

KLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE  
(STANDORTE: INNENSTADT, GROßHADERN)  
ABTEILUNG FÜR TRANSFUSIONSMEDIZIN, ZELLTHERAPEUTIKA UND  
HÄMOSTASEOLOGIE DER  
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

Thema der Dissertation

**Spendersicherheit bei individualisierter Plasmaspende –  
Stellenwert spezifischer Laborparameter**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**Christiane Eberle**

Rostock

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Spannagl

---

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Erwin Strobel

---

Mitbetreut durch den

Promovierten Mitarbeiter:

---

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2016

*Nicht weil es schwierig ist, wagen wir es nicht,  
sondern weil wir es nicht wagen, ist es schwierig.*

*Sokrates (470 bis 399 v.Chr.)*

*Für Michael und Christina*

**Titel: Spendersicherheit bei individualisierter Plasmaspende –  
Stellenwert spezifischer Laborparameter**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	14
<b>1.1</b>	<b>Entwicklung der Plasmaspende</b> .....	14
1.1.1.	Zentrifugation aus Vollblut .....	14
1.1.2.	Manuelle Doppelplasmapherese .....	14
1.1.3.	Maschinelle Plasmapherese .....	14
<b>1.2</b>	<b>Verbesserung der maschinellen Verfahren</b> .....	14
<b>1.3</b>	<b>Bedeutung des Plasmas</b> .....	15
1.3.1	Frischplasma für die Transfusion.....	15
1.3.2	Plasma als Rohstoff für industriell gewonnene Plasmapräparate .....	15
<b>1.4</b>	<b>Bedeutung der Plasmaspende</b> .....	16
1.4.1	Zunehmender Bedarf an Plasmapräparaten.....	16
1.4.2	Politische Bedeutung .....	16
<b>1.5</b>	<b>Zurückliegende (zum Zeitpunkt der Datenerhebung) und derzeitige gesetzliche Regelungen</b> .....	16.
1.5.1	Spendemodalitäten in Deutschland .....	16
1.5.2	Spendemodalitäten in anderen Ländern .....	17
1.5.2.1	USA .....	17
1.5.2.2	Österreich .....	18
<b>1.6</b>	<b>Motivation zur IPS-Studie</b> .....	18
1.6.1	SIPLA .....	19
1.6.2	Konzeption der IPS-Studie .....	20

<b>2</b>	<b><i>Ziel und Fragestellung der Arbeit</i></b> .....	21
2.1	<b>Ziel der Arbeit</b> .....	21
2.2	<b>Frage 1: Spendersicherheit bei individualisierter Plasmaspende</b> .....	21
2.3	<b>Frage 2: Stellenwert spezifischer Laborparameter</b> .....	21
<b>3</b>	<b><i>Material und Methoden</i></b> .....	22
3.1.	<b>Maschinelle Plasmapherese</b> .....	22
3.2	<b>Spenden nach RILI-BÄK</b> .....	22
3.2.1	RILI-BÄK bis 9.7.2010 .....	22
3.2.2	RILI-BÄK ab 9.7.2010 .....	23
3.2.2.1	Spendemenge .....	23
3.2.2.2	Spendehäufigkeit .....	23
3.2.2.3	Laboruntersuchungen .....	23
3.3	<b>Zulassungs- und Rückstellungs-Procedere</b> .....	24
3.4	<b>Herstellung des Plasmas, Spenderuntersuchungen und Datenerhebung nach GMP</b> .....	25
3.4.1	Qualitätssicherung .....	25
3.4.2	Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel .....	25
3.4.3	Qualitätskontrolle .....	26
3.4.4	Weitere Vorschriften .....	26
3.5	<b>Studie zur Spendersicherheit <u>I</u>ndividualisierter <u>P</u>lasma-<u>S</u>pendeprogramme zur Festlegung der Spendevolumina und -frequenz in Abhängigkeit von IgG-Konzentration und Körpergewicht des Plasmaspenders bei automatisierter Plasmapherese (IPS)</b> .....	26
3.5.1	Zusammenfassung des Studiendesigns .....	26
3.5.2	Klassifizierungsschema UR/EZ .....	29
3.5.3	Einteilung der Kausalität von UR/EZ .....	29

3.5.4	Ereignis-Kategorien .....	30
<b>3.6.</b>	<b>Monitoring</b> .....	<b>30</b>
3.6.1	Prüfärzte .....	30
3.6.2	Meldewege .....	30
3.6.3	Monitor .....	31
3.6.4.	Biometrie .....	31
<b>3.7.</b>	<b>Datenbanken</b> .....	<b>31</b>
3.7.1	Donor Management System (DMS) .....	31
3.7.1.1	Transformation der Daten aus DMS in die Datenbank des Biometrikers .....	31
3.7.1.2	Aufbereitung der zu transferierenden Daten .....	32
3.7.2.	Studiendatenbank .....	32
<b>3.8.</b>	<b>Statistische Methoden</b> .....	<b>32</b>
3.8.1	SAS .....	32
<b>3.9</b>	<b>Laboranalytik</b> .....	<b>33</b>
3.9.1	Prüflabor .....	33
3.9.2	Immunglobulin G .....	33
3.9.3	Gesamteiweiß .....	35
3.9.4	Hämoglobin .....	37
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>38</b>
<b>4.1</b>	<b>Gruppe 1 - Charakterisierung des Studienkollektivs</b> .....	<b>38</b>
4.1.1	Alter der Plasmaspender.....	38
4.1.1.1	Mittleres Alter der Plasmaspener bei Start der Spendetätigkeit in IPS .....	38
4.1.2	Körpergewicht der Plasmaspender .....	39
4.1.2.1	Mittleres Körpergewicht der Plasmaspender bei Start der Spendetätigkeit in IPS .....	39
4.1.2.2	Mittleres Körpergewicht der Plasmaspender am Ende des Beobachtungszeitraums ...	40

4.1.3	Häufigkeitsverteilung der initialen Spendeprogramme .....	41
4.1.3.1	Häufigkeitsverteilung der initialen Spendeprogramme getrennt nach Spendezentren .....	41
4.1.3.2	Häufigkeitsverteilung der initialen Spendeprogramme getrennt nach dem Geschlecht der Plasmaspender.....	42
4.1.4	Spendedauer .....	43
4.1.4.1	Mittlere Spendedauer in den jeweiligen Spendeprogrammen .....	43
4.1.5	Spendevolumen .....	44
4.1.5.1	Mittleres Gesamtspendevolumen pro Jahr und Spendeprogramm .....	44
<b>4.2</b>	<b>Gruppe 2 - UR/EZ</b> .....	<b>45</b>
4.2.1	Inzidenzen und Häufigkeiten aller UR/EZ .....	45
4.2.1.1	Häufigkeit aller UR/EZ .....	45
4.2.2	Inzidenzen und Häufigkeiten einzelner Kategorien .....	46
4.2.2.1	Häufigkeit von Kreislaufbedingten UR/EZ .....	46
4.2.2.2	Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von kreislaufbedingten UR/EZ zwischen den Spendeprogrammen .....	47
4.2.2.3	Häufigkeit von Punktionsbedingten UR/EZ .....	48
4.2.2.4	Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von punktionsbedingten UR/EZ zwischen den Spendeprogrammen .....	49
4.2.2.5	Häufigkeit von Verhaltensbedingten UR/EZ .....	50
4.2.2.6	Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von verhaltensbedingten UR/EZ zwischen den Spendeprogrammen .....	51
4.2.2.7	Häufigkeit von UR/EZ der Kategorie Infekte .....	52
4.2.2.8	Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von UR/EZ der Kategorie Infekte zwischen den Spendeprogrammen .....	53
4.2.2.9	Häufigkeit von UR/EZ der Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände .....	54

4.2.2.10	Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von UR/EZ der Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände zwischen den Spendeprogrammen .....	55
4.2.3	Häufigkeitsverteilung der UR/EZ-Kategorien nach Schweregrad und Kausalität .....	56
4.2.3.1	Häufigkeitsverteilung der Kreislaufbedingten UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität .....	56
4.2.3.2	Häufigkeitsverteilung der Punktionsbedingten UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität .....	58
4.2.3.3	Häufigkeitsverteilung der UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität Kategorie Infekte .....	60
4.2.3.4	Häufigkeitsverteilung der UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände .....	62
4.2.4	Ausstieg aus IPS-Studie .....	64
4.2.4.1	Gesamtzahl der Aussteiger .....	64
4.2.5	UR/EZ getrennt nach Spendeprogramm und Schweregrad .....	65
4.2.5.1	Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko getrennt nach Schweregrad .....	65
4.2.6	UR/EZ getrennt nach Spendeprogramm und Kausalität .....	69
4.2.6.1	Häufigkeitsverteilung der Kausalitäten aller UR/EZ nach Spendeprogramm .....	69
4.2.7	UR/EZ getrennt nach Spendeprogramm und Kategorie .....	72
4.2.7.1	Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko getrennt nach Kategorie .....	72
4.2.8	UR/EZ mit Schweregrad schwer bis lebensbedrohlich bzw. tödlich getrennt nach Spendeprogramm und Kausalität bzw. Kategorie .....	79
4.2.8.1	Häufigkeit der schweren bis lebensbedrohlichen UR/EZ .....	79
4.2.8.2	Häufigkeit der tödlichen UR/EZ .....	80
<b>4.3</b>	<b>Gruppe 3 – Laborwerte</b> .....	<b>81</b>
4.3.1	IgG .....	81
4.3.1.1	Mittlerer IgG-Level bei Start der Spendetätigkeit (Präqualifizierung) .....	81
4.3.1.2	Mittlerer IgG-Level zu Beginn des Spendeprogramm .....	82

4.3.1.3 Mittlerer IgG-Level am Ende des Beobachtungszeitraums .....	83
4.3.1.4 Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels zwischen Präqualifizierung und Start der Spendetätigkeit in IPS .....	84
4.3.1.5 Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels im Vergleich zum Start der Spendertätigkeit (Präqualifizierung) .....	85
4.3.1.6 Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms .....	86
4.3.1.7 Mittleren relative Veränderung des IgG-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms in den IgG-Klassen .....	87
4.3.1.8 Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels zwischen Beginn der IPS-Studie und Ende der Beobachtungsperiode in den IgG-Klassen in Abhängigkeit von der Ist-Spendehäufigkeit .....	88
4.3.1.9 Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels zwischen Beginn der IPS-Studie und Ende der Beobachtungsperiode in Abhängigkeit von der Ist- Spendehäufigkeit und dem Geschlecht der Plasmaspender .....	89
4.3.1.10 Mittlerer IgG-Level (mg/dl)* nach X Jahren Spendetätigkeit in IPS in den IgG-Klassen .....	90
4.3.2. Gesamteiweiß .....	91
4.3.2.1 Mittlere relative Veränderung des Gesamtprotein-Levels im Vergleich zum Start der Spendetätigkeit (Präqualifizierung) .....	91
4.3.2.2 Mittlere relative Veränderung des Gesamtprotein-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms .....	92
4.3.3 Hämoglobin .....	93
4.3.3.1 Mittlere relative Veränderung des Hämoglobin-Levels im Vergleich zum Start der Spendertätigkeit (Präqualifizierung) .....	93
4.3.3.2 Mittlere relative Veränderung des Hämoglobin-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms .....	94
4.3.3.3 Mittlere relative Veränderung des Hämoglobin-Levels zwischen Beginn der IPS-Studie und Ende der Beobachtungsperiode in Abhängigkeit von der Ist-Spendehäufigkeit .....	95

<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	96
<b>5.1</b>	<b>Gruppe 1 (Charakterisierung des Studienkollektivs)</b> .....	96
5.1.1	Alter der Plasmaspender.....	96
5.1.1.1	Mittleres Alter der Plasmaspender bei Start der Spendetätigkeit in IPS .....	96
5.1.2	Körpergewicht der Plasmaspender .....	97
5.1.2.1	Mittleres Körpergewicht der Plasmaspender bei Start der Spendetätigkeit in IPS ...	97
5.1.2.2	Mittleres Körpergewicht am Ende des Beobachtungszeitraus .....	97
5.1.3	Häufigkeitsverteilung der initialen Spendeprogramme .....	97
5.1.3.1	Häufigkeitsverteilung der initialen Spendeprogramme getrennt nach Spendezentren .....	97
5.1.3.2	Häufigkeitsverteilung der initialen Spendeprogramme getrennt nach dem Geschlecht der Plasmaspender.....	98
5.1.4	Spendedauer .....	99
5.1.4.1	Mittlere Spendedauer in den jeweiligen Spendeprogrammen .....	99
5.1.5	Spendevolumen .....	100
5.1.5.1	Mittleres Gesamtspendevolumen pro Jahr und Spendeprogramm .....	100
<b>5.2</b>	<b>Gruppe 2 (UR/EZ)</b> .....	101
5.2.1	Inzidenzen und Häufigkeiten aller UR/EZ .....	101
5.2.1.1	Häufigkeit aller UR/EZ .....	101
5.2.2	Inzidenzen und Häufigkeiten einzelner Kategorien .....	101
5.2.2.1	Häufigkeit von Kreislaufbedingten UR/EZ .....	101
5.2.2.2	Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von kreislaufbedingten UR/EZ zwischen den Spendeprogrammen .....	102
5.2.2.3	Häufigkeit von Punktionsbedingten UR/EZ .....	102
5.2.2.4	Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von punktionsbedingten UR/EZ zwischen den Spendeprogrammen .....	102
5.2.2.5	Häufigkeit von Verhaltensbedingten UR/EZ .....	102

5.2.2.6	Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von verhaltensbedingten UR/EZ zwischen den Spendeprogrammen .....	103
5.2.2.7	Häufigkeit von UR/EZ der Kategorie Infekte .....	103
5.2.2.8	Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von UR/EZ der Kategorie Infekte zwischen den Spendeprogrammen .....	103
5.2.2.9	Häufigkeit von UR/EZ der Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände .....	104
5.2.2.10	Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von UR/EZ der Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände zwischen den Spendeprogrammen .....	104
5.2.3	Häufigkeitsverteilung der UR/EZ-Kategorien nach Schweregrad und Kausalität .....	104
5.2.3.1	Häufigkeitsverteilung der kreislaufbedingten UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität .....	104
5.2.3.2	Häufigkeitsverteilung der punktionsbedingten UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität .....	105
5.2.3.3	Häufigkeitsverteilung der UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität - Kategorie Infekte .....	105
5.2.3.4	Häufigkeitsverteilung der UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität - Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände .....	106
5.2.4	Ausstieg aus medizinischem Grund .....	106
5.2.4.1	Gesamtzahl der Aussteiger .....	106
5.2.5	UR/EZ getrennt nach Spendeprogramm und Schweregrad .....	107
5.2.5.1	Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko getrennt nach Schweregrad .....	107
5.2.6	UR/EZ getrennt nach Spendeprogramm und Kausalität .....	108
5.2.6.1	Häufigkeitsverteilung der Kausalitäten aller UR/EZ nach Spendeprogramm .....	108
5.2.7	UR/EZ getrennt nach Spendeprogramm und Kategorie .....	108
5.2.7.1	Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko getrennt nach Kategorie .....	108
5.2.8	UR/EZ mit Schweregrad schwer bis lebensbedrohlich bzw. tödlich getrennt nach Spendeprogramm und Kausalität bzw. Kategorie .....	109
5.2.8.1	Häufigkeit der schweren bis lebensbedrohlichen UR/EZ .....	109

5.2.8.2 Häufigkeit der tödlichen UR/EZ .....	109
<b>5.3 Gruppe 3 (Laborwerte) .....</b>	<b>110</b>
5.3.1 IgG .....	110
5.3.1.1 Mittlerer IgG - Level bei Start der Spendetätigkeit (Präqualifizierung) .....	110
5.3.1.2 Mittlerer IgG - Level zu Beginn des Spendeprogramms .....	111
5.3.1.3 Mittlerer IgG - Level am Ende des Beobachtungszeitraums .....	111
5.3.1.4 Mittlere relative Veränderung des IgG - Levels zwischen Präqualifizierung und Start der Spendetätigkeit in IPS .....	112
5.3.1.5 Mittlere relative Veränderung des IgG - Levels im Vergleich zum Start der Spendertätigkeit (Präqualifizierung) .....	113
5.3.1.6 Mittlere relative Veränderung des IgG - Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms .....	114
5.3.1.7 Mittlere relative Veränderung des IgG - Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms in den IgG - Klassen .....	114
5.3.1.8 Mittlere relative Veränderung des IgG - Levels zwischen Beginn der IPS-Studie und Ende der Beobachtungsperiode in den IgG-Klassen in Abhängigkeit von der Ist-Spendehäufigkeit .....	115
5.3.1.9 Mittlere relative Veränderung des IgG - Levels zwischen Beginn der IPS-Studie und Ende der Beobachtungsperiode in Abhängigkeit von der Ist-Spendehäufigkeit und dem Geschlecht der Plasmaspender.....	116
5.3.1.10 Mittlerer IgG - Level (mg/dl)* nach X Jahren Spendetätigkeit in IPS in den IgG-Klassen .....	116
5.3.2. Gesamteiweiß .....	116
5.3.2.1 Mittlere relative Veränderung des Gesamtprotein - Levels im Vergleich zum Start der Spendetätigkeit (Präqualifizierung) .....	116
5.3.2.2 Mittlere relative Veränderung des Gesamtprotein - Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms .....	117
5.3.3 Hämoglobin .....	117
5.3.3.1 Mittlere relative Veränderung des Hämoglobin - Levels im Vergleich zum Start der Spendertätigkeit (Präqualifizierung) .....	117

5.3.3.2	Mittlere relative Veränderung des Hämoglobin - Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms .....	118
5.3.3.3	Mittlere relative Veränderung des Hämoglobin - Levels zwischen Beginn der IPS-Studie und Ende der Beobachtungsperiode in Abhängigkeit von der Ist- Spendehäufigkeit .....	118
<b>6</b>	<b><i>Graphische Darstellung longitudinaler Daten</i></b> .....	119
<b>7</b>	<b><i>Zusammenfassung</i></b> .....	124
<b>8</b>	<b><i>Tabellenverzeichnis</i></b> .....	126
<b>9</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b> .....	128
<b>10</b>	<b><i>Abkürzungsverzeichnis</i></b> .....	132
	<b><i>Danksagung</i></b> .....	134
	<b><i>Eidesstattliche Versicherung</i></b> .....	135

**Titel: Spendersicherheit bei individualisierter Plasmaspende –  
Stellenwert spezifischer Laborparameter**

## **1 Einleitung:**

### **1.1 Entwicklung der Plasmaspende:**

Menschliches Plasma wird seit den 40 - er Jahren des letzten Jahrhunderts zur direkten Anwendung am Patienten oder zur Weiterverarbeitung zu Arzneimitteln gewonnen.

#### **1.1.1 Zentrifugation aus Vollblut**

Zunächst ist das Plasma durch nachträgliche Auftrennung mittels Zentrifugation einer Vollblutspende gewonnen worden.

#### **1.1.2 Manuelle Doppelplasmapherese**

Im Rahmen der manuellen Doppelplasmapherese ist den Plasmaspendern jeweils ca. 500 ml Citratblut entnommen worden. Nach der Zentrifugation ist das Citratplasma aus dem Beutel abgesaugt worden und die Blutzellen sind den Spendern nach Identitätsprüfung und einer Kreuzprobe refundiert worden. Dieser Vorgang ist bei einem Spendetermin zweimal durchgeführt worden.

#### **1.1.3 Maschinelle Plasmapherese**

Seit etwa 30 Jahren kann menschliches Plasma auch durch die maschinelle Plasmapherese, d.h. die direkte Trennung des Spenderblutes während der Plasmaspende durch einen Plasmaphereseautomaten gewonnen werden.

In den westlichen Industrieländern hat sich dieses Verfahren seit mindestens 20 Jahren durchgesetzt. Die maschinelle Plasmapherese gewährleistet in einem schonenden und sicheren Verfahren die Gewinnung von qualitativ hochwertigem Plasma.

### **1.2 Verbesserung der maschinellen Verfahren**

Die Optimierung der maschinellen Plasmapherese ist überwiegend durch die Optimierung der Technologie der Bluttrennung geschehen, also über die Weiterentwicklung der Plasmapherese - Automaten. Dieses hat zum einen zu der Herstellung eines immer hochwertigeren Plasmas, d.h. mit einer immer geringeren Zellkontamination geführt, zum anderen zu immer kürzeren Plasmaspendezeiten durch die Optimierung der Trenntechnologie. Nicht zuletzt gewährleisten die heute verwendeten Plasmapherese-Automaten durch Einsatz von Luftsensoren, Partikelfiltern und Druck- und Flusssensoren eine sehr hohe Sicherheit bei der Spende selbst. Schwere unerwünschte Ereignisse, wie z.B.

Luftembolie, Hämolyse oder Infusion von Gerinnseln sind durch diese moderne Geräte-Technologie so gut wie ausgeschlossen.

Das maschinell gewonnene Apherese-Plasma kann je nach Verarbeitungsweise als Frischplasma zur Anwendung direkt am Patienten gelangen oder als Source - Plasma zur Fraktionierung verarbeitet werden.

### **1.3 Bedeutung des Plasmas:**

#### **1.3.1 Frischplasma für die Transfusion**

Prinzipiell ist eine Therapie mit Plasma in Anlehnung an die aktuell gültigen Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer (QL-BÄK) indiziert, wenn

- die Plasma-Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren und -Inhibitoren bei komplexen Koagulopathien wegen manifester Blutungen oder drohender schwerer Blutungen vor invasiven Eingriffen angehoben werden müssen und/oder
- Plasma-Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren V und XI oder der vWF:CP (von Willebrand factor cleaving protease, Synonym: ADAMTS13) angehoben werden müssen, für deren Substitution noch keine zugelassenen Konzentrate zur Verfügung stehen.

#### **1.3.2 Plasma als Rohstoff für industriell gewonnene Plasmapräparate**

Anders als Frischplasma, das, wie oben beschrieben, zur direkten Anwendung am Menschen eingesetzt wird, dient Source-Plasma als Basis zur Herstellung lebensnotwendiger Medikamente. Source-Plasma wird zeitnah nach der Gewinnung bei mindestens – 30° C tief gefroren und bis zur weiteren Verarbeitung bei mindestens – 20° C tiefgefroren gelagert.

Im Rahmen der industriellen Verarbeitung (Fraktionierung) werden verschiedene Plasmaprodukte hergestellt. Eine gute Übersicht findet sich bei Hellstern (Hel00).

Hier sind besonders die Gerinnungsfaktoren (Faktor VIII und Faktor IX) zu erwähnen, die bei der Bluterkrankheit (Hämophilie A und B) eingesetzt werden, die Antikörper (Immunglobuline), die bei Menschen mit fehlender oder zu geringer Antikörperbildung zur Infektabwehr benötigt werden und der Fibrinkleber, ein Gewebeklebstoff, der bei Operationen oder Verletzungen an inneren Organen, aber auch bei schweren Verbrennungen eingesetzt wird, um Wundflächen zu verschließen.

Ebenso ist Albumin ein wichtiges Arzneimittel, das aus Plasma hergestellt und bei Nieren- und Lebererkrankungen sowie im Schock benötigt wird und darüber hinaus als Stabilisator zur Herstellung vieler Arzneimittel, z.B. fast aller Impfpräparate eingesetzt wird.

## **1.4 Bedeutung der Plasmaspende**

### **1.4.1 Zunehmender Bedarf an Plasmapräparaten**

Seit einigen Jahren besteht zwar die Möglichkeit, einige Gerinnungsfaktoren (z.B. Faktor VIII) rekombinant herzustellen, jedoch reichen die derzeit bestehenden Produktionskapazitäten bei Weitem nicht aus, um den bestehenden Bedarf zu decken, sodass die Gewinnung aus Humanplasma weiterhin dringend notwendig ist.

Zudem gibt es einige Gerinnungsfaktoren, die derzeit noch nicht rekombinant hergestellt werden können (z.B. der von Willebrand-Faktor).

Die meisten Plasmapräparate können nicht synthetisch hergestellt werden. Für ihre Gewinnung ist die Plasmaspende unentbehrlich. Hier sind besonders die Immunglobuline zu nennen, deren Indikation in den letzten Jahren über den Einsatz bei Antikörpermangelsyndromen hinaus umfangreich erweitert wurde. Derzeit wird über ihre Zulassung bei der Alzheimer-Erkrankung entschieden. Ferner werden Immunglobuline bei verschiedenen schweren neurologischen Autoimmunerkrankungen angewandt, um die Bildung pathologischer Antikörper zu unterdrücken.

### **1.4.2 Politische Bedeutung**

In Ländern mit hoch entwickelten chirurgischen und intensivmedizinischen Verfahren besteht ein hoher Bedarf an Plasmapräparaten, was eine ethische Verpflichtung darstellt, das dringend benötigte Spenderplasma im eigenen Land zu gewinnen. Hierzu gibt es die im Transfusionsgesetz (TFG) § 1 formulierte Forderung der Selbstversorgung.

## **1.5 Zurückliegende (zum Zeitpunkt der Datenerhebung) und derzeitige gesetzliche Regelungen**

Im Laufe der zunehmenden Erfahrung mit dem Verfahren der maschinellen Plasmapherese haben sich in den verschiedenen Ländern unterschiedliche Plasmaspendeprogramme herausgebildet, die teilweise in nationalem Recht festgeschrieben worden sind. Ziel dieser regulatorisch festgeschriebenen Randbedingungen zur Plasmaspende ist es, für den Spender eine maximale Spendersicherheit zu gewährleisten.

### **1.5.1 Spendemodalitäten in Deutschland**

Die Zulassung zur Plasmaspende und das Verfahren der Plasmaspende werden in Deutschland durch verschiedene gesetzliche Grundlagen reguliert. Besonders zu erwähnen sind hier das TFG (TFG) und die Richtlinien zur Gewinnung von Blut und

Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (RILI-BÄK) (RILI), die in den derzeit gültigen Fassungen Festlegungen zur Plasmaspendetätigkeit hinsichtlich Zulassungs- und Rückstellungs- bzw. Ausschlusskriterien sowie Spendemenge, Spendehäufigkeit und Laboruntersuchungen treffen.

Vor Aktualisierung der RILI-BÄK (RILI) im Juli 2010 hat es im wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und in den relevanten Fachgesellschaften rege Diskussionen um Plasmaspendemenge und Plasmaspendehäufigkeit gegeben, zumal es völlig unterschiedliche Regelungen in den einzelnen Ländern gibt, die alle nicht hinreichend wissenschaftlich begründet sind.

In der Vergangenheit sind zwar einige Studien noch unter den Bedingungen der manuellen Plasmapherese mit kleinen Fallzahlen durchgeführt worden (Coh70, Fri75, Kli64, Koe76, Sal71, Sma72), allerdings sind deren Ergebnisse auf die Randbedingungen der heute durchgeführten maschinellen Plasmapherese nicht zu übertragen. Die Weiterentwicklung dieser Spendeprogramme in den einzelnen Ländern hat sich mehr oder weniger empirisch herausgebildet.

## 1.5.2 Spendemodalitäten in anderen Ländern

### 1.5.2.1 USA

In den USA ermöglichen die US-Richtlinien der Food and Drug Administration (FDA) bis zu 104 Spenden pro Jahr bei maximal zwei Spenden pro Woche. Gesamteiweiß und Serumelektrophorese müssen normal sein. Die Hämoglobinkonzentration bei Männern wie bei Frauen muss mindestens 120 g/L betragen. Die Antikoagulation beträgt 1:16, das Spendevolumen richtet sich nach dem Körpergewicht und findet nach folgendem Abnahmeschema statt:

Tabelle 1. Abnahmeschema USA

<b>Körpergewicht in lbs</b>	<b>Plasmavolumen</b>	<b>Sammelvolumen</b>
100 – 149 lbs	625 ml netto	690 ml brutto
150 – 174 lbs	750 ml netto	825 ml brutto
175 und > 175 lbs	800 ml netto	880 ml brutto
<b>Körpergewicht in kg</b>	<b>Plasmavolumen</b>	<b>Sammelvolumen</b>
50 – 67,5 kg	625 ml netto	690 ml brutto
68 – 79 kg	750 ml netto	825 ml brutto

> 79,3 kg	800 ml netto	880 ml brutto
-----------	--------------	---------------

(1lb = ungefähr. 0,45 kg)

Die jahrzehntelange Praxis in den USA hat unter mehreren Millionen Plasmaspenden bislang nur ein einziges Mal zu einer dokumentierten Auffälligkeit in Hinsicht auf eine/einen unerwünschte Reaktion/ernsten Zwischenfall (UR/EZ) geführt. Hier kam es zu einem Todesfall in zeitlichem Zusammenhang mit einer Plasmaspende. Eine Kausalität zur Plasmaspende konnte nicht eindeutig gefunden werden.

### 1.5.2.2 Österreich

In Österreich können laut Blutspendeverordnung (BgbRÖ) bei Spendern 1/100 des Körpergewichtes und bis zu maximal 700 ml ohne Antikoagulans entnommen werden. Gespendet werden darf bis zu 50-mal im Jahr. Das entnehmbare Plasmavolumen pro Spende wird anhand eines Nomogramms festgelegt. Adäquate Brutto-Spendevolumina sind schwer zu ermitteln.

## 1.6 Motivation zur IPS-Studie

**(Studie zur Spendersicherheit Individualisierter Plasma - Spendeprogramme zur Festlegung der Spendevolumina und -frequenz in Abhängigkeit von IgG-Konzentration und Körpergewicht des Plasmaspenders bei automatisierter Plasmapherese (IPS))**

Um eine wissenschaftliche Basis für die Regelungen von Spendemenge und Spendehäufigkeit unter den Bedingungen der maschinellen Plasmapherese zu schaffen, systematisch Daten zu erfassen und mit der Motivation, das Verfahren der Plasmapherese ökonomischer, effizienter und vor allem für die Spender individueller und sicherer zu gestalten, sind in den letzten Jahren verschiedene Studien durchgeführt worden.

Die Ergebnisse dieser Studien sind jedoch aus verschiedenen Gründen meistens nicht oder nur unzureichend mit den Ergebnissen dieser IPS-Studie zu vergleichen, sei es aufgrund zu geringer Fallzahl (Coh70, Fri75, Kli64, Lew94, Sal71) aufgrund des Fehlens von Laborparameter- Bestimmungen vor Studienbeginn (Cis93, Coh70, Fri75, Grg80, Lew94, Mat92, Sal71, Sma72) oder aufgrund des Erfassens von unerwünschten Ereignissen/ernsten Zwischenfällen ausschließlich während der Spende und nicht im Intervall zwischen den Spenden. Systematische Studien mit hoher Evidenzklasse zur Spendersicherheit bei der maschinellen Plasmaspende sind kaum verfügbar.

Lediglich die SIPLA-Studie (Schu06) hat wichtige Erkenntnisse geliefert und somit den Anstoß für weiterführende Untersuchungen gegeben.

### 1.6.1 SIPLA

SIPLA (Schu06) ist 1999 begonnen, Ende 2003 abgeschlossen und 2006 publiziert worden. In dieser prospektiven, multizentrischen, zweiarmigen Studie sind etwa 3.780 Plasmaspender über 3 Jahre beobachtet und Sicherheitsparameter und unerwünschte Reaktionen/ernste Zwischenfälle (UR/EZ) erfasst worden. Bei dieser Studie hat sich das zu spendende Volumen nach dem Körpergewicht gerichtet. Je nach Körpergewicht sind zwei Plasmaspendemengen pro Spende möglich gewesen.

Die beiden Arme dieser Studie sind wie folgt definiert worden:

- Arm I: 50 bis 69,9 kg Körpergewicht: 750 ml brutto, maximal 60 Spenden im Jahr
- Arm II: > 70 kg Körpergewicht: 850 ml brutto, maximal 60 Spenden im Jahr

Die Immunglobulin G (IgG) -Konzentration ist anlässlich jeder 5 Spende (nach damaligen RILI-BÄK (RILI) nur nach jeder 15. Spende) bestimmt worden und der Mindestabstand zwischen zwei Spenden hat mindestens 3 Tage betragen (nach damaliger RILI-BÄK (RILI) nur 48 Stunden) müssen. Die publizierten Ergebnisse der SIPLA-Studie (Schu06) haben gezeigt, dass die intensivere Plasmapherese als Folge der wirksamen Überwachung der Sicherheitsparameter, insbesondere des IgG, nicht zu erhöhten Raten an UR/EZ geführt hat. Der limitierende Faktor, der zu Spenderrückstellungen von Probanden/Plasmaspendern geführt hat, ist die IgG -Konzentration im Serum bzw. Plasma gewesen. Diese ist durch die intensivierte Plasmapherese beeinflusst worden und hat bis zur Rückkehr auf den Ausgangswert vor Spendebeginn, bei großen interindividuellen Schwankungen, bis zu drei bis vier Wochen benötigt. Es hat sich gezeigt, dass die IgG - Ausgangskonzentration des Spenders vor Aufnahme der Spendetätigkeit eine besondere Bedeutung für den Verlauf der IgG- Konzentration unter intensivierter Plasmaspende gehabt hat. Die Ergebnisse aus der SIPLA-Studie (Schu06) haben unter anderem gezeigt, dass der IgG-Konzentration im Spenderblut eine überragende Bedeutung zukommt.

Die IgG-Konzentration vor Aufnahme der Spendetätigkeit und die Fähigkeit des Spenders, das mit der Plasmaspende verlorengegangene IgG nachzubilden, sind die limitierenden Faktoren, die Spendemenge und Spendefrequenz bestimmen.

Die meisten Spender mit einer hohen IgG-Ausgangskonzentration haben ohne Beeinträchtigung eine hohe Plasmaspendeintensität leisten können, während Spender mit geringer IgG-Ausgangskonzentration häufig wegen Unterschreiten der IgG - Akzeptanzkonzentration von seinerzeit 5,8 g/L zeitlich von der Plasmaspende zurückgestellt worden sind. Weiterhin hat sich bei der Durchführung der SIPLA-Studie

(Schu06) gezeigt, dass es zur Beurteilung der Spendersicherheit von sehr großer Bedeutung ist, dass auch unerwünschte Ereignisse zwischen zwei Spendeterminen erfasst werden, um eine Kausalitätsbewertung zur Spendetätigkeit vornehmen zu können.

Im Ergebnis hat sich gezeigt, dass unter den in dieser Studie gewählten Randbedingungen keine erhöhte Rate an durch die Spende bedingten UR/EZ aufgetreten ist.

Ein wesentliches, eher unerwartetes Ergebnis ist die überragende Bedeutung des Verlaufs des Immunglobulins G beim Spender unter den Bedingungen einer intensivierten Plasmaspendetätigkeit. Daraus ist die im Rahmen der IPS-Studie zu untersuchende Hypothese entstanden, dass die Intensität einer Plasmaspendetätigkeit ohne Beeinträchtigung der Spendersicherheit von der individuellen IgG-Konzentration im Spenderblut abhängig gemacht werden sollte.

### **1.6.2 Konzeption der IPS-Studie**

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus der SIPLA-Studie (Schu06) ist die IPS-Studie konzipiert worden, um weitere Untersuchungen durchzuführen.

Die übergreifende Hypothese der IPS-Studie ist:

Die initial gemessene IgG-Konzentration im Spenderblut ist der entscheidende Parameter für die Konzeption individualisierter Plasmaspendeprogramme; eine Spendetätigkeit unter so festgelegten, individualisierten Spendeprogrammen gewährleistet eine hohe Spendersicherheit.

