grenzwerte für IgG, GE, Hb oder Hct

Diese Daten sind mit demographischen Spenderdaten zu korrelieren. Erstspender sind einzubeziehen. Die Daten sind so auszuwerten, dass Handlungsanweisungen entwickelt werden können, wie in bestimmten häufig in Plasmapheresezentren vorkommenden Situationen vorzugehen ist (z. B. bei Unterschreiten des IgG-Grenzwerts: Entwicklung von Empfehlungen zur Dauer von Spenderrückstellungen, Festlegung längerer Spendeintervalle bei Erstspendern mit niedrigen IgG-Ausgangswerten u. a.).

I Vorbemerkung, Beauftragung

Diesem Gutachten liegt ein mit Schreiben vom 04.10.2006 dokumentierter Auftrag des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Immunhämatologie und Transfusionsmedizin e. V. (DGTI), ausgesprochen vom damaligen 1. Vorsitzenden der Fachgesellschaft, Herrn Prof. Dr. med. E. Seifried, Frankfurt, zugrunde. Die Beauftragung geht zurück auf eine Initiative der Bundesärztekammer, vertreten durch den Vorsitzenden des Redaktionskomitees Richtlinien zur Hämotherapie, Herrn Prof. Dr. med. G. Bein, Giessen. Prof. Bein regte mit Schreiben vom 15.09.2006 an, die „zwischenzeitlich publizierten Ergebnisse der SIPLA Studie zum Anlass zu nehmen, den Stand der Wissenschaft zur Frage des maximalen Entnahmenvolumens pro Spende sowie zur zulässigen Spendefrequenz bei der präparativen Plasmapherese aus der Perspektive des Spenderschutzes aufzubereiten“ und ...“die Sektion 3 (Präparative und Therapeutische Hämapherese) der DGTI mit einer entsprechenden gutachterlichen Stellungnahme zu beauftragen.“ Diesen Auftrag hat die Sektion 3, vertreten durch Ihren Obmann, Herrn PD Dr. med. Hans-Gert Heuft, Hannover, mit Schreiben vom 20.12.2006, angenommen. Bereits in diesem Schreiben ist angekündigt worden, die genannten Fragen durch die Sektion in einem kontrollierten, koordinierten und transparenten Verfahren zu bearbeiten. Die in diesem Absatz genannten Schreiben finden sich in Anlage 1, Nr. 1.1 – 1.3

II Ablauf des Verfahrens

Wesentliche Elemente des Verfahrens zur Erarbeitung des Gutachtens waren

1. Information und Beteiligung der Sektion
2. Konstituierung der „Arbeitsgruppe Richtlinien zur präparativen Plasmapherese“ (AG Plasmapherese) aus dem Mitgliederkreis der Sektion
3. Konferenz zur Vorbereitung einer gutachterlichen Stellungnahme zum maximalen Entnahmenvolumen pro Spende sowie zur zulässigen Spendefrequenz bei der präparativen Plasmapherese am 22.03.2007 in Hannover
4. Synopse der Stellungnahmen der Mitglieder der AG Plasmapherese vom 14.05.2007
5. Entwurf des Gutachtens durch den Obmann der Sektion vom 11.06.2007

II. 1 Information und Beteiligung der Sektion

Als Reaktion auf die Beauftragung durch den DGTI-Vorstand wurde in die Einladung zur Sektionssitzung in Hagen vom 14.11.2006 der TOP „Präparative Plasmapherese; SIPLA-Studie als Grundlage für Änderungen der BÄK-Richtlinien zur präparativen Plasmapherese?“ (siehe Anlage 2.1, TOP 6) aufgenommen. Der Obmann der Sektion erläuterte dann auf der Sektionssitzung, die wie geplant am 27.02.2007 in Hagen stattgefunden hat, den Sachstand und legte ausführlich das Procedere zur Erarbeitung des Gutachtens dar: Konstituierung der AG Richtlinien zur präparativen Plasmapherese, Einladung zu einer vorbereitenden Konferenz zur Erarbeitung der gutachterlichen Stellungnahme am 22.03.2007 in Hannover, Vorstellung des Programms der Konferenz, Einladung der Sitzungsteilnehmer (sowie aller Sektionsmitglieder zur Konferenz per Email am Tag nach der Sektionssitzung; siehe Anlage 2, Nr. 2.2), ausführliche Erläuterung des Sachstandes sowie des Procedere zur Erarbeitung des Gutachtens in dem allen Sektionsmitgliedern per Email vom 05.03.2007 zugänglich gemachten Sitzungsprotokoll (Anlage 2, Nr. 2.3 Sitzungsprotokoll vom 05.03.2007).

II. 2 Konstituierung der AG Richtlinien zur präparativen Plasmapherese

Die AG Plasmapherese konstituierte sich mit Schreiben vom 05.02.2007 (siehe hierzu Anlage 2, Nr. 2.4). Folgende Personen konnten zur Mitarbeit gewonnen werden:

PD Dr. H.-G. Heuft, Hannover, Leitender Oberarzt, Leiter der Herstellung, Institut f. Transfusionsmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, Obmann der DGTI Sektion 3, FA f. Transfusionsmedizin, Koordinator der AG Richtlinien zur präparativen Plasmapherese

Prof. Dr. H.-A. Adams, Hannover, Leiter der Stabsstelle für interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin, FA f. Anästhesie, Zusatzbezeichnung Transfusionsmedizin

Dr. A. Vornwald, Berlin, Leiter der Qualitätskontrolle beim DRK Blutspendedienst Berlin-Brandenburg, FA f. Transfusionsmedizin

Dr. F. Weinauer, ärztlicher Direktor, BRK Blutspendedienst München, Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Plasmapherese (ARGE Plasmapherese), einem Interessenverband aller in Deutschland operativ tätigen industriell, privatrechtlich, universitär, staatlich-

kommunal oder durch das DRK/BRK geführten Plasmapheresestationen, FA f. Transfusionsmedizin

PD DR. R. Zimmermann, Leitender Oberarzt, Leiter der Qualitätskontrolle, Abteilung Transfusionsmedizin und Hämostaseologie, Universitätsklinikum Erlangen, FA f. Transfusionsmedizin

II. 3 Konferenz zur Vorbereitung der gutachterlichen Stellungnahme

Die Konferenz zur Vorbereitung der gutachterlichen Stellungnahme zum maximalen Entnahmevervolumen pro Spende sowie zur zulässigen Spendefrequenz bei der präparativen Plasmapherese hat, wie geplant, am 22.03.2007 in Hannover stattgefunden. Es haben insgesamt 24 Personen (Sektionsmitglieder, Mitarbeiter von Behörden, Mitglieder des AK Blut und andere Interessierte) an der Konferenz teilgenommen (Teilnehmerliste Anlage 2, Nr. 2.5). Auf Vorschlag von PD Dr. Heuft waren folgende Referenten eingeladen worden: Prof. Dr. med. P. Hellstern, Ludwigshafen als Leiter der SIPLA – Studie, PD Dr. med. R. Karger, Marburg als verantwortlicher Arzt mehrerer aktueller Studien zum extrakorporalen Volumen bei der präparativen Plasmapherese, Prof. Dr. med. M. Heim, Magdeburg als Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft (ARGE) Plasmapherese e. V. sowie Frau Dr. med. K. Seidel, Marburg als Vertreterin der Plasma gewinnenden und Plasma verarbeitenden Industrie und Vize-Vorsitzende der ARGE Plasapherese e. V. Zusätzlich zeigte Prof. Dr. med. U. Diekamp, Bremen, eine kurze Präsentation zu unerwünschten Ereignissen bei Spendern im Rahmen der präparativen Plasmapherese. Die Beiträge der Referenten Hellstern, Ludwigshafen; Karger, Marburg; Heim, Magdeburg; Seidel, Marburg und des nicht im Programm der Sitzung angekündigten Referenten Diekamp, Bremen, liegen als Powerpointausdrucke in Anlage 2, Nr. 2.6a – 2.6e vor. Zusätzlich wurden die Beiträge der Referenten sowie die Fragen und Wortbeiträge der Teilnehmer im Originalton aufgezeichnet und liegen als Audio-Kassetten in Anlage 2, Nr. 2.8 (3 Kassetten, mit I, II und III bezeichnet) vor. In direktem Anschluss an die Konferenz haben die Mitglieder der AG Richtlinien zur präparativen Plasmapherese auf Initiative von Dr. Heuft verabredet, dass jedes AG-Mitglied mit Deadline zum 30.04.2007 in einem kurzen Dokument von höchstens 2-3 DIN-A4 Seiten einen eigenen Vorschlag zum maximalen Entnahmevervolumen pro Spende sowie zur zulässigen Spendefrequenz bei der präparativen

Plasmapherese entwickelt. Diese Vorschläge wurden beim Koordinator der AG Richtlinien zur präparativen Plasmapherese gesammelt und in einer Synopse zusammengestellt, die dem Mitgliedern der AG per Email am 14.05.2007 zur Verfügung gestellt (siehe Anlage 2, Nr. 2.8).

II. 4 Erarbeitung der gutachterlichen Stellungnahme

Wie vorher unter dem Mitgliedern der AG abgesprochen, hat PD Dr. Heuft dann auf der Grundlage dieser Vorschläge einen Entwurf für die gutachterliche Stellungnahme erarbeitet, der dem Mitgliedern der AG per Email am 11.06.2007 zur Verfügung gestellt wurde. Die Mitglieder der AG haben diesem Entwurf mit geringen Änderungswünschen zugestimmt (Email Prof. Dr. Adams vom 14.06.2007, Dr. Weinauer vom 25.06.2007, Dr. Vornwald vom 26.06.2007, PD Dr. Zimmermann vom 28.06.2007). Nach Einarbeitung dieser Änderungen ist der Entwurf den Mitgliedern der AG Richtlinien zur präparativen Plasmapherese erneut am 02.07.2007 zur Einfügung von abschließenden Änderungen zur Verfügung gestellt worden. Da keine weiteren Änderungswünsche eingingen, wurde das Gutachten dem Vorstand der DGTI (Prof. V. Kiefel, Prof. G. Bein) am 04.07.2007 vorab per Email (pdf-Dokument) und anschließend per Post (Einschreiben an Prof. Bein) zugeschickt. Die Postzustellung umfasst das Gutachten, die gesamte Verfahrensdokumentation einschließlich aller Anlagen in 2-facher Ausfertigung.