## **2 Ziel und Fragestellung der Arbeit:**

**„Spendersicherheit bei individualisierter Plasmaspende – Stellenwert spezifischer Laborparameter“**

### **2.1 Ziel der Arbeit:**

Ziel der Arbeit ist es, zu untersuchen ob sich die individualisierte Plasmaspendetätigkeit im Rahmen der IPS-Studie im Vergleich zu der Spendetätigkeit nach Bundesärztekammer-Richtlinien (RILI) in der Kontrollgruppe bezüglich der Spendersicherheit unterscheidet.

Dazu werden unerwünschte Ereignisse/ernste Zwischenfälle (UR/EZ) der Spender sowohl während der IPS-Spendetätigkeit, als auch im Intervall zwischen den Spenden erfasst und die Verläufe von spezifischen Laborparametern von Spendern in den einzelnen IPS-Studiengruppen beschrieben und mit denen der Kontrollgruppe verglichen. Die hier dargestellten Zwischenergebnisse umfassen einen Zeitraum von ca. 3 Jahren. Da es sich bei dem Begriff „Spendersicherheit“ um eine abgeleitete Größe handelt, wird sie anhand verschiedener Surrogatmarker untersucht.

Diese Parameter sind: Häufigkeit des Auftretens von UR/EZ verschiedener Schweregrade und Verlauf der Laborwerte Immunglobulin G (IgG, Gesamteiweiß (GEW) und Hämoglobin (Hb).

### **2.2 Frage 1: Spendersicherheit bei individualisierter Plasmaspende**

**Unterscheiden sich Anzahl und der Schweregrad der UR/EZ in den IPS-Spendeprogrammen von denen in der Kontrollgruppe?**

Es werden alle gesundheitlichen Beeinträchtigungen während der Plasmaspende und in den Intervallen zwischen den Spenden erfasst; der mögliche Kausalzusammenhang mit der Plasmaspendetätigkeit wird bewertet. Die Daten der Verumgruppen werden mit denen der Kontrollgruppe verglichen.

### **2.3 Frage 2: Stellenwert spezifischer Laborparameter**

**Gewährleistet die Zuordnung eines Spenders aufgrund seines IgG-Ausgangswertes vor Aufnahme der Spendetätigkeit zu einem individuell festgelegten IPS-Spendeprogramm eine hohe Spendersicherheit (Stabilität des Verlaufs der Laborwerte IgG, GEW und Hb)?**

Sind die gewählten Grenzen der IgG-Bereiche zur Zuordnung zu den Spendeprogrammen und damit zur Spende Häufigkeit nach IPS geeignet, die relevanten Laborparameter während der Spendetätigkeit im stabilen Bereich zu halten?

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Maschinelle Plasmapherese**

Im Rahmen der maschinellen Plasmapherese wird dem Spender in mehreren Zyklen Blut, dem ein gerinnungshemmendes Mittel (Natriumcitrat) zugegeben wird, entnommen und in einem Plasmapheresegerät mittels Zentrifugation in feste (Blutkörperchen) und flüssige Bestandteile (Plasma) getrennt. Die Blutkörperchen werden dem Spender jeweils nach Beendigung einer Entnahmephase zurückgegeben, das Plasma wird in einem Behälter aufgefangen.

Die maschinelle Plasmaspende wird an dem Plasmaphereseautomaten PCS2 der Firma Haemonetics durchgeführt. Mit Ausnahme der individuellen Brutto-Plasmaspendenmenge und der Spendehäufigkeiten, die sich am Studienprotokoll der IPS-Studie orientieren, werden alle Zulassungskriterien des Spenders und alle technischen Randbedingungen der Plasmaherstellung selbst in Übereinstimmung mit allen gültigen Regularien durchgeführt.

Die Zumischung des Citrats (Tri-Natrium-Citrat, 4 %/L) beträgt 1:16, die Entnahme und Rückgabe erfolgen über eine 16 G- oder 17 G-Fistula, Entnahme- und Rückgabeflüsse betragen max. 100 ml/Min. Der verwendete Typ der Zentrifugenglocke ist die low moldet bowl. In der Regel wird unmittelbar nach Beendigung des letzten Rückgabezyklus das Schlauchsystem mit einer NaCl-Lösung gespült. Bei zu befürchtender drohender Unterschreitung des Hb-Gehaltes des Spenderblutes unter die jeweilige Akzeptanzgrenze (Männer 13,5 g/dl, Frauen 12,5 g/dl) wird dem Spender eine orale Eisen- Therapie angeboten.

#### **3.2 Spenden nach RILI-BÄK (RILI)**

In Deutschland legt die „Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) - aufgestellt von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut“ (RILI-BÄK) (RILI) die Kriterien für die Plasmapherese fest. In den RILI-BÄK (RILI) sind ferner Zulassungskriterien bzw. Rückstellungsgründe festgelegt, die auf verschiedenen medizinischen, verhaltensbedingten und sozioökonomischen Gegebenheiten basieren.

Im Untersuchungszeitraum wurden die RILI-BÄK (RILI) mit Gültigkeit ab 9.7.10 bezüglich Spendehäufigkeit und Abnahmemenge pro Spende geändert.

##### **3.2.1 RILI-BÄK (RILI) bis 09.07.2010**

Bis 9.7.2010 galt die „Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) - aufgestellt von der

Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut (Gesamtnovelle 2005)“, die Folgendes zur Spendehäufigkeit und Abnahmemenge pro Spende festgelegt hat:

- Das maximale Bruttoentnahmevolumen (einschließlich Antikoagulans, zuzüglich Untersuchungsprobe) pro Apherese für Plasma beträgt 750 ml.
- Pro Plasmapherese kann bei Männern mit einem Körpergewicht (KG) von mindestens 85 kg oder bei Frauen mit einem KG von mindestens 90 kg das maximale Bruttoentnahmevolumen auf 850 erhöht werden.
- Die Spendezahl ist so festgelegt, dass der zeitliche Abstand zwischen zwei Plasmapheresen mindestens 48 Stunden betragen muss. Das Gesamtspendevolumen darf 28,5 Liter (einschließlich Antikoagulans, jedoch ohne Untersuchungsprobe gerechnet) im Jahr nicht überschreiten.

Das entspricht bei 750 ml pro Spende einer Spendezahl von 38 pro Jahr. Bei Männern mit einem KG von mindesten 85 kg oder bei Frauen mit einem KG von mindesten 90 kg und einem Spendevolumen von 850 ml entspricht das einer Spendezahl von 34 pro Jahr.

### **3.2.2 RILI-BÄK ab 09.07.2010**

#### **3.2.2.1 Spendemenge**

Pro Plasmaspende dürfen bis zu einem Körpergewicht von 60 kg maximal 650 ml, bis zu einem Körpergewicht von 80 kg maximal 750 ml und bei einem Körpergewicht von mehr als 80 kg maximal 850 ml entnommen werden (jeweils einschließlich Antikoagulans, zuzüglich Untersuchungsproben). Es gibt keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen.

#### **3.2.2.2 Spende Häufigkeit**

Innerhalb von 12 Monaten sind bis zu 45 Plasmapheresen erlaubt.

Zwischen 2 Plasmapheresen müssen mindestens 2 spendefreie Kalendertage liegen.

#### **3.2.2.3 Laboruntersuchungen**

Die Testung von Infektionsparametern für Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV) und HIV (HIV) erfolgt anlässlich jeder Spende, die Bestimmung der Antikörper gegen *Treponema pallidum* vor Aufnahme der Spendetätigkeit und danach im jährlichen Abstand.

Die Bestimmung des Blutbildes erfolgt vor Aufnahme der Spendetätigkeit und bei jeder 15. Spende.

Weitere spezifische Laborparameter, die in regelmäßigen Abständen bestimmt werden müssen, sind das Immunglobulin G (IgG), das Gesamteiweiß (GEW) und das Hämoglobin (Hb).

Die Bestimmung der IgG-Konzentration und des Gesamteiweißes erfolgt vor Aufnahme der Spendetätigkeit und danach anlässlich jeder 5. Spende. Die IgG-Konzentration soll mindestens 6 g/L, die Gesamteiweißkonzentration mindestens 60 g/L betragen.

Die Bestimmung der Hämoglobin-Konzentration aus dem Spenderblut erfolgt vor bzw. innerhalb von 15 Minuten nach Beginn der Spende. Die Mindestkonzentration für Männer sollte 13,5 g/L, für Frauen 12,5 g/L betragen.

Bei Abweichungen von diesen Sollwerten sind Rückstellungsfristen für temporäre Rückstellungen von der Plasmaspendetätigkeit definiert bzw. ist die Vergabe von Spenderausschlüssen notwendig.

Die Anforderungen können je nach den Qualitäts- und Liefervereinbarungen zwischen Plasmaspendezentrum und Fraktionierer geringfügig differieren, jedoch sind in jedem Fall die Anforderungen der Monografie „Plasma humanum ad separationem“ der Europäischen Pharmakopoe (PhEu8) zu erfüllen.

### **3.3 Zulassungs- und Rückstellungsprocedere**

Zulassung zur Spende sowie Rückstellung von der Spendetätigkeit erfolgen bei allen Spendern, auch bei den IPS-Studienteilnehmern – sowohl in den Verumgruppen als auch in der Kontrollgruppe - nach den Vorgaben der jeweils gültigen Regularien.

Wird während der Studie einer der im Folgenden aufgeführten Sicherheitsparametergrenzwerte über- bzw. unterschritten, wird der Spender bis zur nächsten Spende zeitlich zurückgestellt. Diese Rückstellungsfristen sind empirisch gewonnen worden und werden im Routinespendeverfahren praktiziert. Die Regeln dafür sind in der Spenderdatenbank hinterlegt. Es werden folgende Rückstellungsfristen bei Unterschreiten der Akzeptanzgrenze von 6 g/L für IgG festgelegt:

Bei einem Ergebnis von < 4 g/L beträgt die Sperrfrist 5 Wochen, bei IgG-Konzentrationen zwischen 4,001 - 5 g/L 3 Wochen, bei Konzentrationen zwischen 5,001 - 6 g/L 2 Wochen. Der Spender kann nach Ablauf der Zurückstellung und nach Entscheidung des Prüfarztes

seine Spendetätigkeit wieder aufnehmen. Eine erneute Kontrolle der Werte erfolgt im Rahmen der Routineüberwachung der Spender.

### **3.4 Herstellung des Plasmas, Spenderuntersuchungen und Datenerhebung nach GMP (Good Manufacturing Practice) (GMPL)**

Die Herstellung des Plasmas sowie dessen Prüfung in den Kontrolllaboratorien erfolgen nach den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis, welche im „Leitfaden der Guten Herstellungspraxis“ der Arzneimittel- und Wirkstoffverordnung (GMPL) festgelegt sind.

In ihr werden u.a. folgende Grundkonzepte zur Qualitätssicherung, zur Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel und zur Qualitätskontrolle festgelegt:

#### **3.4.1 Qualitätssicherung**

Es muss ein Qualitätssicherungssystem implementiert sein, das die Gute Herstellungspraxis und die Qualitätskontrolle beinhaltet sowie alle Maßnahmen zur Sicherstellung, dass das Arzneimittel die erforderliche Qualität aufweist, dass Herstellungs- und Prüfverfahren klar spezifiziert sind und nach den Regeln der Guten Herstellungspraxis durchgeführt werden. Die Verantwortungsbereiche müssen klar definiert sein. Vor Abgabe des Arzneimittels muss eine Sachkundige Person bestätigen, dass jede Charge in Übereinstimmung mit allen für Herstellung, Prüfung und Freigabe relevanten Vorschriften hergestellt und geprüft worden ist. Zur Überprüfung der Wirksamkeit und Eignung des Qualitätssicherungssystems müssen Selbstinspektionen durchgeführt werden.

#### **3.4.2 Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel**

Das Einhalten der Regeln der Guten Herstellungspraxis dient zur Gewährleistung, dass die Produkte gleichbleibend nach den Qualitätsstandards hergestellt und geprüft werden. Hierzu sind Herstellungsanweisungen erforderlich und die Validierung kritischer Herstellungsschritte.

Voraussetzungen für die Herstellung nach GMP (GMPL) sind: qualifiziertes und geschultes Personal, geeignete Räumlichkeiten und Ausrüstungen, einwandfreie Materialien, Behältnisse und Etiketten, genehmigte Verfahrensbeschreibungen und Anweisungen, geeignete Lagerungs- und Transportbedingungen, lückenlose Dokumentation, Erstellung und Archivierung von Herstellungsprotokollen, Untersuchung von Abweichungen, ein System zur Bearbeitung von Reklamationen, zur Rückverfolgung und zum Rückruf von beanstandeten Produkten.

### **3.4.3 Qualitätskontrolle**

Es müssen Verfahrensbeschreibungen vorliegen für Probennahme, Spezifikationen, Prüfungen und Freigabeverfahren sowie für deren Organisation und Dokumentation. Sie dienen der Gewährleistung, dass die Prüfungen tatsächlich durchgeführt werden. Die Prüfmethode müssen validiert sein. Es sind Prüfprotokolle zur Dokumentation der Durchführung ordnungsgemäßer Kontroll- und Prüfverfahren zu erstellen.

### **3.4.4 Weitere Vorschriften**

Ferner gibt es in dem Leitfaden für die Gute Herstellungspraxis (GMPL) Vorschriften für ordnungsgemäße Dokumentation, für die Prüfung im Lohnauftrag, für das Vorgehen bei Beanstandungen und Produktrückruf, für das Vorgehen bei geplanten Änderungen im Herstellungsbereich und für die Durchführung von Selbstinspektionen

## **3.5. IPS – Studie zur Spendersicherheit Individualisierter Plasma - Spendeprogramme zur Festlegung der Spendevolumina und -frequenz in Abhängigkeit von IgG-Konzentration und Körpergewicht des Plasmaspenders bei automatisierter Plasmapherese (IPS)**

### **3.5.1 Zusammenfassung des Studiendesigns**

Angesichts der fehlenden Systematik publizierter Daten zur Spendersicherheit in Deutschland, die nicht nur die unmittelbare Spendesituation, sondern auch den Zeitraum nach der Spende berücksichtigen, wird nach SIPLA (Schu06) (1999 begonnen, Ende 2003 abgeschlossen und 2006 publiziert) hiermit eine weiterführende vergleichende, prospektive, kontrollierte Studie zur Spendersicherheit bei maschineller Plasmaspende durchgeführt.

Bei der Auswertung der SIPLA-Daten (Schu06) hat sich die überragende Bedeutung der Immunglobulin G-Konzentration im Spenderblut gezeigt: die meisten Spender mit einer hohen IgG-Ausgangskonzentration (gemessene IgG-Konzentration vor Aufnahme der Spendetätigkeit) haben ohne Beeinträchtigung eine hohe Plasmaspendeintensität leisten können, während Spender mit geringer IgG-Ausgangskonzentration häufig wegen Unterschreitens der IgG-Akzeptanzkonzentration von seinerzeit 5,8 g/L zeitlich von der Plasmaspende zurückgestellt worden sind. Dieses hat zu der Hypothese geführt, dass die IgG-Ausgangskonzentration jedes Spendewilligen zu einem individuell festgelegten Spendeprogramm hinsichtlich der Spende Häufigkeit führen sollte. Weiterhin hat sich bei der Durchführung der SIPLA-Studie (Schu06) gezeigt, dass es bei Beurteilung der Spendersicherheit von sehr großer Bedeutung ist, dass auch Ereignisse zwischen

zwei Spenderterminen erfasst werden, um eine Kausalitätsbewertung zur Spendetätigkeit vornehmen zu können. Beide Aspekte sind in der IPS-Studie berücksichtigt worden.

Eine wesentliche Fragestellung bei IPS ist, ob die individuelle Festlegung des Spendeprogramms Auswirkungen auf die Sicherheit des Spenders hat. Da SIPLA (Schu06) letztlich nur ein kleines Spenderkollektiv umfasst hat, das nicht repräsentativ für alle Spender ist, werden in IPS sowohl Dauerspender als auch Neuspender einbezogen. Die Festlegung des individuellen Plasmaspendeprogramms orientiert sich dabei am aktuellen Körpergewicht des Spenders und der IgG-Konzentration vor Aufnahme der Spendetätigkeit im Plasmazentrum.

Das wesentliche Ziel von IPS ist die Ermittlung von Daten zur Spendersicherheit unter einer Spendetätigkeit nach individualisierten Plasmaspendeprogrammen.

Es handelt sich bei IPS um eine offene, kontrollierte, prospektive, multizentrische Studie. Eine Randomisierung ist nicht vorgenommen worden, da die Spender sich freiwillig für oder gegen die Teilnahme an der Studie entscheiden können, so dass ein Stratifizierungsmodell gewählt worden ist: wenn ein Spender sich zu der Teilnahme an der Studie entschließt, muss er in dem, seinen biologischen Daten (IgG-Ausgangswert und Körpergewicht) zugeordneten Spendeprogramm (s.Tab.1) spenden.

Aufgrund der aus der Spenderdatenbank Donor Management System (DMS) gewonnenen historischen Daten sind Erwartungswerte für den IgG-Verlauf verschiedener Spendergruppen generiert worden. Diese sind als Grundlage für eine Fallzahlschätzung von einem unabhängigen Biometriker herangezogen worden. Als Ergebnis ist eine Fallzahl von 30.000 einzuschließenden Spendern ermittelt worden. Voraussetzung zur Teilnahme an der IPS-Studie ist die Spendetauglichkeit gemäß aktuell geltenden RILI-BÄK (RILI).

Zusätzlich zur prospektiven Dokumentation von Spendern, die nach geltenden RILI-BÄK zur Hämotherapie Plasma spenden, werden bei IPS neue, individualisierte Spendeprogramme untersucht, bei denen die Spendefrequenz und -menge in Abhängigkeit der Spendercharakteristika (initiales IgG und Körpergewicht) festgelegt werden. Als Kontrollgruppe werden Spender in die Studie aufgenommen, die nach jeweils aktuell gültigen BÄK-RILI (RILI) Plasma spenden. Während laufender IPS-Studie wurden die RILI-BÄK (RILI) im Juli 2010 aktualisiert, sodass auch die Teilnehmer der Kontrollgruppe seit diesem Zeitpunkt nach den Vorgaben der neuen Richtlinien spenden. Alle Studienteilnehmer werden sowohl hinsichtlich Erfassung und Auswertung der UR/EZ, als auch hinsichtlich des Verlaufs der Laborparameter identisch betrachtet.

Die Individualisierung des Spendeprogramms besteht darin, dass auf Grund des Körpergewichts und der IgG-Konzentration im Spenderblut vor Beginn der Spendetätigkeit die Spendehäufigkeit und das Spendevolumen festgelegt werden

sind. Die Beobachtungsdauer in der Studie beträgt pro Spender zunächst drei Zeitjahre.

Nach Erhalt des positiven Votums der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz am 21.08.2007 wurde mit der Studie begonnen, am 16.09.2010 wurde per positivem Votum der Ethikkommission Rheinland-Pfalz (erstbefasste Ethikkommission) einer Verlängerung der IPS-Studie für weitere drei Zeitjahre zugestimmt.

Wie in Tabelle 1 beschrieben, werden bei IPS neben der Kontrollgruppe (Spender, die nach gültigen Richtlinien (RILI) spenden) neun verschiedene Spendeprogramme untersucht.

Tabelle 2. IPS-Spendeprogramme

IgG-Ausgangskonzentration im Serum	Körpergewicht: 50 kg – 60 kg (Kg normal)	Körpergewicht: 60,1 kg – 70 kg (Kg mittel)	Körpergewicht: > 70 kg (Kg hoch)
6 – 8 g / L (IgG normal)	maximal 26 Spenden /Jahr 760 ml / Spende (19760 ml /Jahr)	maximal 26 Spenden /Jahr 820 ml / Spende (21320 ml /Jahr)	maximal 26 Spenden /Jahr 860 ml / Spende (22360 ml / Jahr)
8, 001 – 10 g / L (IgG mittel)	maximal 52 Spenden /Jahr 760 ml / Spende (39520 ml /Jahr)	maximal 52 Spenden /Jahr 820 ml / Spende (42640 ml /Jahr)	maximal 52 Spenden /Jahr 860 ml / Spende (44720 ml /Jahr)
10, 001 – 20 g / L (IgG hoch)	maximal 104 Spenden /Jahr 760 ml / Spende (79040 ml /Jahr)	maximal 104 Spenden /Jahr 820 ml / Spende (85280 ml /Jahr)	maximal 104 Spenden /Jahr 860 ml / Spende (89440 ml /Jahr)

Die Spendemenge pro Spende schließt die zugeführte Antikoagulans-Lösung ein sowie ca. 10 ml Probenvolumina.

Der primäre Prüfparameter zur Beurteilung der Sicherheit der einzelnen Spendeprogramme ist dabei die Anzahl und Qualität von unerwünschten Reaktionen/ernsten Zwischenfällen (UR/EZ), die im Rahmen der Studie bei IPS-Spendern in einem individuellen Spendeprogramm, wie auch bei IPS-Spendern in der Kontrollgruppe sowohl während der Plasmaspende als auch danach in dem Zeitintervall zwischen den Spenden oder nach Beendigung der Spendetätigkeit aufgetreten sind. Die Daten zu den UR/EZ werden an den Studienmonitor gemeldet. UR/EZ aller Schweregrade werden durch das Monitoring zeitnah statistisch durch eine Studiendatenbank (s.3.7.2) erfasst.

### 3.5.2 Klassifizierungsschema UR/EZ

Die folgende 5-teilige-Skala wird von den Prüfarzten verwendet, um den Schweregrad der UR/EZ einzuteilen.

#### **Schweregrad 1 (Leicht):**

Vorübergehende oder leichte körperliche Beschwerden, keine Unterbrechung der gewöhnlichen Tagesaktivitäten, keine medizinische Intervention notwendig.

#### **Schweregrad 2 (Mittel):**

Die/der UR/EZ ist hinreichend störend oder stark, um die üblichen Aktivitäten in Freizeit oder Beruf zu beeinflussen und macht eine medizinische Überwachung oder eine minimale medizinische Intervention notwendig.

#### **Schweregrad 3 (Schwer):**

Die/der UR/EZ ist so stark, dass es nicht möglich ist, die üblichen Aktivitäten in Freizeit oder Beruf fortzuführen und macht eine medizinische Intervention oder eine stationäre Aufnahme notwendig.

#### **Schweregrad 4 (Lebensbedrohlich):**

Die/der UR/EZ schränkt den Allgemeinzustand völlig ein, ist lebensbedrohlich und macht eine sofortige medizinische Intervention und stationäre Aufnahme notwendig bzw. führt zur Invalidität.

#### **Schweregrad 5 (Tödlich):**

Die/der UR/EZ führt zum Tod.

### 3.5.3 Einteilung der Kausalität von UR/EZ

Die folgende 4-Punkte-Skala wird von den Prüfarzten verwendet, um den ursächlichen Zusammenhang von UR/EZ mit der Plasmapherese einzuteilen.

#### **Kategorie 1 (ohne Zusammenhang):**

Die/der UR/EZ lässt keinen zeitlichen Zusammenhang mit der Plasmapherese erkennen und folgt keinem mit der Plasmapherese verbundenem bekanntem Reaktionsmuster.

#### **Kategorie 2 (ohne zeitlichen Zusammenhang):**

Komplikation, neue Erkrankung oder diagnostische Maßnahme im Zusammenhang mit der/dem UR/EZ, lassen ohne Zweifel keinen zeitlichen Zusammenhang mit der Plasmapherese erkennen.

#### **Kategorie 3 (möglicher Zusammenhang):**

Die/der UR/EZ, steht in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Plasmaspende bzw. eine Kausalität mit der Plasmaspende kann nicht ausgeschlossen werden.

#### **Kategorie 4 (wahrscheinlicher Zusammenhang):**

Die/der UR/EZ, steht in wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang mit der Plasmaspende.

### **3.5.4 Ereignis-Kategorien**

Zur Auswertung wurden alle UR/EZ in 5 Kategorien aufgeteilt, Kategorie E nochmals in 5 Untergruppen.

Kategorie A: kreislaufbedingte UR/EZ

Kategorie B: punktionsbedingte UR/EZ

Kategorie C: mögliche Citratreaktion

Kategorie D: Probleme mit der Plasmapheresemaschine

Kategorie E: Sonstige UR/EZ

Kategorie E1: Verhaltensbedingte UR/EZ

Kategorie E2: Laborwerte

Kategorie E3: Erbrechen

Kategorie E4: Infekte

Kategorie E5: sonstige interkurrente Erkrankungen oder Zustände

## **3.6. Monitoring**

Die Durchführung des Monitorings dieser Studie orientiert sich an den in den GCP (Good Clinical Practice, GCPV) beschriebenen Standards.

### **3.6.1 Prüfähzte**

Alle Spendeärzte der an dieser Studie teilnehmenden Plasmaspendezentren sind als Prüfähzte qualifiziert und der zuständigen Ethik-Kommission gemeldet.

### **3.6.2 Meldewege**

Die Prüfähzte erfassen und dokumentieren alle UR/EZ, die aus verschiedenen Informationsquellen stammen können, auf den dafür vorgesehenen Meldebögen.

Ereignisse, die während der Spende oder noch im Plasmazentrum auftreten, werden von den Mitarbeitern im Spendesaal dokumentiert.

UR/EZ, die nach der Spende außerhalb des Plasmazentrums oder im Intervall zwischen den Spenden auftreten, werden den Ärzten oder den Mitarbeitern von den Spendern im Rahmen des Screenings vor der nächsten Spende oder telefonisch mitgeteilt.

Ist ein Studienteilnehmer länger als 8 Monate nicht mehr zur Spende gekommen, wird er aus der Studie ausgeschlossen und von den Mitarbeitern des Plasmazentrums

angerufen und nach den Gründen seiner Spendepause befragt. Hat es sich um UR/EZ gehandelt, die den Spender von der Spendetätigkeit abgehalten haben, werden diese dokumentiert. Bei Nichterreichbarkeit des Spenders wird dieser angeschrieben und nach den Gründen seines Ausscheidens befragt. Alle UR/EZ-Meldebögen sowie Abschlussbögen werden im Monatsabstand an den Monitor geschickt.

Bei Auftreten von UR/EZ Schweregrad 3 bis 5 wird die Meldung unverzüglich per Fax an den Studienmonitor weitergeleitet. Dieser informiert den Studienleiter und das Safety-Komitee, bei Auftreten eines UR/EZ des Schweregrades 5 muss der Monitor diese Meldung unverzüglich an das Safety-Komitee weiterleiten. Das Safety-Komitee bewertet alle eingehenden Meldungen und spricht gegebenenfalls Empfehlungen aus. Einmal jährlich erfolgt eine Gesamtbewertung aller Daten, die die Studie betreffen.

### **3.6.3 Monitor**

Ein qualifizierter Mitarbeiter pflegt die eingehenden Meldungen in eine dafür konzipierte Studiendatenbank (s.3.7.2) und erstellt jährlich einen Zwischenbericht. Der Monitor kommuniziert regelmäßig mit den Prüfarzten und dem Studienleiter und gewährleistet Vollständigkeit und Plausibilität der Daten.

### **3.6.4 Biometrie**

Sowohl Daten zu den erhobenen Laborwerten der Studienteilnehmer, die aus dem Donor Management-System (DMS) (s. 3.7.1) extrahiert worden, als auch Daten aus der Studiendatenbank (s. 3.7.2) wurden an den Biometriker zur statistischen Auswertung übermittelt (s.3.8).

## **3.7. Datenbanken**

### **3.7.1 Donor Management System (DMS)**

Bei der eingesetzten Spende-EDV handelt es sich um das System Donor Management System (DMS) der Firma Haemonetics. DMS liegt eine relationale Datenbank von Oracle in der Version 7.3.4 zugrunde (DMSH).

#### **3.7.1.1 Transformation der Daten aus DMS in die Datenbank des Biometrikers**

Die für die Auswertung relevanten Daten wurden mit Hilfe von QlikView (QlikV) per SQL-Statements aus der DMS-Datenbank extrahiert. Die relevanten Daten wurden aus den DMS-Tabellen DONORS, DONOR\_VISITS, PLASMA\_UNITS, TEST\_RESULTS ausgelesen und in QlikView (QlikV) über sogenannte Primärschlüssel miteinander verknüpft. In den zugrundeliegenden

Tabellen waren beispielsweise die Spendernummer oder die Kontrollnummer Primärschlüssel. Zur tabellarischen Darstellung wurde die Möglichkeit in QlikView (QlikV) genutzt, für die einzelnen Aggregationen Formeln zu definieren.

### **3.7.1.2 Aufbereitung der zu transferierenden Daten**

Die Aufbereitung der Daten erfolgte nach Vorgaben des Studienleiters bzw. Studienmonitors in QlikView (QlikV). Mit dem Biometriker wurde das Format der Datendatei festgelegt, mit dem die Daten bereitgestellt wurden. Der Biometriker hatte keinen direkten Zugriff auf Daten in DMS (DMS). Die Rohdaten wurden in einer einfachen Textdatei im ASCII-Format (American Standard Code for Information Interchange) mit einem Semikolon als Feldtrennzeichen bereitgestellt. Für jede Spende gab es einen Datensatz (eine Zeile) in der Datei.

In Qlikview (QlikV) können Daten visualisiert, jedoch nicht verändert werden. Eine Verifizierung der aufbereiteten Daten ist durch stichprobenartige Verprobung mit den Daten in DMS (DMS) erfolgt.

Analog wurden die Daten aus der Studiendatenbank in die Datenbank des Biometrikers transferiert und stichprobenartig verprobt.

### **3.7.2 Studiendatenbank**

Es handelt sich bei der Studiendatenbank um eine Excel-Datenbank (Schw10), die durch verschiedene Such- und Filterfunktionen den Bedürfnissen dieser Studie angepasst wurde.

## **3.8 Statistische Methoden**

### **3.8.1 SAS**

Die Auswertung der dem Biometriker transferierten Daten erfolgte unter Verwendung der in einer Auswertungssoftware integrierten Datenbank statistical analysis system (SAS).

### 3.9 Laboranalytik

#### 3.9.1 Prüflabor

Die Bestimmungen von IgG und GEW sind aus Serum erfolgt. Die Blutentnahme ist immer vor Spendebeginn in einer Serummonovette mit Trenngel durchgeführt worden, die zentrifugiert und unter validierten Transportbedingungen ins Vertragslabor gebracht worden ist, wo die Untersuchung stattgefunden hat.

#### 3.9.2 Immunglobulin G

**Methode:** Immunturbidimetrie (Tho90): Immunturbidimetrischer Test zur quantitativen Bestimmung des Immunglobulin G.

**Verwendetes Gerät:** Beckman Coulter - AU 640/680 Analysengerät

**Reagenz:** OSR (Olympus System Reagenz) 61172 IgG, Bezugsquelle Beckman Coulter

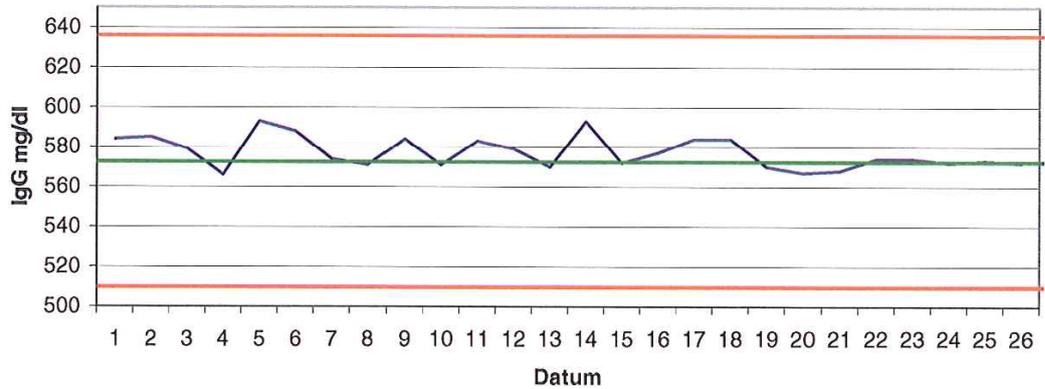
**Testprinzip:** Beim Mischen einer Probe mit R1 Puffer und R2 Antiseren-Lösung reagiert menschliches IgG spezifisch mit antihumanen IgG-Antikörpern und bildet unlösliche Aggregate. Die Absorption dieser Aggregate ist proportional zur IgG-Konzentration in der Probe.

**Qualitätskontrolle:** Qualitätskontrollen werden arbeitstäglich vor Beginn der eigentlichen Tests durchgeführt. Die ermittelten Kontrollwerte lagen immer jeweils innerhalb des definierten Kontrollbereichs: Bei mehr als 5 hintereinander streng monoton gemessenen Anstiegen oder Abfällen der Kontrollwerte ist der Laborautomat erneut zu kalibrieren. Im Untersuchungszeitraum von 10/2007 bis 12/2012 musste keine Rekalibrierung aufgrund von Trendauffälligkeiten durchgeführt werden.

Als Beispiel für die arbeitstäglich durchgeführten Qualitätskontrollen zweier Konzentrationslevel s. Abb. 1

Abb 1

Kontrollblatt IgG, Level1, Monat: Mai 2011



Kontrollblatt IgG, Level2, Monat: Mai 2011

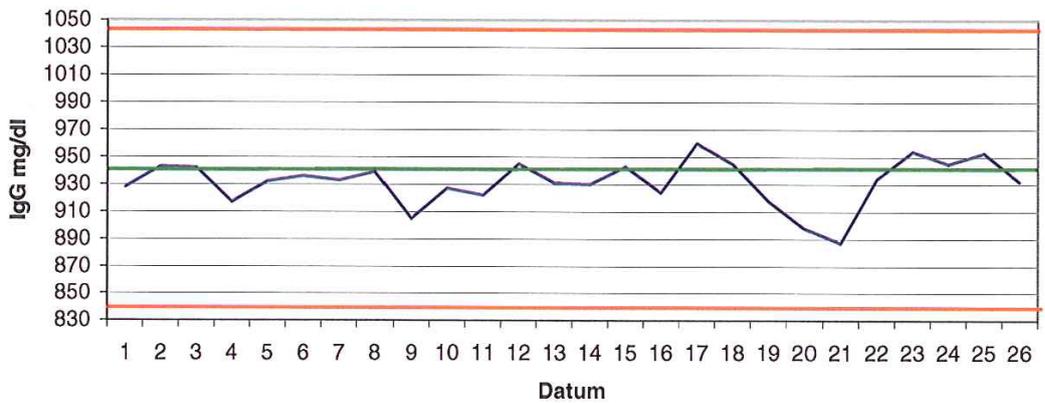


Abb. 1 zeigt die graphische Darstellung der arbeitstäglichen Qualitätskontrollmessungen eines Monats (nicht an Sonn- und Feiertagen)

**Leistungsmerkmale der Testmethode:**

**Linearität:** Der Test ist innerhalb eines Konzentrationsbereichs von 0,75 - 30,0 g/L (75 - 3.000 mg/dL) linear.

**Präzision:** Folgende Ergebnisse wurden bei Messungen von 3 Poolseren in einem Laborautomaten dieser Gerätefamilie über 20 Tage erzielt:

n=80	Innerhalb eines Laufs		Gesamt	
	Mittel, g/L	SD	CV%	SD
4,31	0,05	1,14	0,14	3,29
10,88	0,16	1,45	0,38	3,49
21,73	0,49	2,24	1,01	4,66

**Empfindlichkeit:** Die untere Nachweisgrenze in Serum am Laborautomaten dieser Gerätefamilie lässt sich auf 0,004 g/L ermitteln. Die untere Nachweisgrenze stellt die niedrigste messbare IgG-Immunglobulinkonzentration dar, die sich von Null unterscheiden lässt. Sie wird anhand des absoluten Mittels plus dreifacher Standardabweichung von 20 Einzelmessungen einer analytfreien Probe ermittelt.

**Externe Ringversuche:** Die Ergebnisse der externen Ringversuche zweier Konzentrationslevel lagen im Untersuchungszeitraum immer innerhalb der Sollbereiche.

### 3.9.3 Gesamteiweiß

**Methode:** Biuret-Methode nach Weichselbaum (Wei46):

Photometrischer Farbtest zur Bestimmung des Gesamtproteins.

**Verwendetes Gerät:** Beckman Coulter - AU 640/680 Analysengerät

**Reagenz:** OSR(Olympus System Reagenz)6132 und OSR6232 Total Protein  
Bezugsquelle: Beckman Coulter

**Testprinzip:** Kupferionen in alkalischer Lösung reagieren mit Proteinen und Polypeptiden, die mindestens zwei Peptidbindungen haben und bilden einen violett gefärbten Komplex. Die Absorption dieses Komplexes bei 540/660 nm ist direkt proportional zur Proteinkonzentration in der Probe

**Reaktionsprinzip:** OH-

Protein und  $\text{Cu}^{2+}$  -----> Blau-violetter Komplex

**Daten zur analytischen Qualität:**

**Qualitätskontrolle:** Qualitätskontrollen werden arbeitstäglich vor Beginn der eigentlichen Tests durchgeführt. Die ermittelten Kontrollwerte lagen immer jeweils innerhalb des definierten Kontrollbereichs. Bei mehr als 5 hintereinander streng monoton gemessenen Anstiegen oder Abfällen der Kontrollwerte ist der Laborautomat erneut zu kalibrieren. Im Untersuchungszeitraum von 10/2007 bis 12/2012 musste keine Rekalibrierung aufgrund von Trendauffälligkeiten durchgeführt werden.

Als Beispiel für die arbeitstäglich durchgeführten Qualitätskontrollen zweier Konzentrationslevel s. Abb. 2.

Abb. 2

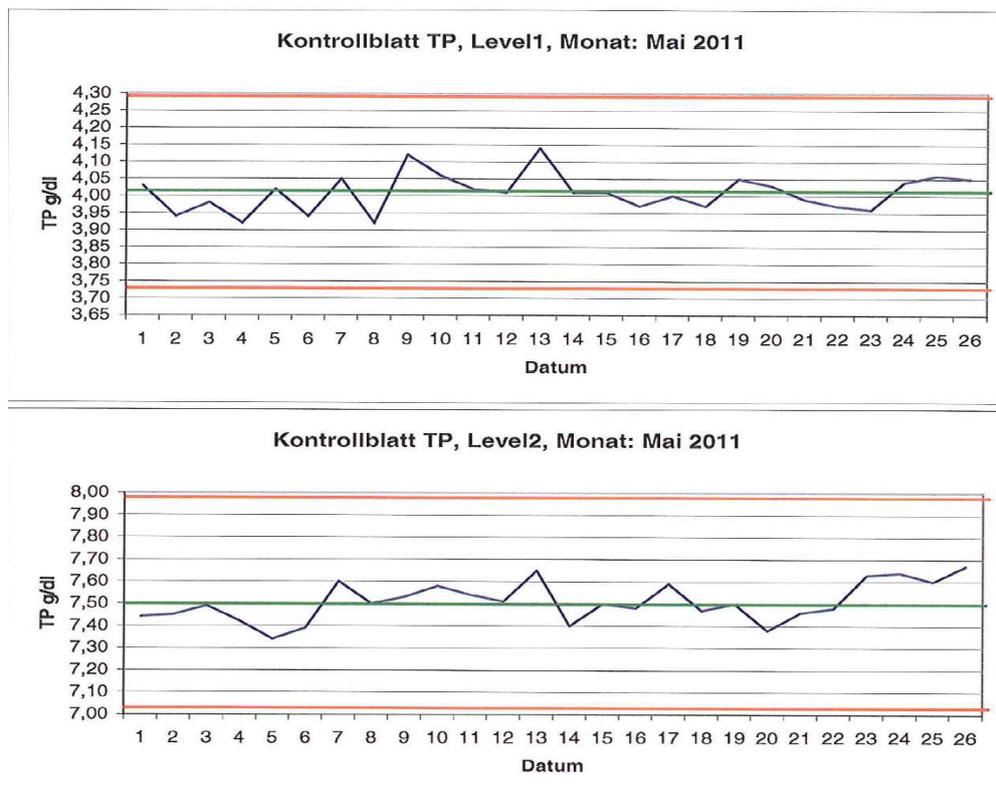


Abb. 2 zeigt die graphische Darstellung der arbeitstäglichen Qualitätskontrollmessungen der Gesamteiweißbestimmungen eines Monats (nicht an Sonn- und Feiertagen)

**Leistungsmerkmale der Testmethode:**

**Linearität:** Der Test ist innerhalb eines Konzentrationsbereichs von 30-120 g/L (3,0-12,0 g/dL) linear.

**Präzision:** Folgende Ergebnisse wurden bei Messungen von 3 Poolseren in einem Laborautomaten dieser Gerätefamilie über 20 Tage erzielt:

n=80 Mittel, g/L	Innerhalb eines Laufs		Gesamt	
	SD	CV%	SD	CV%
35,57	0,18	0,50	0,30	0,84
73,33	0,25	0,34	0,51	0,70
110,60	0,29	0,26	0,71	0,64

**Empfindlichkeit:** Die untere Nachweisgrenze von Serum in einem Laborautomaten dieser Gerätefamilie wurde mit 0,77 g/L ermittelt. Die untere Nachweisgrenze stellt die niedrigste messbare Gesamtproteinkonzentration dar, die sich von Null unterscheiden lässt. Sie wird anhand des absoluten Mittels plus dreifacher Standardabweichung von 20 Einzelmessungen einer analytfreien Probe ermittelt

**Externe Ringversuche:** Die Ergebnisse der externen Ringversuche zweier Konzentrationslevel lagen im Untersuchungszeitraum innerhalb der Sollbereiche

#### **3.9.4 Hämoglobin**

Die Blutentnahme (EDTA-Blut) hat immer vor Spendebeginn stattgefunden. Die Bestimmung ist durchflusszytometrisch (Ful65) am Sysmex-Gerät KX 21 N/K-4500 erfolgt.

## 4 Ergebnisse

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Studie mit Stand vom 31.12.2011 aufgeführt. Die Datenerhebung hat vom 24.09.2007 bis einschließlich 31. Dezember 2010 in Bezug auf die Laborwerte IgG, Gesamteiweiß, Hb und auf die UR/EZ stattgefunden.

### 4.1 Gruppe 1 - Charakterisierung des Studienkollektivs

#### 4.1.1 Alter der Plasmaspender

##### 4.1.1.1 Mittleres Alter der Plasmaspender bei Start der Spendetätigkeit in IPS

Tabelle 3. Mittleres Alter bei Start der Spendetätigkeit in IPS  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Initiales Spendeprogramm*	Spendevolumen	N	Alter (Jahre)				
			Mittelwert	Standard Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Kontrollgruppe		376	35.0	12.46	32.5	18.0	68.0
IgG niedrig, KG niedrig	760 mL	7	37.9	12.02	40.0	24.0	51.0
IgG mittel, KG niedrig	760 mL	87	33.4	11.68	30.0	18.0	58.0
IgG hoch, KG niedrig	760 mL	406	29.4	10.97	25.0	18.0	67.0
IgG niedrig, KG mittel	820 mL	14	32.8	11.50	28.5	19.0	54.0
IgG mittel, KG mittel	820 mL	241	34.3	12.31	31.0	18.0	62.0
IgG hoch, KG mittel	820 mL	916	30.3	11.27	26.0	18.0	65.0
IgG niedrig, KG hoch	860 mL	59	37.7	12.16	39.0	18.0	64.0
IgG mittel, KG hoch	860 mL	1152	34.9	11.69	33.0	18.0	67.0
IgG hoch, KG hoch	860 mL	3835	33.1	11.56	30.0	18.0	68.0
		7093	33.0	11.70	30.0	18.0	68.0

\*Spender werden dem ersten Spendeprogramm zugeordnet, für das mindestens zwei IgG-Werte vorliegen.

Tabelle 3 zeigt das gemittelte durchschnittliche Alter aller Spender in der jeweiligen Untersuchungsgruppe einschließlich des durchschnittlichen Alters der Gesamtheit aller untersuchten Spender bei Beginn ihrer Spendetätigkeit in IPS.

Minimale Abweichungen in der Fallzahl sind z.B begründet durch Körpergewichts-Änderungen von mehr als 6 kg, was zu einem Wechsel des Spendeprogramms führt.

#### 4.1.2 Körpergewicht der Plasmaspender

##### 4.1.2.1 Mittleres Körpergewicht der Plasmaspender bei Start der Spendetätigkeit in IPS

Tabelle 4. Mittleres Gewicht bei Start der Spendetätigkeit in IPS  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Initiales Spendeprogramm*	Spendevolumen	N	Gewicht (kg)				
			Mittelwert	Standard Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Kontrollgruppe		375	82.5	16.01	80.0	51.0	166.0
IgG niedrig, KG niedrig	760 mL	7	57.4	2.82	58.0	54.0	61.0
IgG mittel, KG niedrig	760 mL	87	57.0	3.05	57.7	50.0	63.0
IgG hoch, KG niedrig	760 mL	406	57.3	2.52	58.0	50.5	64.0
IgG niedrig, KG mittel	820 mL	14	66.1	3.40	66.5	59.0	71.2
IgG mittel, KG mittel	820 mL	241	66.7	2.95	67.0	59.0	72.9
IgG hoch, KG mittel	820 mL	916	66.3	3.30	66.5	58.0	97.0
IgG niedrig, KG hoch	860 mL	59	88.3	12.07	86.0	71.0	120.0
IgG mittel, KG hoch	860 mL	1152	90.5	15.32	86.8	67.0	171.9
IgG hoch, KG hoch	860 mL	3835	90.1	15.21	86.5	67.0	176.0
		7092	83.5	17.57	81.0	50.0	176.0

\*Spender werden dem ersten Spendeprogramm zugeordnet, für das mindestens zwei IgG-Werte vorliegen.

Tabelle 4 zeigt das gemittelte durchschnittliche Körpergewicht aller Spender in der jeweiligen Untersuchungsgruppe einschließlich des durchschnittlichen Körpergewichts der Gesamtheit aller untersuchten Spender bei Beginn ihrer Spendetätigkeit in IPS.

#### 4.1.2.2 Mittleres Körpergewicht der Plasmaspender am Ende des Beobachtungszeitraums

Tabelle 5. Mittleres Gewicht am Ende des Beobachtungszeitraums  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Initiales Spendeprogramm*	Spendevolumen	N	Mittelwert	Standard Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Kontrollgruppe		376	83.3	16.10	80.9	50.0	168.0
IgG niedrig, KG niedrig	760 mL	7	59.3	4.27	59.0	54.8	65.0
IgG mittel, KG niedrig	760 mL	87	58.1	4.39	58.0	50.0	71.2
IgG hoch, KG niedrig	760 mL	406	58.0	3.40	58.0	50.0	74.0
IgG niedrig, KG mittel	820 mL	14	65.9	4.22	66.2	60.0	71.2
IgG mittel, KG mittel	820 mL	241	68.0	4.60	68.0	58.0	91.7
IgG hoch, KG mittel	820 mL	916	67.6	4.85	67.6	53.0	93.0
IgG niedrig, KG hoch	860 mL	59	89.5	15.06	88.0	66.0	122.3
IgG mittel, KG hoch	860 mL	1152	91.4	15.68	88.0	62.0	170.0
IgG hoch, KG hoch	860 mL	3835	91.2	15.84	88.0	62.0	176.0
		7093	84.6	18.00	82.0	50.0	176.0

\*Spender werden dem ersten Spendeprogramm zugeordnet, für das mindestens zwei IgG-Werte vorliegen.

Tabelle 5 zeigt das gemittelte durchschnittliche Körpergewicht aller Spender in der jeweiligen Untersuchungsgruppe einschließlich des durchschnittlichen Körpergewichts der Gesamtheit aller untersuchten Spender am Ende des Beobachtungszeitraums.

#### 4.1.3 Häufigkeitsverteilung der initialen Spendeprogramme

##### 4.1.3.1 Häufigkeitsverteilung der initialen Spendeprogramme getrennt nach Spendezentren

Tabelle 6.a. Häufigkeitsverteilung der initialen Spendeprogramme getrennt nach Spendezentren  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Initiales Spendeprogramm*	Dessau		Koblenz		Krefeld		Dresden		Cottbus	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Kontrollgruppe	23	5.5	26	2.3	67	5.2	44	3.8	6	1.7
IgG niedrig, KG niedrig	0	0.0	0	0.0	3	0.2	0	0.0	0	0.0
IgG mittel, KG niedrig	3	0.7	22	1.9	5	0.4	10	0.9	4	1.1
IgG hoch, KG niedrig	29	6.9	79	7.0	59	4.6	64	5.5	32	8.8
IgG niedrig, KG mittel	0	0.0	3	0.3	5	0.4	3	0.3	0	0.0
IgG mittel, KG mittel	9	2.1	31	2.7	55	4.3	37	3.2	12	3.3
IgG hoch, KG mittel	63	14.9	125	11.0	143	11.2	175	14.9	55	15.2
IgG niedrig, KG hoch	0	0.0	9	0.8	20	1.6	7	0.6	1	0.3
IgG mittel, KG hoch	48	11.4	198	17.4	244	19.0	172	14.7	52	14.3
IgG hoch, KG hoch	247	58.5	642	56.6	681	53.1	660	56.3	201	55.4
Gesamt	422	100.0	1135	100.0	1282	100.0	1172	100.0	363	100.0

\*Spender werden dem ersten Spendeprogramm zugeordnet, für das mindestens 2 IgG-Werte vorliegen.

Tabelle 6.b. Häufigkeitsverteilung der initialen Spendeprogramme getrennt nach Spendezentren  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Initiales Spendeprogramm*	Mannheim		Aachen		Mönchen-gladbach		Potsdam		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Kontrollgruppe	12	1.2	143	11.8	35	12.9	20	9.0	376	5.3
IgG niedrig, KG niedrig	3	0.3	1	0.1	0	0.0	0	0.0	7	0.1
IgG mittel, KG niedrig	19	1.9	20	1.6	1	0.4	3	1.3	87	1.2
IgG hoch, KG niedrig	38	3.8	79	6.5	16	5.9	10	4.5	406	5.7
IgG niedrig, KG mittel	2	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0	14	0.2
IgG mittel, KG mittel	36	3.6	51	4.2	4	1.5	6	2.7	241	3.4
IgG hoch, KG mittel	159	15.8	148	12.2	30	11.0	18	8.1	916	12.9
IgG niedrig, KG hoch	4	0.4	13	1.1	1	0.4	4	1.8	59	0.8
IgG mittel, KG hoch	191	18.9	178	14.7	38	14.0	31	13.9	1152	16.2
IgG hoch, KG hoch	545	54.0	581	47.8	147	54.0	131	58.7	3835	54.1
Gesamt	1009	100.0	1215	100.0	272	100.0	223	100.0	7093	100.0

\*Spender werden dem ersten Spendeprogramm zugeordnet, für das mindestens 2 IgG-Werte vorliegen.

Die Tabellen 6. a. und 6. b. zeigen die absolute Zahl und die prozentuale Verteilung der Teilnehmer in den initialen Spendeprogrammen getrennt nach Plasmaspendezentren sowie die Gesamtzahl der IPS-Spender inklusive Kontrollgruppe in den einzelnen Zentren.

#### 4.1.3.2 Häufigkeitsverteilung der initialen Spendeprogramme getrennt nach dem Geschlecht der Plasmaspender

Tabelle 7. Häufigkeitsverteilung der initialen Spendeprogramme getrennt nach Geschlecht  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spendeprogramm*	Spendevolumen	Männlich		Weiblich		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Kontrollgruppe		244	5.44%	132	5.06%	376	5.30%
IgG niedrig, KG niedrig	760 mL	1	0.02%	6	0.23%	7	0.10%
IgG mittel, KG niedrig	760 mL	9	0.20%	78	2.99%	87	1.23%
IgG hoch, KG niedrig	760 mL	50	1.11%	356	13.65%	406	5.72%
IgG niedrig, KG mittel	820 mL	8	0.18%	6	0.23%	14	0.20%
IgG mittel, KG mittel	820 mL	122	2.72%	119	4.56%	241	3.40%
IgG hoch, KG mittel	820 mL	381	8.49%	535	20.51%	916	12.91%
IgG niedrig, KG hoch	860 mL	40	0.89%	19	0.73%	59	0.83%
IgG mittel, KG hoch	860 mL	884	19.71%	268	10.28%	1152	16.24%
IgG hoch, KG hoch	860 mL	2746	61.23%	1089	41.76%	3835	54.07%
		4485	100.0%	2608	100.0%	7093	100.0%

\*Spender werden dem ersten Spendeprogramm zugeordnet, für das mindestens 2 IgG-Werte vorliegen.

Tabelle 7 zeigt die absolute Zahl und die prozentuale Verteilung der Teilnehmer in den initialen Spendeprogrammen getrennt nach Geschlecht sowie die Gesamtzahl der IPS-Spender inklusive Kontrollgruppe und deren prozentuale Häufigkeitsverteilung.

In Spendeprogrammen mit niedrigem Körpergewicht sind mehr Frauen als Männer, in Spendeprogrammen mit hohem Körpergewicht sind mehr Männer als Frauen.

Dies entspricht der Körpergewichtsverteilung der Gesamtspender:

#### 4.1.4 Spendedauer

##### 4.1.4.1 Mittlere Spendedauer in den jeweiligen Spendeprogrammen

Tabelle 8. Mittlere Spendedauer in den jeweiligen Spendeprogrammen  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Spendeprogramm	Spendevolumen	N	IPS-Spendedauer (Monate)				
			Mittelwert	Standard Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Kontrollgruppe		377	13.7	10.14	11.2	0.5	42.1
IgG niedrig, KG niedrig	760 mL	7	16.3	14.94	12.0	0.8	35.9
IgG mittel, KG niedrig	760 mL	90	14.2	11.17	10.7	0.3	43.6
IgG hoch, KG niedrig	760 mL	413	13.4	10.35	11.0	0.5	39.3
IgG niedrig, KG mittel	820 mL	15	15.9	9.41	17.7	4.3	36.0
IgG mittel, KG mittel	820 mL	249	15.9	11.20	13.9	0.7	37.0
IgG hoch, KG mittel	820 mL	948	15.4	11.59	11.8	0.5	39.8
IgG niedrig, KG hoch	860 mL	59	16.0	12.37	13.0	1.1	36.0
IgG mittel, KG hoch	860 mL	1166	17.4	11.63	15.8	0.5	40.5
IgG hoch, KG hoch	860 mL	3883	16.5	11.98	13.8	0.4	43.1
		7207	16.1	11.70	13.2	0.3	43.6

Tabelle 8 zeigt die gemittelte durchschnittliche Spendedauer aller Spender der jeweiligen Untersuchungsgruppe einschließlich der durchschnittlichen Spendedauer der Gesamtheit aller untersuchten Spender.

Die mittlere Spendedauer beträgt in allen IPS-Spendeprogrammen 16,1 Monate.

Die mittlere Spendedauer beträgt in der Kontrollgruppe 13,7 Monate.

## 4.1.5 Spendevolumen

### 4.1.5.1 Mittleres Gesamtspendevolumen pro Jahr und Spendeprogramm

Tabelle 9. Mittleres Gesamtspendevolumen pro Jahr und Spendeprogramm  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Spendeprogramm	P-Wert**	N	Spendevolumen (L/Jahr)				
			Mittelwert	Standard Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Kontrollgruppe	–	377	29.9	13.68	29.5	2.6	77.7
IgG niedrig, KG niedrig	0.1576	7	14.3	5.12	13.5	7.9	24.1
IgG mittel, KG niedrig	0.1320	90	24.9	11.76	24.2	3.1	69.2
IgG hoch, KG niedrig	0.3044	413	32.4	15.42	31.6	5.0	88.3
IgG niedrig, KG mittel	0.0116	15	14.2	5.25	15.2	5.4	20.7
IgG mittel, KG mittel	0.4903	249	27.4	10.36	27.8	1.9	59.9
IgG hoch, KG mittel	<.0001	948	38.0	17.65	36.1	4.0	204.4
IgG niedrig, KG hoch	<.0001	59	15.4	5.12	16.5	4.8	27.7
IgG mittel, KG hoch	1.0000	1166	29.8	18.89	30.0	3.4	572.2
IgG hoch, KG hoch	<.0001	3883	45.0	19.23	43.9	2.0	114.2
		7207	38.9	19.51	36.5	1.9	572.2

\*Volumina unter 120 ml (Nullrunden, Spendenabbrüche) sind ausgeschlossen worden

\*\*P-Wert für den Vergleich der Gesamtspendevolumina mit der Kontrollgruppe (t-Test), Werte < 0.05 kennzeichnen statistisch signifikante Unterschiede

Tabelle 9 zeigt das gemittelte durchschnittliche Spendevolumen aller Spender der jeweiligen Untersuchungsgruppe einschließlich des durchschnittlichen Spendevolumens der Gesamtheit aller untersuchten Spender.

## 4.2 Gruppe 2 - UR/EZ

### 4.2.1 Inzidenzen und Häufigkeiten aller UR/EZ

#### 4.2.1.1 Häufigkeit aller UR/EZ

Tabelle 10. Häufigkeit aller UR/EZ in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spendeprogramm	Männlich				Weiblich				Gesamt			
	N	UR/EZ*	Spender UR/EZ**	Inzidenz (%)***	N	UR/EZ*	Spender UR/EZ**	Inzidenz (%)***	N	UR/EZ*	Spender UR/EZ**	Inzidenz (%)***
Kontrollgruppe	279	145	82	29.39	168	90	54	32.14	447	235	136	30.43
IgG niedrig, KG niedrig	1	1	1	100.00	9	6	4	44.44	10	7	5	50.00
IgG mittel, KG niedrig	12	7	6	50.00	94	93	40	42.55	106	100	46	43.40
IgG hoch, KG niedrig	56	50	28	50.00	412	345	182	44.17	468	395	210	44.87
IgG niedrig, KG mittel	12	10	7	58.33	6	7	3	50.00	18	17	10	55.56
IgG mittel, KG mittel	138	108	57	41.30	142	187	64	45.07	280	295	121	43.21
IgG hoch, KG mittel	436	391	190	43.58	635	709	323	50.87	1071	1100	513	47.90
IgG niedrig, KG hoch	57	33	20	35.09	21	17	9	42.86	78	50	29	37.18
IgG mittel, KG hoch	990	717	364	36.77	304	377	163	53.62	1294	1094	527	40.73
IgG hoch, KG hoch	3043	3007	1330	43.71	1203	1655	639	53.12	4246	4662	1969	46.37
Gesamt	4939	4469	2085	42.22	2910	3486	1481	50.89	7849	7955	3566	45.43

\*Anzahl der UR/EZ

\*\*Anzahl der Spender mit mindestens einer/m UR/EZ

\*\*\*Inzidenz für das Auftreten von UR/EZ

Die Tabelle 10 beschreibt die Häufigkeit aller UR/EZ in den IPS-Spendeprogrammen und der Kontrollgruppe. Dargestellt sind die jeweilige Anzahl der Spender (N) getrennt nach Männern und Frauen und der Gesamtzahl und die Anzahl der aufgetretenen UR/EZ in den jeweiligen Untersuchungsgruppen und der Kontrollgruppe und die berechnete Inzidenz pro Spendeprogramm.

## 4.2.2 Inzidenzen und Häufigkeiten einzelner Kategorien

### 4.2.2.1 Häufigkeit von kreislaufbedingten UR/EZ

Tabelle 11. Häufigkeit von kreislaufbedingten UR/EZ in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spendepro- gramm	Männlich				Weiblich				Gesamt			
Spendepro- gramm	N	UR/ EZ*	Spender UR/EZ**	Inzidenz (%)***	N	UR/EZ*	Spender UR/EZ**	Inzidenz (%)***	N	UR/EZ*	Spender UR/EZ**	Inzidenz (%)***
Kontrollgruppe	279	10	8	2.87	168	14	11	6.55	447	24	19	4.25
IgG niedrig, KG niedrig	1	0	0	0.00	9	3	2	22.22	10	3	2	20.00
IgG mittel, KG niedrig	12	5	4	33.33	94	29	15	15.96	106	34	19	17.92
IgG hoch, KG niedrig	56	8	6	10.71	412	114	73	17.72	468	122	79	16.88
IgG niedrig, KG mittel	12	1	1	8.33	6	2	1	16.67	18	3	2	11.11
IgG mittel, KG mittel	138	11	9	6.52	142	32	24	16.90	280	43	33	11.79
IgG hoch, KG mittel	436	66	51	11.70	635	179	127	20.00	1071	245	178	16.62
IgG niedrig, KG hoch	57	2	2	3.51	21	11	4	19.05	78	13	6	7.69
IgG mittel, KG hoch	990	83	71	7.17	304	66	50	16.45	1294	149	121	9.35
IgG hoch, KG hoch	3043	415	310	10.19	1203	377	252	20.95	4246	792	562	13.24
Gesamt	4939	601	462	9.35	2910	827	559	19.21	7849	1428	1021	13.01

\*Anzahl der Kreislaufbedingten UR/EZ

\*\*Anzahl der Spender mit mindestens einer/m Kreislaufbedingten UR/EZ

\*\*\*Inzidenz für Kreislaufbedingte UR/EZ

Die Tabelle 11 zeigt die Anzahl aller kreislaufbedingten UR/EZ bezogen auf alle Spendeprogramme, differenziert nach Männern, Frauen und Gesamtzahl und die berechneten Inzidenzen.

#### 4.2.2.2 Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von kreislaufbedingten UR/EZ zwischen den Spendeprogrammen

Tabelle 12. Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von kreislaufbedingten UR/EZ zwischen den Spendeprogrammen  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Spendeprogramm	IgG niedrig, KG niedrig	IgG mittel, KG niedrig	IgG hoch, KG niedrig	IgG niedrig, KG mittel	IgG mittel, KG mittel	IgG hoch, KG mittel	IgG niedrig, KG hoch	IgG mittel, KG hoch	IgG hoch, KG hoch
Kontrollgruppe	0.0361	<.0001	<.0001	0.1877	0.0002	<.0001	0.1944	0.0009	<.0001
IgG niedrig, KG niedrig		0.8706	0.7951	0.5247	0.4403	0.7757	0.2209	0.2663	0.5328
IgG mittel, KG niedrig			0.7965	0.4809	0.1174	0.7315	0.0515	0.0056	0.1631
IgG hoch, KG niedrig				0.5232	0.0600	0.8997	0.0441	<.0001	0.0295
IgG niedrig, KG mittel					0.9313	0.5363	0.6381	0.7994	0.7909
IgG mittel, KG mittel						0.0484	0.3086	0.2148	0.4870
IgG hoch, KG mittel							0.0439	<.0001	0.0043
IgG niedrig, KG hoch								0.6242	0.1571
IgG mittel, KG hoch									0.0002

Die Zellen der Tabelle enthalten den P-Wert für den paarweisen Vergleich der Inzidenzen zwischen den verschiedenen Spendeprogrammen (z-Test)

Werte < 0.05 kennzeichnen statistisch signifikante Unterschiede

In Tabelle 12 werden alle Spendeprogramme hinsichtlich kreislaufbedingter UR/EZ miteinander verglichen. Ausgewertet wird, ob sich die Inzidenzen signifikant voneinander unterscheiden im Vergleich zur Kontrollgruppe.

#### 4.2.2.3 Häufigkeit von punktionsbedingten UR/EZ

Tabelle 13. Häufigkeit von punktionsbedingten UR/EZ in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spende- programm	Männlich				Weiblich				Gesamt			
	N	UR/EZ*	Spender UR/EZ**	Inzidenz (%)***	N	UR/EZ*	Spender UR/EZ**	Inzidenz (%)***	N	UR/EZ*	Spender UR/EZ**	Inzidenz (%)***
Kontroll- gruppe	279	41	27	9.68	168	35	21	12.50	447	76	48	10.74
IgG niedrig, KG niedrig	1	1	1	100.00	9	0	0	0.00	10	1	1	10.00
IgG mittel, KG niedrig	12	1	1	8.33	94	21	13	13.83	106	22	14	13.21
IgG hoch, KG niedrig	56	17	13	23.21	412	93	64	15.53	468	110	77	16.45
IgG niedrig, KG mittel	12	4	3	25.00	6	1	1	16.67	18	5	4	22.22
IgG mittel, KG mittel	138	34	21	15.22	142	76	32	22.54	280	110	53	18.93
IgG hoch, KG mittel	436	124	72	16.51	635	208	115	18.11	1071	332	187	17.46
IgG niedrig, KG hoch	57	16	10	17.54	21	4	4	19.05	78	20	14	17.95
IgG mittel, KG hoch	990	271	146	14.75	304	146	69	22.70	1294	417	215	16.62
IgG hoch, KG hoch	3043	1167	558	18.34	1203	695	302	25.10	4246	1862	860	20.25
Gesamt	4939	1676	852	17.25	2910	1279	621	21.34	7849	2955	1473	18.77

\*Anzahl der Punktionsbedingten UR/EZ

\*\*Anzahl der Spender mit mindestens einer/m Punktionsbedingten UR/EZ

\*\*\*Inzidenz für Punktionsbedingte UR/EZ

Die Tabelle 13 zeigt die Anzahl aller punktionsbedingten UR/EZ bezogen auf alle Spendeprogramme, differenziert nach Männern, Frauen und Gesamtzahl und die berechneten Inzidenzen.

#### 4.2.2.4 Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von punktionsbedingten UR/EZ zwischen den Spendeprogrammen

Tabelle 14. Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von punktionsbedingten UR/EZ zwischen den Spendeprogrammen Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Spendeprogramm	IgG niedrig, KG niedrig	IgG mittel, KG niedrig	IgG hoch, KG niedrig	IgG niedrig, KG mittel	IgG mittel, KG mittel	IgG hoch, KG mittel	IgG niedrig, KG hoch	IgG mittel, KG hoch	IgG hoch, KG hoch
Kontrollgruppe	0.9405	0.4696	0.0124	0.1407	0.0021	0.0011	0.0719	0.0030	<.0001
IgG niedrig, KG niedrig		0.7734	0.5898	0.4301	0.4857	0.5425	0.5360	0.5805	0.4332
IgG mittel, KG niedrig			0.4098	0.3215	0.1877	0.2690	0.3779	0.3631	0.0767
IgG hoch, KG niedrig				0.5215	0.3875	0.6297	0.7429	0.9356	0.0510
IgG niedrig, KG mittel					0.7309	0.5996	0.6761	0.5285	0.8359
IgG mittel, KG mittel						0.5672	0.8445	0.3508	0.5924
IgG hoch, KG mittel							0.9127	0.5860	0.0401
IgG niedrig, KG hoch								0.7591	0.6157
IgG mittel, KG hoch									0.0038

Die Zellen der Tabelle enthalten den P-Wert für den paarweisen Vergleich der Inzidenzen zwischen den verschiedenen Spendeprogrammen (z-Test)

Werte < 0.05 kennzeichnen statistisch signifikante Unterschiede

In Tabelle 14 werden alle Spendeprogramme hinsichtlich punktionsbedingter UR/EZ miteinander verglichen. Ausgewertet wird, ob sich die Inzidenzen signifikant voneinander unterscheiden im Vergleich zur Kontrollgruppe.

#### 4.2.2.5 Häufigkeit von verhaltensbedingten UR/EZ

Tabelle 15. Häufigkeit von verhaltensbedingten UR/EZ in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spende- programm	Männlich				Weiblich				Gesamt			
	N	UR/ EZ*	Spender UR/EZ**	Inzidenz (%)***	N	UR/EZ*	Spender UR/EZ**	Inzidenz (%)***	N	UR/EZ*	Spender UR/EZ**	Inzidenz (%)***
Kontrollgruppe	279	27	23	8.24	168	7	6	3.57	447	34	29	6.49
IgG niedrig, KG niedrig	1	0	0	0.00	9	2	2	22.22	10	2	2	20.00
IgG mittel, KG niedrig	12	0	0	0.00	94	8	7	7.45	106	8	7	6.60
IgG hoch, KG niedrig	56	4	4	7.14	412	22	18	4.37	468	26	22	4.70
IgG niedrig, KG mittel	12	3	3	25.00	6	0	0	0.00	18	3	3	16.67
IgG mittel, KG mittel	138	15	12	8.70	142	13	12	8.45	280	28	24	8.57
IgG hoch, KG mittel	436	41	30	6.88	635	49	45	7.09	1071	90	75	7.00
IgG niedrig, KG hoch	57	2	2	3.51	21	0	0	0.00	78	2	2	2.56
IgG mittel, KG hoch	990	111	85	8.59	304	32	28	9.21	1294	143	113	8.73
IgG hoch, KG hoch	3043	358	283	9.30	1203	110	86	7.15	4246	468	369	8.69
Gesamt	4939	561	442	8.95	2910	243	204	7.01	7849	804	646	8.23

\*Anzahl der Verhaltensbedingten UR/EZ

\*\*Anzahl der Spender mit mindestens einer/m Verhaltensbedingten UR/EZ

\*\*\*Inzidenz für Verhaltensbedingte UR/EZ

Die Tabelle 15 zeigt die Anzahl aller verhaltensbedingten UR/EZ bezogen auf alle Spendeprogramme, differenziert nach Männern, Frauen und Gesamtzahl und die berechneten Inzidenzen.

#### 4.2.2.6 Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von verhaltensbedingten UR/EZ zwischen den Spendeprogrammen

Tabelle 16. Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von Verhaltensbedingten UE/EZ zwischen den Spendeprogrammen  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Spendeprogramm	IgG niedrig, KG niedrig	IgG mittel, KG niedrig	IgG hoch, KG niedrig	IgG niedrig, KG mittel	IgG mittel, KG mittel	IgG hoch, KG mittel	IgG niedrig, KG hoch	IgG mittel, KG hoch	IgG hoch, KG hoch
Kontrollgruppe	0.1151	0.9653	0.2408	0.1092	0.2944	0.7173	0.1913	0.1363	0.1132
IgG niedrig, KG niedrig		0.1522	0.0478	0.8256	0.2310	0.1334	0.0349	0.2280	0.2230
IgG mittel, KG niedrig			0.4215	0.1620	0.5267	0.8777	0.2260	0.4533	0.4517
IgG hoch, KG niedrig				0.0364	0.0355	0.0894	0.4016	0.0057	0.0035
IgG niedrig, KG mittel					0.2563	0.1291	0.0338	0.2494	0.2421
IgG mittel, KG mittel						0.3706	0.0892	0.9309	0.9453
IgG hoch, KG mittel							0.1478	0.1223	0.0750
IgG niedrig, KG hoch								0.0743	0.0736
IgG mittel, KG hoch									0.9625

Die Zellen der Tabelle enthalten den P-Wert für den paarweisen Vergleich der Inzidenzen zwischen den verschiedenen Spendeprogrammen (z-Test)  
Werte < 0.05 kennzeichnen statistisch signifikante Unterschiede

In Tabelle 16 werden alle Spendeprogramme hinsichtlich verhaltensbedingter UR/EZ miteinander verglichen. Ausgewertet wird, ob sich die Inzidenzen signifikant voneinander unterscheiden im Vergleich zur Kontrollgruppe.