III Gutachterliche Stellungnahme

Aufgrund der Beauftragung durch den Vorstand der DGTI vom 04.10.2006 (siehe Anlage 1, Nr. 1.1) und nach Durchführung eines kontrollierten, koordinierten und transparenten Arbeitsverfahrens hat die DGTI - Sektion Präparative und Therapeutische Hämapherese (Sektion 3), vertreten durch die Arbeitsgruppe Richtlinien zur präparativen Plasmapherese, die folgende, wissenschaftlich begründete **g u t a c h t e r l i c h e** Stellungnahme zum maximalen Entnahmevermögen pro Spende sowie zur zulässigen Spendefrequenz bei der präparativen Plasmapherese erarbeitet.

Aus grundsätzlichen Erwägungen und angesichts der Differenziertheit dieses transfusionsmedizinischen Gutachtens wird das Gutachten in freier Form erstellt. Das Gutachten stützt sich auf die in Anlage 3, Nr. 3.1 beigefügte wissenschaftliche Literatur sowie auf die in Anlage 2, Nr. 2.6a – 2.6e beigelegten Präsentationen der Vorbereitungskonferenz vom 22.03.2007.

III.1 Ausgangslage: Entwicklung der Angaben zum maximalen Entnahmevermögen pro Spende sowie zur zulässigen Spendefrequenz bei der präparativen Plasmapherese in den Richtlinien Hämotherapie und den Regelungen des Europarats

Wie aus Tabelle 1 (Seite 30) ersichtlich, haben sich die für die präparative Plasmapherese relevanten Angaben zum maximalen Entnahmevermögen pro Spende, zur zulässigen Spendefrequenz sowie die damit in Zusammenhang stehenden Parameter wie z. B. Plasmagesamtentnahmemenge pro Jahr in den Richtlinien Hämotherapie seit 1996 signifikant verändert.

- Die Angabe zum maximalen extrakorporalen Prozessvolumen ist mit der Novellierung 2005 entfallen.
- Das maximale Entnahmevermögen wurde mit der Novellierung 2005 auf 850 mL inklusive Antikoagulanz (entsprechend ca. 740 mL reinem Plasmavolumen) erhöht, sofern der Plasmaspender bestimmten Kriterien bezüglich seines Körpergewichts genügt.
- Bereits mit der Novellierung der Richtlinien im Jahr 2000 war der Mindestabstand zwischen zwei präparativen Plasmapheresen auf 2 Tage reduziert worden.

- Der Mindestwert für den Hämoglobinwert des Spenders wurde mit der Novellierung 2000 den Werten der Vollblutspende angepasst (d. h. erhöht); der Mindestwert für IgG wurde mit der Novellierung 2005 auf 6.0g/L leicht erhöht.
- Die Kontrollintervalle für Gesamteiweiß und IgG wurden mit der Novellierung 2005 auf jede 5. PP reduziert.

Demgegenüber haben sich die Richtlinien des Europarats zur präparativen Plasmapherese seit 1992 viel weniger verändert (siehe Tabelle 2, Seite 32). Die Angaben zum maximalen Entnahmevolumen pro Spende wurden im Laufe der Zeit präzisiert. Es wurde klargestellt, dass sich die seit 1992 unveränderte 650 mL Angabe auf das Entnahmevolumen inklusive AK bezieht. Unverändert sind auch seit 1992 die Beschränkung auf die maximale Plasmaentnahme von 1 Liter pro Spender pro Woche sowie die Maximalangabe für das gewonnene Plasma pro Spender pro Jahr von 15 Liter. Als Mindestspendeabstand wird in den ER-Richtlinien seit den späten 1990er Jahren eine Periode von 14 Tagen beschrieben. Man hat allerdings den Eindruck, dass die Autoren der ER-Richtlinien diesen Punkt nur als eine Empfehlung betrachten, denn sie legen an verschiedenen Stellen ihrer Richtlinien fest, wie sich der zuständige Spenderarzt zu verhalten hat, wenn der Spendeabstand weniger als 2 Wochen beträgt. In diesem Fall sollen die Routinekontrollen zum Gehalt an Gesamteiweiß und/oder IgG und/oder Albumin im Spenderserum offenbar häufiger stattfinden als einmal jährlich. Außerdem soll der Spenderarzt den Verlauf der Ergebnisse dieser Kontrollen beachten, auch wenn sich die gemessenen Laborwerte im Normalbereich befinden.

Wenn man die vorhandenen Regelungen der Richtlinien Hämotherapie und des Europarats und die Entwicklung dieser Regelungen in den vergangenen 10-15 Jahren miteinander vergleicht, dann finden sich Gemeinsamkeiten, aber mit unterschiedlicher Entwicklungsrichtung. Die deutschen Regelungen und die ER Regelungen sind gekennzeichnet durch ein gemeinsames Instrumentarium mit Festlegungen zum Spendeabstand, maximalem Entnahmevolumen pro Spende, maximalem Entnahmevolumen pro Zeiteinheit (Woche, Jahr) und Routinekontrollen (z. B. zu Spender-Laborwerten wie Hämoglobin oder Gesamteiweiß). Diese Festlegungen sind in den ER-Richtlinien weitgehend statisch: Es finden sich einige Präzisierungen (z. B. Plasmamenge inklusive AK 2006, Mindestspendeabstand von 14 Tagen 1999, Einfügung eines unteren Grenzwertes

für GE 1999). Die Entwicklung in den Richtlinien Hämotherapie ist hingegen durch eine zunehmende Intensivierung der PP für den Spender gekennzeichnet. So wurde die zulässige Plasmaentnahmemenge pro Spender für den Personenkreis mit höherem Körpergewicht auf 850 mL inklusive AK erhöht. Die Angabe zum maximal zulässigen extrakorporalen Prozessvolumen wurde zunächst unpräziser (Hinweis auf diskontinuierliche Verfahren entfiel in den Richtlinien 2000), dann wurde sie komplett gestrichen. Selbst die unscheinbare Verkürzung des Mindestspendeabstands von 3 auf 2 Tagen (Richtlinien Hämotherapie 2000) wirkt in Richtung Intensivierung des Plasmaphereseregimes, da sie den Plasmapheresestationen mit 6-tägiger Öffnungszeit pro Woche die Durchführung von bis zu drei PP pro Woche (vorher maximal 2 PP pro Woche) erlaubt.

III. 2 Wissenschaftliche Daten zum maximalen Entnahmevermögen pro Spende sowie zur zulässigen Spendefrequenz bei der präparativen Plasmapherese

Diese gutachterliche Stellungnahme stützt sich im Wesentlichen auf aktuelle Arbeiten zur PP aus Deutschland, die seit dem Millennium publiziert worden sind. Hierbei sind hervorzuheben die Arbeitsgruppen um Peter Hellstern, Ludwigshafen, (5 Originalarbeiten [1-5]; publiziert 2001-2006) und Ralf Karger, Marburg, (2 Originalarbeiten, 1 Letter [6-8], publiziert 2003-2006). Außerdem haben wir gelegentlich auf die Präsentationen zurückgegriffen, die auf der Konferenz zur Vorbereitung der gutachterlichen Stellungnahme am 22. März 2007 in Hannover vorgestellt worden sind. In diesem Fall haben wir auf die Präsentation mit Angabe der jeweiligen Folien verwiesen.

III.2.1 Auswertung der Studien der AG Hellstern

Wie in Abschnitt III.1 dieser gutachterlichen Stellungnahme ausführlich dargelegt, unterscheiden sich die deutschen Richtlinien Hämotherapie von den ER-Richtlinien im Hinblick auf das maximale Entnahmevermögen bei der PP signifikant. Die Entwicklung in den Richtlinien Hämotherapie ist durch eine zunehmende Intensivierung der PP für den Spender gekennzeichnet. Die Arbeitsgruppe um Peter Hellstern (im folgenden als AG Hellstern bezeichnet) hat nun seit 2001 eine Serie von Publikationen vorgelegt, die Da-

ten zu einer weiteren deutlichen Intensivierung der PP durch Ausweitung der Plasmapheresen mit einem Entnahmevolumen von 850 mL auf den Spenderkreis mit einem Körpergewicht von ≥ 70 kg bei bis zu 60 PP/Jahr (entsprechend einem maximalen Gesamtentnahmevolumen von 51L/Jahr inklusive Antikoagulanz) enthalten. Angaben zum Design, zu wesentlichen Studienzielen und zu den Gründen für spenderspezifische Studienabbrüche der in diesen Publikationen vorgestellten Daten finden sich in Tabelle 3, Seite 35.