#### 4.2.2.7 Häufigkeit von UR/EZ der Kategorie Infekte

Tabelle 17. Häufigkeit von UR/EZ der Kategorie Infekte in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spende- programm	Männlich				Weiblich				Gesamt			
	N	UR/ EZ*	Spender UR/EZ**	Inzidenz (%)***	N	UR/EZ*	Spender UR/EZ**	Inzidenz (%)***	N	UR/EZ*	Spender UR/EZ**	Inzidenz (%)***
Kontrollgruppe	279	10	9	3.23	168	6	6	3.57	447	16	15	3.36
IgG niedrig, KG niedrig	1	0	0	0.00	9	0	0	0.00	10	0	0	0.00
IgG mittel, KG niedrig	12	0	0	0.00	94	7	4	4.26	106	7	4	3.77
IgG hoch, KG niedrig	56	4	3	5.36	412	25	21	5.10	468	29	24	5.13
IgG niedrig, KG mittel	12	0	0	0.00	6	0	0	0.00	18	0	0	0.00
IgG mittel, KG mittel	138	10	9	6.52	142	18	14	9.86	280	28	23	8.21
IgG hoch, KG mittel	436	19	13	2.98	635	53	42	6.61	1071	72	55	5.14
IgG niedrig, KG hoch	57	3	3	5.26	21	0	0	0.00	78	3	3	3.85
IgG mittel, KG hoch	990	44	38	3.84	304	32	31	10.20	1294	76	69	5.33
IgG hoch, KG hoch	3043	175	143	4.70	1203	105	86	7.15	4246	280	229	5.39
Gesamt	4939	265	218	4.41	2910	246	204	7.01	7849	511	422	5.38

\*Anzahl der UR/EZ der Kategorie Infekte

\*\*Anzahl der Spender mit mindestens einer/m UR/EZ der Kategorie Infekte

\*\*\*Inzidenz für UR/EZ der Kategorie Infekte

Die Tabelle 17 zeigt die Anzahl aller UR/EZ der Kategorie Infekte bezogen auf alle Spendeprogramme, differenziert nach Männern, Frauen und Gesamtzahl und die berechneten Inzidenzen.

#### 4.2.2.8 Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von UR/EZ der Kategorie Infekte zwischen den Spendeprogrammen

Tabelle 18. Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von UR/EZ der Kategorie Infekte zwischen den Spendeprogrammen  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Spendeprogramm	IgG niedrig, KG niedrig	IgG mittel, KG niedrig	IgG hoch, KG niedrig	IgG niedrig, KG mittel	IgG mittel, KG mittel	IgG hoch, KG mittel	IgG niedrig, KG hoch	IgG mittel, KG hoch	IgG hoch, KG hoch
Kontrollgruppe	0.9851	0.8319	0.1878	0.9800	0.0055	0.1347	0.8263	0.0956	0.0676
IgG niedrig, KG niedrig		0.9849	0.9845	1.0000	0.9839	0.9845	0.9849	0.9845	0.9844
IgG mittel, KG niedrig			0.5604	0.9798	0.1366	0.5416	0.9797	0.4900	0.4669
IgG hoch, KG niedrig				0.9792	0.0952	0.9953	0.6300	0.8656	0.8092
IgG niedrig, KG mittel					0.9784	0.9792	0.9797	0.9792	0.9791
IgG mittel, KG mittel						0.0513	0.1995	0.0644	0.0479
IgG hoch, KG mittel							0.6169	0.8307	0.7373
IgG niedrig, KG hoch								0.5694	0.5500
IgG mittel, KG hoch									0.9321

Die Zellen der Tabelle enthalten den P-Wert für den paarweisen Vergleich der Inzidenzen zwischen den verschiedenen Spendeprogrammen (z-Test)

Werte < 0.05 kennzeichnen statistisch signifikante Unterschiede

In Tabelle 18 werden alle Spendeprogramme hinsichtlich aufgetretener UR/EZ der Kategorie Infekte miteinander verglichen. Ausgewertet wird, ob sich die Inzidenzen signifikant voneinander unterscheiden im Vergleich zur Kontrollgruppe.

#### 4.2.2.9 Häufigkeit von UR/EZ der Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände

Tabelle 19. Häufigkeit von UR/EZ der Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spende- programm	Männlich				Weiblich				Gesamt			
	N	UR/ EZ*	Spender UR/EZ**	Inzidenz (%)***	N	UR/EZ*	Spender UR/EZ**	Inzidenz (%)***	N	UR/EZ*	Spender UR/EZ**	Inzidenz (%)***
Kontrollgruppe	279	40	34	12.19	168	22	18	10.71	447	62	52	11.63
IgG niedrig, KG niedrig	1	0	0	0.00	9	1	1	11.11	10	1	1	10.00
IgG mittel, KG niedrig	12	0	0	0.00	94	20	11	11.70	106	20	11	10.38
IgG hoch, KG niedrig	56	7	5	8.93	412	52	39	9.47	468	59	44	9.40
IgG niedrig, KG mittel	12	1	1	8.33	6	2	2	33.33	18	3	3	16.67
IgG mittel, KG mittel	138	18	15	10.87	142	24	18	12.68	280	42	33	11.79
IgG hoch, KG mittel	436	57	44	10.09	635	110	76	11.97	1071	167	120	11.20
IgG niedrig, KG hoch	57	5	5	8.77	21	2	2	9.52	78	7	7	8.97
IgG mittel, KG hoch	990	130	108	10.91	304	74	52	17.11	1294	204	160	12.36
IgG hoch, KG hoch	3043	446	330	10.84	1203	209	167	13.88	4246	655	497	11.71
Gesamt	4939	704	542	10.97	2910	516	386	13.26	7849	1220	928	11.82

\*Anzahl an UR/EZ der Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände

\*\*Anzahl der Spender mit mindestens einer/m UR/EZ der Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände

\*\*\*Inzidenz UR/EZ der Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände

Die Tabelle 19 zeigt die Anzahl der betroffenen Spender und die Inzidenzen von UR/EZ der Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände getrennt nach Geschlechtern und insgesamt.

#### 4.2.2.10 Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von UR/EZ der Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände zwischen den Spendeprogrammen

Tabelle 20. Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von UR/EZ der Kategorie Interkurrente Erkrankungen und Zustände zwischen den Spendeprogrammen  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Spendeprogramm	IgG niedrig, KG niedrig	IgG mittel, KG niedrig	IgG hoch, KG niedrig	IgG niedrig, KG mittel	IgG mittel, KG mittel	IgG hoch, KG mittel	IgG niedrig, KG hoch	IgG mittel, KG hoch	IgG hoch, KG hoch
Kontrollgruppe	0.8734	0.7146	0.2717	0.5196	0.9503	0.8102	0.4940	0.6835	0.9641
IgG niedrig, KG niedrig		0.9701	0.9489	0.6325	0.8633	0.9044	0.9155	0.8213	0.8671
IgG mittel, KG niedrig			0.7581	0.4402	0.6978	0.7962	0.7518	0.5486	0.6743
IgG hoch, KG niedrig				0.3143	0.3001	0.2923	0.9044	0.0870	0.1388
IgG niedrig, KG mittel					0.5404	0.4716	0.3432	0.5845	0.5168
IgG mittel, KG mittel						0.7847	0.4872	0.7888	0.9676
IgG hoch, KG mittel							0.5452	0.3848	0.6476
IgG niedrig, KG hoch								0.3762	0.4581
IgG mittel, KG hoch									0.5206

Die Zellen der Tabelle enthalten den P-Wert für den paarweisen Vergleich der Inzidenzen zwischen den verschiedenen Spendeprogrammen (z-Test)  
Werte < 0.05 kennzeichnen statistisch signifikante Unterschiede

In Tabelle 20 werden alle Spendeprogramme hinsichtlich aufgetretener UR/EZ der Kategorie Interkurrente Erkrankungen miteinander verglichen. Ausgewertet wird, ob sich die Inzidenzen signifikant voneinander unterscheiden im Vergleich zur Kontrollgruppe.

## 4.2.3 Häufigkeitsverteilung der UR/EZ-Kategorien nach Schweregrad und Kausalität

### 4.2.3.1 Häufigkeitsverteilung der kreislaufbedingten UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität

Die folgenden Tabellen 21.a und b zeigen die Häufigkeitsverteilung der UR/EZ der Kategorie kreislaufbedingt, differenziert nach Schweregrad und Kausalität.

Tabelle 21.a. Häufigkeitsverteilung der UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität - Kategorie kreislaufbedingt  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Schweregrad und Kausalität		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ	%	UR/EZ	%	UR/EZ	%
Nicht angegeben	Nicht angegeben	6	100.00	1	100.00	7	100.00
	Ohne Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Möglicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Gesamt	6	100.00	1	100.00	7	100.00
Leicht	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	6	1.24	3	0.44	9	0.77
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	3	0.62	3	0.44	6	0.51
	Möglicher Zusammenhang	6	1.24	10	1.46	16	1.37
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	467	96.89	671	97.67	1138	97.35
	Gesamt	482	100.00	687	100.00	1169	100.00
Mittel	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	8	7.34	8	5.80	16	6.48
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	12	11.01	7	5.07	19	7.69
	Möglicher Zusammenhang	4	3.67	6	4.35	10	4.05
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	85	77.98	117	84.78	202	81.78
	Gesamt	109	100.00	138	100.00	247	100.00
Schwer	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	1	25.00	0	0.00	1	20.00
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00

(wird fortgesetzt)

Tabelle 21.b. Häufigkeitsverteilung der UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität - Kategorie kreislaufbedingt  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Schweregrad und Kausalität		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ	%	UR/EZ	%	UR/EZ	%
Schwer	Möglicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	3	75.00	1	100.00	4	80.00
	Gesamt	4	100.00	1	100.00	5	100.00
Lebensbedrohlich	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Möglicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Gesamt	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Tödlich	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Möglicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Gesamt	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Gesamt	Nicht angegeben	6	1.00	1	0.12	7	0.49
	Ohne Zusammenhang	15	2.50	11	1.33	26	1.82
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	15	2.50	10	1.21	25	1.75
	Möglicher Zusammenhang	10	1.66	16	1.93	26	1.82
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	555	92.35	789	95.41	1344	94.12
	Gesamt	601	100.00	827	100.00	1428	100.00

#### 4.2.3.2 Häufigkeitsverteilung der punktionsbedingten UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität

Die folgenden Tabellen 22.a und b zeigen die Häufigkeitsverteilung der UR/EZ der Kategorie punktionsbedingt, differenziert nach Schweregrad und Kausalität.

Tabelle 22.a. Häufigkeitsverteilung der UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität - Kategorie punktionsbedingt  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Schweregrad und Kausalität		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ	%	UR/EZ	%	UR/EZ	%
Nicht angegeben	Nicht angegeben	1	100.00	3	100.00	4	100.00
	Ohne Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Möglicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Gesamt	1	100.00	3	100.00	4	100.00
Leicht	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	2	0.13	1	0.09	3	0.11
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	2	0.13	0	0.00	2	0.07
	Möglicher Zusammenhang	3	0.19	1	0.09	4	0.15
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	1548	99.55	1166	99.83	2714	99.67
	Gesamt	1555	100.00	1168	100.00	2723	100.00
Mittel	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	1	0.83	4	3.74	5	2.20
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Möglicher Zusammenhang	1	0.83	2	1.87	3	1.32
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	118	98.33	101	94.39	219	96.48
	Gesamt	120	100.00	107	100.00	227	100.00
Schwer	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00

(wird fortgesetzt)

Tabelle 22.b. Häufigkeitsverteilung der UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität - Kategorie punktionsbedingt  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Schweregrad und Kausalität		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ	%	UR/EZ	%	UR/EZ	%
Schwer	Möglicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	0	0.00	1	100.00	1	100.00
	Gesamt	0	0.00	1	100.00	1	100.00
Lebensbedrohlich	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Möglicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Gesamt	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Tödlich	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Möglicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Gesamt	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Gesamt	Nicht angegeben	1	0.06	3	0.23	4	0.14
	Ohne Zusammenhang	3	0.18	5	0.39	8	0.27
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	2	0.12	0	0.00	2	0.07
	Möglicher Zusammenhang	4	0.24	3	0.23	7	0.24
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	1666	99.40	1268	99.14	2934	99.29
	Gesamt	1676	100.00	1279	100.00	2955	100.00

#### 4.2.3.3 Häufigkeitsverteilung der UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität - Kategorie Infekte

Die folgenden Tabellen 23.a und b zeigen die Häufigkeitsverteilung der UR/EZ der Kategorie Infekte, differenziert nach Schweregrad und Kausalität.

Tabelle 23.a. Häufigkeitsverteilung der UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität - Kategorie Infekte  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Schweregrad und Kausalität		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ	%	UR/EZ	%	UR/EZ	%
Nicht angegeben	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Möglicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Gesamt	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Leicht	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	31	37.80	42	53.16	73	45.34
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	47	57.32	32	40.51	79	49.07
	Möglicher Zusammenhang	2	2.44	2	2.53	4	2.48
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	2	2.44	3	3.80	5	3.11
	Gesamt	82	100.00	79	100.00	161	100.00
Mittel	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	81	44.26	66	39.52	147	42.00
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	95	51.91	95	56.89	190	54.29
	Möglicher Zusammenhang	5	2.73	5	2.99	10	2.86
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	2	1.09	1	0.60	3	0.86
	Gesamt	183	100.00	167	100.00	350	100.00
Schwer	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00

(wird fortgesetzt)

Tabelle 23.b. Häufigkeitsverteilung der UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität - Kategorie Infekte  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Schweregrad und Kausalität		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ	%	UR/EZ	%	UR/EZ	%
Schwer	Möglicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Gesamt	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Lebensbedrohlich	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Möglicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Gesamt	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Tödlich	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Möglicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Gesamt	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Gesamt	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	112	42.26	108	43.90	220	43.05
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	142	53.58	127	51.63	269	52.64
	Möglicher Zusammenhang	7	2.64	7	2.85	14	2.74
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	4	1.51	4	1.63	8	1.57
	Gesamt	265	100.00	246	100.00	511	100.00

#### 4.2.3.4 Häufigkeitsverteilung der UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität - Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände

Die folgenden Tabellen 24.a und b zeigen die Häufigkeitsverteilung der UR/EZ der Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände, differenziert nach Schweregrad und Kausalität.

Tabelle 24.a. Häufigkeitsverteilung der UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität - Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände

Spendeprogramme in der IPS-Studie

Schweregrad und Kausalität		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ	%	UR/EZ	%	UR/EZ	%
Nicht angegeben	Nicht angegeben	18	100.00	11	100.00	29	100.00
	Ohne Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Möglicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Gesamt	18	100.00	11	100.00	29	100.00
Leicht	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	146	78.07	149	78.84	295	78.46
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	14	7.49	12	6.35	26	6.91
	Möglicher Zusammenhang	1	0.53	5	2.65	6	1.60
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	26	13.90	23	12.17	49	13.03
	Gesamt	187	100.00	189	100.00	376	100.00
Mittel	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	339	74.67	212	73.36	551	74.16
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	101	22.25	72	24.91	173	23.28
	Möglicher Zusammenhang	4	0.88	1	0.35	5	0.67
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	10	2.20	4	1.38	14	1.88
	Gesamt	454	100.00	289	100.00	743	100.00
Schwer	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	28	71.79	17	73.91	45	72.58
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	6	15.38	6	26.09	12	19.35

(wird fortgesetzt)

Tabelle 24.b. Häufigkeitsverteilung der UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität - Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Schweregrad und Kausalität		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ	%	UR/EZ	%	UR/EZ	%
Schwer	Möglicher Zusammenhang	4	10.26	0	0.00	4	6.45
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	1	2.56	0	0.00	1	1.61
	Gesamt	39	100.00	23	100.00	62	100.00
Lebensbedrohlich	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	1	16.67	2	50.00	3	30.00
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	2	33.33	2	50.00	4	40.00
	Möglicher Zusammenhang	3	50.00	0	0.00	3	30.00
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Gesamt	6	100.00	4	100.00	10	100.00
Tödlich	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Möglicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Gesamt	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Gesamt	Nicht angegeben	18	2.56	11	2.13	29	2.38
	Ohne Zusammenhang	514	73.01	380	73.64	894	73.28
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	123	17.47	92	17.83	215	17.62
	Möglicher Zusammenhang	12	1.70	6	1.16	18	1.48
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	37	5.26	27	5.23	64	5.25
	Gesamt	704	100.00	516	100.00	1220	100.00

## 4.2.4 Ausstieg aus IPS-Studie

### 4.2.4.1 Gesamtzahl der Aussteiger

Tabelle 25. Zahl der Aussteiger nach Ausstiegsgründen

<b>Ausstiegsgründe</b>	<b>Anzahl Aussteiger nach Ausstiegsgründen*</b>
Kreislaufstörungen (A)	18
Punktionsbedingt (B)	12
Mögliche Citratreaktion (C)	4
verhaltensbedingte Probleme (E1)	1465
Laborwerte (E2)	40
Erbrechen (E3)	-
Infekte (E4)	-
interkurrente Erkrankungen (E5)	154
Unbekannt (Anschreiben ohne Antwort)	533
Unbekannt (Anschreiben erforderlich)	469
Insgesamt	2670

\*aufgrund von Mehrfachnennungen beim Grund des Ausstiegs erhöht sich die Anzahl auf 2695

Die Tabelle 25 beschreibt zum Zeitpunkt der Auswertung den aktuellen Stand der Aussteiger.

Zum 31.12.2011 sind fast alle der 2670 Aussteiger vorzeitige Aussteiger gewesen, sodass auf eine Differenzierung zwischen vorzeitigen und regulären Aussteigern verzichtet werden kann. Nur sehr wenige Spender sind regulär (d.h. nach 3 Jahren Studienteilnahme) ausgestiegen, denn die meisten haben die Studienverlängerung gewählt. Unter der Bezeichnung „Ausstiegsgrund unbekannt“ finden sich sowohl 533 von uns zwecks Klärung des Ausstiegsgrundes angeschriebene Studienteilnehmer, von denen wir keine Antwort erhalten haben, als auch 469 Studienteilnehmer, von denen zum Zeitpunkt der Auswertung noch eine Antwort aussteht.

#### 4.2.5 UR/EZ getrennt nach Spendeprogramm und Schweregrad

##### 4.2.5.1 Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko getrennt nach Schweregrad

Die folgenden Tabellen 26.a - d beschreiben die Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko in den IPS-Spendeprogrammen und der Kontrollgruppe getrennt nach Geschlecht der Spender und des Schweregrades.

Tabelle 26.a. Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe getrennt nach Schweregrad  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spendeprogramm und Schweregrad		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*
Kontrollgruppe	Nicht angegeben	2	0.007	1	0.007	3	0.007
	Leicht	84	0.293	54	0.354	138	0.314
	Mittel	50	0.174	32	0.210	82	0.187
	Schwer	9	0.031	2	0.013	11	0.025
	Lebensbedrohlich	0	0.000	1	0.007	1	0.002
	Tödlich	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Gesamt	145	0.505	90	0.590	235	0.535
IgG niedrig, KG niedrig	Nicht angegeben	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Leicht	1	0.998	5	0.554	6	0.599
	Mittel	0	0.000	1	0.111	1	0.100
	Schwer	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Lebensbedrohlich	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Tödlich	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Gesamt	1	0.998	6	0.665	7	0.699
IgG mittel, KG niedrig	Nicht angegeben	1	0.095	3	0.030	4	0.037
	Leicht	5	0.475	61	0.620	66	0.606
	Mittel	1	0.095	26	0.264	27	0.248
	Schwer	0	0.000	3	0.030	3	0.028
	Lebensbedrohlich	0	0.000	0	0.000	0	0.000

(wird fortgesetzt)

\*Anzahl an UR/EZ pro Schweregrad für das jeweilige Spenderkollektiv dividiert durch die Gesamtjahre des Spenderkollektivs

Tabelle 26.b. Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe getrennt nach Schweregrad  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spendeprogramm und Schweregrad		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*
IgG mittel, KG niedrig	Tödlich	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Gesamt	7	0.665	93	0.945	100	0.918
IgG hoch, KG niedrig	Nicht angegeben	1	0.017	3	0.007	4	0.009
	Leicht	37	0.642	265	0.649	302	0.648
	Mittel	12	0.208	75	0.184	87	0.187
	Schwer	0	0.000	2	0.005	2	0.004
	Lebensbedrohlich	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Tödlich	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Gesamt	50	0.867	345	0.845	395	0.848
IgG niedrig, KG mittel	Nicht angegeben	1	0.095	0	0.000	1	0.049
	Leicht	7	0.668	6	0.617	13	0.643
	Mittel	1	0.095	1	0.103	2	0.099
	Schwer	1	0.095	0	0.000	1	0.049
	Lebensbedrohlich	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Tödlich	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Gesamt	10	0.954	7	0.719	17	0.841
IgG mittel, KG mittel	Nicht angegeben	1	0.006	4	0.026	5	0.015
	Leicht	72	0.400	139	0.917	211	0.637
	Mittel	34	0.189	44	0.290	78	0.235

(wird fortgesetzt)

\*Anzahl an UR/EZ pro Schweregrad für das jeweilige Spenderkollektiv dividiert durch die Gesamtjahre des Spenderkollektivs

Tabelle 26.c. Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe getrennt nach Schweregrad  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spendeprogramm und Schweregrad		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*
IgG mittel, KG mittel	Schwer	1	0.006	0	0.000	1	0.003
	Lebensbedrohlich	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Tödlich	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Gesamt	108	0.601	187	1.234	295	0.890
IgG hoch, KG mittel	Nicht angegeben	3	0.006	3	0.004	6	0.005
	Leicht	300	0.599	539	0.742	839	0.684
	Mittel	85	0.170	165	0.227	250	0.204
	Schwer	3	0.006	2	0.003	5	0.004
	Lebensbedrohlich	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Tödlich	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Gesamt	391	0.781	709	0.976	1100	0.897
IgG niedrig, KG hoch	Nicht angegeben	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Leicht	22	0.343	15	0.841	37	0.451
	Mittel	11	0.171	1	0.056	12	0.146
	Schwer	0	0.000	1	0.056	1	0.012
	Lebensbedrohlich	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Tödlich	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Gesamt	33	0.514	17	0.953	50	0.610
IgG mittel, KG hoch	Nicht angegeben	7	0.005	4	0.011	11	0.006

(wird fortgesetzt)

\*Anzahl an UR/EZ pro Schweregrad für das jeweilige Spenderkollektiv dividiert durch die Gesamtjahre des Spenderkollektivs

Tabelle 26.d. Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe getrennt nach Schweregrad  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spendeprogramm und Schweregrad		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*
IgG mittel, KG hoch	Leicht	526	0.393	269	0.748	795	0.468
	Mittel	177	0.132	101	0.281	278	0.164
	Schwer	5	0.004	3	0.008	8	0.005
	Lebensbedrohlich	1	0.001	0	0.000	1	0.001
	Tödlich	1	0.001	0	0.000	1	0.001
	Gesamt	717	0.536	377	1.049	1094	0.645
IgG hoch, KG hoch	Nicht angegeben	32	0.008	15	0.010	47	0.009
	Leicht	2298	0.582	1294	0.897	3592	0.667
	Mittel	637	0.161	331	0.229	968	0.180
	Schwer	34	0.009	12	0.008	46	0.009
	Lebensbedrohlich	5	0.001	3	0.002	8	0.001
	Tödlich	1	0.000	0	0.000	1	0.000
	Gesamt	3007	0.762	1655	1.147	4662	0.865
Gesamt	Nicht angegeben	48	0.008	33	0.010	81	0.008
	Leicht	3352	0.524	2647	0.784	5999	0.614
	Mittel	1008	0.158	777	0.230	1785	0.183
	Schwer	53	0.008	25	0.008	78	0.008
	Lebensbedrohlich	6	0.001	4	0.003	10	0.001
	Tödlich	2	0.000	0	0.000	2	0.000
Gesamt	Gesamt	4469	0.699	3486	1.033	7955	0.814

(wird fortgesetzt)

\*Anzahl an UR/EZ pro Schweregrad für das jeweilige Spenderkollektiv dividiert durch die Gesamtjahre des Spenderkollektivs

## 4.2.6 UR/EZ getrennt nach Spendeprogramm und Kausalität

### 4.2.6.1 Häufigkeitsverteilung der Kausalitäten aller UR/EZ nach Spendeprogramm

Die folgenden Tabellen 27.a-c zeigen die Häufigkeitsverteilung der Kausalitäten der UR/EZ aller Schweregrade differenziert nach Geschlecht der Spender.

Tabelle 27.a. Häufigkeitsverteilung der Kausalitäten aller UR/EZ nach Spendeprogramm  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spendeprogramm und Kausalität		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ	%	UR/EZ	%	UR/EZ	%
Kontrollgruppe	Nicht angegeben	2	1.38	1	1.11	3	1.28
	Ohne Zusammenhang	54	37.24	32	35.56	86	36.60
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	10	6.90	1	1.11	11	4.68
	Möglicher Zusammenhang	4	2.76	0	0.00	4	1.70
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	75	51.72	56	62.22	131	55.74
	Gesamt	145	100.00	90	100.00	235	100.00
IgG niedrig, KG niedrig	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	0	0.00	3	50.00	3	42.86
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Möglicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	1	100.00	3	50.00	4	57.14
	Gesamt	1	100.00	6	100.00	7	100.00
IgG mittel, KG niedrig	Nicht angegeben	1	14.29	3	3.23	4	4.00
	Ohne Zusammenhang	0	0.00	19	20.43	19	19.00
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	0	0.00	10	10.75	10	10.00
	Möglicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	6	85.71	61	65.59	67	67.00
	Gesamt	7	100.00	93	100.00	100	100.00
IgG hoch, KG niedrig	Nicht angegeben	1	2.00	3	0.87	4	1.01
	Ohne Zusammenhang	5	10.00	62	17.97	67	16.96
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	6	12.00	23	6.67	29	7.34

(wird fortgesetzt)

Tabelle 27.b. Häufigkeitsverteilung der Kausalitäten aller UR/EZ nach Spendeprogramm  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spendeprogramm und Kausalität		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ	%	UR/EZ	%	UR/EZ	%
IgG hoch, KG niedrig	Möglicher Zusammenhang	0	0.00	6	1.74	6	1.52
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	38	76.00	251	72.75	289	73.16
	Gesamt	50	100.00	345	100.00	395	100.00
IgG niedrig, KG mittel	Nicht angegeben	1	10.00	0	0.00	1	5.88
	Ohne Zusammenhang	2	20.00	1	14.29	3	17.65
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Möglicher Zusammenhang	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	7	70.00	6	85.71	13	76.47
	Gesamt	10	100.00	7	100.00	17	100.00
IgG mittel, KG mittel	Nicht angegeben	1	0.93	4	2.14	5	1.69
	Ohne Zusammenhang	35	32.41	44	23.53	79	26.78
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	3	2.78	5	2.67	8	2.71
	Möglicher Zusammenhang	1	0.93	1	0.53	2	0.68
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	68	62.96	133	71.12	201	68.14
	Gesamt	108	100.00	187	100.00	295	100.00
IgG hoch, KG mittel	Nicht angegeben	3	0.77	3	0.42	6	0.55
	Ohne Zusammenhang	62	15.86	126	17.77	188	17.09
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	21	5.37	53	7.48	74	6.73
	Möglicher Zusammenhang	5	1.28	4	0.56	9	0.82
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	300	76.73	523	73.77	823	74.82
	Gesamt	391	100.00	709	100.00	1100	100.00

(wird fortgesetzt)

Tabelle 27.c. Häufigkeitsverteilung der Kausalitäten aller UR/EZ nach Spendeprogramm  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spendeprogramm und Kausalität		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ	%	UR/EZ	%	UR/EZ	%
IgG niedrig, KG hoch	Nicht angegeben	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Ohne Zusammenhang	10	30.30	2	11.76	12	24.00
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	1	3.03	0	0.00	1	2.00
	Möglicher Zusammenhang	1	3.03	0	0.00	1	2.00
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	21	63.64	15	88.24	36	72.00
	Gesamt	33	100.00	17	100.00	50	100.00
IgG mittel, KG hoch	Nicht angegeben	7	0.98	4	1.06	11	1.01
	Ohne Zusammenhang	168	23.43	83	22.02	251	22.94
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	51	7.11	37	9.81	88	8.04
	Möglicher Zusammenhang	4	0.56	2	0.53	6	0.55
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	487	67.92	251	66.58	738	67.46
	Gesamt	717	100.00	377	100.00	1094	100.00
IgG hoch, KG hoch	Nicht angegeben	32	1.06	15	0.91	47	1.01
	Ohne Zusammenhang	537	17.86	254	15.35	791	16.97
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	215	7.15	108	6.53	323	6.93
	Möglicher Zusammenhang	26	0.86	19	1.15	45	0.97
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	2197	73.06	1259	76.07	3456	74.13
	Gesamt	3007	100.00	1655	100.00	4662	100.00
Gesamt	Nicht angegeben	48	1.07	33	0.95	81	1.02
	Ohne Zusammenhang	873	19.53	626	17.96	1499	18.84
	Ohne zeitlichen Zusammenhang	307	6.87	237	6.80	544	6.84
	Möglicher Zusammenhang	41	0.92	32	0.92	73	0.92
	Wahrscheinlicher Zusammenhang	3200	71.60	2558	73.38	5758	72.38
	Gesamt	4469	100.00	3486	100.00	7955	100.00

## 4.2.7 UR/EZ getrennt nach Spendeprogramm und Kategorie

### 4.2.7.1 Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko getrennt nach Kategorie

Die folgenden Tabellen 28.a – g zeigen, wie hoch das Risiko des Auftretens eines UR/EZ bei einem Spender innerhalb eines Jahres in der jeweiligen Untersuchungsgruppe, wenn dieser Spender ein Jahr lang spendet, ist, getrennt nach Kategorie der UR/EZ

Tabelle 28.a. Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe getrennt nach Kategorie Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spendeprogramm und Kategorie		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*
Kontrollgruppe	Maschinelle Störung	16	0.056	6	0.039	22	0.050
	Punktionsbedingt	41	0.143	35	0.230	76	0.173
	Citratreaktion	1	0.003	0	0.000	1	0.002
	Kreislaufbedingt	10	0.035	14	0.092	24	0.055
	Sonstige: Verhaltensbedingt	27	0.094	7	0.046	34	0.077
	Sonstige: Laborwerte	2	0.007	0	0.000	2	0.005
	Sonstige: Erbrechen	0	0.000	1	0.007	1	0.002
	Sonstige: Infekte	10	0.035	6	0.039	16	0.036
	Sonstige: Interkurrente Erkrankungen/Zustände	40	0.139	22	0.144	62	0.141
	Nicht definiert	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Gesamt**	145	0.505	90	0.590	235	0.535
IgG niedrig, KG niedrig	Maschinelle Störung	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Punktionsbedingt	1	0.998	0	0.000	1	0.100
	Citratreaktion	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Kreislaufbedingt	0	0.000	3	0.333	3	0.299
	Sonstige: Verhaltensbedingt	0	0.000	2	0.222	2	0.200
	Sonstige: Laborwerte	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Sonstige: Erbrechen	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Sonstige: Infekte	0	0.000	0	0.000	0	0.000

(wird fortgesetzt)

\*Gesamtanzahl an UR/EZ für das jeweilige Spenderkollektiv dividiert durch die Gesamtjahre des Spenderkollektivs

\*\*Die Gesamtanzahl der UR/EZ kann aufgrund von Zuordnung zu mehr als einer Kategorie geringer sein als die Summe der UR/EZ aller Kategorien

Tabelle 28.b. Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe getrennt nach Kategorie Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spendeprogramm und Kategorie		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*
IgG niedrig, KG niedrig	Sonstige: Interkurrente Erkrankungen/Zustände	0	0.000	1	0.111	1	0.100
	Nicht definiert	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Gesamt**	1	0.998	6	0.665	7	0.699
IgG mittel, KG niedrig	Maschinelle Störung	1	0.095	6	0.061	7	0.064
	Punktionsbedingt	1	0.095	21	0.213	22	0.202
	Citratreaktion	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Kreislaufbedingt	5	0.475	29	0.295	34	0.312
	Sonstige: Verhaltensbedingt	0	0.000	8	0.081	8	0.073
	Sonstige: Laborwerte	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Sonstige: Erbrechen	0	0.000	1	0.010	1	0.009
	Sonstige: Infekte	0	0.000	7	0.071	7	0.064
	Sonstige: Interkurrente Erkrankungen/Zustände	0	0.000	20	0.203	20	0.184
	Nicht definiert	0	0.000	2	0.020	2	0.018
	Gesamt**	7	0.665	93	0.945	100	0.918
IgG hoch, KG niedrig	Maschinelle Störung	9	0.156	31	0.076	40	0.086
	Punktionsbedingt	17	0.295	93	0.228	110	0.236
	Citratreaktion	0	0.000	4	0.010	4	0.009
	Kreislaufbedingt	8	0.139	114	0.279	122	0.262
	Sonstige: Verhaltensbedingt	4	0.069	22	0.054	26	0.056

(wird fortgesetzt)

\*Gesamtanzahl an UR/EZ für das jeweilige Spenderkollektiv dividiert durch die Gesamtjahre des Spenderkollektivs

\*\*Die Gesamtanzahl der UR/EZ kann aufgrund von Zuordnung zu mehr als einer Kategorie geringer sein als die Summe der UR/EZ aller Kategorien

Tabelle 28.c. Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe getrennt nach Kategorie Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spendeprogramm und Kategorie		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*
IgG hoch, KG niedrig	Sonstige: Laborwerte	1	0.017	5	0.012	6	0.013
	Sonstige: Erbrechen	0	0.000	1	0.002	1	0.002
	Sonstige: Infekte	4	0.069	25	0.061	29	0.062
	Sonstige: Interkurrente Erkrankungen/Zustände	7	0.121	52	0.127	59	0.127
	Nicht definiert	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Gesamt**	50	0.867	345	0.845	395	0.848
IgG niedrig, KG mittel	Maschinelle Störung	0	0.000	2	0.206	2	0.099
	Punktionsbedingt	4	0.382	1	0.103	5	0.247
	Citratreaktion	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Kreislaufbedingt	1	0.095	2	0.206	3	0.148
	Sonstige: Verhaltensbedingt	3	0.286	0	0.000	3	0.148
	Sonstige: Laborwerte	1	0.095	0	0.000	1	0.049
	Sonstige: Erbrechen	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Sonstige: Infekte	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Sonstige: Interkurrente Erkrankungen/Zustände	1	0.095	2	0.206	3	0.148
	Nicht definiert	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Gesamt**	10	0.954	7	0.719	17	0.841
IgG mittel, KG mittel	Maschinelle Störung	18	0.100	23	0.152	41	0.124
	Punktionsbedingt	34	0.189	76	0.502	110	0.332

(wird fortgesetzt)

\*Gesamtanzahl an UR/EZ für das jeweilige Spenderkollektiv dividiert durch die Gesamtjahre des Spenderkollektivs

\*\*Die Gesamtanzahl der UR/EZ kann aufgrund von Zuordnung zu mehr als einer Kategorie geringer sein als die Summe der UR/EZ aller Kategorien