Bei einer Betrachtung des Designs und der Ergebnisse der Publikationen aus der AG Hellstern erkennt man den Willen, die Intensivierung der PP von verschiedenen Seiten aus zu untersuchen und abzusichern. Es werden nicht nur für das Spendeverfahren klassische Parameter wie Verlauf von GE, Hämoglobin-, IgG- Werten u. ä. Parameter untersucht. Im Fokus des Interesses stehen auch kardiovaskuläre Risikomarker, die durch die Plasmapherese ungünstig beeinflusst werden könnten, sowie Marker der humoralen Immunität und der zellulären Immunfunktion. Das Interesse an diesen Befunden resultierte aus früheren Arbeiten, die entweder negative Effekte der Plasmapherese auf die Verteilung der Lymphozytensubpopulationen gezeigt hatten (11) oder ein plasmaphereseassoziiertes Risiko für Dysproteinämien postuliert hatten, womit eine erhöhte Rate an kardiovaskulären Erkrankungen bei Plasmapheresespendern (12-14) hätte erklärt werden können. Besonderes Augenmerk fanden daher in der AG Hellstern auch die Gründe, warum Spender aus einem laufenden Plasmaphereseprogramm ausschieden. Eine sorgfältige Analyse solcher Abbruch- bzw. Ausschlussgründe erlaubt nämlich einen Abgleich von Laborbefunde wie zB im Studienverlauf unveränderten Cholesterin- oder hsCRP-Werten mit empirischen Daten wie Spendeabbruch, -ausschluss aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen. Aufgrund dieses umfassenden und auf einem großen Spenderkollektiv basierenden Untersuchungsansatzes können wir als wesentliche Ergebnisse der AG Hellstern festhalten:

- Es ergaben sich trotz erheblicher Intensivierung der Plasmapherese mit im Mittel 65 (5-180) Plasmaspenden/Spender (SIPLA) und einer Plasmaentnahme von im Mittel 43 (27-63) Liter pro Jahr (SIPLA) keine Hinweise für eine weitere Depletion von Parametern wie GE, IgG, Eisen (Ferritin), ja nicht einmal Hämoglobin (1-3), verglichen mit den Ausgangswerten bei Studienbeginn. Passend hierzu wurden in

allen Studien dieser AG nur eine Minderzahl der Spender aufgrund vorübergehender oder dauerhaft erniedrigter Parameter wie GE, IgG, Ferritin, Hämoglobin ausgeschlossen (1-4).

- Es fand sich insbesondere kein Zusammenhang von Drop-outs aufgrund von plasmapheresespezifischen Parametern (niedriges IgG, GE oder Hb) zum Spenderkörpergewicht ($p=0.87$) und nur eine schwache Korrelation ($p\leq 0.031$, Tabelle 6, Seite 168) zur Menge des gespendeten Plasmas in mL/kg Körpergewicht/PP).
- Es fanden sich keine Hinweise auf eine Störung der humoralen Immunantwort (spezifische Ig-Spiegel wie zB anti-Tetanus, Komplement) oder der zellulären Immunfunktion, soweit sich dies über die Anzahl und Verteilung der Lymphozyten-subpopulationen feststellen lässt (1, 3).
- Tran Mi B et al (3) hat Vergleichsdaten zu GE, IgG, Hb, Ferritin, Komplement, Lymphozyten-subpopulationen, Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen bei 100-283 PP-Dauerspendern vorgelegt, die in Plasmaphereseprogrammen nach SIPLA ($n=283$), nach den Richtlinien Hämotherapie (GG, $n=100$) oder nach den ER-Richtlinien (ER, $n=100$) geführt worden waren. Diese Spendergruppen wurden verglichen mit Kontrollen ($n=100$, Personen ohne Spendeaktivität). Obwohl die jährliche Plasmaentnahmemengen in diesen Gruppen um den Faktor 3.7 differierten (SIPLA 37 L, GG 16 L, ER 10 L), unterschieden sich die Werte für GE, IgG, Hb, Ferritin, Komplement, Lymphozyten-subpopulationen, Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen zwischen den Spendergruppen nicht! Es fanden sich lediglich signifikante Unterschiede im Hinblick auf GE, IgG und Hb von allen 3 Spendergruppen zur Gruppe der Nichtspender (Kontrollen). Diese Befunde zeigen, dass die Entnahmemenge für den Poteinstatus und den Hb-Gehalt eines PP-Dauerspenders weit weniger ausschlaggebend ist als Teilnahme an irgendeinem Plasmaphereseprogramm selbst.
- Es fanden sich keine Laborbefunde, die die Annahme einer Dysproteinämie mit konsekutiv erhöhtem Arterioskleroserisiko stützen (1-3). Die Analyse der Studienabbrüche in der SIPLA-Studie ergab eine Gruppe von insgesamt 14 Spendern, die im Laufe der 3-jährigen Beobachtungsphase schwerwiegende internistische Erkrankungen erlitten, darunter 9 Personen mit Herzinfarkt (HI, hierunter 4 Todes-

fälle), 2 Personen mit Apoplex (keine Todesfälle) sowie 3 Personen mit tiefer Beinvenenthrombose (keine Todesfälle). Diese Ereignisse wurden mit den alters- und geschlechtsadaptierten jährlichen Inzidenzraten für HI bzw. Apoplex von Personen in Süddeutschland verglichen, wobei sich keine Hinweise auf eine Häufung dieser Ereignisse unter den Plasmapheresespendern der SIPLA-Studie ergeben haben (15, 16).

Diesen im Hinblick auf eine weitere Intensivierung der Plasmapherese günstigen Daten stehen allerdings einschränkende Befunde gegenüber.

- Es kamen in allen Studien der AG Hellstern ausschließlich erfahrene Dauerspender zum Einsatz mit mindestens 35 durchgeführten Plasmapheresen mit einem Entnahmevermögen von 650 mL/Sitzung innerhalb der letzten 12 Monate vor Einschluss in die Studie. Es handelt sich damit um ein hoch selektiertes Spenderkollektiv, was eine Erklärung bietet für z. B. die sehr niedrige Rate an geringfügigen Spendereaktionen Grad 1 und Grad 2 von nur 0.04% (z. Vgl. Franchini M et al [17] mit einer Rate von 1.1% milder Reaktionen [vasovagale Reaktionen, Citratreaktionen, Venenprobleme] bei 19565 Plasmaspenden mit einer Entnahmemenge von 600 mL [ohne Antikoagulation] oder McLeod BC et al [insgesamt 19611 Apheresen, 18] mit einer Rate von 4.4% milder Reaktionen [vasovagale Reaktionen, Citratreaktionen] bei 2295 Erstspendern und einer Rate von 0.9% milder Reaktionen bei 17303 Apheresen von Wiederholungsspendern [überwiegend Thrombozytapheresen ohne Angabe des Spendevolumens, ca. 7% PP ohne Angabe des Spendevolumens])
- Studienwillige mit einem Körpergewicht von ≥ 70 kg konnten in allen Studien der Gruppe Hellstern die Zuordnung zu Arm I bzw. Arm II frei wählen. Diese Festlegung im Studiendesign hatte erhebliche Konsequenzen. So beträgt der Frauenanteil im Arm II mit einem Gesamtentnahmevermögen von 850 mL nur 13,2% (159 von 1381 Probanden; siehe Schulzki T [1], et al, Tab. 2, Seite 165), im Arm I mit 750 mL Gesamtentnahmevermögen aber fast 31% (738 von 2402 Probanden). Es fällt auf, dass der Anteil der Frauen, die SIPLA im Arm II abgeschlossen haben, in der Publikation nirgends spezifiziert worden ist. Er dürfte aber bei höchstens ca.

40 (!) Spenderinnen gelegen haben, da wir davon ausgehen müssen, dass nur ca. 25% der Arm II Probandinnen die Studie abgeschlossen haben. Kann man bei einer so niedrigen Anzahl weiblicher Spender im Arm II tatsächlich davon ausgehen, dass die Unbedenklichkeit des 850 mL Entnahmevolumens bei Frauen ≥ 70 kg erwiesen ist? Zudem überlappen sich die Spendergruppen von Arm I und Arm II stark, wie an den Min/Max-Angaben für das Körpergewicht von Arm I vs II un schwer zu erkennen ist (Schulzki T et al [1], Tabelle 2, Seite 165). Es ist naheliegend, dass diese Verteilung der Spenderpopulation die Studienergebnisse signifikant beeinflusst hat. So fragen wir uns, ob die signifikant höheren Spender-Drop-out-Raten im Arm I ($p \leq 0.03$) aufgrund von erniedrigtem GE ($p \leq 0.03$) bzw. zu niedrigen Hb/Hct-Werten ($p \leq 0.005$) gegenüber dem bezüglich des Entnahmevolumens belastenderen Arm II nicht im wesentlichen auf dem hohen Frauenanteil im Arm I beruhen (Schulzki T et al [1], Tabelle 3, Seite 166)? Oder anders formuliert: Führt die o. a. Festlegung im Studiendesign nicht zwangsläufig zu Ergebnissen, die den belastenderen Arm II (zu) günstig aussehen lassen?

- Aufgrund der schon Jahre zurückliegenden Planungsphase sind SIPLA-Ausschlusskriterien wie Hb-Werte von 115 g/L bzw. IgG-Werte von 5.8 g/L heute veraltet. Die SIPLA-Drop-out Raten aufgrund dieser Parameter lassen sich nur mit Einschränkungen auf die heutige Situation übertragen.
- In allen Studien der AG Hellstern schließen nur eine Minderheit der Probanden die Studie auch ab; in SIPLA sind es 24,4%. Auch wenn es ein Verdienst der SIPLA-Gruppe ist, die diesbezüglichen Gründe akribisch aufgearbeitet zu haben, so wirft das Ergebnis dieser Aufarbeitung viele Fragen auf. So schieden 1860 Spender (49% des Gesamtkollektivs) aus so genannten sozioökonomischen Gründen aus, von denen sich aber nur ein Bruchteil (zB die 121 Probanden mit dem Abbruchgrund Umzug) leicht und zuverlässig überprüfen lässt. Weitere 231 von 2815 Drop-outs (8.2%) verweigerten die Antwort auf die Frage nach dem Grund für ihren Studienabbruch. In letzterer Gruppe sowie in der großen Gruppe der 1053 Probanden mit „anderen sozioökonomischen Gründen“ als Drop-out Begründung dürften sich wohl auch diejenigen Probanden verbergen, deren Abbruchgründe am ehesten mit „Unbehagen“ („discomfort/pain; concerned about my

health“) an der Plasmapherese zu beschreiben sind (Definition siehe Schulzki T et al [1], Tabelle 1, Seite 164).