Tabelle 28.d. Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe getrennt nach Kategorie Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spendeprogramm und Kategorie		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*
IgG mittel, KG mittel	Citratreaktion	0	0.000	3	0.020	3	0.009
	Kreislaufbedingt	11	0.061	32	0.211	43	0.130
	Sonstige: Verhaltensbedingt	15	0.083	13	0.086	28	0.085
	Sonstige: Laborwerte	2	0.011	2	0.013	4	0.012
	Sonstige: Erbrechen	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Sonstige: Infekte	10	0.056	18	0.119	28	0.085
	Sonstige: Interkurrente Erkrankungen/Zustände	18	0.100	24	0.158	42	0.127
	Nicht definiert	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Gesamt**	108	0.601	187	1.234	295	0.890
IgG hoch, KG mittel	Maschinelle Störung	79	0.158	104	0.143	183	0.149
	Punktionsbedingt	124	0.248	208	0.286	332	0.271
	Citratreaktion	4	0.008	3	0.004	7	0.006
	Kreislaufbedingt	66	0.132	179	0.246	245	0.200
	Sonstige: Verhaltensbedingt	41	0.082	49	0.067	90	0.073
	Sonstige: Laborwerte	3	0.006	6	0.008	9	0.007
	Sonstige: Erbrechen	2	0.004	2	0.003	4	0.003
	Sonstige: Infekte	19	0.038	53	0.073	72	0.059
	Sonstige: Interkurrente Erkrankungen/Zustände	57	0.114	110	0.151	167	0.136
	Nicht definiert	0	0.000	0	0.000	0	0.000

(wird fortgesetzt)

\*Gesamtanzahl an UR/EZ für das jeweilige Spenderkollektiv dividiert durch die Gesamtjahre des Spenderkollektivs  
 \*\*Die Gesamtanzahl der UR/EZ kann aufgrund von Zuordnung zu mehr als einer Kategorie geringer sein als die Summe der UR/EZ aller Kategorien

Tabelle 28.e. Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe getrennt nach Kategorie  
 Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spendeprogramm und Kategorie		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*
IgG hoch, KG mittel	Gesamt**	391	0.781	709	0.976	1100	0.897
IgG niedrig, KG hoch	Maschinelle Störung	5	0.078	0	0.000	5	0.061
	Punktionsbedingt	16	0.249	4	0.224	20	0.244
	Citratreaktion	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Kreislaufbedingt	2	0.031	11	0.616	13	0.159
	Sonstige: Verhaltensbedingt	2	0.031	0	0.000	2	0.024
	Sonstige: Laborwerte	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Sonstige: Erbrechen	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Sonstige: Infekte	3	0.047	0	0.000	3	0.037
	Sonstige: Interkurrente Erkrankungen/Zustände	5	0.078	2	0.112	7	0.085
	Nicht definiert	0	0.000	0	0.000	0	0.000
	Gesamt**	33	0.514	17	0.953	50	0.610
IgG mittel, KG hoch	Maschinelle Störung	72	0.054	27	0.075	99	0.058
	Punktionsbedingt	271	0.203	146	0.406	417	0.246
	Citratreaktion	6	0.004	1	0.003	7	0.004
	Kreislaufbedingt	83	0.062	66	0.184	149	0.088
	Sonstige: Verhaltensbedingt	111	0.083	32	0.089	143	0.084
	Sonstige: Laborwerte	9	0.007	1	0.003	10	0.006
	Sonstige: Erbrechen	0	0.000	1	0.003	1	0.001

(wird fortgesetzt)

\*Gesamtanzahl an UR/EZ für das jeweilige Spenderkollektiv dividiert durch die Gesamtjahre des Spenderkollektivs  
 \*\*Die Gesamtanzahl der UR/EZ kann aufgrund von Zuordnung zu mehr als einer Kategorie geringer sein als die Summe der UR/EZ aller Kategorien

Tabelle 28.f. Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe getrennt nach Kategorie Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spendeprogramm und Kategorie		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*
IgG mittel, KG hoch	Sonstige: Infekte	44	0.033	32	0.089	76	0.045
	Sonstige: Interkurrente Erkrankungen/Zustände	130	0.097	74	0.206	204	0.120
	Nicht definiert	2	0.001	2	0.006	4	0.002
	Gesamt**	717	0.536	377	1.049	1094	0.645
IgG hoch, KG hoch	Maschinelle Störung	422	0.107	146	0.101	568	0.105
	Punktionsbedingt	1167	0.296	695	0.482	1862	0.346
	Citratreaktion	5	0.001	11	0.008	16	0.003
	Kreislaufbedingt	415	0.105	377	0.261	792	0.147
	Sonstige: Verhaltensbedingt	358	0.091	110	0.076	468	0.087
	Sonstige: Laborwerte	40	0.010	17	0.012	57	0.011
	Sonstige: Erbrechen	6	0.002	9	0.006	15	0.003
	Sonstige: Infekte	175	0.044	105	0.073	280	0.052
	Sonstige: Interkurrente Erkrankungen/Zustände	446	0.113	209	0.145	655	0.122
	Nicht definiert	4	0.001	2	0.001	6	0.001
	Gesamt**	3007	0.762	1655	1.147	4662	0.865
Gesamt	Maschinelle Störung	622	0.097	345	0.102	967	0.099
	Punktionsbedingt	1676	0.262	1279	0.379	2955	0.302
	Citratreaktion	16	0.003	22	0.007	38	0.004
	Kreislaufbedingt	601	0.094	827	0.245	1428	0.146

(wird fortgesetzt)

\*Gesamtanzahl an UR/EZ für das jeweilige Spenderkollektiv dividiert durch die Gesamtjahre des Spenderkollektivs  
 \*\*Die Gesamtanzahl der UR/EZ kann aufgrund von Zuordnung zu mehr als einer Kategorie geringer sein als die Summe der UR/EZ aller Kategorien

Tabelle 28.g. Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe getrennt nach Kategorie Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spendeprogramm und Kategorie		Männlich		Weiblich		Gesamt	
		UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*	UR/EZ Gesamt	UR/EZ pro Jahr*
Gesamt	Sonstige: Verhaltensbedingt	561	0.088	243	0.072	804	0.082
	Sonstige: Laborwerte	58	0.009	31	0.009	89	0.009
	Sonstige: Erbrechen	8	0.001	15	0.004	23	0.002
	Sonstige: Infekte	265	0.041	246	0.073	511	0.052
	Sonstige: Interkurrente Erkrankungen/Zustände	704	0.110	516	0.153	1220	0.125
	Nicht definiert	6	0.001	6	0.002	12	0.001
	Gesamt**	4469	0.699	3486	1.033	7955	0.814

\*Gesamtanzahl an UR/EZ für das jeweilige Spenderkollektiv dividiert durch die Gesamtjahre des Spenderkollektivs  
 \*\*Die Gesamtanzahl der UR/EZ kann aufgrund von Zuordnung zu mehr als einer Kategorie geringer sein als die Summe der UR/EZ aller Kategorien

## 4.2.8 UR/EZ mit Schweregrad schwer bis lebensbedrohlich bzw. tödlich getrennt nach Spendeprogramm und Kausalität bzw. Kategorie

### 4.2.8.1 Häufigkeit der schweren bis lebensbedrohlichen UR/EZ

Tabelle 29. Häufigkeit der schweren bis lebensbedrohlichen UR/EZ in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spende- programm	Männlich				Weiblich				Gesamt			
	N	UR/ EZ*	Spender UR/EZ*	Inzidenz (%)***	N	UR/EZ*	Spender UR/EZ*	Inzidenz (%)***	N	UR/EZ*	Spender UR/EZ*	Inzidenz (%)***
Kontrollgruppe	279	9	9	3.23	168	3	3	1.79	447	12	12	2.68
IgG niedrig, KG niedrig	1	0	0	0.00	9	0	0	0.00	10	0	0	0.00
IgG mittel, KG niedrig	12	0	0	0.00	94	3	2	2.13	106	3	2	1.89
IgG hoch, KG niedrig	56	0	0	0.00	412	2	2	0.49	468	2	2	0.43
IgG niedrig, KG mittel	12	1	1	8.33	6	0	0	0.00	18	1	1	5.56
IgG mittel, KG mittel	138	1	1	0.72	142	0	0	0.00	280	1	1	0.36
IgG hoch, KG mittel	436	3	3	0.69	635	2	2	0.31	1071	5	5	0.47
IgG niedrig, KG hoch	57	0	0	0.00	21	1	1	4.76	78	1	1	1.28
IgG mittel, KG hoch	990	6	6	0.61	304	3	2	0.66	1294	9	8	0.62
IgG hoch, KG hoch	3043	39	36	1.18	1203	15	12	1.00	4246	54	48	1.13
Gesamt	4939	59	56	1.13	2910	29	24	0.82	7849	88	80	1.02

\*Anzahl der schweren bis lebensbedrohlichen UR/EZ

\*\*Anzahl der Spender mit mindestens einer/m schweren bis lebensbedrohlichen UR/EZ

\*\*\*Inzidenz für das Auftreten von schweren bis lebensbedrohlichen UR/EZ

Die Tabelle 29 zeigt die Häufigkeit des Auftretens eines schweren bis lebensbedrohlichen UR/EZ in den IPS-Spendeprogrammen getrennt nach Geschlechtern.

#### 4.2.8.2 Häufigkeit der tödlichen UR/EZ

Tabelle 30. Häufigkeit der tödlichen UR/EZ in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe  
Spendeprogramme in der IPS-Studie

Spende- programm	Männlich				Weiblich				Gesamt			
	N	UR/ EZ*	Spender UR/EZ*	Inzidenz (%)***	N	UR/EZ*	Spender UR/EZ*	Inzidenz (%)***	N	UR/EZ*	Spender UR/EZ*	Inzidenz (%)***
Kontrollgruppe	279	0	0	0.00	168	0	0	0.00	447	0	0	0.00
IgG niedrig, KG niedrig	1	0	0	0.00	9	0	0	0.00	10	0	0	0.00
IgG mittel, KG niedrig	12	0	0	0.00	94	0	0	0.00	106	0	0	0.00
IgG hoch, KG niedrig	56	0	0	0.00	412	0	0	0.00	468	0	0	0.00
IgG niedrig, KG mittel	12	0	0	0.00	6	0	0	0.00	18	0	0	0.00
IgG mittel, KG mittel	138	0	0	0.00	142	0	0	0.00	280	0	0	0.00
IgG hoch, KG mittel	436	0	0	0.00	635	0	0	0.00	1071	0	0	0.00
IgG niedrig, KG hoch	57	0	0	0.00	21	0	0	0.00	78	0	0	0.00
IgG mittel, KG hoch	990	1	1	0.10	304	0	0	0.00	1294	1	1	0.08
IgG hoch, KG hoch	3043	1	1	0.03	1203	0	0	0.00	4246	1	1	0.02
Gesamt	4939	2	2	0.04	2910	0	0	0.00	7849	2	2	0.03

\*Anzahl der tödlichen UR/EZ

\*\*Anzahl der Spender mit mindestens einer/m tödlichen UR/EZ

\*\*\*Inzidenz für das Auftreten von tödlichen UR/EZ

Die Tabelle 30 zeigt die Häufigkeit des Auftretens der tödlichen UR/EZ in den IPS-Spendeprogrammen getrennt nach Geschlechtern.

### 4.3 Gruppe 3 – Laborwerte

#### 4.3.1 IgG

##### 4.3.1.1 Mittlerer IgG-Level bei Start der Spendetätigkeit (Präqualifizierung)

Tabelle 31. Mittlerer IgG-Level bei Start der Spendetätigkeit (Präqualifizierung)  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Initiales Spendeprogramm*	Spendevolumen	N	IgG mg/dl				
			Mittelwert	Standard Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Kontrollgruppe		376	915.5	209.36	884.0	481.0	1777.0
IgG niedrig, KG niedrig	760 mL	7	675.3	104.68	696.0	503.0	799.0
IgG mittel, KG niedrig	760 mL	87	911.5	59.56	919.0	709.0	1042.0
IgG hoch, KG niedrig	760 mL	406	1203.3	164.83	1171.0	769.0	1745.0
IgG niedrig, KG mittel	820 mL	14	697.3	72.31	703.0	570.0	795.0
IgG mittel, KG mittel	820 mL	241	912.2	76.35	925.0	644.0	1334.0
IgG hoch, KG mittel	820 mL	916	1204.4	170.44	1176.5	486.0	2162.0
IgG niedrig, KG hoch	860 mL	59	696.5	73.26	698.0	501.0	798.0
IgG mittel, KG hoch	860 mL	1152	902.0	73.42	909.0	415.0	1360.0
IgG hoch, KG hoch	860 mL	3835	1190.2	161.75	1162.0	573.0	2155.0
		7093	1113.2	202.07	1100.0	415.0	2162.0

\*Spender werden dem ersten Spendeprogramm zugeordnet, für das mindestens 2 IgG-Werte vorliegen.

Tabelle 31 zeigt die gemittelte IgG-Konzentration aller Spender in der jeweiligen Untersuchungsgruppe zum Zeitpunkt der Präqualifizierung – also vor Aufnahme der Spendetätigkeit.

#### 4.3.1.2 Mittlerer IgG-Level zu Beginn des Spendeprogramms

Tabelle 32. Mittlerer IgG-Level zu Beginn des Spendeprogramms  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Spendeprogramm	Spendevolumen	N	IgG (mg/dl)				
			Mittelwert	Standard Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Kontrollgruppe		377	750.2	170.12	710.0	456.0	1519.0
IgG niedrig, KG niedrig	760 mL	7	606.3	85.47	585.0	500.0	750.0
IgG mittel, KG niedrig	760 mL	90	725.0	113.88	715.0	528.0	1015.0
IgG hoch, KG niedrig	760 mL	413	845.9	185.92	814.0	453.0	1583.0
IgG niedrig, KG mittel	820 mL	15	714.5	151.31	726.0	548.0	932.0
IgG mittel, KG mittel	820 mL	249	711.7	110.21	701.0	504.0	1113.0
IgG hoch, KG mittel	820 mL	948	817.8	177.69	793.5	392.0	1587.0
IgG niedrig, KG hoch	860 mL	59	667.9	108.84	651.0	468.0	955.0
IgG mittel, KG hoch	860 mL	1166	722.6	112.19	707.0	469.0	1324.0
IgG hoch, KG hoch	860 mL	3883	852.4	178.54	830.0	480.0	1634.0
		7207	812.7	175.17	782.0	392.0	1634.0

Tabelle 32 zeigt die gemittelte IgG-Konzentration aller Spender der jeweiligen Untersuchungsgruppe zum Zeitpunkt des Eintritts in das jeweilige Untersuchungsprogramm.

#### 4.3.1.3 Mittlerer IgG-Level am Ende des Beobachtungszeitraums

Tabelle 33. Mittlerer IgG-Level am Ende des Beobachtungszeitraums  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Initiales Spendeprogramm*	Spendevolumen	N	IgG (mg/dl)				
			Mittelwert	Standard Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Kontrollgruppe		376	768.0	174.95	731.0	422.0	1494.0
IgG niedrig, KG niedrig	760 mL	7	668.3	163.13	608.0	542.0	1026.0
IgG mittel, KG niedrig	760 mL	87	761.1	121.90	757.0	525.0	1063.0
IgG hoch, KG niedrig	760 mL	406	870.9	181.35	861.0	494.0	1509.0
IgG niedrig, KG mittel	820 mL	14	725.0	105.18	718.0	515.0	937.0
IgG mittel, KG mittel	820 mL	241	744.2	115.23	731.0	547.0	1080.0
IgG hoch, KG mittel	820 mL	916	855.2	192.26	831.0	462.0	1740.0
IgG niedrig, KG hoch	860 mL	59	685.3	105.14	664.0	492.0	1008.0
IgG mittel, KG hoch	860 mL	1152	765.3	119.21	749.5	461.0	1299.0
IgG hoch, KG hoch	860 mL	3836	862.2	186.21	839.0	368.0	1632.0
		7094	833.9	179.49	806.0	368.0	1740.0

\*Spender werden dem ersten Spendeprogramm zugeordnet, für das mindestens 2 IgG-Werte vorliegen.

Tabelle 33 zeigt die gemittelte IgG-Konzentration aller Spender der jeweiligen Untersuchungsgruppe am Ende des Beobachtungszeitraums.

#### 4.3.1.4 Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels zwischen Präqualifizierung und Start der Spendetätigkeit in IPS

Tabelle 34. Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels zwischen Präqualifizierung und Start der Spendetätigkeit in IPS Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Initiales Spendeprogramm*	Spendevolumen	N**	IgG-Veränderung (%)					P-Wert***
			Mittelwert	Standard Abweichung	Median	Minimum	Maximum	
Kontrollgruppe		373	-16.4	16.76	-18.1	-46.8	68.1	0.0001
IgG niedrig, KG niedrig	760 mL	7	-8.3	19.05	-8.8	-33.8	21.2	0.2929
IgG mittel, KG niedrig	760 mL	87	-20.4	11.99	-20.7	-42.0	11.8	0.0001
IgG hoch, KG niedrig	760 mL	402	-29.4	14.60	-30.5	-61.3	67.8	0.0001
IgG niedrig, KG mittel	820 mL	13	3.7	23.27	6.2	-31.1	38.8	0.5814
IgG mittel, KG mittel	820 mL	239	-21.9	13.22	-24.0	-43.3	54.7	0.0001
IgG hoch, KG mittel	820 mL	912	-31.7	13.45	-33.4	-66.2	67.9	0.0001
IgG niedrig, KG hoch	860 mL	59	-2.8	20.72	-9.2	-31.1	46.7	0.3103
IgG mittel, KG hoch	860 mL	1144	-19.5	13.48	-21.4	-48.2	67.0	0.0001
IgG hoch, KG hoch	860 mL	3820	-28.0	13.15	-29.4	-63.0	67.4	0.0001
		7056	-26.0	14.56	-27.5	-66.2	68.1	0.0001

\*Spender werden dem ersten Spendeprogramm zugeordnet, für das mindestens 2 IgG-Werte vorliegen.

\*\*Für einige Spender lagen die Blutwerte der Präqualifizierung nicht vor.

\*\*\*P-Wert für den Vergleich der IgG-Werte zwischen Präqualifizierung und Start von IPS (t-Test), Werte < 0.05 kennzeichnen statistisch signifikante Unterschiede.

Tabelle 34 zeigt die durchschnittliche relative Veränderung der Mittelwerte aller IgG-Konzentrationen der Spender jeweils einer Untersuchungsgruppe und der Gesamtanzahl aller Spender dieser Untersuchung. Verglichen wird der IgG-Wert, der bei IPS-Eintritt gemessen worden ist, mit der IgG-Konzentration bei der Präqualifizierung, also vor Beginn der Spendetätigkeit

#### 4.3.1.5 Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels im Vergleich zum Start der Spendertätigkeit (Präqualifizierung)

Tabelle 35. Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels im Vergleich zum Start der Spendertätigkeit (Präqualifizierung)  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Spendeprogramm	Spendevolumen	N*	IgG-Veränderung (%)				
			Mittelwert	Standard Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Kontrollgruppe		374	-16.1	14.50	-19.0	-42.2	63.1
IgG niedrig, KG niedrig	760 mL	7	-6.2	20.00	-12.9	-31.0	26.0
IgG mittel, KG niedrig	760 mL	90	-19.4	9.62	-21.2	-33.6	10.1
IgG hoch, KG niedrig	760 mL	409	-31.0	10.23	-31.8	-53.3	20.0
IgG niedrig, KG mittel	820 mL	14	4.1	19.02	0.1	-20.7	35.1
IgG mittel, KG mittel	820 mL	247	-20.7	10.26	-22.7	-37.4	23.2
IgG hoch, KG mittel	820 mL	944	-32.4	10.12	-33.6	-54.5	45.2
IgG niedrig, KG hoch	860 mL	59	-0.8	18.84	-4.6	-26.9	43.5
IgG mittel, KG hoch	860 mL	1158	-17.6	11.39	-19.4	-40.4	84.8
IgG hoch, KG hoch	860 mL	3868	-30.2	10.41	-31.4	-58.9	59.1
		7170	-27.0	12.61	-28.6	-58.9	84.8

\*Für einige Spender lagen die Blutwerte der Präqualifizierung nicht vor.

Tabelle 35 zeigt die durchschnittliche prozentuale Veränderung der IgG-Konzentration aller Spender jeweils einer Untersuchungsgruppe und der Gesamtanzahl aller Spender dieser Studie. Alle IgG-Werte im Untersuchungszeitraum (Zeitraum in dem jeweiligen IPS-Spendeprogramm bis 31.12.2011) jeweils eines Spenders sind gemittelt worden, die berechneten Mittelwerte aller Spender jeder Untersuchungsgruppe sind wiederum gemittelt und mit dem Mittelwert der IgG-Konzentration bei der Präqualifizierung, also vor Aufnahme der Spendetätigkeit, prozentual verglichen worden.

#### 4.3.1.6 Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms

Tabelle 36. Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Spendeprogramm	Spendevolumen	N	IgG-Veränderung (%)*				
			Mittelwert	Standard Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Kontrollgruppe		377	1.4	11.21	1.2	-27.9	53.1
IgG niedrig, KG niedrig	760 mL	7	2.3	4.19	4.0	-5.7	6.6
IgG mittel, KG niedrig	760 mL	90	2.0	11.41	0.9	-22.1	33.3
IgG hoch, KG niedrig	760 mL	413	-0.4	13.96	-0.8	-46.3	79.6
IgG niedrig, KG mittel	820 mL	15	1.1	9.90	0.4	-13.7	19.4
IgG mittel, KG mittel	820 mL	249	2.1	11.29	2.1	-26.7	39.1
IgG hoch, KG mittel	820 mL	948	0.7	14.41	0.1	-42.7	116.6
IgG niedrig, KG hoch	860 mL	59	2.8	8.57	2.8	-20.1	24.0
IgG mittel, KG hoch	860 mL	1166	3.3	10.58	2.6	-35.6	41.5
IgG hoch, KG hoch	860 mL	3883	-1.5	12.87	-1.8	-46.3	76.7
		7207	0.0	12.75	-0.3	-46.3	116.6

\*Der erste verfügbare Blutwert im jeweiligen Spendeprogramm dient als Vergleichswert.

Tabelle 36 zeigt die durchschnittliche prozentuale Veränderung der IgG-Konzentration aller Spender jeweils einer Untersuchungsgruppe und der Gesamtanzahl aller Spender dieser Studie. Alle IgG-Werte im Untersuchungszeitraum (Zeitraum in dem jeweiligen IPS-Spendeprogramm bis 31.12.2011) jeweils eines Spenders sind gemittelt worden, die berechneten Mittelwerte aller Spender jeder Untersuchungsgruppe sind wiederum gemittelt und mit dem Mittelwert der IgG-Konzentration bei Beginn des jeweiligen Spendeprogramms prozentual verglichen worden.

#### 4.3.1.7 Mittleren relative Veränderung des IgG-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms in den IgG-Klassen

Tabelle 37. Mittleren relative Veränderung des IgG-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms in den IgG-Klassen  
IgG-Klassen in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

IgG-Klasse*	N	IgG-Veränderung (%)**				
		Mittelwert	Standard Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Kontrollgruppe	377	1.4	11.21	1.2	-27.9	53.1
6 - 8 g/L	80	2.5	8.33	2.6	-20.1	24.0
8 - 10 g/L	1481	3.1	10.73	2.4	-35.6	41.5
10 - 20 g/L	5161	-1.0	13.23	-1.4	-46.3	116.6
	7099	-0.0	12.71	-0.3	-46.3	116.6

\*Die IgG-Klassen beziehen sich auf die nominelle Einteilung laut IgG-Wert der Präqualifizierung.

\*\*Der erste verfügbare Blutwert im jeweiligen Spendeprogramm dient als Vergleichswert.

Tabelle 37 zeigt die durchschnittliche prozentuale Veränderung der IgG-Konzentration aller Spender jeweils einer IgG-Klasse und der Gesamtanzahl aller Spender dieser Studie. Alle IgG-Werte im Untersuchungszeitraum (Zeitraum in dem jeweiligen IPS-Spendeprogramm bis 31.12.2011) jeweils eines Spenders sind gemittelt worden, die berechneten Mittelwerte aller Spender jeder IgG-Klasse sind wiederum gemittelt und mit dem Mittelwert der IgG-Konzentration bei Beginn des jeweiligen Spendeprogramms prozentual verglichen worden.

#### 4.3.1.8 Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels zwischen Beginn der IPS-Studie und Ende der Beobachtungsperiode in den IgG-Klassen in Abhängigkeit von der Ist-Spendehäufigkeit

Tabelle 38. Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels zwischen Beginn der IPS-Studie und Ende der Beobachtungsperiode in den IgG-Klassen in Abhängigkeit von der Ist-Spendehäufigkeit  
IgG-Klassen in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

IgG-Klasse*	Ist-Spendehäufigkeit**	N	IgG-Veränderung (%)***					
			Mittelwert	Standard Abweichung	Median	Minimum	Maximum	P-Wert****
Nicht definiert	< 2/Monat	83	8.6	20.18	4.6	-22.0	76.7	0.0002
Nicht definiert	2 - 3.9/Monat	214	5.5	19.85	2.7	-51.1	75.8	0.0001
Nicht definiert	4 - 6/Monat	67	-1.5	13.40	-1.4	-35.5	37.2	0.3785
Nicht definiert	> 6/Monat	13	-13.4	12.51	-13.7	-31.7	8.1	0.0023
6 - 8 g/L	< 2/Monat	70	5.2	13.72	4.9	-23.4	37.4	0.0021
6 - 8 g/L	2 - 3.9/Monat	10	6.4	12.18	6.2	-13.6	28.5	0.1296
8 - 10 g/L	< 2/Monat	332	12.1	18.01	10.7	-34.4	80.4	0.0001
8 - 10 g/L	2 - 3.9/Monat	966	6.5	16.60	5.2	-38.9	66.7	0.0001
8 - 10 g/L	4 - 6/Monat	178	-0.6	12.84	-1.1	-38.4	36.9	0.5231
8 - 10 g/L	> 6/Monat	5	-12.1	5.46	-9.7	-20.7	-6.9	0.0078
10 - 20 g/L	< 2/Monat	591	12.6	23.83	10.1	-42.9	151.3	0.0001
10 - 20 g/L	2 - 3.9/Monat	1913	7.2	21.91	5.0	-57.4	125.4	0.0001
10 - 20 g/L	4 - 6/Monat	1740	1.2	21.08	-0.9	-52.3	113.9	0.0221
10 - 20 g/L	> 6/Monat	917	-6.4	17.55	-7.5	-58.7	119.8	0.0001
		7099	4.2	20.81	2.3	-58.7	151.3	0.0001

\*Die IgG-Klassen beziehen sich auf die nominelle Einteilung laut IgG-Wert der Präqualifizierung.

\*\*Nullrunden werden nicht als Spende gezählt.

\*\*\*Als IgG-Endwert dient der letzte verfügbare IgG-Wert der jeweiligen IgG-Klasse.

\*\*\*\*P-Wert für den Vergleich der IgG-Werte zwischen Beginn von IPS und Ende der Beobachtungsperiode (t-Test), Werte < 0.05 kennzeichnen statistisch signifikante Unterschiede.

In Tabelle 38 ist abhängig vom IgG-Ausgangswert für alle Spender einschließlich Kontrollgruppenspender nach Ist-Spendehäufigkeit und nach Geschlecht abgefragt worden, abhängig vom initialen IgG-Wert und dem IPS-Spendeprogramm oder der Kontrollgruppe.

#### 4.3.1.9 Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels zwischen Beginn der IPS-Studie und Ende der Beobachtungsperiode in Abhängigkeit von der Ist-Spendehäufigkeit und dem Geschlecht der Plasmaspender

Tabelle 39. Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels zwischen Beginn der IPS-Studie und Ende der Beobachtungsperiode in Abhängigkeit von der Ist-Spendehäufigkeit Spender in der IPS-Studie

Ist-Spendehäufigkeit*	Geschlecht	N	IgG-Veränderung (%)					P-Wert**
			Mittelwert	Standard Abweichung	Median	Minimum	Maximum	
< 2/Monat	Männlich	620	11.3	19.84	9.9	-39.3	110.2	0.0001
< 2/Monat	Weiblich	449	12.0	22.40	8.7	-40.4	95.4	0.0001
	Beide	1069	11.6	20.95	9.5	-40.4	110.2	0.0001
2 - 3.9/Monat	Männlich	1886	6.9	19.72	5.0	-51.6	100.2	0.0001
2 - 3.9/Monat	Weiblich	1204	6.7	21.00	4.7	-57.4	125.4	0.0001
	Beide	3090	6.9	20.22	4.9	-57.4	125.4	0.0001
4 - 6/Monat	Männlich	1292	1.2	20.38	-0.1	-51.8	113.9	0.0283
4 - 6/Monat	Weiblich	687	0.2	20.08	-2.5	-52.3	79.1	0.7587
	Beide	1979	0.9	20.27	-1.0	-52.3	113.9	0.0499
> 6/Monat	Männlich	678	-5.8	17.35	-6.9	-58.7	119.8	0.0001
> 6/Monat	Weiblich	255	-8.5	17.73	-9.7	-49.9	54.4	0.0001
	Beide	933	-6.5	17.49	-7.8	-58.7	119.8	0.0001
		7071	4.1	20.73	2.3	-58.7	125.4	0.0001

\*Nullrunden werden nicht als Spende gezählt.

\*\*P-Wert für den Vergleich der IgG-Werte zwischen Beginn von IPS und Ende der Beobachtungsperiode (t-Test), Werte < 0.05 kennzeichnen statistisch signifikante Unterschiede.

In Tabelle 39 ist unabhängig vom IgG-Ausgangswert für alle Spender einschließlich Kontrollgruppenspender nur nach Ist-Spendehäufigkeit und nach Geschlecht abgefragt worden, unabhängig vom initialen IgG-Wert und dem IPS-Spendeprogramm oder der Kontrollgruppe.

### 4.3.1.10 Mittlerer IgG-Level (mg/dl)\* nach X Jahren Spendetätigkeit in IPS in den IgG-Klassen

Tabelle 40. Mittlerer IgG-Level (mg/dl)\* nach X Jahren Spendetätigkeit in IPS in den IgG-Klassen

IgG-Klasse**		männlich					weiblich					Gesamt				
Jahre in IPS		N	MW	STD	Min	Max	N	MW	STD	Min	Max	N	MW	STD	Min	Max
Kontrollgruppe	0	303	756.0	185.31	456.0	1519.0	172	838.6	193.61	486.0	1389.0	475	785.9	192.31	456.0	1519.0
Nicht definiert	1	301	743.7	157.33	444.0	1334.0	171	824.4	195.30	468.0	1424.0	472	772.9	176.18	444.0	1424.0
Nicht definiert	2	141	760.9	142.07	535.0	1154.0	82	811.5	188.02	458.0	1494.0	223	779.5	161.94	458.0	1494.0
Nicht definiert	3	60	765.8	182.58	422.0	1319.0	34	810.2	215.38	519.0	1373.0	94	781.9	195.12	422.0	1373.0
Nicht definiert	4	25	750.0	172.65	532.0	1231.0	10	720.6	153.84	578.0	989.0	35	741.6	165.79	532.0	1231.0
Nicht definiert	5	6	821.8	85.72	719.0	947.0	1	592.0	0.00	592.0	592.0	7	789.0	116.92	592.0	947.0
6 - 8 g/L	0	49	677.4	113.45	468.0	901.0	31	655.8	123.03	500.0	955.0	80	669.1	116.96	468.0	955.0
6 - 8 g/L	1	49	692.9	112.75	462.0	1051.0	31	686.5	132.99	524.0	1019.0	80	690.4	120.21	462.0	1051.0
6 - 8 g/L	2	28	708.7	104.12	489.0	997.0	11	687.5	77.01	553.0	809.0	39	702.7	96.73	489.0	997.0
6 - 8 g/L	3	13	701.7	81.70	492.0	806.0	6	665.7	65.91	577.0	737.0	19	690.3	77.15	492.0	806.0
6 - 8 g/L	4	6	712.0	106.99	524.0	811.0	4	768.5	141.73	592.0	937.0	10	734.6	117.93	524.0	937.0
6 - 8 g/L	5	0	0.0	0.00	0.0	0.0	1	636.0	0.00	636.0	636.0	1	636.0	0.00	636.0	636.0
8 - 10 g/L	0	1015	717.7	109.99	469.0	1324.0	465	726.1	115.18	473.0	1144.0	1480	720.3	111.68	469.0	1324.0
8 - 10 g/L	1	1013	748.3	112.71	468.0	1302.0	465	736.9	113.26	468.0	1228.0	1478	744.7	112.97	468.0	1302.0
8 - 10 g/L	2	594	754.7	118.02	484.0	1295.0	227	761.0	118.65	551.0	1137.0	821	756.4	118.16	484.0	1295.0
8 - 10 g/L	3	314	768.8	122.73	508.0	1299.0	105	756.9	111.90	548.0	1151.0	419	765.8	120.08	508.0	1299.0
8 - 10 g/L	4	154	748.3	123.69	461.0	1192.0	52	765.1	124.08	547.0	1037.0	206	752.5	123.70	461.0	1192.0
8 - 10 g/L	5	31	741.0	121.31	535.0	1012.0	11	797.3	132.56	559.0	992.0	42	755.7	125.22	535.0	1012.0
10 - 20 g/L	0	3177	842.9	175.43	392.0	1572.0	1981	851.4	185.57	453.0	1634.0	5158	846.2	179.42	392.0	1634.0
10 - 20 g/L	1	3176	826.2	173.50	390.0	1768.0	1979	846.3	181.74	427.0	1842.0	5155	834.0	176.96	390.0	1842.0
10 - 20 g/L	2	1703	847.7	183.05	498.0	1578.0	941	859.6	189.07	485.0	1740.0	2644	851.9	185.27	485.0	1740.0
10 - 20 g/L	3	924	867.0	185.19	368.0	1747.0	492	874.4	178.95	489.0	1464.0	1416	869.5	183.02	368.0	1747.0
10 - 20 g/L	4	514	857.6	188.42	530.0	1569.0	249	845.8	185.32	516.0	1544.0	763	853.7	187.37	516.0	1569.0
10 - 20 g/L	5	147	825.4	182.76	537.0	1486.0	85	789.2	134.37	562.0	1102.0	232	812.2	167.28	537.0	1486.0
Gesamt		13743	811.6	171.08	368.0	1768.0	7606	828.7	179.73	427.0	1842.0	21349	817.7	174.40	368.0	1842.0

\*Der letzte verfügbare Blutwert im jeweiligen Zeitfenster (Beginn - 1 Jahr, 1-2 Jahre, usw.) wird ausgewertet. Als Basiswert (0 Jahre) dient der erste nach Präqualifizierung verfügbare Blutwert des Spenders.

\*\*Die IgG-Klassen beziehen sich auf die nominelle Einteilung laut IgG-Wert der Präqualifizierung. Blutwerte nach Wechsel in eine andere IgG-Klasse (z.B. Aussteiger) werden nicht berücksichtigt.

Tabelle 40 beschreibt die gemittelten IgG-Konzentrationen aller Spender der 3 IgG-Klassen und der Kontrollgruppenspender, differenziert nach Dauer der Spendetätigkeit (0 bis 1 Jahr, 1 – 2 Jahr usw.) und differenziert nach Männern und Frauen.