- Die Gruppe der leichtgewichtigen Spender (<61 kg) umfasste in SIPLA 155 weibliche und 16 (!) männliche Probanden; entsprechend 4.5% des Gesamtkollektivs (Schulzki T et al [1], Seite 165, und Hellstern P et al [19]). Es erscheint fraglich, ob diese Stichprobengröße ausreicht, um diese Spendergruppe dauerhaft einer intensivierten Plasmapherese analog SIPLA zu unterziehen.
- Es fand sich zwar kein Zusammenhang von Drop-outs wegen plasmapheresespezifischer Parameter zum Körpergewicht, wohl aber zur entnommenen Plasamenge pro kg Körpergewicht und Sitzung ($p \leq 0.031$), zur Spendefrequenz ($p \leq 0.0001$), zum Alter (jüngere (!) Alterskategorien [Dekaden], $p \leq 0.0001$), zum weiblichen Geschlecht ($p \leq 0.0001$) und zu den Initialwerten für IgG ($p \leq 0.0001$).

III.2.2 Auswertung der Studien der AG Karger

Wie in Abschnitt III.1 dieser gutachterlichen Stellungnahme ausführlich dargelegt, unterscheiden sich die deutschen Richtlinien Hämotherapie von den ER-Richtlinien im Hinblick auf das maximale Entnahmenvolumen bei der PP signifikant. Während die ER-Richtlinien durch die Präzisierung des Einschlusses der AK-Menge in die Volumenangabe von 650 mL auf eine Begrenzung der Plasma-Entnahmemenge auf weniger als 600 mL abzielen, erlauben die Richtlinien Hämotherapie für Spender mit unterdurchschnittlichem bis normalem Körpergewicht ein Plasma-Entnahmenvolumen von ca. 650 mL und für Spender mit normalem bis überdurchschnittlichem Körpergewicht von ca. 750 mL. Die Arbeitsgruppe um Ralf Karger (im Folgenden als AG Karger bezeichnet) hat sich nun seit 2003 in zwei Publikationen mit den Akut-Konsequenzen der Volumenbelastung, die mit einer PP einhergeht, auseinandergesetzt. Dabei hat er zunächst den Zusammenhang zwischen dem extrakorporalen Volumen und den akuten Spendereaktionen untersucht und in einer Folgepublikation die hämodynamische Gegenreaktion des Spenderorganismus zur Kompensation der temporären Volumenbelastung unter der präparativen Plasmapherese. Betrachtet man die Arbeiten der AGs Hellstern und Karger im Überblick, so findet man, dass sich die Gruppen ergänzen. Während sich die AG Hellstern mehr mit

der langfristigen Verträglichkeit unter den Bedingungen einer intensivierten präparativen Plasmapherese auseinandergesetzt hat, hat sich die AG Karger auf die kurzfristige Reaktion (Hämodynamik und subjektive Beschwerden) des Spenderorganismus unter den Bedingungen der Normalplasmapherese konzentriert, die den ER-Richtlinien entsprechen. Angaben zum Design, zu wesentlichen Studienzielen und Studienergebnissen der AG Karger finden sich in den Tabelle 4 (Seite 37).

Aufgrund dieser Untersuchungen können wir als wesentliche Ergebnisse der AG Karger festhalten:

- Die noch in den Richtlinien Hämotherapie 2001 erwähnte EKV_{max} Grenze von 15% wird bei der PP regelmäßig überschritten (männliche Spender in ca. 50% der PP, weibliche Spender in fast jeder PP). Dieses Ergebnis ist schon allein deswegen bemerkenswert, weil es unter Anwendung der den ER-Richtlinien entsprechenden Entnahmegrenze von 650 mL inklusive Antikoagulanzen ermittelt wurde. Bei weiblichen Spendern mit ≤ 60 kg Körpergewicht fanden sich EKV_{max} Werte von bis zu 24% (8).
- Es fand sich kein Zusammenhang zwischen Überschreiten der EKV_{max} Grenze von 15% und Kreislaufreaktionen unter der PP, was die Sinnhaftigkeit der 15% EKV_{max} Grenze infrage stellt.
- Auch unter Anwendung der den ER-Richtlinien entsprechenden Entnahmegrenze von 650 mL inklusive Antikoagulanzen fand sich eine beachtliche hämodynamische Gegenregulation, die das temporäre Volumendefizit bei der PP so ausgleicht, dass nur ein Bruchteil der Spender das Verfahren nicht toleriert.
- Der wichtigste Parameter dieser Gegenregulation ist der Anstieg der Herzfrequenz. Es fand sich eine mäßige Korrelation von Herzfrequenz zum EKV_{max} , wobei sich ein tendenzieller Anstieg der Gegenregulation bei Überschreiten der EKV_{max} Grenze von 20% zeigte. Dieser Befund mündete in die Empfehlung, sich bei Bemessung des Entnahmevolumens bei der präparativen Plasmapherese am EKV_{max} von 20% zu orientieren, sofern die Spender während ihrer ersten 3-4 Spenden keine unerwarteten Reaktionen gezeigt haben.

Auch diese Ergebnisse unterliegen gewissen Einschränkungen.

- Auch Karger et al haben keine Daten zu Erstspendern erhoben und die Spenderanzahl der Untersuchung zur Regulation des Blutvolumens bei der PP ist mit n=60 relativ klein.
- Es wurden zur Volumenregulation unter der PP auch keine Daten von Spendern vorgelegt, die im Rahmen ihrer Spendetätigkeit wegen Kreislaufreaktion(en) aufgefallen waren.
- Die Daten von Karger et al wurden ausschließlich mit Apheresemaschinen der Fa. Haemonetics (PCS-2, MCS+) erhoben. Es ist unklar, inwieweit sich diese Daten auf präparative Plasmapheresen mit anderen Entnahmesystemen übertragen lassen.

IV. Vorschlag zur Änderung der Richtlinien zur präparativen Plasmapherese

Vorbemerkung

Die AG „Richtlinien zur Präparativen Plasmapherese“ der DGTI – Sektion 3 Präparative und therapeutische Hämapherese (Sektion 3) schlägt der DGTI und der Richtlinienkommission der Bundesärztekammer aufgrund der publizierten Daten sowie aufgrund der Präsentationen der Konferenz zur Vorbereitung der gutachterlichen Stellungnahme zum maximalen Entnahmevermögen pro Spende sowie zur zulässigen Spendefrequenz bei der präparativen Plasmapherese am 22.03.2007 in Hannover Änderungen der Richtlinien Hämotherapie zur Präparativen Plasmapherese vor.

Wir bitten zu beachten:

- Bei diesen Änderungen handelt es sich um ein sorgfältig aufeinander abgestimmtes Konzept. Es wäre aus unserer Sicht unglücklich, wenn man bei der Änderung der Richtlinien Hämotherapie zur präparativen Plasmapherese nur einzelne unserer Änderungsvorschläge berücksichtigen würde (zB die Erhöhung der jährlichen Entnahmemenge), die anderen aber außer Acht lassen würde.

Angaben	Richtlinien 2005	Richtlinien neu
Max. Entnahmevermögen pro Spende	750 / 850 mL*	650 / 750 / 850 mL*
Max. Entnahmevermögen bei den ersten zwei Spenden	k. A.	650 mL* [ACCP IC]
Max. Entnahmevermögen pro Spende bei Wiederholungsspendern (ab 3. Spende)	>50 kg 750 mL*; 850 mL* bei Frauen >90 kg, bei Männern >85kg	≤60 kg 650 mL*[†] 61-80 kg 750 mL*[†] >80 kg 850 mL*[†] [ACCP IC+ [†]]

PP-Mindestspendeabstand	2 Tage	Wöchentlich**, maximal 5 PP pro Kalendermonat[‡], maximal 50 pro Kalenderjahr[‡]
Maximale Plasmaentnahmemenge pro Jahr	28.5 L*	32.5 / 37.5 / 42.5 L* [ACCP IC+]
Hb	Frauen ≥ 125 g/L Männer ≥ 135 g/L	Keine Änderung
Gesamteiweiß (GE) i. Serum	≥ 60 g/L	Keine Änderung
Wiederholung GE	zu jeder 5. PP	Keine Änderung
IgG i. Serum	$\geq 6,0$ g/L	Keine Änderung
Wiederholung IgG	zu jeder 5. PP	Keine Änderung
Wiederholung BB	zu jeder 15. PP, spätestens nach 2 Jahren	Keine Änderung
Vollblut-/Erythrozytenverlust	k. A.	Durch geeignete Maßnahmen begrenzen [♦]
Relevante Abschnitte der Richtlinien	Abschnitte 2.6.3, 2.6.4.1, 2.1.4.2	folgt

Legende:

* Alle Volumenangaben inklusive AK, jedoch ohne Untersuchungsproben. Alle Volumenangaben beziehen sich auf ein AK zu VB Verhältnis von 1:16. Bei höheren AK zu VB – Werten (zB 1:18 oder 1:20) müssen die Entnahmeholumina zentrumsspezifisch nach unten korrigiert werden.

** Bei wiederholter Unterschreitung des IgG-Grenzwerts individuelle Verlängerung des Spendeintervalls erforderlich.

[‡] Die Angaben pro Kalendermonat und pro Kalenderjahr sollen eine gleichmäßige Entnahmefrequenz gewährleisten.

[♦] Die Betreiber von Plasmapheresezentren müssen sich Aufschluss über den durchschnittlichen Vollblut-/Erythrozytenverlust ihrer Spender pro Sitzung verschaffen und die Vollblut-/Erythrozytenverluste ihrer Spender durch geeignete Massnahmen begrenzen. Sie müssen sicherstellen, dass der durch die Vollblut-Entnahmegrenzen der Richtlinien Hämotherapie von 2000 mL (Frauen) und 3000 mL (Männer) pro Jahr beschriebene Vollblut-/Erythrozytenverlust auch bei Ausnutzung der Höchstgrenze von 50 präparativen Plasmapheresesen pro Jahr und unter Einbeziehung der anderen beim individuellen Spender angewendeten Spendetechniken (z.B. zusätzliche Vollblutspenden) nicht überschritten wird.

Max. = Maximal; PP = Plasmapherese, GE = Gesamteiweiß, Hb = Hämoglobin, AK=Antikoagulanz, VB=Vollblut, k. A.= keine Angabe.

Weitere Neuregelung:

Die transfusionsmedizinischen Einrichtungen, die präparative Plasmapheresen durchführen, müssen verpflichtet werden, in den ersten 12 Monaten nach Umsetzung dieser Änderungen Unverträglichkeiten bei der PP bei Erst- und Wiederholungsspendern unter der Federführung der ARGE Plasmapherese in geeigneter Weise zu dokumentieren und diese zu veröffentlichen.

Unter Unverträglichkeiten ist zu verstehen:

- Akute Unverträglichkeiten wie z. B. Kreislauf-, Citratreaktionen sowie andere Reaktionen, deren Erfassung sinnvoll erscheint
- Verlauf von IgG, GE, Hb oder Hct
- Vorübergehende oder dauerhafte Zurückstellung von Plasmapheresespendern aufgrund von akuten Reaktionen und / oder Unterschreiten der Grenzwerte für IgG, GE, Hb oder Hct

Diese Daten sind mit demographischen Spenderdaten zu korrelieren. Erstspender sind einzubeziehen. Die Daten sind so auszuwerten, dass Handlungsanweisungen entwickelt werden können, wie in bestimmten häufig in Plasmapheresezentren vorkommenden Situationen vorzugehen ist (z. B. bei Unterschreiten des IgG-Grenzwerts: Entwicklung von Empfehlungen zur Dauer von Spenderrückstellungen, Festlegung längerer Spendeintervalle bei Erstspendern mit niedrigen IgG-Ausgangswerten u. a.).

Begründungen für die Änderungen**1. Maximales Entnahmeevolumen pro Spende**

Wie aus den Arbeiten von Karger et al hervorgeht, ist jede PP mit hypovolämischem Stress und einer hämodynamischen Gegenregulation assoziiert. Als wichtigsten messbaren Marker hierfür hat er den Anstieg der Herzfrequenz identifiziert. Unter allen untersuchten Kreislaufparametern (HF, RR, CO/CI, SV, TFC, TCR) wies die HF die höchste Korrelation zum EKV_{max} auf, was besonders oberhalb eines EKV von 20% deutlich wurde. Basierend auf der 20% EKV_{max} Grenze hat er in seiner letzten Publikation (7) und noch deutlicher in der Präsentation, die er anlässlich der Vorbereitungskonferenz am

22.03.07 in Hannover gezeigt hat (siehe Anlage 2, Nr. 2.6b, Folie 44-49), Empfehlungen zum maximalen Entnahmevermögen pro Spende ausgesprochen, denen 4 von 5 Mitgliedern der AG Plasmapherese gefolgt sind (ein Mitglied der AG hat sich zum Entnahmevermögen nicht geäußert (siehe Synopse der Vorschläge der AG-Mitglieder, Anlage 2.8). Die vollständige Umsetzung dieser Empfehlung hätte allerdings dazu geführt, dass – getrennt für Männer und Frauen – je 3 (insgesamt 6) Gewichtsklassen mit 3 Volumenangaben zur präparativen Plasmapherese entstanden wären. Da die Praktikabilität einer Vorschrift für die Spendersicherheit ebenfalls von Belang ist, erschien es der AG Richtlinien zur Plasmapherese sinnvoll, die Volumenangaben auf drei für Männer und Frauen einheitliche Gewichtsklassen (≤ 60 kg, 61-80 kg, > 80 kg) zu beziehen. Bei der Festlegung der Gewichtsgrenzen haben wir uns an den weiblichen Spendern orientiert, um sicher zustellen, dass die EKV_{\max} -Grenze von 20% im Regelfall der PP eingehalten wird. Wir müssen an dieser Stelle auch darauf hinweisen, dass der Frauenanteil im Arm II der SIPLA-Studie mit 850 mL Entnahmevermögen, bedingt durch das Studiendesign, so gering war, dass eine generelle diesbezügliche Entnahmerempfehlung für weibliche Dauerspender von 70-80 kg als wissenschaftlich nicht belegt erscheint. Bezogen auf mL Entnahmevermögen pro kg Körpergewicht erhalten wir tolerable Werte mit Volumenbereichen von 13.0-10.8 mL/kg für die 650 mL Gruppe (50-60 kg), von 12.3-9.4 mL/kg für die 750 mL Gruppe (61-80 kg), von 10.4-7.1 mL/kg für die 850 mL Gruppe (81- z. B. 120 kg); Angaben jeweils inklusive Antikoagulation.

Hinweis: Alle Volumenangaben verstehen sich inklusive Antikoagulation (AK) und beziehen sich auf ein AK zu Vollblut (VB) Verhältnis von 1:16 während der PP. Bei höheren AK- zu VB-Werten (z. B. 1:18 oder 1:20) müssen die Entnahmevermögina zentrumspezifisch nach unten korrigiert werden.

2. Absenkung der Plasmaentnahmemenge für Erstspender bei den ersten beiden Spenden auf 650 mL

Karger R et al haben ebenfalls gezeigt, dass neben dem EKV_{\max} die Spendererfahrung der einzige Faktor war, der positiv mit der hämodynamischen Gegenregulation des Spenderorganismus (CI) korrelierte (7). Auch wenn der Zusammenhang nur schwach statistisch signifikant war, so bietet er eine wissenschaftliche Erklärung für die alltägliche

transfusionsmedizinische und durch Studien (17, 18) gut belegte Erfahrung, dass Erstspender wesentlich häufiger von akuten Spendereaktionen betroffen sind als Dauerspender. Zudem soll hier auch deutlich gemacht werden, dass in den uns zur Auswertung vorliegenden Studien (1-8) Erstspender regelmäßig von der Teilnahme ausgeschlossen worden sind. Diese Befunde sowie die in der Vorbereitungskonferenz am 22.03.2007 von Prof. Dr. U. Diekamp gezeigten Präsentation (siehe Anlage 2, Nr. 2.6e, Folie 4-7) zu Kreislaufreaktionen mit leichten und schweren Symptomen nach PP, bei denen Erstspender ebenfalls eindeutig überrepräsentiert waren, haben uns zu dieser Vorsichtsmaßnahme für Erstspender für die ersten beiden PP veranlasst.

3. Absenkung des Entnahmeverolumens für Erstspender und Wiederholungsspender mit ≤ 60 kg Körpergewicht auf 650 mL

Die noch in den Richtlinien Hämotherapie 2001 erwähnte EKV_{max} -Grenze von 15% wird bei der PP regelmäßig überschritten (männliche Spender in ca. 50% der PP, weibliche Spender in fast jeder PP [8]). Bei weiblichen Spendern mit ≤ 60 kg Körpergewicht fanden sich EKV_{max} Werte von bis zu 24% (8). Wie von Karger R et al in mehreren Publikationen und in seiner Präsentation dargelegt (6-8; Präsentation Folie 37-40, siehe Anlage 2, Nr. 2.6b), steigt die Inzidenz von Kreislaufreaktionen bei einem EKV_{max} von $>20\%$ signifikant an, wobei die Assoziation mit Spendezyklus und Blutvolumen auf den Wirkungsmechanismus der Hypovolämie (im Gegensatz zu vasovagalen Reaktionen) als Ursache von Kreislaufreaktionen schließen lassen. Dass sich in der SIPLA-Studie keine Assoziation von Körpergewicht und akuten Spendereaktionen fand, kann leicht durch die vergleichsweise geringe Spenderanzahl in dieser Gewichtsgruppe (nur 4.5% aller Spender) sowie durch die starke Vorselektion der eingeschlossenen Spender (Dauerspender mit mindestens 1jähriger Spendedauer und mindestens 35 abgeschlossenen PP vor Beginn der Studie) erklärt werden. Auch in der Präsentation von Prof. Diekamp (siehe Anlage 2, Nr. 2.6e, Folie 4) zeigte sich eine höhere Rate an akuten Spendereaktionen bei Spendern mit geringerem Körpergewicht. In diesem Zusammenhang soll hier darauf hingewiesen werden, dass auch in den US-Standards zur PP für die Spender mit geringerem Körpergewicht (≤ 67.5 kg) eine eigene Regelung zum maximalen Entnahmeverolumen getroffen worden ist (625 mL ohne AK). Zusammenfassend erscheint der AG Richtlinien zur präpa-

rativen Plasmapherese (Votum 4 von 5 Mitgliedern, 1 Mitglied keine Angabe) eine Absenkung des regulären Entnahmeverolumens bei den Spendern ≤ 60 kg auf 650 mL inklusive AK zwingend geboten.

4. Erhöhung des Mindestspendeabstands

Wie aus der Präsentation von Frau K. Seidel (siehe Anlage 2, Nr. 2.6d, Folie 3) hervorgeht, ist heute der Bedarf an Immunglobulinen der wesentliche Faktor, der die Gewinnung von Plasma zur Fraktionierung antreibt. Aus Sicht der AG Richtlinien zur präparativen Plasmapherese erscheint es daher kontraindiziert, wenn es in kurzen Abständen (derzeit gestattet sind bis zu 3 PP/Woche) zu Plasmaspenden kommt, da dies rasch zu einer Depletion von Immunglobulinen bei den Spendern führt (9, 10, 20, 21). Es bestand Einigkeit bei allen 5 Mitgliedern der AG (siehe hierzu Anlage 2.8), die Durchführung der präparativen Plasmapherese auf ein Verfahren pro Woche (Mindestabstand) zu begrenzen. Mit der zusätzlichen Begrenzung von 5 PP pro Kalendermonat soll sichergestellt werden, dass diese Regelung auch durch „kreative Terminvergabe“ nicht unterlaufen werden kann. Wenn es bei dieser Spendefrequenz zu einer wiederholten Unterschreitung des IgG-Grenzwerts von 6.0 g/L kommt, sollte die Spendefrequenz individuell so erhöht werden, dass dieser Mindestwert nicht mehr unterschritten wird.

5. Jährliche Entnahmemenge

Die AG Richtlinien hält eine Erhöhung des Plasmaentnahmeverolumens pro Kalenderjahr auf 32.5 Liter (für die 650 mL Gruppe), 37.5 Liter (für die 750 mL Gruppe), sowie 42.5 Liter (für die 850 mL Gruppe) für akzeptabel. Basis für diese Entscheidung waren neben den Ergebnissen der SIPLA-Studie vor allem die aus der AG Hellstern von Tran Mi B et al (3) vorgelegten Vergleichsdaten zu GE, IgG, Hb, Ferritin, Komplement, Lymphozyten-subpopulationen, Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen bei 100-283 Dauerspendern, die in Plasmaphereseprogrammen nach SIPLA (n=283), nach den Richtlinien Hämotherapie (GG, n=100) oder nach den ER-Richtlinien (ER, n=100) geführt worden waren. Diese Spendergruppen wurden verglichen mit Kontrollen (n=100, Personen ohne Spendeaktivität). Obwohl die jährliche Plasmaentnahmemengen in diesen Gruppen um den Faktor 3.7 differierten (SIPLA 37 L, GG 16 L, ER 10 L), unterschieden sich die Werte

für GE, IgG, Hb, Ferritin, Komplement, Lymphozytensubpopulationen, Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen zwischen den Spendergruppen nicht! Es fanden sich lediglich signifikante Unterschiede im Hinblick auf GE, IgG und Hb von allen 3 Spendergruppen zur Gruppe der Nichtspender (Kontrollen). Diese Befunde zeigen, dass die Entnahmemenge für den Poteinstatus und den Hb-Gehalt eines PP-Dauerspenders weit weniger ausschlaggebend ist als die Teilnahme an einem Plasmaphereseprogramm selbst; eine Beobachtung, die auch schon von anderen Autoren publiziert worden ist (10, 21). Auch die Untersuchungsergebnisse zum Umfeld der präparativen Plasmapherese (kardiovaskuläre Risikomarker, immunologische Parameter) stützen diese Entscheidung ab (1-3). Die nach diesem Vorschlag zugelassenen jährlichen Plasma – Gesamtentnahmevolumina liegen im übrigen unterhalb der durchschnittlich entnommenen Plasmavolumina der SIPLA-Studie für die 650 mL/750 mL Gruppen bzw. innerhalb der durchschnittlich entnommenen Plasmavolumina der SIPLA-Studie für die 850 mL Gruppe.

6. Begrenzung der Erythrozytenverluste der Plasmapheresespenders

Zum Erythrozytenverlust bei der präparativen Plasmapherese liegen keine publizierten Daten vor. Allerdings sind uns auf Initiative des Koordinators der AG Richtlinien zur präparativen Plasmapherese hierzu über Frau Dr. K. Seidel via Email Berechnungen zugeleitet worden, die auf kleinen Mess-Serien mit jeweils 9-10 Plasmaspenden des DRK Blutspendedienstes Sachsen bzw. der Firma ZLB Behring beruhen (Email vom 15.05.2007, siehe Anlage 2.9). Aufgrund dieser Messungen/Berechnungen ist bei der präparativen Plasmapherese von einem signifikanten Spender-Erythrozytenverlust auszugehen. Bei Ausnutzung der von uns vorgeschlagenen Höchstgrenze von jährlich 50 Plasmapheresen pro Jahr dürfte der Erythrozytenverlust bei Plasmaphereseverfahren ohne Nachspülen des Apheresesets mit physiologischer NaCl-Lösung am Ende des Verfahrens allein im Aphereseset in der Größenordnung von 20-30 mL Vollblut pro Sitzung (bei max. 50 Sitzungen also bei ca. 1000 – 1500 mL Vollblut pro Jahr) liegen. Routinemäßiges Nachspülen des Apheresesets mit physiologischer NaCl-Lösung am Ende des Verfahrens scheint hingegen den Vollblutverlust des Spenders auf eine Größenordnung von ca. 5 mL Vollblut pro Sitzung zu begrenzen. Vollblutverluste durch Blutentnahmen für Probenzwecke (z. B. auf Infektionsmarker) können eine Größenordnung von 10-20

mL Vollblut pro Sitzung (also 500 – 1000 mL pro Jahr bei Ausnutzung der Höchstgrenze) erreichen und sind hinzuzurechnen. Die Betreiber der Plasmapheresezentren müssen sich Aufschluss über den durchschnittlichen Vollblut/Erythrozytenverlust ihrer Spender pro Sitzung verschaffen und die Vollblut/Erythrozytenverluste ihrer Spender durch geeignete Maßnahmen begrenzen. Dies gilt insbesondere für Betreiber von Plasmapheresezentren, die aus dem gleichen Spenderpool auch noch andere, insbesondere erythrozytenhaltige, Blutkomponenten entnehmen. Maßnahmen zur Begrenzung des Vollblut-/Erythrozytenverlusts können sein: Routinemäßiges Nachspülen des Apheresesets mit physiologischer NaCl-Lösung am Ende des Verfahrens, Begrenzung der Blutentnahmen für Probenzwecke (z. B. auf Infektionsmarker) auf das notwendige Minimum, nach entsprechender Validierung Blutentnahmen für Probenzwecke aus den gewonnenen Plasma. Insgesamt müssen die Betreiber von Plasmapheresezentren sicherstellen, dass der durch die Entnahmegrenzen der Hämotherapie Richtlinien der Bundesärztekammer von 2000 mL Vollblut bei Frauen und 3000 mL Vollblut bei Männern pro Jahr beschriebene zulässige Vollblut/Erythrozytenverlust bei Ausschöpfung der Höchstgrenzen aller beim individuellen Spender angewendeten Spendetechniken nicht überschritten wird.

V. Tabellen

Tabelle 1 Synopse der für die präparative Plasmapherese relevanten Angaben in den Richtlinien Hämotherapie seit 1996

Angaben	Richtlinien 1996	Richtlinien 2000	Richtlinien 2005
Max. zulässiges extrakorporales Volumen	15% (für diskontinuierliche Plasmaphereseverfahren)	15%	k. A.
Max. Entnahmevermögen pro Spende	650 mL	650 mL	750 / 850 mL
Angaben zum Antikoagulation (AK)	ohne AK	ohne AK	inklusive AK
Spendergewichtsangaben korreliert mit dem maximalen Entnahmevermögen	> 50 kg	> 50 kg	>50 kg 750 mL; 850 mL bei Frauen >90 kg, bei Männern >85kg
Mindestspendeabstand	3 Tage	2 Tage	2 Tage
Maximale Plasmaentnahmemenge pro Jahr	25 L	25 L (inklusive des bei anderen Spendeverfahren gewonnenen Plasmas)	28.5 L*

Weitere Angaben:			
Hb	≥115 g/L	Frauen ≥125 g/L* Männer ≥135 g/L	Frauen ≥125 g/L Männer ≥135 g/L
Gesamteiweiß (GE) i. Serum	≥60 g/L	≥60 g/L	≥60 g/L
Wiederholung GE	zu jeder PP	nach jeder 15. PP, spätestens nach 2 Jahren	zu jeder 5. PP
IgG i. Serum	≥5,8 g/L	≥5,8 g/L	≥6,0 g/L
Wiederholung IgG	nach jeder 15. PP, spätestens nach 2 Jahren	nach jeder 15. PP, spätestens nach 2 Jahren	zu jeder 5. PP
Wiederholung BB	nach jeder 15. PP, spätestens nach 2 Jahren	nach jeder 15. PP, spätestens nach 2 Jahren	zu jeder 15. PP, spätestens nach 2 Jahren
Erythrozytenverlust	k. A.	k. A.	k. A.
		* bei Spendeabstand > 4 Wo bei Frauen Hb ≥120 g/L zulässig	* inklusive Antikoagulation, jedoch ohne Untersuchungsproben
Relevante Abschnitte der Richtlinien	Abschnitte 4.7-4.7.5, 4.3.1	Abschnitte 2.6.3, 2.6.4, 2.6.5.1, 2.4.2	Abschnitte 2.6.3, 2.6.4.1, 2.1.4.2

Legende:

Max. = maximal; PP = Plasmapherese, GE = Gesamteiweiß, Hb = Hämoglobin, k. A.= keine Angabe.

Quellen:

Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie), Dt. Ärzte Verlag, überarbeitete Fassung, **Köln 1996**

Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), Dt. Ärzte Verlag, überarbeitete Fassung, **Köln 2000**

Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), Dt. Ärzte Verlag, überarbeitete Fassung, **Köln 2005**

Tabelle 2 Synopse der für die präparative Plasmapherese relevanten Angaben an ausgewählten Beispielen aus den Richtlinien des Europarats (ER), ausgewählte Ausgaben aus den Jahren 1992, 1999 und 2006

Angaben	ER-Richtlinien 1992	ER-Richtlinien 1999	ER-Richtlinien 2006
Max. zulässiges extrakorporales Volumen	k. A.	k. A.	k. A.
Entnahmevolumen pro Spende	Max 650 mL ohne Flüssigkeitsersatz (FE); falls 600-650 mL überschritten FE erforderlich; max. Entnahmevolumen pro Woche 1 Liter	Max 650 mL ohne Flüssigkeitsersatz (FE); falls 600-650 mL überschritten FE erforderlich; max. Entnahmevolumen pro Woche 1 Liter	Max 600 mL Plasma netto (ohne AK) ohne Flüssigkeitsersatz (FE); falls 650 mL inklusive AK überschritten FE erforderlich; max. Entnahmevolumen 1 Liter pro Woche
Angaben zum Antikoagulanz (AK)	Keine klare Angabe, Volumenangaben aber offenbar inklusive AK	Keine klare Angabe, Volumenangaben aber offenbar inklusive AK	inklusive AK
Spendergewichtsangaben korreliert mit dem maximalen Entnahmevolumen	> 50 kg	> 50 kg	> 50 kg
Mindestspendeabstand	k. A.*	Empfohlen 14 Tage, Verkürzung des	Empfohlen 14 Tage, Verkürzung des

		Spendeintervals „unter besonderen Umständen“ möglich	Spendeintervals „unter besonderen Umständen“ möglich
Maximale Plasmaentnahmemenge pro Jahr	15 L	15 L	15 L
Weitere Angaben:			
Hb	Frauen ≥ 125 g/L Männer ≥ 135 g/L	Frauen ≥ 125 g/L Männer ≥ 135 g/L	Frauen ≥ 125 g/L Männer ≥ 135 g/L
G-Eiweiß i. Serum	k. A.	≥ 60 g/L	≥ 60 g/L
Wiederholung GE	Alle 4 Monate, signifikanten Abfall beachten auch bei Werten im Normalbereich	in „geeigneten Abständen“, mindestens jährlich	in „geeigneten Abständen“, mindestens jährlich, signifikanten Abfall beachten auch bei Werten im Normalbereich, falls Spender häufiger als 1x/14 Tagen spendet
IgG i. Serum*	k. A.	k. A.	k. A.
Wiederholung IgG*	Alle 4 Monate, signifikanten Abfall beachten auch bei Werten im Normalbereich	in „geeigneten Abständen“, mindestens jährlich	in „geeigneten Abständen“, mindestens jährlich, signifikanten Abfall beachten auch bei Werten im Normalbereich, falls Spender häufiger als 1x/14 Tagen spendet
Albumin*	k. A.	k. A.	k. A.

Wiederholung Albumin*	Alle 4 Monate, signifikanten Abfall beachten auch bei Werten im Normalbereich	in „geeigneten Abständen“, mindestens jährlich	in „geeigneten Abständen“, mindestens jährlich, signifikanten Abfall beachten auch bei Werten im Normalbereich, falls Spender häufiger als 1x/14 Tagen spendet
BB	Vor erster PP, zur Wdh k. A.	Nicht erforderlich, nur Hb/Hct vor erster PP	Nicht erforderlich, nur Hb/Hct vor erster PP
Erythrozytenverlust	< 20 mL /Woche	< 20 mL /Woche	Bemessen oder berechnen, dass ein Hb-Wert von 11 g/dL nicht unterschritten wird
* Kann-Bestimmungen; die alleinige Bestimmung des GE ist offenbar auch ausreichend	*Es findet sich lediglich eine Angabe zum Mindestabstand zwischen einer Apherese und einer Vollblutspende von 2 Tagen		
Relevante Abschnitte der ER-Richtlinien	Part B, Seite 18f	Part B, Seite 35f	Part B, Seite 46-48

Legende:

Max. = maximal; PP = Plasmapherese, GE = Gesamteiweiß, Hb = Hämoglobin, BB = Blutbild, k. A. = keine Angabe; Wdh = Wiederholung

Quellen:

Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Council of Europe Press, 1st edition (?), **Strasbourg 1992**

Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Council of Europe Press, 5th edition, **Strasbourg January 1999**

Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Council of Europe Publishing, 12th edition, **Strasbourg January 2006**

Zum Vergleich US-(CBER)-Standards:

Entnahmenvolumen 625 mL für 50-67.5 kg, 750 mL für 68-79 kg, 800 mL für Spender mit einem Körpergewicht von >79 kg vorsehen (alle Volumenangaben ohne Antikoagulanz); zwei präparative Plasmapheresen pro Woche möglich.

Tabelle 3 Design und wesentliche Studienziele der AG Hellstern

Erstautor, Quelle	Hellstern P et al Transfusion 2001	Bechtloff S et al Vox Sang 2005	Tran Mi B et al Vox Sang 2004	Schulzki T et al Vox Sang 2006 (SIPLA)
Studienziele	Qualitätsvergleich Plasma analog Richtlinien Hämotherapie versus Plasma analog US-Standards	Marker für erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen unter den Bedingungen der intensivierten Plasmapherese	Marker f. den Eisenhaushalt, humorale und zelluläre Immunität, erhöhtes Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen unter den Bedingungen der intensivierten Plasmapherese im Vergleich PP-Programmen gemäß Rili Hämotherapie und ER versus Kontrollen (Nicht-spender)	Große Studie z. Intensivierung d. Plasmapherese
Studientyp	Prospektiv monozentrisch	Prospektiv monozentrisch	Retrospektiv oligozentrisch	Prospektiv multizentrisch
Spender, gesamt Eingeschl. PP	150	72	583 (incl. Kontrollen)	3783, 304.836 PP
Erstspender	k. A.	0	0	0
Spender analog SIPLA-Kriterien	0	72	283	3783
Studiendauer	entfällt	3 Jahre	3 Jahre	3 Jahre
Spender < 70 kg und P-Vol 750 mL (Arm A/I)	entfällt	k. A.	k. A.	815 (***)
Spender ≥70kg und P-Vol 750 mL (Arm A/I; %Frauen)	entfällt	insgesamt in Arm I (n=56)	insgesamt in Arm I (n=197)	1587 (***)
Spender ≥ 70 kg und P-Vol 850 mL (Arm B/II; %Frauen)	entfällt	16	86	1381 (13%)
Verteilung F/M Arm A/I vs B/II	entfällt	k. A. („gleich“)	258/325 (44/56%)	897/2886 (24/76%)
Spender analog Richtlinien Hämotherapie 2001	75	n. u.	100	0

Spender analog ER-Richtl. 2001	entfällt	n. u.	100	0
Spender analog US-Standards[†]	75	0	0	0
Kontrollen	keine	72	100	keine (siehe Tran Mi et al)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren*	n. u.	Keine Beeinträchtigung		keine (siehe Bechtloff et al)
TSP, IgG, Albumin	Signifikant niedriger im US-Plasma		Gleich in den Studiengruppen, reduziert gegenüber Kontrollen	
Humorale und Zelluläre Immunität**	n. u.	n. u.	Keine Beeinträchtigung	
Gerinnungsfaktoren	Signifikant niedriger im US-Plasma		Keine Beeinträchtigung	
Spd mit Abschluß Studie	entfällt	27	entfällt	923
Spd mit Abbruch Studie		45	entfällt	2860
Abbrüche, sozioökonomisch		34	entfällt	1860
davon Zeitmangel		20		686
Konflikte mit Arbeitszeit/-geber		8		
Umzug		4		121
andere †		2		1053 †
Abbruch, medizinisch, plasmapheresebedingt (IgG, GE, Hb erniedrigt)		3	Gleich in den Studiengruppen	607
Abbrüche, aus verschiedenen medizinischen Gründen		8	entfällt	393
davon Infektionen		0		31
Akutes Coronarsyndrom		0		9, davon 4 Todesfälle
Andere Gefäßerkrankungen		1		5 (Apoplex, n=2)
verschiedene		7		

Andere Reaktionen ohne Abbruch	entfällt	2	k. A.	Keine spender-spezifischen Angaben; 0.04% der Plasmapherese zeigten milde plasmaphereseassoziierte Reaktionen ohne Abbruch der Spendetätigkeit
Abbruch, Spenderreaktion		3	entfällt	5
ACCP-Bewertung	I C+	I C+	I C+	I C+

Legende:

Die Arbeit von Bier-Ulrich AM et al aus der Gruppe um P. Hellstern ist im Literaturverzeichnis aufgeführt, aber in dieser Auswertung nicht enthalten, weil sie sich ausschließlich mit dem Eisenhaushalt bei Plasmapherese-Dauerspender beschäftigt. Beeinträchtigungen im Eisenhaushalt findet man aber bei allen Gruppen von Blutspendern; es handelt sich nicht um ein plasmapheresespezifisches Problem; daher bleiben die Daten hier unberücksichtigt.

k. A. = keine Angabe; n. u. = nicht untersucht

‡ Gewichtsabhängig 625-800 mL ohne Antikoagulant bis zu zweimal /Woche (max. 104 PP/Jahr)

* Gesamtcholesterin, HDL-, LDL-Chol, Fibrinogen, Triglyzeride, hsCRP.

** Anti-CMV IgG, Anti-Tetanus IgG, C3, C4, Leukozyten/nL, %CD19, %CD3, %CD4, %CD8, %CD16/56

*** Frauenanteil im Arm I 738/1680 (=44%)

‡ Die Kategorie „andere“ enthält neben einem Sammelsurium nichtmedizinischer Gründe (Unzufriedenheit mit der finanziellen Kompensation, Schwierigkeiten mit der Anfahrt zum Plasmapheresezentrum, zu hoher Zeitbedarf für Anfahrt zum Zentrum bzw. für Plasmapherese selbst, Ärger mit dem Personal des Plasmapheresezentrums, Piercing/Tatoos, abwehrende Haltung des Persönlichen Umfelds des Spenders) auch diffus-medizinische Gründe wie Unbehagen/Schmerzen bzw. Besorgnisse über die persönliche Gesundheit.

Tabelle 4 Design, wesentliche Studienziele und Studienergebnisse der „Gruppe Karger“

Erstautor, Quelle	Karger R et al Transfusion 2003	Karger R et al Transfusion 2006
Studienziele	<p>Etablierung eines mathematischen Modells zur Berechnung des EKV* bei IFC Plasmapherese in Abhängigkeit von unterschiedlichen Berechnungsformeln für das Blutvolumen und vom Spender-Hct</p> <p>Abgleich von Spendereaktionen mit dem berechneten EKV</p> <p>Überprüfung der Relevanz der 15% EKV Grenze für Spendereaktionen</p>	<p>Nichtinvasive Erfassung der hämodyn. Gegenreaktion des Spenderorganismus gegen den hypovolämischen Stress einer IFC PP</p> <p>Wird die hämodyn. Gegenreaktion durch äußere Faktoren wie Alter, Geschlecht, Spendeerfahrung etc modifiziert?</p> <p>Ermittlung einer EKV Grenze zur Vermeidung von Kreislaufreaktionen unter PP</p>
Studientyp	Retrospektiv monozentrisch	Prospektiv randomisiert monozentrisch
Spender, gesamt	1204	60
Erstspender	0	0
Studiendauer, eingeschl. PP	7.5 Jahre, 40.133 PP	Wochen (incl Kontrollsitzen)
Spendereinschlusskriterien	Analog Richtl. Hämotherapie	Analog Richtl. Hämotherapie
Entnahmevermögen	650 mL inkl. AK	650 mL inkl. AK
Verteilung F/M	330/897 (27/73%)	30/30 (1:1)
Kontrollen	keine	60 (gleiche Spender)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	n. u.	n. u.
TSP, IgG, Albumin	n. u.	n. u.
Humorale und Zelluläre Immunität**	n. u.	n. u.
Gerinnungsfaktoren	n. u.	n. u.
Spd mit Abbruch Studie /PP	entfällt	entfällt
Abbruchgründe, sozio-ökonomisch	entfällt	entfällt
davon Zeitmangel	Entfällt	entfällt
Konflikte mit Arbeitszeit	entfällt	entfällt

	Umzug	Entfällt	entfällt
	andere †	Entfällt	entfällt
	Abbruch, plasmapherebedingt	entfällt	entfällt
	Wesentliche Ergebnisse	<p>Validierung einer mathematischen Formel zur Berechnung des EKV bei IFC Plasmapheresen</p> <p>Nachweis, dass bei männl. PP-Spendern ca. 50 % und bei weiblichen PP-Spendern bis zu 100% das 15% EKV Limit erreichen oder überschreiten</p> <p>Kein Zusammenhang zwischen Überschreiten des 15% EKV Limits und Spendereaktionen</p>	<p>Hämodyn. Wirkung der IFC-PP erkennbar an Abfall TFC[†], SV[†], RR_{sys}[†], MAP[†], CO/CI[†];;</p> <p>Insbesondere Abfall des SV Hinweis auf temporäre Hypovolämie. Hämodyn. Gegenregulation erkennbar an Anstieg von HF[†] und SI[†]. HF wichtigster Parameter der Gegenregulation, mit mäßiger Korrelation zum EKV_{max}, wobei die hämodyn. Gegenregulation im Bereich von EKV_{max} ≥20% signifikant steigt.</p> <p>Empfehlung Entnahmeholumina bei der PP auf EKV_{max} ≤20% (entspr. 14 mL/kg) zu beschränken</p>
	ACCP-Bewertung	IC+	IA

Legende:

*EKV = Extrakorporales Volumen

† TFC = Thoracic Fluid Content, SV = Schlagvolumen, HF = Herzfrequenz, RR = Blutdruck, CO/CI = Cardiac Output/Cardiac Input, SI = Shock Index.

VI. Hinweis zur Veröffentlichung, Danksagung

Veröffentlichung

Diese gutachterliche Stellungnahme wird nach der nächsten für den 28.11.2007 geplanten Sitzung der DGTI Sektion-3 Präparative und therapeutische Hämapherese veröffentlicht.

Die Veröffentlichung erfolgt

- Via Email (zeitgleich mit der Emailversendung des Sitzungsprotokolls an die Sektionsmitglieder, also etwa 7-14 Tage nach der Sitzung)
- Über die Internetseite der DGTI, in der Rubrik „Mitteilungen der Sektion 3 Präparative und therapeutische Hämapherese“ (www.dgti.de/sektion_3.html)

Danksagung

PD Dr. Hans-Gert Heuft bedankt sich an dieser Stelle ausdrücklich für die jederzeit exzellente und kollegiale Zusammenarbeit bei den Mitgliedern der „AG Richtlinien zur präparativen Plasmapherese“.

VII. Literatur

- 1 Schulzki T, Seidel K, Storch H, Karges H, Kiessig S, Schneider S, Taborski U, Wolter K, Steppat D, Behm E, Zeisner M, Hellstern P; SIPLA study group. A prospective multicentre study on the safety of long-term intensive plasmapheresis in donors (SIPLA). *Vox Sang* 2006; 91: 162-173
- 2 Bechtloff S, Tran-My B, Haubelt H, Stelzer G, Anders C, Hellstern P. A prospective trial on the safety of long-term intensive plasmapheresis in donors. *Vox Sang* 2005; 88: 189-195.
- 3 Tran-Mi B, Storch H, Seidel K, Schulzki T, Haubelt H, Anders C, Nagel D, Siegler KE, Vogt A, Seiler D, Hellstern P. The impact of different intensities of regular donor plasmapheresis on humoral and cellular immunity, red cell and iron metabolism, and cardiovascular risk markers. *Vox Sang* 2004; 86:189-197
- 4 Bier-Ulrich AM, Haubelt H, Anders C, Nagel D, Schneider S, Siegler KE, Seiler D, Hellstern P. The impact of intensive serial plasmapheresis and iron supplementation on iron metabolism and Hb concentration in menstruating women: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Transfusion* 2003; 43: 405-410
- 5 Hellstern P, Bach J, Haubelt H, Hitzler WE, Mathis S, Vogt A. The impact of the intensity of serial automated plasmapheresis and the speed of deep-freezing on the quality of plasma. *Transfusion* 2001; 41: 1601-1605
- 6 Karger R, Kretschmer V. Maximum donation volumes per session in donor plasmapheresis (Letter). *Vox Sang* 2006; 91: 350
- 7 Karger R, Halbe M, Dinges G, Wulf H, Kretschmer V. Blood volume regulation in donors undergoing intermittent-flow plasmapheresis involving a high extracorporeal blood volume. *Transfusion* 2006; 46: 1609-1615
- 8 Karger R, Slonka J, Junck H, Kretschmer V. Extracorporeal blood volume of donors during automated intermittent-flow plasmapheresis and its relevance to the prevention of circulatory reactions. *Transfusion* 2003; 43: 1096-1106
- 9 Rodell MB, Lee ML. Determination of reasons for cessation of participation in serial plasmapheresis programs. *Transfusion* 1999; 39: 900-903
- 10 Rodell MB. Collection of source material from remunerated donors. *Dev Biol Stand* 1993; 81: 57-64.

- 11 Lewis SL, Kutvirt SG, Bonner PN, Simon TL: Plasma proteins and lymphocyte phenotypes in long-term plasmapheresis donors. *Transfusion* 1994; 34: 578-585.
- 12 Lundsgaard-Hansen P: Intensive plasmapheresis as a risk factor for arteriosclerotic cardiovascular disease? *Vox Sang* 1977; 33: 1-4.
- 13 Criqui MH, Golomb BA: Epidemiologic aspects of lipid abnormalities. *Am J Med* 1998; 105: 48S-57S.
- 14 Ridker PM: Evaluating novel cardiovascular risk factors: Can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med* 1999; 130: 933-937.
- 15 Löwel H, Engel S, Hörmann A, Gostomczyk J, Bolte HD, Keil U für das Monica Augsburg Herzinfarktregisterteam: Akuter Herzinfarkt und plötzlicher Herztod aus epidemiologischer Sicht. *Intensivmed* 1999; 36: 652-661.
- 16 Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonson S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann K-G, Ritter von Stockert T: A prospective community based study of stroke in Germany. The Erlangen stroke project. Incidence and case fatality at 1, 3 and 12 months. *Stroke* 1998; 29: 2501-2506.
- 17 Franchini M, Gandini G, Gandini AR, Crocco I, de Gironcoli M, Bertuzzo D, Giuffrida AC, Lippi G, Vassanelli A, Bressan F, Aprilli G: The Frequency of Adverse Events during Blood and Apheresis Donations: A Single-Center Study. *Infus Ther Transfus Med* 2002; 29: 200-205.
- 18 McLeod BC, Price TH, Owen H, Ciavarella D, Sniecinski I, Randels MJ, Smith JW. Frequency of immediate adverse effects associated with apheresis donation. *Transfusion* 1998; 38: 938-943
- 19 Hellstern P, Schulzki T, SIPLA Study Group. Maximum donation volumes per session in donor plasmapheresis: reply to Ralf Karger and Volker Kretschmer (Letter). *Vox Sang* 2006; 91: 351-352.
- 20 Friedman BA, Schork MA, Mocniak JL, Oberman HA: Short-term and long-term effects of plasmapheresis on serum proteins and immunoglobulins. *Transfusion* 1975; 15: 467-472.
- 21 Shanbrom E, Lundak R, Walford RL: Long-term plasmapheresis: Effects on specific plasma proteins. *Transfusion* 1972; 12: 162-167.

Anlagen

- Anlage 1
- 1.1 Schreiben Prof. Seifried, Frankfurt, vom 04.10.2006
 - 1.2 Schreiben Prof. Bein, Berlin/Giessen, vom 15.09.2006
 - 1.3 Schreiben PD Dr. Heuft, Hannover, vom 20.12.2006
- Anlage 2
- 2.1 Dokumente zum Verfahren
 - 2.1 Einladung zur Sitzung der Sektion Hämapherese in Hagen am 27.02.2005 vom 14.11.2006
 - 2.2 Einladung und Programm der Konferenz zur Vorbereitung der gutachterlichen Stellungnahme in Hannover am 22.03.2007 vom 28.02.2007
 - 2.3 Protokoll der Sektionssitzung in Hagen am 27.02.2007, versandt per Email am 05.03.2007
 - 2.4 Schreiben PD Dr. Heuft, Hannover vom 05.02.2007
 - 2.5 Teilnehmerliste der Konferenz in Hannover vom 22.03.2007
 - 2.6 Präsentationen der Referenten Hellstern (a), Karger (b), Heim (c), Seidel d, Diekamp (e)
 - 2.7 Audiokassetten I – III
 - 2.8 Synopse
 - 2.9 Daten (DRK Sachsen, ZLB Behring) zur Berechnung des Spender-Vollblut/Erythrozytenverlusts
- Anlage 3
- 3.1 Dokumente zur gutachterlichen Stellungnahme
 - 3.1 Literatur