#### 4.3.2. Gesamteiweiß

##### 4.3.2.1 Mittlere relative Veränderung des Gesamtprotein-Levels im Vergleich zum Start der Spendetätigkeit (Präqualifizierung)

Tabelle 41. Mittlere relative Veränderung des Gesamtprotein-Levels im Vergleich zum Start der Spendetätigkeit (Präqualifizierung)  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Spendeprogramm	Spendevolumen	N*	Gesamtprotein-Veränderung (%)				
			Mittelwert	Standard Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Kontrollgruppe		374	-4.3	8.53	-5.8	-23.8	40.1
IgG niedrig, KG niedrig	760 mL	7	-2.0	9.19	-4.4	-9.5	17.5
IgG mittel, KG niedrig	760 mL	90	-4.7	7.04	-6.0	-18.5	18.4
IgG hoch, KG niedrig	760 mL	409	-10.9	6.87	-11.2	-29.0	27.4
IgG niedrig, KG mittel	820 mL	14	5.1	11.60	0.4	-8.3	27.1
IgG mittel, KG mittel	820 mL	247	-5.1	7.30	-6.5	-18.9	27.2
IgG hoch, KG mittel	820 mL	944	-10.8	6.72	-11.6	-27.5	31.7
IgG niedrig, KG hoch	860 mL	59	2.5	10.76	-0.4	-12.7	25.2
IgG mittel, KG hoch	860 mL	1158	-3.7	7.33	-5.2	-22.9	37.7
IgG hoch, KG hoch	860 mL	3868	-9.4	6.89	-10.3	-26.5	35.0
		7170	-8.1	7.64	-9.1	-29.0	40.1

\*Für einige Spender lagen die Blutwerte der Präqualifizierung nicht vor.

Die Tabelle 41 zeigt für alle Spender des jeweiligen Spendeprogramms die durchschnittliche Veränderung der Gesamteiweißkonzentration. Verglichen worden ist der Mittelwert der zuletzt gemessenen Gesamteiweißkonzentration im Vergleich zur Gesamteiweißkonzentration zu Beginn der Spendetätigkeit.

### 4.3.2.2 Mittlere relative Veränderung des Gesamtprotein-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms

Tabelle 42. Mittlere relative Veränderung des Gesamtprotein-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Spendeprogramm	Spendevolumen	N	Gesamtprotein-Veränderung (%)*				
			Mittelwert	Standard Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Kontrollgruppe		377	0.2	4.69	0.2	-11.3	22.9
IgG niedrig, KG niedrig	760 mL	7	0.5	3.39	-0.0	-2.5	7.0
IgG mittel, KG niedrig	760 mL	90	0.8	4.52	0.5	-9.8	13.2
IgG hoch, KG niedrig	760 mL	413	-0.3	5.90	-0.2	-18.2	25.5
IgG niedrig, KG mittel	820 mL	15	0.1	4.97	1.0	-8.2	9.9
IgG mittel, KG mittel	820 mL	249	0.9	4.41	0.8	-11.1	14.5
IgG hoch, KG mittel	820 mL	948	0.5	7.00	0.4	-19.4	139.7
IgG niedrig, KG hoch	860 mL	59	1.1	3.52	1.2	-5.9	8.4
IgG mittel, KG hoch	860 mL	1166	0.7	4.10	0.6	-11.8	18.5
IgG hoch, KG hoch	860 mL	3883	-0.2	4.90	-0.3	-20.4	23.3
		7207	0.1	5.15	0.1	-20.4	139.7

\*Der erste verfügbare Blutwert im jeweiligen Spendeprogramm dient als Vergleichswert.

Die Tabelle 42 zeigt für alle Spender des jeweiligen Spendeprogramms die durchschnittliche Veränderung der Gesamteiweißkonzentration. Verglichen worden ist der Mittelwert der zuletzt gemessenen Gesamteiweißkonzentration im Vergleich zur Gesamteiweißkonzentration zu Beginn der Spendetätigkeit im individuellen Spendeprogramm.

### 4.3.3 Hämoglobin

#### 4.3.3.1 Mittlere relative Veränderung des Hämoglobin-Levels im Vergleich zum Start der Spendertätigkeit (Präqualifizierung)

Tabelle 43. Mittlere relative Veränderung des Hämoglobin-Levels im Vergleich zum Start der Spendertätigkeit (Präqualifizierung)  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Spendeprogramm	Spendevolumen	N*	Hämoglobin-Veränderung (%)				
			Mittelwert	Standard Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Kontrollgruppe		309	-1.2	8.75	-1.6	-21.7	100.0
IgG niedrig, KG niedrig	760 mL	5	-0.9	4.15	-0.3	-6.9	3.0
IgG mittel, KG niedrig	760 mL	79	-1.3	6.92	-2.3	-17.2	27.5
IgG hoch, KG niedrig	760 mL	373	-2.4	7.56	-3.1	-28.5	31.4
IgG niedrig, KG mittel	820 mL	11	-5.0	7.84	-6.6	-15.0	12.7
IgG mittel, KG mittel	820 mL	223	-1.9	7.27	-2.4	-20.5	32.8
IgG hoch, KG mittel	820 mL	864	-3.6	7.35	-3.8	-65.5	32.4
IgG niedrig, KG hoch	860 mL	43	-0.8	7.57	0.7	-13.4	23.6
IgG mittel, KG hoch	860 mL	1033	-1.9	6.49	-1.9	-28.7	34.3
IgG hoch, KG hoch	860 mL	3578	-2.9	6.19	-3.0	-67.3	72.0
		6518**	-2.6	6.71	-2.8	-67.3	100.0

\*Für einige Spender lagen die Blutwerte der Präqualifizierung nicht vor.

\*\* 6518, weil es einige Spender nicht geschafft haben, 15 x im Untersuchungszeitraum zu spenden und das Blutbild nur bei jeder 15. Spende bestimmt wird.

Tabelle 43 zeigt die durchschnittliche prozentuale Veränderung der Hämoglobin-Konzentration (venöses Blut) aller Spender jeweils eines Spendeprogramms und der Gesamtanzahl aller Spender dieser Studie. Die gemittelten venös gemessenen Hämoglobin-Konzentrationen eines jeden Spenders jeder Gruppe sind wiederum gemittelt und mit den gemittelten Hämoglobin-Konzentrationen, die beim Start Spendetätigkeit (Präqualifizierung) venös gemessen worden sind, verglichen worden.

Die Hämoglobin-Bestimmung aus venösem Blut wird bei jedem Spender anlässlich der Präqualifizierung, des Studieneintritts und bei jeder 15. Spende durchgeführt.

### 4.3.3.2 Mittlere relative Veränderung des Hämoglobin-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms

Tabelle 44. Mittlere relative Veränderung des Hämoglobin-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms  
Spendeprogramme in der IPS-Studie, Geschlecht: Beide

Spendeprogramm	Spendevolumen	N	Hämoglobin-Veränderung (%)*				
			Mittelwert	Standard Abweichung	Median	Minimum	Maximum
Kontrollgruppe		377	-0.0	2.97	0.0	-11.0	13.2
IgG niedrig, KG niedrig	760 mL	7	1.7	3.46	0.0	-1.7	6.2
IgG mittel, KG niedrig	760 mL	90	0.4	3.45	0.0	-8.9	11.7
IgG hoch, KG niedrig	760 mL	413	0.2	3.98	0.0	-20.9	15.8
IgG niedrig, KG mittel	820 mL	15	1.3	4.41	0.0	-5.1	11.4
IgG mittel, KG mittel	820 mL	249	0.1	3.91	0.0	-16.7	16.1
IgG hoch, KG mittel	820 mL	948	-0.3	3.82	0.0	-29.2	20.3
IgG niedrig, KG hoch	860 mL	59	0.3	2.18	0.0	-8.2	5.8
IgG mittel, KG hoch	860 mL	1166	0.3	3.45	0.0	-17.3	17.4
IgG hoch, KG hoch	860 mL	3883	-0.1	3.71	0.0	-17.8	31.3
		7207	-0.0	3.67	0.0	-29.2	31.3

\*Der erste verfügbare Blutwert im jeweiligen Spendeprogramm dient als Vergleichswert .

Tabelle 44 zeigt die durchschnittliche prozentuale Veränderung der Hämoglobin-Konzentration (venöses Blut) aller Spender jeweils eines Spendeprogramms und der Gesamtanzahl aller Spender dieser Studie. Die gemittelten venös gemessenen Hämoglobin-Konzentrationen eines jeden Spenders jeder Gruppe sind wiederum gemittelt und mit den gemittelten Hämoglobin-Konzentrationen, die beim Start der IPS-Spendetätigkeit venös gemessen worden sind, verglichen worden.

Die Hämoglobin-Bestimmung aus venösem Blut wird bei jedem Spender anlässlich des Studieneintritts und bei jeder 15. Spende durchgeführt.

#### 4.3.3.3 Mittlere relative Veränderung des Hämoglobin-Levels (venöses Blut) zwischen Beginn der IPS-Studie und Ende der Beobachtungsperiode in Abhängigkeit von der Ist-Spendehäufigkeit

Tabelle 45. Mittlere relative Veränderung des Hämoglobin-Levels zwischen Beginn der IPS-Studie und Ende der Beobachtungsperiode in Abhängigkeit von der Ist-Spendehäufigkeit Spender in der IPS-Studie

Ist-Spendehäufigkeit*	Geschlecht	N	Hämoglobin-Veränderung (%)					P-Wert**
			Mittelwert	Standard Abweichung	Median	Minimum	Maximum	
< 2/Monat	Männlich	568	1.2	6.15	0.0	-20.0	37.6	0.0001
< 2/Monat	Weiblich	412	1.0	5.72	0.0	-13.8	40.6	0.0004
	Beide	980	1.1	5.97	0.0	-20.0	40.6	0.0001
2 - 3.9/Monat	Männlich	1817	0.5	6.27	0.0	-29.6	38.5	0.0013
2 - 3.9/Monat	Weiblich	1157	0.8	6.24	0.0	-35.9	37.9	0.0001
	Beide	2974	0.6	6.26	0.0	-35.9	38.5	0.0001
4 - 6/Monat	Männlich	1254	-0.3	6.59	0.0	-22.9	32.6	0.0631
4 - 6/Monat	Weiblich	662	-0.2	6.11	0.0	-32.3	33.9	0.4198
	Beide	1916	-0.3	6.43	0.0	-32.3	33.9	0.0463
> 6/Monat	Männlich	648	-1.1	5.82	0.0	-22.8	24.2	0.0001
> 6/Monat	Weiblich	235	-0.2	6.32	0.0	-23.1	27.7	0.6337
	Beide	883	-0.8	5.97	0.0	-23.1	27.7	0.0001
		6753	0.2	6.26	0.0	-35.9	40.6	0.0028

\*Nullrunden werden nicht als Spende gezählt.

\*\*P-Wert für den Vergleich der Hämoglobin-Werte zwischen Beginn von IPS und Ende der Beobachtungsperiode (t-Test), Werte < 0.05 kennzeichnen statistisch signifikante Unterschiede.

Tabelle 45 zeigt die durchschnittliche prozentuale Veränderung der Hämoglobin-Konzentration im venösen Blut aller Spender, die eine bestimmte tatsächliche Spendehäufigkeit aufgewiesen haben und der Gesamtzahl aller Studienteilnehmer zwischen Beginn der IPS-Spendetätigkeit und dem letzten gemessenen Hämoglobinwert im Beobachtungszeitraum.

Die Hämoglobin-Bestimmung aus venösem Blut wird bei jedem Spender anlässlich des Studieneintritts und bei jeder 15. Spende durchgeführt.

Geringere Fallzahl: nicht alle haben 15 x im Beobachtungszeitraum gespendet, sodass nicht bei allen Spendern eine 2. Hämoglobinbestimmung aus venösem Blut durchgeführt worden ist.

## **5 Diskussion**

Die Gliederungspunkte der Diskussion beziehen sich auf die im Ergebnisteil verwendete Nummerierung.

### **5.1 Gruppe 1 - Charakterisierung des Studienkollektivs**

#### **5.1.1 Alter der Plasmaspender**

##### **5.1.1.1 Mittleres Alter der Plasmaspender bei Start der Spendetätigkeit in IPS (s.Tab.3)**

Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer in der Kontrollgruppe (35 Jahre) liegt genau in der Mitte der Altersverteilung aller Verumgruppen (29,4 bis 37,9 Jahre).

Es ist kein Trend bezüglich der Zuordnung von Spendern in bestimmte IPS-Gruppen und dem Durchschnittsalter dieser Spender zu beobachten.

Vom Alter her gibt es keine Selektion in die 10 IPS-Gruppen.

Das Alter hat somit keine Relevanz für die Gruppenzuordnung.

Dies entspricht den Ergebnissen aus der SIPLA-Studie (Sch06), in der das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer ebenfalls 35 Jahre beträgt. Auch hier gibt es keine Unterschiede zwischen dem Durchschnittsalter der Spender in den beiden Studienarmen.

Was die Altersabhängigkeit der Ergebnisse anbetrifft, sind die Daten beider Studien unmittelbar vergleichbar.

Unsere Daten bestätigen einige von Ritter et al. (Rit12) publizierten Ergebnisse. Wie Ritter et al. (Rit12) zum Stand 2010 für alle Plasmazentren Deutschlands publiziert haben, sind Plasmaspender im Vergleich zu Vollblutspendern relativ jung. Das Durchschnittsalter hat - wie in unserem Spenderkollektiv auch - im Bereich von 35 bis 44 Jahren gelegen.

Viele publizierte Vergleichsdaten zum Alter der Spender beziehen sich auf Vollblutspender. Es zeigt sich, dass das Durchschnittsalter der Vollblutspender höher liegt als das Alter der Plasmaspender. So liegt das Durchschnittsalter der Vollblutspender laut Jahresbericht 2010-2011 des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg-Hessen (DRK10) bei 43,6 Jahren.

## **5.1.2 Körpergewicht der Plasmaspender**

### **5.1.2.1 Mittleres Körpergewicht der Plasmaspender bei Start der Spendetätigkeit in IPS (s.Tab.4)**

Die Körpergewichtszuordnung zu den IPS-Spendeprogrammen sind sehr genau getroffen worden. Die Körpergewichte innerhalb der IPS-Gruppen sind sehr homogen.

Man kann keinen Unterschied der Gewichtsverteilung zwischen den verschiedenen IgG-Gruppen erkennen. Der maximale Unterschied zwischen zwei Untersuchungsgruppen der gleichen Körpergewichtsklasse beträgt 2,2 kg (88,3 kg vs. 90,5 kg). Das Durchschnittsgewicht der Kontrollgruppe ist mit 82,5 kg annähernd identisch mit dem durchschnittlichen Körpergewicht aller hier untersuchten Spender mit 83,5 kg. Das spricht dafür, dass die Kontrollgruppe hinsichtlich des Parameters Körpergewicht repräsentativ für alle untersuchten Spender ist.

Im Durchschnitt hat das Körpergewicht der Spender in der SIPLA-Studie (Schu06) 79 kg betragen und damit geringfügig weniger als das der hier untersuchten Spender. Ob diese Differenz von 4,5 kg Unterschied im Durchschnittsgewicht zu relevanten Unterschieden in den Ergebnissen zwischen beiden Studien beitragen könnte, kann nicht geklärt werden, da das Design beider Studien unterschiedlich ist.

### **5.1.2.2 Mittleres Körpergewicht der Plasmaspender am Ende des Beobachtungszeitraums (s.Tab.5)**

Im Laufe der Spendetätigkeit unter IPS ist es zu einem geringfügigen Anstieg des Körpergewichts von 83,5 kg auf 84,6 kg gekommen. Tendenziell ist dieses Phänomen in allen Gruppen aufgetreten, aber in gleichem Umfang auch in der Kontrollgruppe (von 82,5 kg auf 83,3 kg). Das spricht dafür, dass die Gewichtszunahme kein studienspezifisches Phänomen ist, da es in gleichem Umfang auch die Kontrollgruppe betrifft.

## **5.1.3 Häufigkeitsverteilung der initialen Spendeprogramme**

### **5.1.3.1 Häufigkeitsverteilung der initialen Spendeprogramme getrennt nach Spendezentren (s.Tab.6)**

Die Prozentuale Verteilung der IPS-Teilnehmer ist in den Plasmazentren relativ homogen. Es gibt keine prozentualen Unterschiede in den

Zuordnungen zu den 9 IPS-Programmen und der Kontrollgruppe. Nur im Plasmazentrum Aachen gibt es einen höheren Anteil an Teilnehmern an der Kontrollgruppe, da das PZ Aachen sehr früh mit der Rekrutierung der Kontrollgruppenspender begonnen hat. In der weiteren Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit ist keine Differenzierung zwischen den Spendezentren vorgenommen worden. Mögliche regionale Unterschiede sind von uns nicht erwartet worden und werden im Weiteren nicht betrachtet.

Eine vergleichende Diskussion zu Daten anderer Studien hinsichtlich einer solch differenzierten Gruppenzuweisung in Körpergewichts- und IgG-Klassen ist nicht möglich, da dazu keine publizierten Daten anderer Studien vorliegen.

Dass eine zahlenmäßig gleiche Aufteilung der Studienteilnehmer in die 10 Gruppen nicht erfolgte, ist dadurch bedingt, dass die Studie nicht randomisiert durchgeführt worden ist, sondern die Teilnehmer gezielt nach Aufklärung und Bereitschaftserklärung zur Studienteilnahme in die jeweilige Verumgruppe nach den Einschlusskriterien zugeordnet worden sind.

Wie Hellstern et al. in SIPLA (Sch06) bereits geschrieben haben, sind nur wenige Spender bereit, nur alle 14 Tage zu spenden, sodass in der SIPLA-Studie (Sch06) dieser Studienarm gar nicht realisiert worden ist. In unserer Studie hat sich dieses Ergebnis der von Hellstern durchgeführten Spenderbefragung bestätigt: nur wenige Spender sind bereit gewesen, in die 3 Untersuchungsgruppen mit 14-tägiger Spendefrequenz einzutreten.

#### **5.1.3.2 Häufigkeitsverteilung der initialen Spendeprogramme getrennt nach dem Geschlecht der Plasmaspender (s.Tab.7)**

Insgesamt nehmen deutlich mehr Männer (4485, 63,2 %) als Frauen (2608, 36,8%) an der Studie teil. Auch andere Studien zeigen einen größeren Anteil an teilnehmenden Männern als Frauen, z.B. haben an SIPLA (Sch06) 69% Männer und 31% Frauen teilgenommen.

Ritter et al. (Rit12) haben für 2010 einen Anteil von 39,9 % Frauen gegenüber 60,1 % Männern, die mehrfach Plasma gespendet haben, publiziert. Das entspricht gut dem Geschlechterverhältnis der in unserer Studie untersuchten Spender. Daher kann hinsichtlich des Parameters Geschlechterverteilung davon ausgegangen werden, dass das in dieser Studie untersuchte Spenderkollektiv der Gesamtheit aller Plasmaspender in Deutschland entspricht.

Die Körpergewichtsverteilung aller Studienteilnehmer zeigt, dass die meisten Spender den Spendeprogrammen mit hohem Körpergewicht (> 70 kg) zugeordnet worden sind.

Davon haben Männer mit einem Körpergewicht > 70 kg den größten Anteil, nämlich 51,7 %.

Somit befinden sich die meisten Spender in den Spendeprogrammen mit hohem Körpergewicht und in diesen Gruppen befinden sich mehr Männer als Frauen. In den Spendeprogrammen mit niedrigem Körpergewicht hingegen befinden sich mehr Frauen als Männer.

In der SIPLA-Studie (Sch06) sind in der Gruppe mit niedrigem Körpergewicht (Arm I) 44 % aller Spender Frauen, während in den Gruppen mit höherem Körpergewicht (Arm II) nur 13 % Frauen sind.

## **5.1.4 Spendedauer**

### **5.1.4.1 Mittlere Spendedauer in den jeweiligen Spendeprogrammen**

(s.Tab.8)

Da es sich hier um eine Zwischenauswertung handelt, bezieht sich die Angabe der Spendedauer für die noch unter laufender Spendetätigkeit stehenden Studienteilnehmer auf den Stichtag 31.12.2011. Die mittlere Spendedauer beträgt zu diesem Zeitpunkt in allen aktiven IPS-Spendeprogrammen 16,1 Monate, in der Kontrollgruppe 13,7 Monate.

Das bedeutet nicht, dass die Spendedauer in der IPS-Studie durchschnittlich nur 16,1 Monate beträgt, sondern dass die durchschnittliche Spendedauer in IPS nur in dem hier betrachteten Zeitraum 16,1 Monate beträgt. Der größte Teil der Spender spendet länger.

Zum Zeitpunkt der Auswertung befinden sich in dieser Betrachtung sowohl Spender, die in diesem Zeitraum in die Studie eingetreten sind und aktiv spenden, als auch Spender die aus verschiedenen Gründen vorzeitig aus der Studie ausgestiegen sind und Spender, die ihre Studienteilnahme nach 3 Jahren regulär beendet haben. Das Studiendesign sieht vor, dass der Spender, der bereit ist, an der Studie teilzunehmen, frei über die Teilnahme an der Verum- oder der Kontrollgruppe entscheiden kann. Es hat sich gezeigt, dass der weitaus überwiegende Teil der Studieninteressenten in eine Verumgruppe aufgenommen werden wollte, sodass anfangs wenig Kontrollgruppenteilnehmer rekrutiert werden konnten. Dieses anfängliche Ungleichgewicht ist von uns nach kurzer Zeit korrigiert worden, was aber im Ergebnis trotzdem zu unterschiedlichen mittleren Spendedauern führt: die Spendedauer in allen Verum-Programmen beträgt durchschnittlich 16,1 Monate, in der Kontrollgruppe 13,7 Monate.

Jedoch wird die Aussagekraft der Studienergebnisse dadurch nicht beeinträchtigt.

In der SIPLA-Studie (Sch06) hat die durchschnittliche Spendedauer ca. 15,8 Monate (475 Tage) betragen, womit ein Datenvergleich zwischen den Studienergebnissen sehr gut möglich ist.

## 5.1.5 Spendevolumen

### 5.1.5.1 Mittleres Gesamtspendevolumen pro Jahr und Spendeprogramm

(s.Tab.9)

In Bezug auf das mittlere Gesamtspendevolumen pro Jahr zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und folgenden Verumgruppen:

IgG niedrig / Körpergewicht mittel

IgG hoch / Körpergewicht mittel

IgG niedrig / Körpergewicht hoch

IgG hoch / Körpergewicht hoch

Unsere Ergebnisse lassen sich mit der SIPLA-Studie (Sch06) dahingehend vergleichen, dass in den beiden Verumgruppen mit hohem Körpergewicht und mittlerem und hohem IgG durchschnittlich 41,48 L/Jahr gespendet worden sind, in der SIPLA-Studie (Sch06) in ARM II dagegen 47 L.

In den beiden Verumgruppen mit geringem Körpergewicht und mittlerem und hohem IgG hat die durchschnittliche Spendemenge pro Jahr und pro Spender 31,05 L betragen, in der SIPLA-Studie sind es 41 L gewesen. Dieser deutliche Unterschied ist dadurch erklärbar, dass in die SIPLA-Studie nur Spender aufgenommen worden sind, die bereits im individuellen Spendejahr vor Aufnahme in die Studie mindestens 35 bis 38 Spenden geleistet haben, während die Teilnahme in die IPS-Studie jedem Plasmaspender angeboten worden ist.

Die durchschnittliche Plasmaspendemenge von 29,9 L/Jahr und Spender in der Kontrollgruppe ist dadurch bedingt, dass die Zahl der möglichen Spenden pro Jahr durch die RILI-BÄK (RILI) anfänglich auf 38 begrenzt worden ist (s.3.2.1), während ein großer Teil der Spender der Verumgruppen mehr als 38 Spenden leisten konnte.

## **5.2 Gruppe 2 (UR/EZ)**

### **5.2.1 Inzidenzen und Häufigkeiten aller UR/EZ**

#### **5.2.1.1 Häufigkeit aller UR/EZ (s.Tab.10)**

Die ermittelten Inzidenzen für UR/EZ in allen Spendeprogrammen liegen in einem vergleichbaren Bereich von 37,18 bis 55,56 %, im Mittel bei 45,43 %. Dies ist geringfügig über der in der Kontrollgruppe gefundenen Inzidenz von 30,43 %.

Eine vergleichende objektive Bewertung dieser Zahlen erfordert die Betrachtung einer Zeit unter Risiko der Spender aller Spendeprogramme, die aus dieser Tabelle nicht hervorgeht. Die Tabelle 26.a-d. objektiviert die Inzidenzen bezogen auf die Zeit unter Risiko.

In diesem in dieser Arbeit beobachteten Zeitraum sind einige Kontrollgruppenspender erst zeitlich versetzt in die Studie eingeschlossen worden, sodass für die Kontrollgruppenspender insgesamt eine geringere Zeit unter Risiko bestanden hat. Das erklärt möglicherweise die geringere Inzidenz der UR/EZ der Kontrollgruppen-Spender verglichen mit den Spendern in den Verumgruppen.

McLeod et.al. (McL98) fanden eine Gesamtinzidenz von 2,18 % von UR/EZ bei Plasmaspendern, vergleichbar mit den in dieser Studie gefundenen Daten, in der alle UR/EZ erfasst worden sind, während andere Untersucher (Die14, Gri82) nur Ereignisse in unmittelbarem Zusammenhang mit der Plasmaspende erfassen, wie z.B. punktionsbedingte unerwünschte Ereignisse, Citratreaktionen, vasovagale Reaktionen, also nur Reaktionen, die im Plasmaspendezentrum aufgetreten sind.

### **5.2.2 Inzidenzen und Häufigkeiten einzelner Kategorien**

#### **5.2.2.1 Häufigkeit von kreislaufbedingten UR/EZ (s.Tab.11)**

Insgesamt waren 13 % aller UR/EZ kreislaufbedingt, wobei die Frauen mehr als doppelt so viele kreislaufbedingte UR/EZ aufwiesen (19,21 %) als die Männer (9,35%). Dieses Phänomen hat sich auch in der Kontrollgruppe gezeigt (6,55 % Frauen gegen 2,87% Männer). In der Gruppe mit normalem Körpergewicht sind 17% Frauen und 14,4 % Männer betroffen gewesen, in der Gruppe mit hohem Körpergewicht 20,5 % Frauen und 9 % Männer. Wahrscheinlich handelt es sich bei dieser relativ hohen Inzidenz in vielen Fällen ursächlich um Punktionsprobleme, die dann zu kreislaufbedingten UR/EZ geführt haben (s.sab.13).

#### **5.2.2.2 Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von kreislaufbedingten UR/EZ zwischen den Spendeprogrammen (s.Tab.12)**

Im Ergebnis zeigt sich, dass sich alle Spendeprogramme mit mittlerem und hohem IgG-Ausgangswert signifikant von der Kontrollgruppe unterscheiden, die Gruppen mit niedrigem Ausgangswert nicht. Eine Erklärung scheinen die geringen Fallzahlen in den Spendeprogrammen mit dem niedrigen IgG-Wert zu sein (N = 10, 18, 78).

#### **5.2.2.3 Häufigkeit von punktionsbedingten UR/EZ (s.Tab.13)**

Es zeigt sich eine Inzidenz von insgesamt 18,77 %, in der Kontrollgruppe von 10,74%. Bei Spendern mit geringem Körpergewicht ist die Inzidenz geringer (10,00 %; 13,21 %; 16,45%) gegenüber den mittleren und hohen Körpergewichtsgruppen (16,62 % bis 22,22%)

Eine mögliche Erklärung ist, dass bei Spendern mit geringem Körpergewicht die Venen oberflächlich gut sichtbar und palpabel sind mit erheblich geringerem Risiko einer Fehlpunktion oder einer Hämatombildung durch eine ungünstige Position der Punktionskanüle.

#### **5.2.2.4 Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von punktionsbedingten UR/EZ zwischen den Spendeprogrammen (s.Tab.14)**

Signifikante Unterschiede zwischen Verum- und Kontrollgruppe bezüglich punktionsbedingter UR/EZ finden sich in allen Gruppen mit hohem IgG-Ausgangswert und in zwei der drei Gruppen mit mittlerem IgG-Ausgangswert. Eine mögliche Erklärung ist die, dass Spender dieser Gruppen häufiger spenden als Spender der Kontrollgruppe, sodass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines punktionsbedingten UR/EZ größer ist als in der Kontrollgruppe.

#### **5.2.2.5 Häufigkeit von verhaltensbedingten UR/EZ (s.Tab.15)**

Verglichen mit der Gesamtinzidenz in der Kontrollgruppe mit 6,49 % zeigt sich bei der Gesamtheit aller IPS-Spender eine Inzidenz bei den verhaltensbedingten UR/EZ von 8,23 %.

Abgesehen von zwei Gruppen mit einer geringen Fallzahl (N = 10, 18) finden sich ähnliche Inzidenzen zwischen 2,56% und 8,73 %. Dies ist zu erwarten, da es sich bei den verhaltensbedingten UR/EZ ausschließlich um Ereignisse handelt, die in keinem kausalen Zusammenhang mit der Plasmaspende stehen (z. B. Sportunfall, Sonnenbrand, Tätowierung usw.).

#### **5.2.2.6 Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von Verhaltensbedingten UR/EZ zwischen den Spendeprogrammen (s.Tab.16)**

Da es sich in dieser Kategorie um Ereignisse handelt, die in keinem kausalen Zusammenhang mit der Plasmaspende stehen, ist nicht zu erwarten, dass signifikante Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und Verumgruppen bestehen, wie dies auch die Daten belegen. Die Irrtums-Wahrscheinlichkeiten liegen zwischen 0,1092 und 0,9653.

#### **5.2.2.7 Häufigkeit von UR/EZ der Kategorie Infekte (s.Tab.17)**

Insgesamt ist die Inzidenz bei den Frauen höher als bei den Männern (7,01 % gegen 4,41 %), in der Kontrollgruppe (3,57 % Frauen vs. 3,23 % Männer) besteht dagegen kein Unterschied.

Für beide Geschlechter beträgt die Inzidenz 5,38 gegenüber der Kontrollgruppe von 3.36%, allerdings sind in der Kontrollgruppe nur 15 Spender betroffen. Aufgrund der geringen Fallzahl in der Kontrollgruppe kann hierzu keine weitere Aussage getroffen werden.

#### **5.2.2.8 Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von UR/EZ der Kategorie Infekte zwischen den Spendeprogrammen (s.Tab.18)**

Da in der Kontrollgruppe nur 15 Spender betroffen sind, ist nur in der Gruppe „IgG mittel - Körpergewicht mittel“ eine von der Kontrollgruppe abweichende signifikant höhere Inzidenz von 8,21 % ermittelt worden. Dies kann als zufälliges Ergebnis interpretiert werden, da in dieser Gruppe nur 23 Spender betroffen sind.

Hier werden keine transfusionsrelevanten Infektionen wie HBV, HCV oder HIV erfasst, sondern es sind nur banale Infekte aufgetreten wie z.B. Harnwegsinfekte, Blaseninfekte, grippale Infekte u.a..

Ein Literaturvergleich ist nicht möglich, da andere Untersucher nicht zwischen transfusionsrelevanten und sonstigen Infektionen unterscheiden. Wir können

die Daten nicht mit anderen Studien vergleichen, da diese Zusammenhänge noch nicht untersucht worden sind.

#### **5.2.2.9 Häufigkeit von UR/EZ der Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände (s.Tab.19)**

Bei diesen Ereignissen handelt es sich z.B. um Appendicitis, Schwangerschaften, Gallenblasenentzündungen, Unfälle usw., also um Ereignisse, wie sie unabhängig von der Spendetätigkeit bei der Bevölkerung auftreten. Sie sind deshalb auch von den Spendeärzten weitestgehend mit „in keinem Zusammenhang mit der Spendetätigkeit stehend“ bewertet worden. Es haben sich keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern in allen Gruppen, die eine größere Anzahl betroffener Spender umfassen, gezeigt. Wir haben keinen Unterschied zwischen der Kontrollgruppe (11,63%) und der Gesamtheit aller Spender (11,82 %) gefunden. Auch hier können die ermittelten Daten nicht mit Daten aus der Literatur verglichen werden, da keine publizierten Daten vorliegen, die vergleichbar differenziert ausgewertet worden sind.

#### **5.2.2.10 Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von UR/EZ der Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände zwischen den Spendeprogrammen (s.Tab.20)**

Man findet in keinem Gruppenvergleich statistische Unterschiede. Das bezieht sich auf die Vergleiche aller Verumgruppen untereinander und die Vergleiche aller Verumgruppen mit der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis ist auch so zu erwarten, da die betrachteten Ereignisse in keinem kausalen Zusammenhang mit der Plasmaspendetätigkeit stehen.

### **5.2.3 Häufigkeitsverteilung der UR/EZ-Kategorien nach Schweregrad und Kausalität**

#### **5.2.3.1 Häufigkeitsverteilung der kreislaufbedingten UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität (s.Tab.21)**

Es findet sich eine Anzahl von 1428 kreislaufbedingten UR/EZ, wobei der überwiegende Anteil als leicht (1169) und als mittelschwer (247) klassifiziert worden ist, lediglich 5 Ereignisse als schwer. Es sind keine lebensbedrohlichen oder tödlichen Ereignisse dieser Kategorie aufgetreten.

Der ganz überwiegende Anteil der UR/EZ ist mit „wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Plasmaspende“ bewertet worden (97,35% aller leichten und 81,78 % aller mittelschweren Ereignisse). Das ist ein Ergebnis, das sich in allen Auswertungen der UR/EZ, auch in anderen Studien, bei der Plasmaspende so zeigt, da eine Kreislaufreaktion im kausalen Zusammenhang mit dem Volumenverlust bei einer Plasmaspende oder dem punktionsbedingten Schmerz, dem Stress und der Angst usw. steht.

Relativ mehr kreislaufbedingte UR/EZ sind bei Frauen als bei Männern aufgetreten, obwohl es mehr männliche IPS-Teilnehmer gibt.

Dies haben Amrein et al. (Amr12) in einem Review auch zeigen können.

Bei 374960 Spenden unter IPS und 1428 kreislaufbedingten UR/EZ ergibt sich eine Häufigkeit von 0,38%.

Diekamp et.al. (Die14) haben eine kumulierte Inzidenz von 0,399% (Hypovolaemie und vasovagale Reaktion) gefunden, was in guter Übereinstimmung mit den von uns erhobenen Daten steht.

#### **5.2.3.2 Häufigkeitsverteilung der Punktionsbedingten UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität (s.Tab.22)**

99,67 % aller berichteten Ereignisse sind als leicht und mit wahrscheinlichem Zusammenhang zur Plasmaspende kategorisiert worden, nur 1 Fall als schwer. Die Gesamtzahl von 2955 repräsentiert eine Inzidenz von 0,788%.

Diekamp et al. (Die14) haben eine Inzidenz von 1,379 % gefunden, wobei auch eine geringe Anzahl an Nervenverletzungen und arteriellen Punktionen eingeschlossen worden sind, die in unserer Studie nicht aufgetreten sind.

Das Verhältnis der aufgetretenen punktionsbedingten UR/EZ zwischen Männern und Frauen entspricht in etwa dem Verhältnis der Teilnehmer in der Studie (37% Frauen, 63 % Männer); bei den UR/EZ waren 43 % Frauen und 57 % Männer betroffen, es haben sich also keine großen Unterschiede zwischen den Geschlechtern gefunden. Auch hier sind fast alle Ereignisse (99,29 %) als „in wahrscheinlichem Zusammenhang mit der Plasmaspende“ beurteilt worden, da eine Venenpunktion die Voraussetzung zur Plasmaspende ist.

#### **5.2.3.3 Häufigkeitsverteilung der UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität - Kategorie Infekte (s.Tab.23)**

Insgesamt sind 511 Infekte aufgetreten die sich zu etwa gleichen Teilen auf Männer und Frauen verteilen (265 Männer, 246 Frauen). 95,69 % aller UR/EZ wurden als „ohne Zusammenhang mit der Plasmaspende“ oder „ohne zeitlichen Zusammenhang mit der Plasmaspende“ bewertet. Nur in 8 Fällen ist ein „wahrscheinlicher Zusammenhang“ klassifiziert worden. Die Gesamtinzidenz berechnet sich auf 6,5 %, in der Kontrollgruppe auf 3,5 %, wobei wegen der geringen Zahl der betroffenen Spender (N = 15) eine Signifikanzberechnung nicht aussagekräftig ist.

Ein Vergleich mit anderen Studien ist nicht möglich, da diesbezügliche Daten nicht verfügbar sind.

#### **5.2.3.4 Häufigkeitsverteilung der UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität**

**- Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände (s.Tab.24)**

Insgesamt sind 1220 Ereignisse aufgetreten, wobei das Geschlechterverhältnis in etwa dem Geschlechterverhältnis der Studienteilnehmer entspricht (704 UR/EZ bei Männern vs. 516 UR/EZ bei Frauen).

Die meisten UR/EZ haben den Schweregrad leicht und mittelschwer (376 und 743), während nur 62 schwere und 10 lebensbedrohliche Ereignisse und keine tödlichen Ereignisse aufgetreten sind. Insgesamt ist der weitaus überwiegende Anteil der UR/EZ als „ohne Zusammenhang mit der Plasmaspende“ (894) klassifiziert worden oder „ohne zeitlichen Zusammenhang mit der Plasmaspende“ (215), nur in 64 Fällen ist ein wahrscheinlicher Zusammenhang bewertet worden. Von den 64 Fällen sind 63 als leicht oder mittelschwer klassifiziert worden, lediglich in 1 Fall als schwer.

#### **5.2.4 Ausstieg aus IPS-Studie**

##### **5.2.4.1 Gesamtzahl der Aussteiger (s.Tab.25)**

Zum Zeitpunkt 31.12.2011 sind von 7849 IPS-Spendern 2670 IPS-Spender regulär (nach 3 Jahren Teilnahmezeit) oder vorzeitig aus der Studie ausgeschieden (Aussteiger). Dies entspricht einem Anteil von 34 %. In der SIPLA-Studie (Schu06) betrug der Anteil der Aussteiger 75,6 %, was teilweise durch die unterschiedlichen Ausschlusskriterien begründbar ist.

Die zunächst hoch erscheinende Anzahl von 2670 Aussteigern, relativiert sich angesichts der Daten der SIPLA-Studie (Schu06): hier betrug der Anteil der Aussteiger 75,6 %, obwohl sowohl bei der IPS-Studie, wie auch bei SIPLA der

Beobachtungszeitraum 3 Jahre betrug. Eine mögliche Erklärung der unterschiedlichen Aussteigerquoten mag darin begründet sein, dass bei SIPLA (Schu06) anders als bei der IPS-Studie ein teilnehmender Spender von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen worden ist, wenn es 3-mal in Folge zu einer Unterschreitung der Hb-, IgG- oder Gesamteiweißkonzentration im Spenderblut gekommen ist.

## **5.2.5 UR/EZ getrennt nach Spendeprogramm und Schweregrad**

### **5.2.5.1 Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko getrennt nach Schweregrad**

(s.Tab.26)

Insgesamt sind 7955 UR/EZ aufgetreten, davon 3486 bei Frauen und 4469 bei Männern. Daraus ergibt sich eine etwas höhere Inzidenz für ein UR/EZ pro Jahr für Frauen von 1,033 und für Männer von 0,699. Der Hauptgrund für diesen Unterschied liegt in der höheren Inzidenz für kreislaufbedingte UR/EZ bei Frauen (s.Tab.11).

In der Kontrollgruppe liegt die Inzidenz bei 0,535 /Jahr, wobei das Risiko für Männer und Frauen in etwa gleich ist (0,505 für Männer und 0,590 für Frauen). Die Inzidenzen in den Verumgruppen sind höher als in der Kontrollgruppe, weil Spender der Verumgruppen durchschnittlich häufiger spenden als in der Kontrollgruppe, was automatisch zu einem höheren statistischen Risiko für das Auftreten Spendebezogener UR/EZ, wie z.B. punktionsbedingter oder kreislaufbedingter UR/EZ führt.

Die Gruppen mit den geringen Fallzahlen müssen aus der Bewertung herausgenommen werden, da zufällige Effekte zu großen Bewertungsunterschieden führen müssten.

Lediglich die Gruppe „IgG mittel, Körpergewicht hoch“ weist eine etwas geringere Inzidenz an UR/EZ/Jahr mit 0,645 auf als der Durchschnitt aller untersuchten IPS-Spende mit 0,814. Alle anderen Verumgruppen, die eine ausreichend große Teilnehmerzahl aufweisen, zeigen ähnliche Inzidenzen wie die Gesamtheit aller Teilnehmer (0,848; 0,890; 0,897; 0,865).

Auch in den meisten Studiengruppen findet sich der schon bei der Gesamtheit aller Spender beschriebene Trend, dass die Inzidenzen für das Auftreten eines UR/EZ pro Jahr bei den Frauen deutlich höher ist, als bei den Männern, z.B. IgG mittel, Körpergewicht mittel (1,234 gegenüber 0,691 oder 0,976 gegenüber 0,781 oder 1,049 gegenüber 0,536 oder 1,147 gegenüber 0,762).

## **5.2.6 UR/EZ getrennt nach Spendeprogramm und Kausalität**

### **5.2.6.1 Häufigkeitsverteilung der Kausalitäten aller UR/EZ nach Spendeprogramm (s.Tab.27)**

Bei 72 % aller UR/EZ ist ein wahrscheinlicher Zusammenhang zwischen Plasmaspende und Ereignis festgestellt worden, wobei kein Unterschied zwischen den Geschlechtern gesehen worden ist. In etwa 18 % aller Fälle ist kein Zusammenhang mit der Plasmaspendetätigkeit gesehen worden. Diese Kategorienverteilung der Kausalitäten ist in vergleichbarer Größenordnung in allen Untersuchungsgruppen gesehen worden, in denen die Höhe der Fallzahl eine vergleichende Betrachtung zulässt.

## **5.2.7 UR/EZ getrennt nach Spendeprogramm und Kategorie**

### **5.2.7.1 Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko getrennt nach Kategorie (s.Tab.28)**

In allen Verumgruppen ist das punktionsbedingte Risiko relativ ähnlich und stimmt auch sehr gut mit den Ergebnissen aller IPS-Spender überein, das bei 3,02 Ereignissen pro Spender und pro Jahr liegt. Tendenziell ist das Risiko in den Verumgruppen „IgG niedrig“ geringfügig geringer (0,100, 0,247 und 0,244) als in der Gesamtheit aller IPS-Gruppen, ähnelt jedoch dem Ergebnis der Kontrollgruppe mit 0,173. Beide Spenderpopulationen („IgG niedrig“ und Kontrollgruppe) weisen eine vergleichbar geringe Spendehäufigkeit auf. Spender der Kontrollgruppe haben bis 2010 nur bis zu 38 Spenden pro Jahr leisten dürfen, Spender der niedrigen IgG-Gruppen nur bis zu 26 Spenden pro Jahr. Die ähnlich niedrige Spendehäufigkeit beider Populationen erklärt die ähnlich Inzidenzen für das punktionsbedingte Risiko, denn dieses Risiko ist direkt assoziiert mit der Spendehäufigkeit.

In allen Verumgruppen gibt es einen relativ weiten Bereich der Inzidenzen für das Risiko des Auftretens kreislaufbedingter UR/EZ innerhalb eines Jahres unter Risiko. Die Werte bewegen sich zwischen 0,055 (Kontrollgruppe) und 0,312 („IgG mittel, Körpergewicht niedrig“). Tendenziell weisen Spender mit niedrigem Körpergewicht höhere Inzidenzen für das Auftreten von kreislaufbedingten UR/EZ auf. Ein Review von Amrein (Amr12) belegt diesen Zusammenhang.

Bei den verhaltensbedingten UR/EZ zeigen sich in allen Gruppen einschließlich der Kontrollgruppe ähnliche Inzidenzen für das Auftreten eines Ereignisses pro Spender und pro Jahr, über alle Gruppen hinweg 0,082, in der

Kontrollgruppe 0,077. Dieses Ergebnis ist so zu erwarten, da die überwiegende Anzahl verhaltensbedingter UR/EZ in keinem Zusammenhang mit der Plasmaspendetätigkeit steht wie z.B. Schwangerschaft.

Bei den UR/EZ der Kategorie „Infekte“ zeigen sich in allen Gruppen einschließlich der Kontrollgruppe ähnliche Inzidenzen für das Auftreten eines Ereignisses pro Spender, pro Jahr, über alle Gruppen hinweg 0,052, in der Kontrollgruppe 0,036. In den gesamten drei Gruppen „IgG niedrig“ sind nur 3 Ereignisse aufgetreten, in der Gruppe „IgG niedrig, Körpergewicht hoch“ ergibt sich eine Inzidenz von 0,037, was unter dem Durchschnitt der Inzidenzen aller IPS-Teilnehmer liegt (0,052). Unter dem Vorbehalt der Tatsache, dass nur 106 Spender in diese Gruppen eingeschlossen worden sind, ist zu vermuten, dass unter den Randbedingungen dieser Studie auch Spender mit geringem IgG-Ausgangswert kein erhöhtes Infektionsrisiko während der Plasmaspendetätigkeit aufweisen.

Bei den UR/EZ der Kategorie „Interkurrente Erkrankungen/Zustände“ zeigen sich in allen Gruppen einschließlich der Kontrollgruppe ähnliche Inzidenzen für das Auftreten eines Ereignisses pro Spender pro Jahr, zwischen 0,085 („IgG niedrig, Körpergewicht hoch“) und 0,184 („IgG mittel, Körpergewicht niedrig“), über alle Gruppen hinweg 0,125, in der Kontrollgruppe 0,141. Dieses Ergebnis ist so zu erwarten, da die überwiegende Anzahl interkurrenter Erkrankungen/Zustände in keinem Zusammenhang mit der Plasmaspendetätigkeit steht wie z.B. Appendicitis, Tonsillektomie.

## **5.2.8 UR/EZ mit Schweregrad schwer bis lebensbedrohlich bzw. tödlich getrennt nach Spendeprogramm und Kausalität bzw. Kategorie**

### **5.2.8.1 Häufigkeit der schweren bis lebensbedrohlichen UR/EZ (s.Tab.29)**

Insgesamt beträgt die Inzidenz für das Auftreten schwerer bis lebensbedrohlicher UR/EZ 1,02 bei 88 Ereignissen; in der Kontrollgruppe 2,68 bei 12 Ereignissen. Eine weitere Differenzierung nach den einzelnen Verumgruppen ist nicht sinnvoll wegen der sehr geringen Fallzahlen pro Gruppe. In den Verumgruppen ist die Inzidenz deutlich geringer als in der Kontrollgruppe.

### **5.2.8.2 Häufigkeit der tödlichen UR/EZ (s.Tab.30)**

Insgesamt sind 2 Todesfälle unter den Studienteilnehmern aufgetreten, in beiden Fällen mit der Kausalität 1 (ohne Zusammenhang mit der

Plasmaspende). Hierbei hat es sich um Suicide aus persönlichen Gründen gehandelt, die in keinem kausalen oder zeitlichen Zusammenhang mit der Plasmaspende gestanden haben.

### **5.3 Gruppe 3 (Laborwerte)**

#### **5.3.1 IgG**

##### **5.3.1.1 Mittlerer IgG-Level bei Start der Spendetätigkeit (Präqualifizierung)**

(s.Tab.31)

Die hier betrachteten IgG-Werte sind die durchschnittlichen initialen IgG-Werte, die anlässlich der Präqualifizierung bestimmt worden sind und nicht bei Studieneintritt.

Einige wenige Spender sind bei der Präqualifizierung mit geringer IgG-Konzentration aufgefallen, wie z.B. mit 415 mg/dl. Hierbei handelt es sich um Spender, die kürzlich von einem anderen Plasmaspendendienst zu uns gewechselt sind. Sie wurden erst nach einer angemessenen Rückstellungsfrist zur 1. Plasmaspende bei uns zugelassen.

Insgesamt ist der IgG-Durchschnittswert aller IPS-Studienteilnehmer größer als der der Kontrollgruppen-Teilnehmer. Das hat seine Ursache darin, dass die Studie stratifiziert ist und die Spender sich frei entscheiden können, ob sie in die Kontrollgruppe oder in die Verumgruppe eintreten. Vor allem die Spender mit hohem IgG-Ausgangswert haben ein großes Interesse, in die Verum-Gruppe einzutreten, da sie darin den Vorteil sehen, häufiger spenden zu können, als dass dies nach RILI-BÄK (RILI) möglich ist. So haben sich 5157 Spender mit hohem IgG-Ausgangswert zur aktiven Teilnahme an der IPS-Studie entschieden, was zu dem hohen IgG-Durchschnittswert von 1113,2 mg/dl führt.

Die IgG-Werte in den jeweiligen IgG-Gruppen sind unabhängig vom Körpergewicht sehr homogen, weil die Verteilung von IgG-Werten und Körpergewicht in der Population unabhängig voneinander ist.

Bei der SIPLA-Studie (Schu06) hat sich ein signifikanter Unterschied zwischen den IgG-Konzentrationen der Spender beider Untersuchungsgruppen bei Studieneintritt gefunden, die sich tendenziell hinsichtlich des Körpergewichts bei Aufnahme in die Studie unterschieden haben. Da auch Spender mit einem Körpergewicht über 70 kg das kleinere Spendevolumen von 750 ml spenden konnten (ARM I), ist in der SIPLA-Studie

(Schu06) keine strenge Trennung zwischen den Körpergewichtsgruppen vorgenommen worden. Das erklärt möglicherweise das unterschiedliche Ergebnis hinsichtlich der IgG-Ausgangskonzentration der Untersuchungsgruppen beider Studien.

In der SIPLA-Studie (Schu06) ist der IgG-Level bei Start der Spendetätigkeit nicht beachtet worden. Das Studiendesign hat hier vorgesehen, dass nur Spender in die Studie aufgenommen werden, die bereits im Spendejahr vor Studieneintritt mindestens 35 Spenden geleistet haben. Daher hat der initiale durchschnittliche IgG-Wert der Studienteilnehmer bei Studieneintritt mit 8,4 g/L deutlich tiefer gelegen, als der der Studienteilnehmer an der IPS-Studie mit 11,13 g/L.

In der von uns gesichteten Literatur findet sich keine Vergleichsmöglichkeit mit unseren Daten zu dieser Fragestellung, da es keine uns bekannten Studien gibt, die differenziert zwischen IgG-Ausgangskonzentration vor Aufnahme der Plasmaspendetätigkeit und der IgG-Konzentration des Spenders bei Einschluss in eine entsprechende Studie unterscheiden, da der IgG-Initialwert vor Aufnahme in die Spendetätigkeit nicht dokumentiert worden ist.

#### **5.3.1.2 Mittlerer IgG-Level zu Beginn des Spendeprogramm (s.Tab.32)**

Auch bei Aufnahme in die IPS-Studie sind die durchschnittlichen IgG-Werte in den jeweiligen IgG-Gruppen unabhängig vom Körpergewicht homogen.

Im Vergleich zur SIPLA-Studie (Schu06) sind die IgG-Konzentrationen zum Zeitpunkt der Aufnahme in die IPS-Studie hoch übereinstimmend (8,12 g/L bei IPS gegen 8,4 g/L bei SIPLA). Dies ist dahingehend erklärbar, dass beide Studienkollektive bereits aktive Plasmaspender sind, wobei in die IPS-Studie auch Spender mit wenig Vorspenden eingeschlossen werden. Dies hat offensichtlich keinen großen Einfluss auf die initiale IgG-Konzentration. Dies bestätigt unsere praktische Erfahrung, dass sich schon nach kurzer Zeit aktiver Spendetätigkeit eine stabile konstante IgG-Konzentration beim Dauerspender einstellt.

#### **5.3.1.3 Mittlerer IgG-Level am Ende des Beobachtungszeitraums (s.Tab.33)**

Die IgG-Konzentration am Ende des Beobachtungszeitraums ist in allen Untersuchungsgruppen am Ende des Beobachtungszeitraums im Vergleich zur Konzentration bei Studienbeginn geringfügig angestiegen. Nach Aufnahme in die IPS-Studie werden die Studienteilnehmer nach einem gesteuerten Spenderregime hinsichtlich der Spendehäufigkeit geführt: Bei

Unterschreitung der unteren Akzeptanzgrenze für das IgG von 6 g/L werden Rückstellungszeiträume für den betroffenen Spender festgelegt, sodass deutliche Unterschreitungen dieses Akzeptanzwertes nicht vorkommen können. Dagegen werden bei Spendern, die seltener, als es die maximale Spendehäufigkeit ihres IPS-Spendeprogramms vorsieht, spenden, höhere IgG-Konzentrationen gemessen, als bei Aufnahme in die Studie. In der Summe ergibt sich so der hier beobachtete positive Effekt einer geringfügig höheren, durchschnittlichen IgG-Konzentration in allen Untersuchungsgruppen.

In der SIPLA-Studie (Schu06) zeigte sich, dass es einen signifikanten Abfall der durchschnittlichen IgG-Werte zwischen Studieneintritt und Studienende gegeben hat, nämlich von 8,8 g/L auf 8,0 g/L bei den Frauen und von 8,7 g/L auf 7,9 g/L bei den Männern. Hier hat das Studiendesign keine Einteilung nach initialen IgG-Konzentrationen vorgesehen, sondern es sind alle Spender eingeschlossen worden, die einen IgG-Wert von mindestens 5,8 g/L aufgewiesen haben, was den damaligen BÄK-Richtlinien (RILI) entsprochen hat.

#### **5.3.1.4 Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels zwischen Präqualifizierung und Start der Spendetätigkeit in IPS (s.Tab.34)**

Wir sehen, dass Spender, die mit einem initial tiefen IgG-Wert ihre Spendetätigkeit aufnehmen, nach wenigen Spenden die untere Akzeptanzgrenze von 6 g/L unterschreiten. Durch die regelmäßigen Kontrollmessungen werden nach kurzer Zeit Rückstellfristen ausgesprochen, sodass insgesamt nur wenig Spenden pro Zeiteinheit geleistet werden können. Dieses schützt die Spender vor einem zu starken Abfall der IgG-Konzentration, was sich an der relativ minimalen Veränderung der IgG-Konzentration zum Zeitpunkt der Aufnahme in die IPS-Studie zeigt (von - 8,3 %, + 3,7 % und -2,8 %) im Verhältnis zum Beginn der Spendetätigkeit. Diese Veränderungen sind nicht signifikant im Vergleich zu den Ausgangskonzentrationen. Spender mit höheren IgG-Ausgangskonzentrationen können häufiger und über einen längeren Zeitraum spenden, ohne dass es in einzelnen Fällen zu einer Unterschreitung der unteren IgG-Akzeptanzgrenze kommt. Diese höhere Spendehäufigkeit führt zu einem stärkeren Abfall der IgG-Konzentrationen von - 20,4%, - 21,9% und -9,5 % in den Gruppen mit der mittleren Spendeintensität und von - 29,4 %, - 31,7% und -28,0 % in den Gruppen mit der hohen Spendeintensität. In der Kontrollgruppe ist es zu einem Abfall der IgG-Konzentration von 16,4 % gekommen. Diese Veränderungen sind alle signifikant.

### 5.3.1.5 Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels im Vergleich zum Start der Spendertätigkeit (Präqualifizierung) (s.Tab.35)

Da viele unserer Spender schon einige Vorspenden geleistet haben, findet der initiale Abfall der IgG-Konzentration im Vergleich zum Zeitpunkt der Präqualifizierung in den meisten Fällen bereits innerhalb der ersten nach RILI durchgeführten Plasmaspenden statt. Friedman et al. (Fri75) haben nach einer Spendetätigkeit von durchschnittlich 4,4 Monaten einen Abfall der durchschnittlichen IgG-Konzentration bei 27 untersuchten Spendern von 22 % gefunden. Dies liegt in einer mit unseren Daten vergleichbaren Größenordnung, wir finden einen Abfall von 27 %: der durchschnittliche IgG-Abfall in der Kontrollgruppe beträgt 16,1 %. Das relativ große Ausmaß des Abfalls von 27% erklärt sich dadurch, dass mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer (5221 von 7170) den hohen IgG-Gruppen zugeordnet worden sind. Durch die relativ hohe Spendeintensität von 2 Spenden pro Woche ergibt sich bei diesen Spendern der relativ größte IgG-Konzentrationsabfall von 31%, 32,4% und 30,2 %. Da diese hohe Spendeintensität nur Spendern mit relativ hohem IgG-Ausgangswert möglich ist, verbleiben fast alle Spender unter der Spendetätigkeit nach IPS hinsichtlich ihrer IgG-Konzentration oberhalb der unteren Akzeptanzgrenze für das IgG von 6 g/L.

Salvaggio et al (Sal71) haben in ihrer Vergleichsstudie 3 Gruppen vergleichend untersucht: 2 x wöchentlich haben die Probanden je 800 ml Plasma über Zeiträume von bis zu 1 Jahr, bis zu 2 Jahren und über 2 Jahre gespendet. Hier sind für die IgG-Konzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe Erniedrigungen von 35 %, 38% und 27 % beobachtet worden. Diese Ergebnisse sind höher als bei unserer Untersuchung. Salvaggio et al. (Sal71) haben diese Studie ohne ein IgG-Monitoring durchgeführt, sodass keine zeitlichen Rückstellungen während der Spendetätigkeit der Spender erfolgt sind. Das könnte eine Erklärung für die größeren IgG-Konzentrationsabfälle sein.

Bei der SiPLA –Studie (Schu06) ist ein gesteuertes Spenderegime durchgeführt worden: Bei Unterschreiten der unteren IgG-Akzeptanzgrenze von 5,8 g/L, was den Vorgaben der damaligen BÄK- RILI entsprochen hat, ist eine zeitliche Zurückstellung erfolgt. Deswegen sind hier geringere IgG-Abfälle zu erwarten: bei den weiblichen Studienteilnehmern von 8,8 auf 8,0 g/L (9%) und bei den Männern von 8,7 auf 7,9 g/L (9%). Aufgrund des Studiendesigns sind in die SIPLA-Studie (Schu06) abweichend von dieser hier beschriebenen IPS-Studie ausschließlich intensiv spendende Dauerspender eingeschlossen worden, sodass auch nur ein geringerer IgG-Abfall zu

erwarten ist. Darüber hinaus werden bei den in SIPLA (Schu06) publizierten Spendern hinsichtlich des IgG-Vergleichs vor Studienbeginn und nach Beendigung der Studie nur die 923 Spender beschrieben, die den vorgesehenen Untersuchungszeitraum von 3 Jahren durchlaufen haben.

#### **5.3.1.6 Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms (s.Tab.36)**

Im Vergleich zu den IgG-Ausgangskonzentrationen kommt es unter der Spendetätigkeit nach IPS bei den verschiedenen Spendepogrammen im weiteren Verlauf der Spendetätigkeit zu keiner weiteren Veränderung der IgG-Konzentration im Vergleich zur Aufnahme in die Studie. Die Veränderungen schwanken zwischen einem Abfall von 1,5% und einem Anstieg bis zu 3,3%. In der Kontrollgruppe findet sich ein Anstieg von 1,4%. Dies bestätigt unsere Hypothese, dass die gewählten IgG-Grenzen für die verschiedenen Spendeprogramme und die gewählten Spendehäufigkeiten den individuellen Bedingungen der Spender ideal angepasst sind und gewährleisten, dass für den entscheidenden Parameter IgG keine Veränderungen unter der individualisierten Spendetätigkeit nach IPS im Vergleich zu einer Spendetätigkeit nach jeweils gültigen RILI beobachtet werden. Beim Vergleich unserer Daten mit Daten vorangegangener Studien (Cis93, Fri75, Sal71) muss berücksichtigt werden, dass unser nahezu ideales Ergebnis nur durch eine gesteuerte Spendetätigkeit erreichbar ist. Das heißt, dass bei Unterschreiten eines IgG-Wertes bei dem jeweiligen Spender unabhängig vom jeweilig gewählten Spendeprogramm eine geeignete Rückstellungsfrist bis zur nächsten Spende eingehalten werden muss (s.3.3)

#### **5.3.1.7 Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms in den IgG-Klassen (s.Tab.37)**

In der hohen IgG-Gruppe, in der Spender häufig spenden, ist es zu einem, wenn auch sehr geringen Abfall des IgG-Levels von 1 % gekommen. In den anderen Gruppen, in denen die Spender nur 1 x /Wo oder alle 2 Wochen gespendet haben, ist es zu einem Anstieg von 2,5 % bzw. 3,1 % gekommen, was dem Anstieg des IgG-Levels der Kontrollgruppe entspricht, der bei 1,4 % liegt. Wenn man alle Spender betrachtet, ist die Veränderung 0 %, d.h. die IgG-Grenzen sind ideal gewählt.

Ciszewski et al (Cis93) untersuchten in einem Vergleichsdesign 2 Plasmaspendeintensitäten: Wöchentliche und 2-wöchentliche Plasmaspenden, als Kontrollgruppe dienten Vollblutspender. Er fand nach einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten in der Gruppe der 2 x/Woche spendenden Spender eine im Vergleich zur Kontrollgruppe verminderte IgG-Konzentration (9,5 bis 10,4 g/L gegenüber 10,3 bis 11,8 g/L). Die IgG-Konzentration in der hier betrachteten Gruppe der 2 x /Woche spendenden Spender verlief über den Untersuchungszeitraum nahezu konstant, die initiale Durchschnittskonzentration betrug 9,5 g/L, die durchschnittliche Konzentration im letzten Untersuchungsmonat betrug 9,8 g/L. Das bestätigt die in unserer Studie beobachtete Konstanz der IgG-Verläufe, wobei wir einen durchschnittlichen Untersuchungszeitraum von 16,1 Monaten betrachten, während in der Studie von Ciszewski et al (Cis93) nur ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten betrachtet worden ist.

#### **5.3.1.8 Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels zwischen Beginn der IPS-Studie und Ende der Beobachtungsperiode in den IgG-Klassen in Abhängigkeit von der Ist-Spendehäufigkeit (s.Tab.38)**

Hier wurde die Ist-Spendehäufigkeit betrachtet, nicht die in dem jeweiligen Spendeprogramm mögliche Spendehäufigkeit. Eine signifikante Reduktion der IgG-Konzentration zeigte sich vor allen bei den Spendern, die 6 Spenden pro Monat geleistet haben, nämlich

in der Kontrollgruppe: – 13,4 % (P = 0,0023),

in der mittleren IgG-Gruppe: – 12,1 % (P = 0,0078)

und in der hohen IgG-Gruppe: – 6,4 % (P= 0,0001).

In allen anderen Gruppen zeigt sich ein geringfügiger Anstieg oder ein minimaler Abfall, der in keinem Fall signifikant ist. Insgesamt findet sich bei allen 7099 untersuchten Spendern sogar ein Anstieg der IgG-Konzentration von 4,2 %, der hoch signifikant ist (P= 0,0001). Nur bei den Spendern, die mehr als 6 Spenden pro Monat geleistet haben, sieht man eine Reduktion der IgG-Konzentration. Dadurch, dass wir automatische Rückstellungsfristen bei Unterschreiten der Akzeptanzgrenze für IgG-Konzentration von 6 g/L einhalten, wird sichergestellt, dass es auch bei diesen Spendern nicht zu einer kontinuierlichen Absenkung der IgG-Konzentration unter die Akzeptanzgrenze kommt. (s.5.3.1.10)

#### **5.3.1.9 Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels zwischen Beginn der IPS-Studie und Ende der Beobachtungsperiode in Abhängigkeit von der Ist-Spendehäufigkeit und dem Geschlecht der Plasmaspender (s.Tab.39)**

Es zeigen sich keine signifikanten Geschlechtsunterschiede. Nur die Spender, die mehr als 6 Spenden pro Monat leisten, weisen einen signifikanten Abfall von 6,5 % in der IgG-Konzentration auf.

Auch die SIPLA-Studie (Schu06) hat keine Unterschiede hinsichtlich der Veränderung der IgG-Konzentration zwischen Beginn und Ende der Studie gezeigt: beide Geschlechter zeigten einen IgG-Abfall von 9 %.

#### **5.3.1.10 Mittlerer IgG-Level nach X Jahren Spendetätigkeit in IPS in den IgG-Klassen (s.Tab.40)**

Es zeigt sich im Zeitverlauf weder unter den Studiengruppen, noch in der Kontrollgruppe eine Veränderung der ursprünglichen IgG-Konzentration. In der Kontrollgruppe wurde initial eine IgG-Konzentration von 756 mg/dl gemessen. Nach 4 Jahren Spendetätigkeit wurde durchschnittlich eine IgG-Konzentration von 750 mg/dl gefunden.

In den hohen IgG-Gruppen wurde initial eine IgG-Konzentration von 842 mg/dl gefunden. Nach 5 Jahren betrug die durchschnittliche IgG-Konzentration 825 mg/dl.

Diese Beobachtung ist dadurch bedingt, dass es sich um eine gesteuerte Spendetätigkeit handelt, d.h. unabhängig von der im ursprünglichen Spendeprogramm festgelegten maximal möglichen Spendehäufigkeit werden Rückstellungen vorgenommen, wenn die IgG-Akzeptanz-Konzentration unterschritten wird. In allen 3 IgG-Gruppen liegen die durchschnittlichen IgG-Konzentrationen immer über der Akzeptanzgrenze von 6 g/L, in der unteren IgG-Gruppe tiefer (677 bis 712 mg/dl) als in der mittleren (717 – 768 mg/dl) und die wiederum tiefer als in der hohen IgG-Gruppe (825 – 867 mg/dl).

### **5.3.2. Gesamteiweiß**

#### **5.3.2.1 Mittlere relative Veränderung des Gesamtprotein-Levels im Vergleich zum Start der Spendetätigkeit (Präqualifizierung) (s.Tab.41)**

Nach Aufnahme der Plasmaspendetätigkeit stellt sich ein neues Gleichgewicht im Organismus des Spenders für die Konzentration des Gesamteiweißes ein. Auf der einen Seite wird durch die regelmäßige Spendetätigkeit Protein aus dem Spenderblut entnommen, andererseits wird

durch die Neusynthese dieser Proteinverlust ersetzt. Insgesamt stellt sich so ein neues Gleichgewicht ein. Die gemessene Konzentration für das Gesamteiweiß hängt von der Syntheserate und der Spendehäufigkeit ab. Die Daten zeigen, dass Spendergruppen mit hoher Spendehäufigkeit eine größere Reduktion der Gesamteiweiß-Konzentration aufweisen (10,9 %, 10,8 % und 9,4 %) gegenüber den Spendern, die nur mit einer geringen Spendehäufigkeit spenden. Hier kam es in einer Gruppe zu einer Reduktion der Gesamteiweiß - Konzentration von 2 %, in zwei anderen Gruppen zu einem Konzentrationsanstieg von 5,1 % und 2,5 %. Insgesamt ergab sich für alle Spender eine Reduktion von 8,1 %; in der Kontrollgruppe betrug sie 4,3 %.

#### **5.3.2.2 Mittlere relative Veränderung des Gesamtprotein-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms (s.Tab.42)**

Dass es sich hier um ein neues Gleichgewicht für die Gesamteiweißkonzentration handelt, das sich nach Aufnahme der Spendetätigkeit im Organismus des Spenders eingestellt hat, zeigen die Daten in Tabelle 42. Nach Aufnahme der Spendetätigkeit unter den individuellen Plasmaspendeprogrammen in IPS zeigt sich keine weitere Reduktion der Gesamteiweiß - Konzentration im Blut der Plasmaspender: Die gemessenen Veränderungen betragen bei allen Spendern + 0,1% und schwanken in den verschiedenen Spendegruppen um 0 %. Das zeigt, dass die in dieser Studie festgelegten Einschlussgrenzen für die individuellen Spendeprogramme zu stabilen Gesamteiweißkonzentrationen über alle Spendegruppen hinweg geführt haben, ohne dass es zu Veränderungen der GEW-Konzentration über die Zeit in der Studie gekommen ist.

### **5.3.3 Hämoglobin**

#### **5.3.3.1 Mittlere relative Veränderung des Hämoglobin-Levels im Vergleich zum Start der Spendetätigkeit (Präqualifizierung) (s.Tab.43)**

Insgesamt zeigt sich ein geringfügiger Abfall der venösen Hämoglobin-Konzentration zwischen 0,9 und 5% durchschnittlich über alle IPS-Gruppen einschließlich Kontrollgruppe (-2,6%). Dies ist durch den geringfügigen Blutverlust bei jeder Spende durch das verbleibende Restblut im Plasmaphereseset und durch die regelmäßigen Blutproben für die Laboranalytik bedingt.

### **5.3.3.2 Mittlere relative Veränderung des Hämoglobin-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms (s.Tab.44)**

Es zeigt sich im Laufe der Spendetätigkeit unter IPS, dass es zu keinem weiteren Konzentrationsabfall des Hämoglobins kommt. Es zeigen sich lediglich zufallsbedingte Schwankungen, die in allen Untersuchungsgruppen einschließlich der Kontrollgruppe um 0 % schwanken. Dies ist dadurch bedingt, dass Spender bei Unterschreiten der zulässigen Hämoglobinkonzentration zeitlich von der Spendetätigkeit zurückgestellt und mittels oraler Eisentherapie substituiert werden, bzw. eine Ernährungsberatung bekommen.

### **5.3.3.6 Mittlere relative Veränderung des Hämoglobin-Levels zwischen Beginn der IPS-Studie und Ende der Beobachtungsperiode in Abhängigkeit von der Ist-Spendehäufigkeit (s.Tab.45)**

Bei Spendern mit geringer Spendehäufigkeit ist es zu einer hoch signifikanten Zunahme der Hb-Konzentration von 1,1 bzw. 0,8 % ( $P=0,0001$ ) gekommen, während es in der Gruppe, in der die Spender 4 – 6 x /Monat gespendet haben, zu einem signifikanten Abfall von 0,3 % gekommen ist ( $P=0,0463$ ). Bei Spendern, die > 6 Spenden / Monat geleistet haben, ist die Hämoglobin-Konzentration um 0,8 % gefallen, was hoch signifikant ist ( $P=0,0001$ ). Diese Unterschiede sind dadurch bedingt, dass der Blutverlust bei Spendern, die häufig spenden, in der Summe größer ist, als bei den Spendern mit geringer Spendehäufigkeit.

## 6 Graphische Darstellung longitudinaler Daten

Diagramm1:

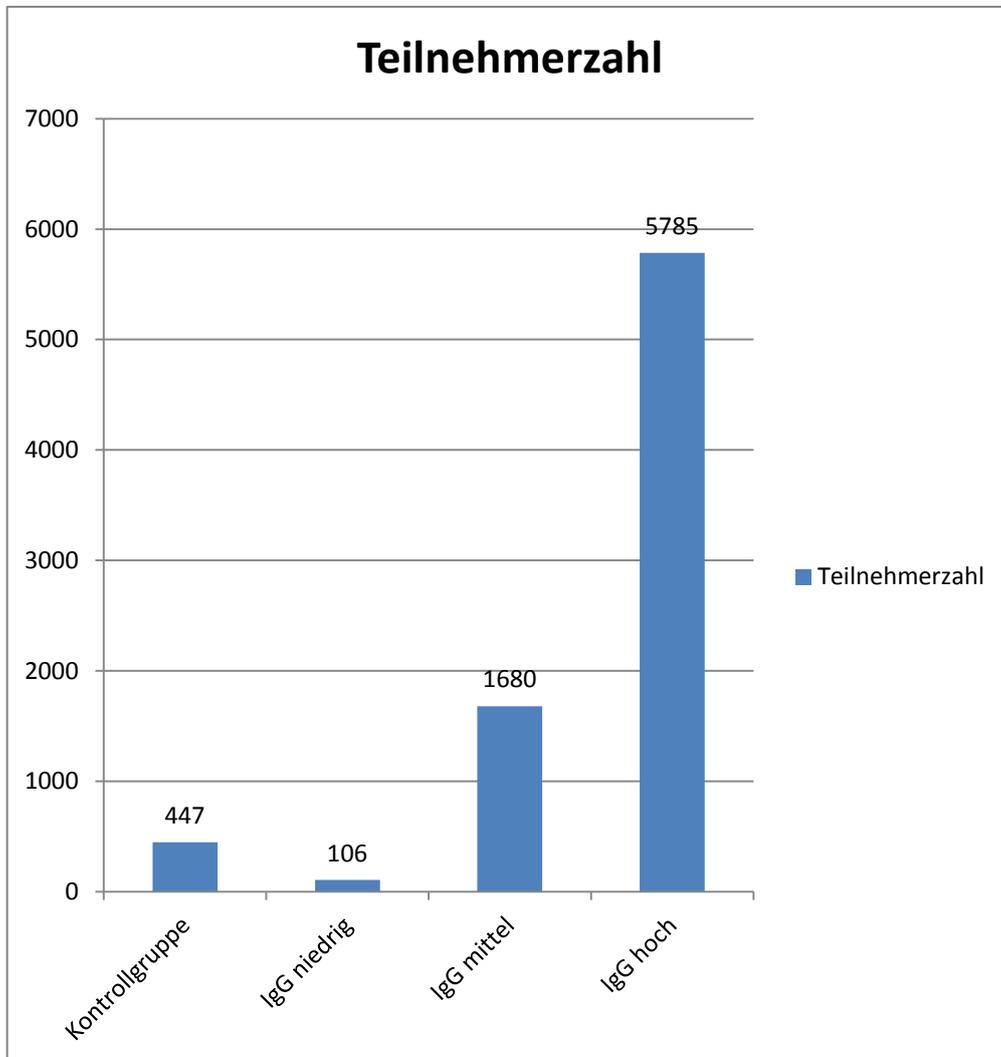


Diagramm 1 zeigt die Gesamtzahl der Studienteilnehmer in den jeweiligen IPS-Programmen (IgG niedrig, IgG mittel, IgG hoch) und der Kontrollgruppe.

Diagramm 2:

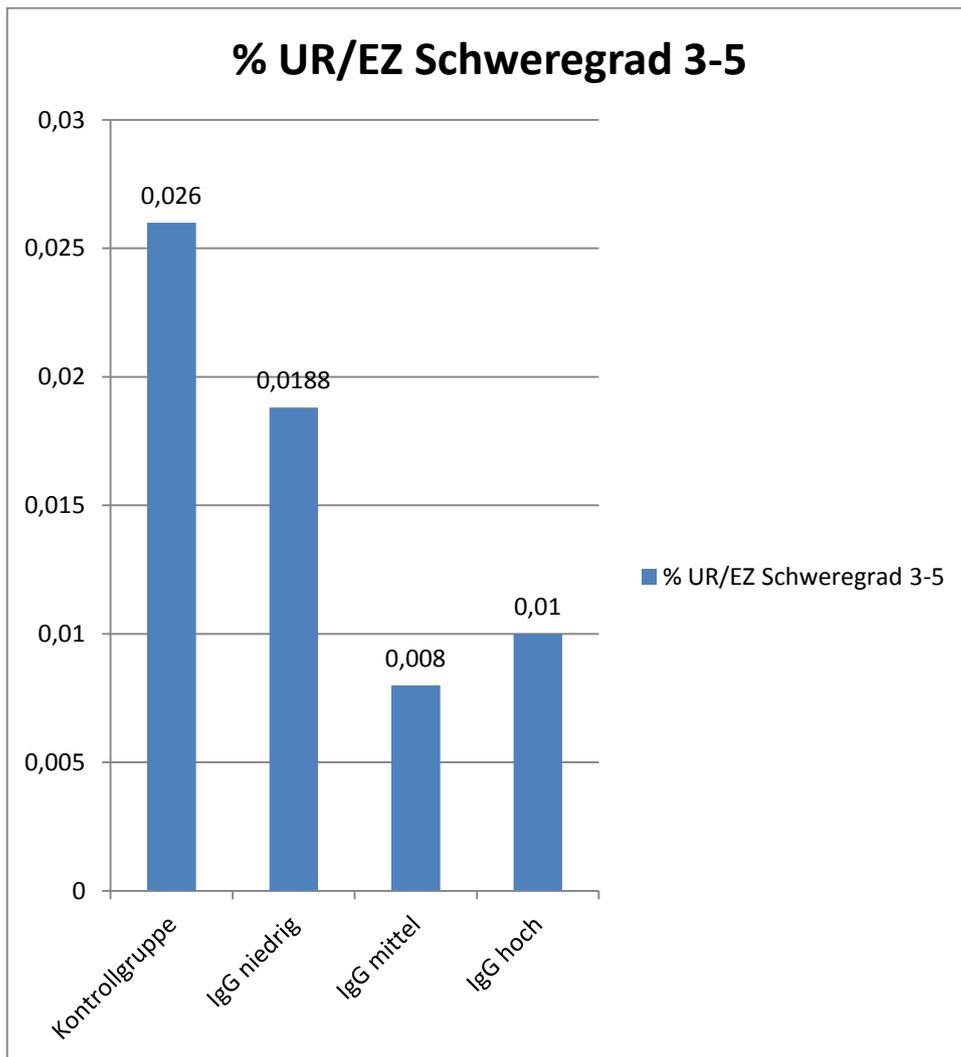


Diagramm 2 zeigt die prozentuale Häufigkeit des Auftretens von UR/EZ Schweregrad 3 – 5 (schwer, lebensbedrohlich, Tod) bei der Gesamtzahl der Studienteilnehmer in den jeweiligen IPS-Programmen (IgG niedrig, IgG mittel, IgG hoch) und der Kontrollgruppe.

Diagramm 3:

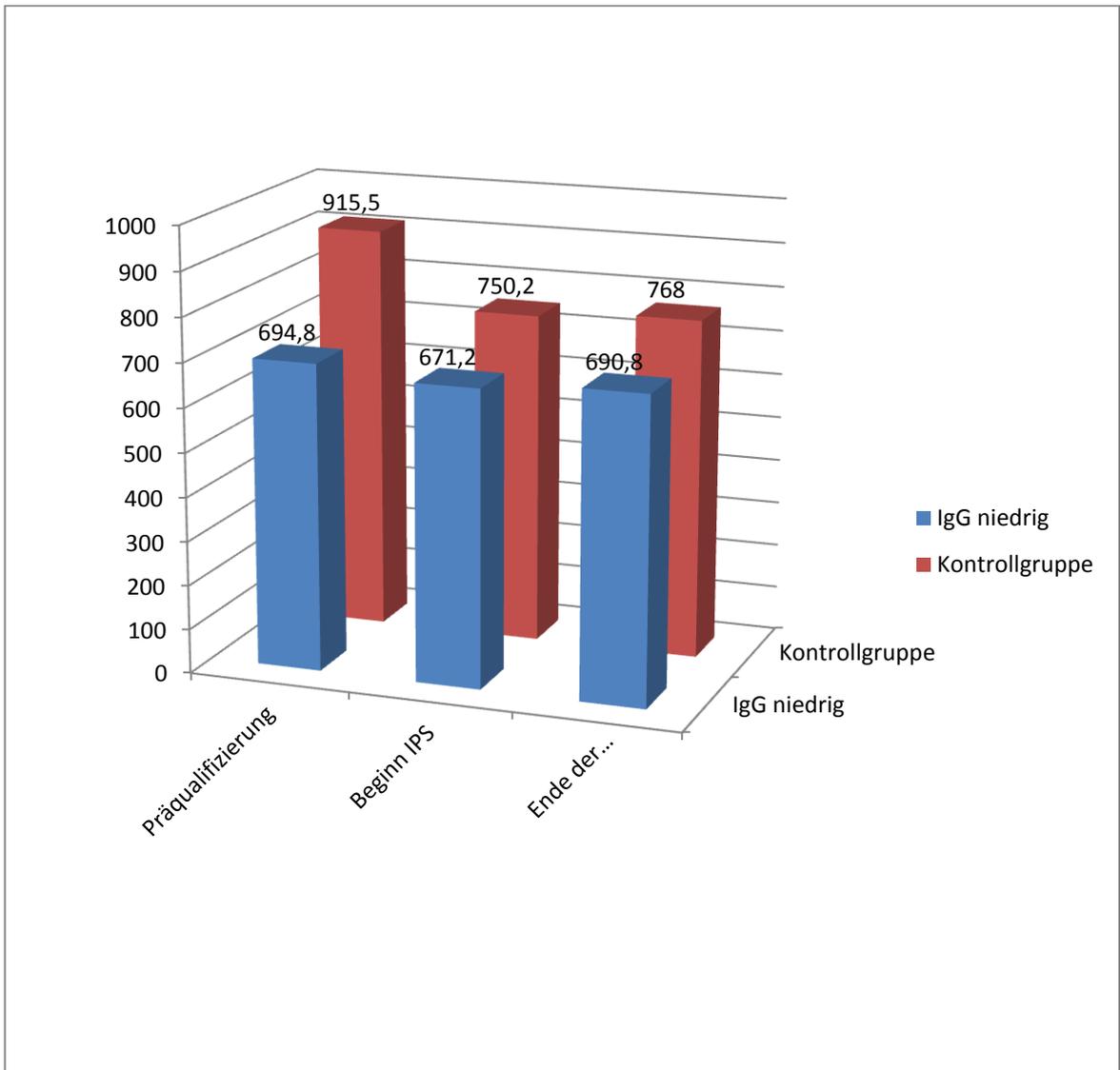


Diagramm 3 zeigt die IgG-Konzentrationen (mg/dl) der Studienteilnehmer in den IPS-Programmen „IgG niedrig“ und in der Kontrollgruppe

Diagramm 4:

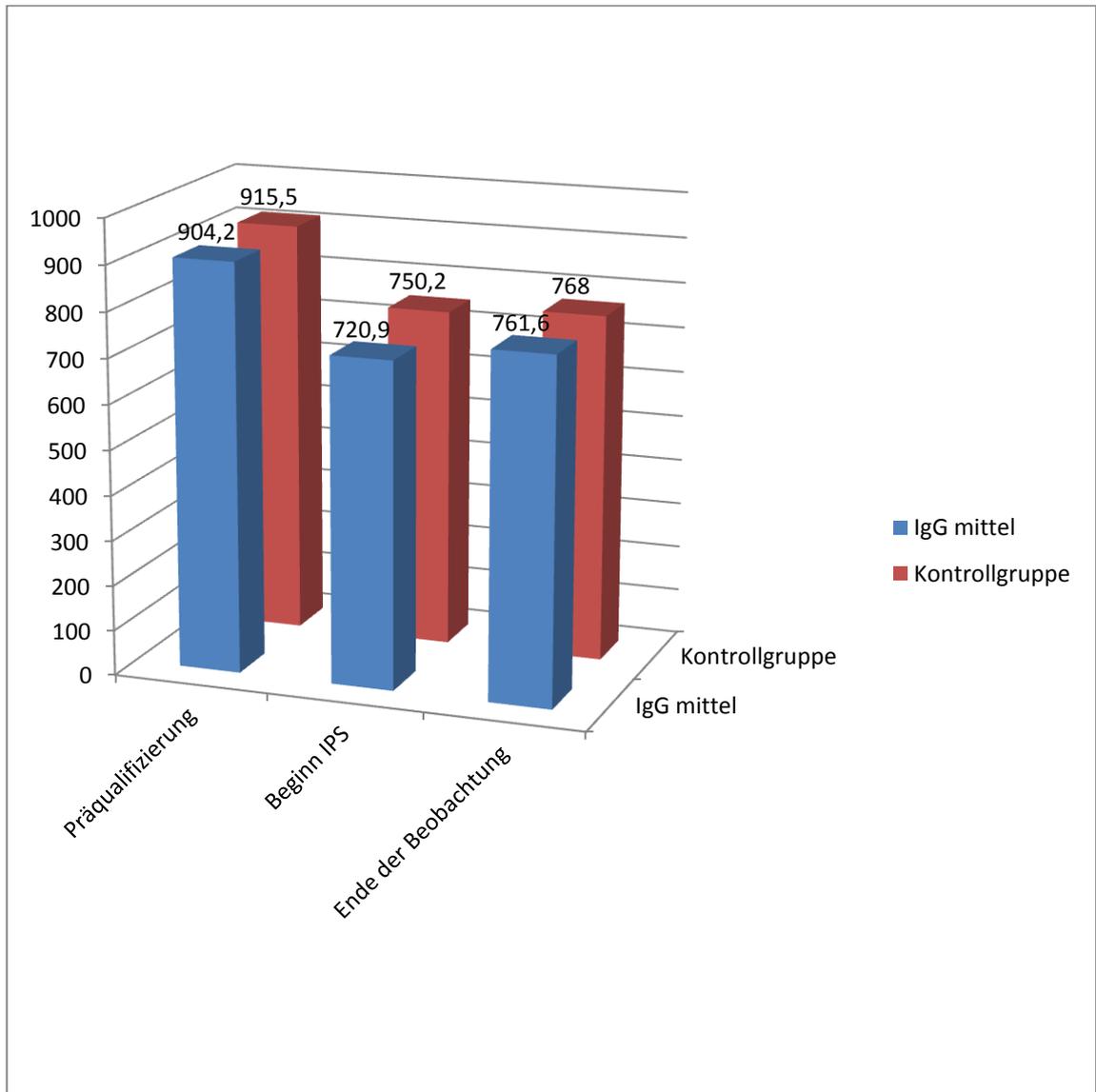


Diagramm 4 zeigt die IgG-Konzentrationen (mg/dl) der Studienteilnehmer in den IPS-Programmen „IgG mittel“ und in der Kontrollgruppe

Diagramm 5:

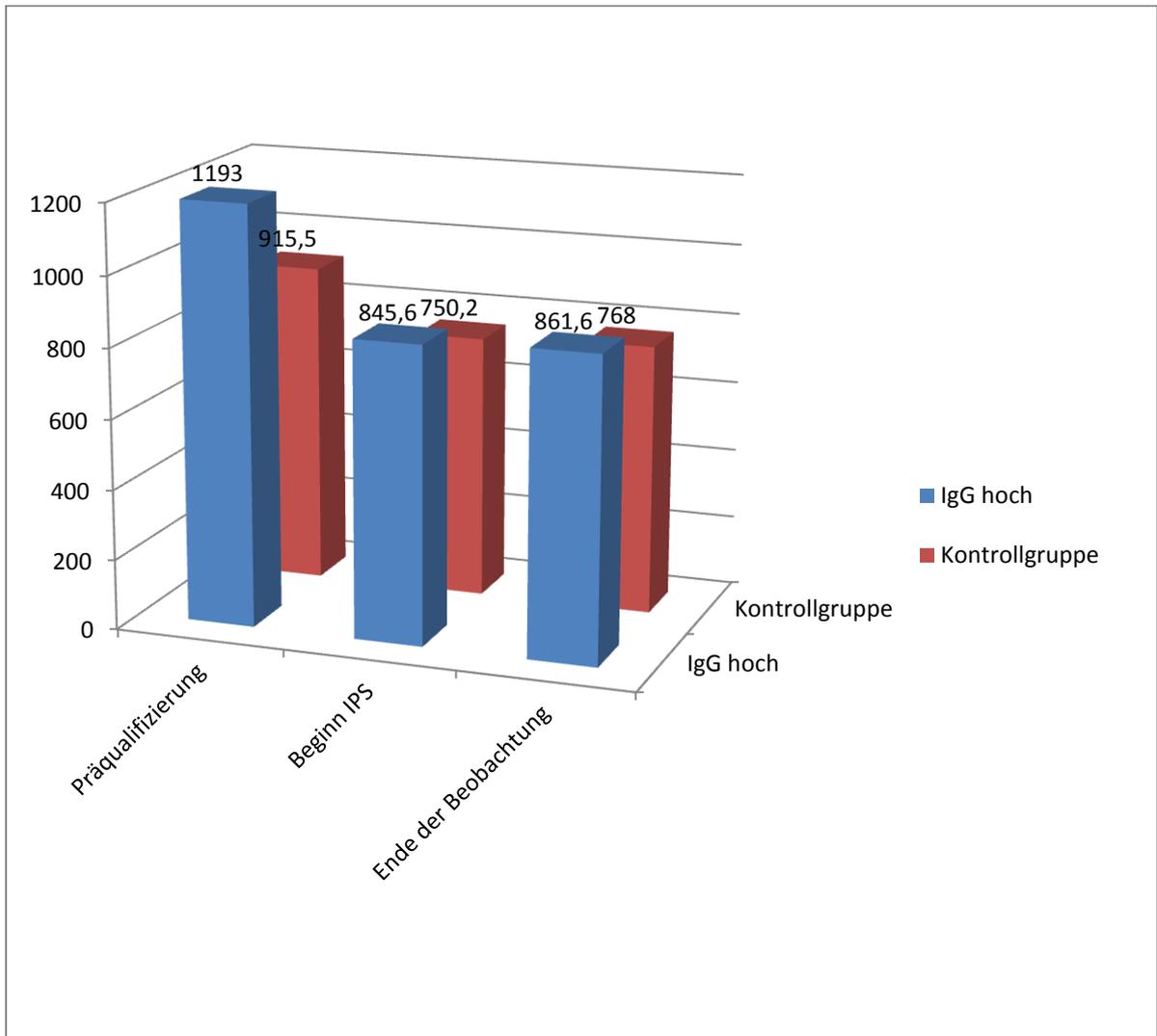


Diagramm 5 zeigt die IgG-Konzentrationen (mg/dl) der Studienteilnehmer in den IPS-Programmen „IgG hoch“ und in der Kontrollgruppe

## **7. Zusammenfassung**

Die hier präsentierten Daten liefern Ergebnisse einer laufenden Untersuchung zur Spendersicherheit bei individualisierten Plasmaspendeprogrammen im Vergleich zu Spendeprogrammen nach jeweils gesetzlich geregelten Bedingungen zur Plasmapende, die in der Kontrollgruppe dieser Studie betrachtet werden.

Die hier ausgewerteten Daten bestätigen die dieser Studie zugrunde liegende Hypothese, dass die Plasmaspende nach individualisierten Spendeprogrammen mindestens genauso sicher ist hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender UR/EZ wie unter aktuell gültigen gesetzlichen Regelungen.

Das Risiko des Auftretens schwerer unerwünschter Reaktionen oder ernster Zwischenfälle in den Untersuchungsgruppen der Studie lag mit Wahrscheinlichkeiten von 0,008 bis 0,0188 % deutlich unter dem Risiko in der Kontrollgruppe mit 0,026 %.

Die signifikante Bedeutung der initialen IgG-Konzentration im Spenderblut für die Festlegung der individuellen Spendeintensität hat sich im Rahmen dieser Studie bestätigt.

Die Daten zeigen, dass sich die IgG-Konzentrationen im Spenderblut nach Aufnahme der Spendetätigkeit auf einem niedrigeren Niveau einpendeln. In der Kontrollgruppe fand sich ein Abfall der IgG-Konzentration zwischen Aufnahme der Spendetätigkeit nach Richtlinien und der Aufnahme in die Spendetätigkeit in der IPS-Studie von 16,4 %; in der Untersuchungsgruppe mit niedriger IgG-Konzentration kam es zu einer Veränderung der IgG-Konzentration von 3,7 % bis - 8,3 %; in der Untersuchungsgruppe mit mittlerer IgG-Konzentration zeigte sich ein Abfall von 19,5 % bis 21,9 %; in der Untersuchungsgruppe mit hoher IgG-Konzentration kam es zu einem Abfall von 28 % bis 31,7 %.

Unter laufender Spendetätigkeit in IPS zeigte sich bei allen Studienspendern, auch in der Kontrollgruppe eine annähernd gleichbleibende IgG-Konzentration. In den beiden Untersuchungsgruppen mit geringer und mittlerer IgG-Konzentration kam es zu einem geringfügigen IgG-Anstieg von 2,5 % und 3,1 %, in der Gruppe mit hohem IgG-Ausgangswert zu einem IgG-Abfall von 1 %. In der Kontrollgruppe fand sich ein IgG-Anstieg von 1,4 %. Im Durchschnitt fand sich in den Untersuchungsgruppen ein identischer IgG-Verlauf wie in der Kontrollgruppe. In keiner der drei Untersuchungsgruppen (IgG niedrig, IgG mittel, IgG hoch) zeigte sich am Ende des Untersuchungszeitraums eine durchschnittliche IgG-Konzentration unterhalb der unteren zulässigen Akzeptanzgrenze von 600 mg/dl.

Diese Untersuchungsergebnisse zeigen, dass die in der IPS-Studie festgelegten Parameter für die individualisierten Spendeprogramme hinsichtlich Spendemenge und Spendehäufigkeit zu mindestens gleichwertigen Ergebnissen wie bei einer Spendetätigkeit nach aktuell gültigen Richtlinien führen.



## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle Nr.	Titel	Seite
1	Abnahmeschema USA	17
2	IPS-Spendeprogramme	28
3	Mittleres Alter der Plasmaspender bei Start der Spendetätigkeit in IPS	38
4	Mittleres Körpergewicht der Plasmaspender bei Start der Spendetätigkeit in IPS	39
5	Mittleres Körpergewicht der Plasmaspender am Ende des Beobachtungszeitraums	40
6 a.b.	Häufigkeitsverteilung der initialen Spendeprogramme getrennt nach Spendezentren	41
7	Häufigkeitsverteilung der initialen Spendeprogramme getrennt nach dem Geschlecht der Plasmaspender	42
8	Mittlere Spendedauer in den jeweiligen Spendeprogrammen	43
9	Mittleres Gesamtspendevolumen pro Jahr und Spendeprogramm	44
10	Häufigkeit aller UR/EZ in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe	45
11	Häufigkeit von kreislaufbedingten UR/EZ in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe	46
12	Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von kreislaufbedingten UR/EZ zwischen den Spendeprogrammen	47
13	Häufigkeit von punktionsbedingten UR/EZ in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe	48
14	Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von punktionsbedingten UR/EZ zwischen den Spendeprogrammen	49
15	Häufigkeit von verhaltensbedingten UR/EZ in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe	50
16	Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von Verhaltensbedingten UR/EZ zwischen den Spendeprogrammen	51
17	Häufigkeit von UR/EZ der Kategorie Infekte in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe	52
18	Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von UR/EZ der Kategorie Infekte zwischen den Spendeprogrammen	53
19	Häufigkeit von UR/EZ der Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe	54
20	Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von UR/EZ der Kategorie Interkurrente Erkrankungen und Zustände zwischen den Spendeprogrammen	55
21 a.b.	Statistische Paarvergleiche der Inzidenzen von UR/EZ der Kategorie Interkurrente Erkrankungen und Zustände zwischen den Spendeprogrammen	56-57
22 a.b.	Häufigkeitsverteilung der UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität - Kategorie punktionsbedingt	58-59

23 a.b.	Häufigkeitsverteilung der UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität - Kategorie Infekte	60-61
24 a.b.	Häufigkeitsverteilung der UR/EZ nach Schweregrad und Kausalität - Kategorie Interkurrente Erkrankungen oder Zustände	62-63
25	Zahl der Aussteiger nach Ausstiegsgründen	64
26.a.-d.	Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe getrennt nach Schweregrad	65-68
27.a.-c.	Häufigkeitsverteilung der Kausalitäten aller UR/EZ nach Spendeprogramm	69-71
28.a.-g.	Anzahl aller UR/EZ pro Jahr unter Risiko in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe getrennt nach Kategorie	72-78
29	Häufigkeit der schweren bis lebensbedrohlichen UR/EZ in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe	79
30	Häufigkeit der tödlichen UR/EZ in IPS-Spendeprogrammen und Kontrollgruppe	80
31	Mittlerer IgG-Level bei Start der Spendetätigkeit (Präqualifizierung)	81
32	Mittlerer IgG-Level zu Beginn des Spendeprogramms	82
33	Mittlerer IgG-Level am Ende des Beobachtungszeitraums	83
34	Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels zwischen Präqualifizierung und Start der Spendetätigkeit in IPS	84
35	Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels im Vergleich zum Start der Spendetätigkeit (Präqualifizierung)	85
36	Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms	86
37	Mittleren relative Veränderung des IgG-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms in den IgG-Klassen	87
38	Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels zwischen Beginn der IPS-Studie und Ende der Beobachtungsperiode in den IgG-Klassen in Abhängigkeit von der Ist-Spendehäufigkeit	88
39	Mittlere relative Veränderung des IgG-Levels zwischen Beginn der IPS-Studie und Ende der Beobachtungsperiode in Abhängigkeit von der Ist-Spendehäufigkeit und dem Geschlecht der Plasmaspender	89
40	Mittlerer IgG-Level (mg/dl)* nach X Jahren Spendetätigkeit in IPS in den IgG-Klassen	90
41	Mittlere relative Veränderung des Gesamtprotein-Levels im Vergleich zum Start der Spendetätigkeit (Präqualifizierung)	91
42	Mittlere relative Veränderung des Gesamtprotein-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms	92
43	Mittlere relative Veränderung des Hämoglobin-Levels im Vergleich zum Start der Spendetätigkeit (Präqualifizierung)	93
44	Mittlere relative Veränderung des Hämoglobin-Levels im Vergleich zum Beginn des Spendeprogramms	94
45	Mittlere relative Veränderung des Hämoglobin-Levels zwischen Beginn der IPS-Studie und Ende der Beobachtungsperiode in Abhängigkeit von der Ist-Spendehäufigkeit	95

## 9 Literaturverzeichnis

- (Amr12) Amrein K, et al. (2012) Adverse events and safety issues in blood donation-A comprehensive review. *Blood Reviews* 26 (2012)33-42. [www.elsevier.com/locate/ble](http://www.elsevier.com/locate/ble)
- (BgbRÖ) Bundesgesetzblatt für die Republik Österreich, Jahrgang 1999, Teil II. 100. Verordnung: Blutspendeverordnung-BSV.
- (Cis93) Ciszewski T.S., Ralston S., Acteson D., Wasi S., Strong S.J.: Protein levels and plasmapheresis intensity. *Transfus Med* 1993; 3 (1): 59-65.
- (Coh70) Cohen M.A., Oberman H. A.. Safety and long term effects of plasmapheresis. *Transfusion* 1970; 10: 58-66.
- (Die14) Diekamp U, Gneißl J, Rabe A, Kießig St: Donor Hemovigilance during Preparatory Plasmapheresis. In: *Transfus Med Hemother* 2014; 41:000-000 DOI: 10.1159/000357991
- (DMS) [DMS™ Donor Management System - Haemonetics®](#)
- (DMSH) DMS-Handbuch: D. Sachsberger, DMS 1.7.0. Handbuch, Revision 2, Januar 2007. Haemonetics GmbH, München
- (DRK10) DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen, Jahresbericht 2010-2011, Oktober 2012.
- (Fri75) Friedman B.A., Schork M.A., Mocniak J.L., Oberman H.A. (1975). Short term and long term effects of plasmapheresis on serum proteins and immunoglobulins. *Tranfusion* 15, 467-472.
- (Ful65) M. J. Fulwyler: *Electronic separation of biological cells by volume*. In: *Science* (1965), Band 150(3698), S. 910-1.)
- (GCPV) <http://www.gesetze-im-internet.de/GCP-V/> Die amtliche Fassung der im Bundesanzeiger verkündeten Rechtsverordnungen wird ausschließlich im Internet unter [www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de) veröffentlicht.
- (GMPL) GMP-Leitfaden Gleichzeitig mit dem Inkrafttreten der [Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung](#) (AMWHV) am 10. November 2006 Sprache mittels einer Bekanntmachung zu [§ 2](#) Nr. 3 der AMWHV im Bundesanzeiger veröffentlicht. Es folgten nach und nach auch offizielle Übersetzungen mehrerer Anhänge des GMP-Leitfadens. Die aktuellen Texte sind auf der Website des [BMG](#) abrufbar.<sup>[1]</sup>

- (Grg80) Grgicevic D., Pistotnik M., Pende B.: Observation of the changes of plasma proteins after long term plasmapheresis. In: *Developments in Biological Standardization*, 48 (W. Hennessen, ed). Basle: Karger, 1980; 279-286.
- (Gri82) Grindon A.J.: Adverse Reactions to Whole Blood Donation and Plasmapheresis. *CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 1982; Vol.17(1): 51-75.
- (GumSo) Einführung in die Informatik von Heinz-Peter Gumm, Manfred Sommer, ISBN 3486706411
- (Hel00) Hellstern, Peter: Hämotherapeutika: Plasma und Plasmaderivate/Peter Hellstern.-1. Auflage – Bremen: UNI-MED, 2000 (UNIMED-SCIENCE) ISBN 3-89599-490-1
- (Kli64) Kliman A., Carbone P.P., Gaydos L.A, Freireich E.J. (1964): Effects of intensive plasmapheresis on normal blood donors. *Blood* 23, 647-656.
- (Koe76) Koepke A., Wu K.W., Hoak J.C., and Thompson J.S. (1976): Effects of long-term plasmapheresis on plasma proteins. *Transfusion* 1976; 16: 191.
- (Lew94) Lewis S.L., Kutvirt S.G., Bonner P.N., and Simon T.L.: Plasma proteins and lymphocyte phenotypes in long-term plasma donors. *Transfusion* 1994; 34: 578-585.
- (LuD12) Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik; 2 Bde. [Lothar Thomas](#) (Herausgeber) 2012 | 8., Aufl. Th-Books (Verlag) 978-3-9805215-8-1 (ISBN)
- (Mat92) Matthes G., Pawlow I., Ziemer S. (1992) Age-dependent Regeneration of Plasma Proteins after Donor Plasmapheresis: *Infusionstherapie* 1992. 19: 29-31.
- (McL98) McLeod B.C., Price T.H., Owen H., Ciavarella D., Sniecinski I., Randels M.J., Smith J.W.: Frequency of immediate adverse effects associated with apheresis donation. *Transfusion*. 1998 Oct; 38 (10): 938-943.
- (PhEu8) Europäische Pharmakopöe, 8. Ausgabe (Ph. Eur.8) [Ph.Eur. 8.0](#) (01.01.2014, 93 KB, PDF)
- (QL-BÄK) Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - 4. aktualisierte und überarbeitete Auflage, 2014

- (QlikV) QlikView (IDC Whitepaper [QlikTech's Approach to Business Intelligence](#) (engl.), Juli 2006 , Stand Mai 2015)
- (RILI) Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes (Novelle 2010), <http://www.bundesaerztekammer.de/>
- (Rit12) S. Ritter - O. Hamouda - R. Offergeld, Demografie und Spendeaktivität von Blut- und Plasmaspendern in Deutschland. Bundesgesundheitsbl 2012 – 55; 914-922 DOI 10.1007/s00103-012-1515-2, Springer-Verlag 2012
- (Sal71) Salvaggio J., Arquembourg P., Bickers J., Bice D. (1971) The effect of prolonged plasmapheresis on immunoglobulins, other serum proteins, delayed hypersensitivity and phyto-hemagglutinin-induced lymphocyte transformation. *International Archives of Allergy* 41, 883-894.
- (SAS) [http://sas-competence\\_network.com/mediacenter/abstract/client/business-analytics/target/\\_content\\_dokumente\\_white\\_paper\\_e1786\\_views\\_1787\\_display\\_ger.html?utm\\_source=tp&utm\\_medium=tp&utm\\_campaign=d\\_sasde\\_ps](http://sas-competence_network.com/mediacenter/abstract/client/business-analytics/target/_content_dokumente_white_paper_e1786_views_1787_display_ger.html?utm_source=tp&utm_medium=tp&utm_campaign=d_sasde_ps)
- (Schu06) 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 Aug; 91 (2): 162-173.
- (Schw10) Schwenk, Schieke, Schuster, Pfeifer: *Microsoft Excel 2010 – Das Handbuch*. Microsoft Press, November 2010, [ISBN 978-3-86645-142-1](#), S. 961, [DNB 999949187](#)
- (Sha72) Shanbrom E., Lundak R. Walford R. L. (1972). Long-term Plasmapheresis: Effects on Specific Plasma Proteins. *Transfusion* 12, 162-167.
- (Sma72) Smalik S.L., Mikula L., and Stanislavova: Investigation of immunoglobulins in blood donors during long-term intensive plasmapheresis. *Rev. Czech. Med.* (1972) 18: 77.
- (TFG) <http://www.gesetze-im-internet.de/TFG/>

- (Tho90) Thomas L. Quantitative Immunchemische Plasmaproteinbestimmung mittels Nephelometrie und Turbidimetrie. Lab Med 1990; 14:313-320)
- (Wei46) Weichselbaum, T.E. AMER.J.Clin. Path. 7,40 (1946)

## 10 Abkürzungsverzeichnis

ASCII-Format	American Standard Code for Information Interchange
CV	Coefficient Variance
DGH	Deutsche Gesellschaft für Humanplasma
dl	Deziliter
DMS	Donor Management System
DRK	Deutsches Rotes Kreuz
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
G	Gauge
GCP	Good Clinical Practice
EDTA	Ethylendiamintetraacid
GEW	Gesamteiweiß
GMP	Good Manufacturing Practice
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis B - Virus
HCV	Hepatitis C – Virus
HIV	human immunodeficiency virus
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IPS	Individualisierte Plasmaspendeprogramme
IPS-Studie	Studie zur Spendersicherheit Individualisierter Plasma - Spendeprogramme zur Festlegung der Spendevolumina und - frequenz in Abhängigkeit von IgG-Konzentration und Körpergewicht des Plasmaspenders bei automatisierter Plasmapherese
Kg	Kilogramm

KG	Körpergewicht
L	Liter
lb	libra (pound)
lbs	Plural von libra (pounds)
Max	Maximum
Min	Minimum
Min	Minute
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
n,N	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
PCS <sup>R</sup> 2	Plasma Collection System der Firma Haemonetics
RILI-BÄK	Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) - aufgestellt von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut
SD	Standardabweichung
SIPLA	Spendersicherheit bei intensivierter Plasmapherese
SIPLA-Studie	A prospective multicentre study on the safety of long-term intensive plasmapheresis in donors (SIPLA)
SQL	Structured Query Language
STD	Standardabweichung
Tab	Tabelle
TP	Total Protein
TFG	Transfusionsgesetz
u.a.	unter anderem
UR/EZ	unerwünschte Reaktionen / ernste Zwischenfälle
vs.	versus
vWF-CP	von Willebrand Factor Cleaving Protease (Synonym: ADAMTS13)

### ***Danksagung***

Bei Herrn Professor Dr. Spannagl möchte ich mich für die Betreuung während der Anfertigung der Dissertation bedanken sowie für die konstruktiven Anregungen und Verbesserungsvorschläge, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Taborski für die Überlassung des Dissertationsthemas und die hervorragende wissenschaftliche Unterstützung. Seine fundierten, fachlichen Kenntnisse und praktischen Ratschläge haben es mir ermöglicht, die Arbeit strukturiert aufzubauen und den Blick auf das Wesentliche zu richten. Ohne seinen stetigen Ansporn hätte mich so manches Mal der Mut verlassen.

Ganz herzlich danke ich meiner lieben Familie, die immer an mich geglaubt hat und mir so den Mut und die Kraft für die Fertigstellung der Dissertation gegeben hat.

## Eidesstattliche Versicherung

Eberle, Christiane

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

### **Spendersicherheit bei individualisierter Plasmaspende – Stellenwert spezifischer Laborparameter**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin