Dr. D. Hendig, Bad Oeynhausen

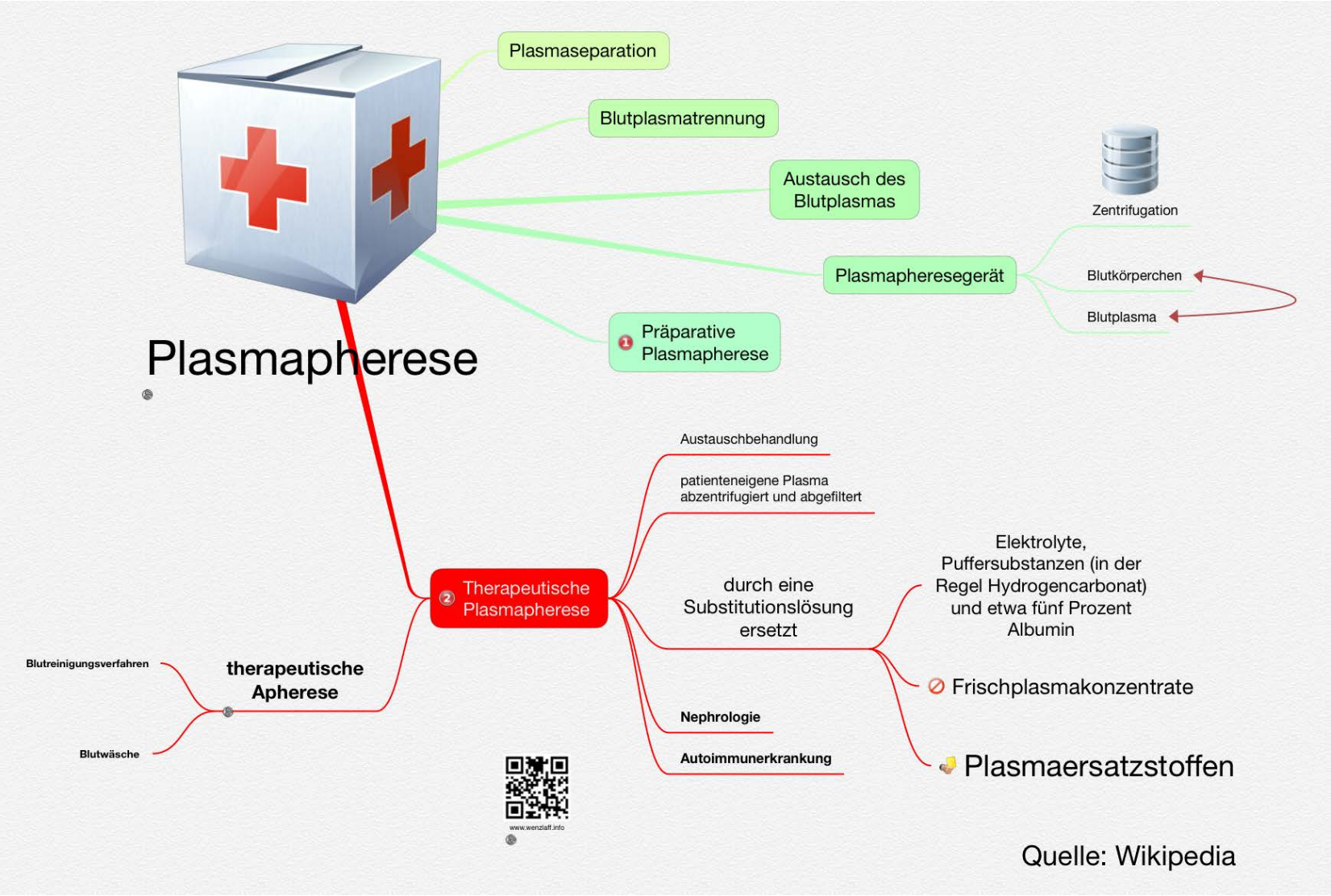
Spendersicherheit bei Hämapheresen: Untersuchungen zum Einfluss von Hämapheresen auf Biomarker des Calcium-Phosphat- und Knochen-Stoffwechsels

Donor safety in haemapheresis –
influence of frequent plasma donations on parameters of calcium-phosphate and bone metabolism

HDZ NRW
UKRUB UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

XVIII. Fortbildungsveranstaltung der ARGE Plasmapherese,
Göttingen 23.11.-24.11.2018

Hintergrund



Nebenwirkungen der präparativen und therapeutischen Plasmapherese

- Punktionsprobleme
- Kreislaufstörungen
- Infektionen
- Citratinduzierte Parästhesien
- **Entfernung wichtiger Komponenten, wie beispielsweise Gerinnungsfaktoren, Immunglobulinen, Albumin**

Hintergrund

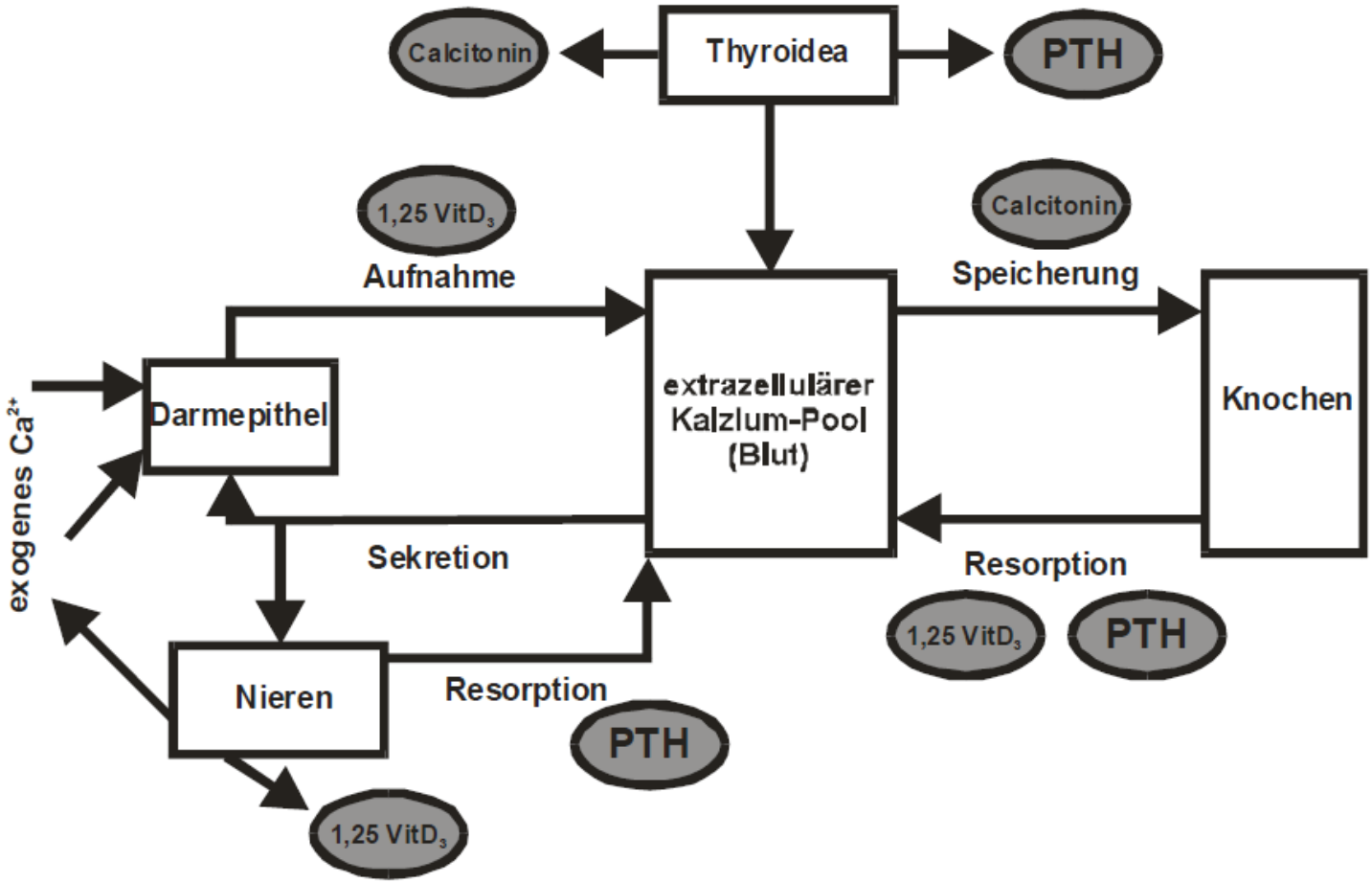
- Thrombozyten- und Plasmaspenden (präparative Hämapheresen) bis zu 26 respektive 45 Mal pro Kalenderjahr mit einem Volumen von etwa 650 bis 850 ml pro Spende

- Verlust von Gesamtprotein und Immunglobulinen, aber auch anderen wichtigen Proteinen und Metaboliten durch die häufigen Blutspenden, dessen Einfluss auf die Gesundheit des Spenders bislang unklar ist

- Verlust wichtiger Faktoren während therapeutischer Plasmapheresen nimmt Einfluss auf den **Knochenstoffwechsel** aber auch auf die **Regulation der Biologischen Kalzifizierung** und kann damit zu arteriosklerotischen Gefäßveränderungen führen

- es geht hierbei um die **Prüfung und ggfls. Verbesserung der Sicherheit von Blutspenden**.

Knochenstoffwechsel



HDZ NRW
UK RUB UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

PTH: Parathormon

Calcium- und Phosphat-Konzentrationen in biologischen Flüssigkeiten

Fetuin-A

Osteopontin (OPN, SPP1)

Matrix Gla Protein (MGP)

Klotho

$$Ca^{2+} + P_i \longrightarrow Ca_5(PO_4)_3(OH)$$

Hydroxylapatit

Physiologische Löslichkeit ist metastabil

H_2O: 2^{-33} vs extrazelluläre Körperflüssigkeiten: 1.8^{-6}

Ektonukleotide-pyrophosphatase (ENPP1)

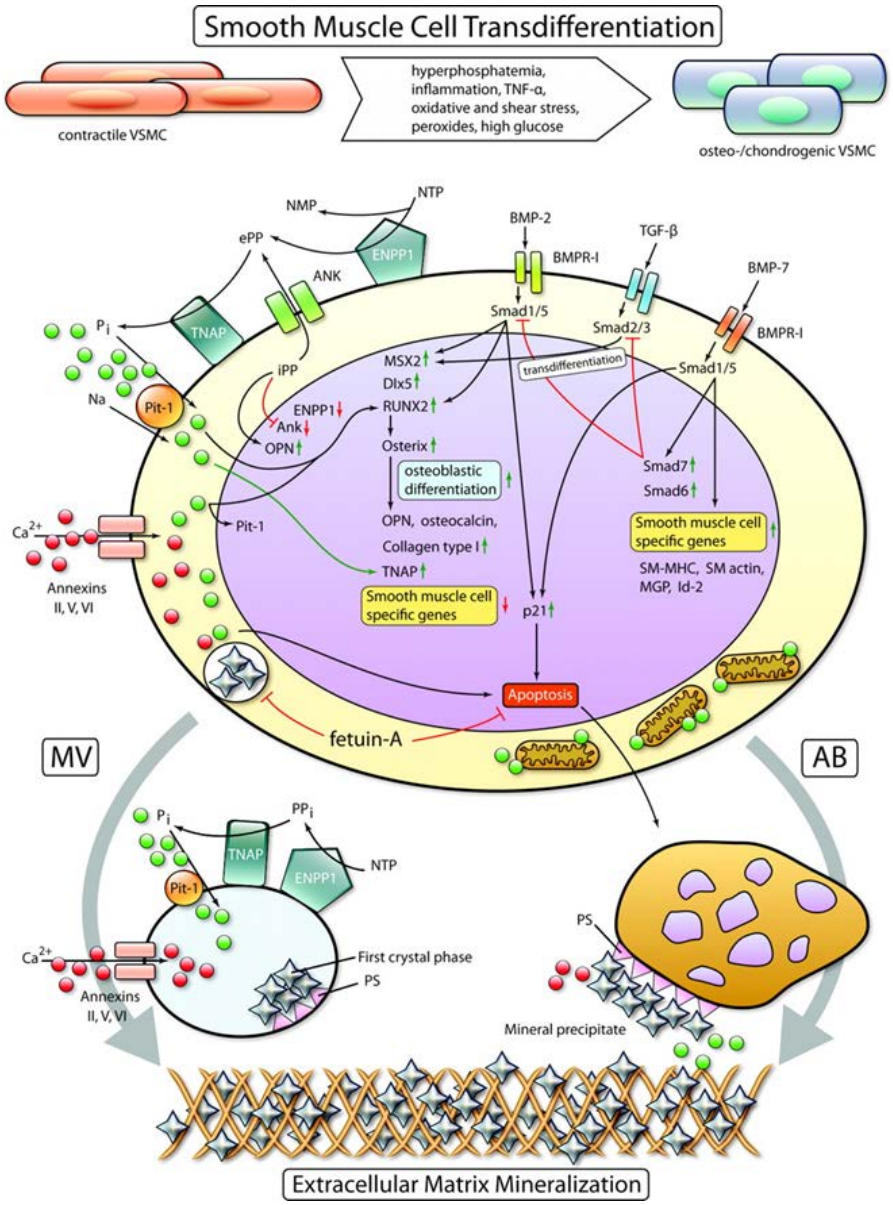
Inorganisches Pyrophosphate (PP_i)

Ankylosis (ANKH)

Osteocalcin (OCN)

Tissue non-specific alkaline phosphatase (TNAP)

Biologische Kalzifizierung



Jahnen-Dechent, W. *et al.* Cir. Res. 2011

HDZ NRW
UKRUB UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

Nephrol Nurs J. 2008 Jan-Feb;35(1):59-64.

Mineral and bone disorders in patients on dialysis: physiology and clinical consequences.

McCarley PB[1], Arjomand M.

Author information

Abstract

Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) arises from a series of independent, yet interrelated, disturbances in bone and mineral metabolism. The consequences of failing to control CKD-MBD include increased mortality, cardiovascular and soft-tissue calcification, renal osteodystrophy, and endocrine and bone marrow disturbances. An understanding of the physiology and clinical consequences of the disease illustrates the necessity of simultaneously controlling parathyroid hormone (PTH), calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product (Ca x P), as recommended by the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQ).

PMID: 18372764

[Indexed for MEDLINE]

- **Dauerhafter sekundärer Hyperparathyreoidismus**

- Nachweis von Veränderungen der Knochendichte und Knochenbelastbarkeit sowie von Verkalkungen der Herzkranzgefäße und der Aorta bei dialysepflichtigen Patienten

BASIC RESEARCH www.jasn.org

Fetuin-A Protects against Atherosclerotic Calcification in CKD

Ralf Westenfeld,* Cora Schäfer,† Thilo Krüger,* Christian Haarmann,* Leon J. Schurgers,‡ Chris Reutelingsperger,‡ Ognen Ivanovski,§ Tilman Drueke,§ Ziad A. Massy,‖ Markus Ketteler,¶ Jürgen Floege,* and Willi Jahnen-Dechent†

Departments of *Nephrology and †Biomedical Engineering, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH) Aachen University Hospital, Aachen, and ¶Department of Nephrology, Klinikum Coburg GmbH, Coburg, Germany; ‡Department of Biochemistry, Cardiovascular Research Institute Maastricht, Maastricht, Netherlands; and §INSERM Unit 845, Necker Hospital, Paris, and ‖Inserm ERI-12 and University of Picardie Jules Verne and Amiens University Hospital, Amiens, France

J Am Soc Nephrol **20:** 1264–1274, 2009

Hintergrund

Bone 46 (2010) 789–795

Contents lists available at ScienceDirect

Bone

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bone

Apheresis affects bone and mineral metabolism

Karin Amrein [a,b,*], Claudia Katschnig [a,b], Sabine Sipurzynski [a], Tatjana Stojakovic [c], Gerhard Lanzer [a], Elisabeth Stach [b], Thomas R. Pieber [b], Harald Dobnig [b]

[a] Department of Blood Group Serology and Transfusion Medicine, Medical University of Graz, Austria
[b] Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Medical University of Graz, Austria
[c] Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University of Graz, Austria

- Einschluss von 105 Plasma- und Thrombozytenapheresespender
- Analyse über 24 h (Vor- und Nach der Spende)
- Kurzzeitiger Verlust von Calcium und Phosphat

Markers of bone metabolism				
Osteocalcin, ng/ml	1–35	22.7 ± 8.4	22.4 ± 8.6	0.793
Osteoprotegerin, pmol/l	0.7–4.2	3.9 ± 1.3	4.5 ± 1.6	**0.001**
RANKL, pmol/l	0.04–0.71	0.032 ± 0.07	0.035 ± 0.07	0.814
RANKL/OPG (pmol/l/pmol/l)		0.0092 ± 0.0200	0.0086 ± 0.0166	0.814
Calcitonin, pg/ml	0–10	5.3 ± 2.9	5.3 ± 3.0	0.941
β-CTx, ng/ml	0.06–0.35	0.34 ± 0.18	0.34 ± 0.17	0.968
Urinary β-CTx, µg/mmol	79–335	204.5 ± 362.7	178.5 ± 90.2	0.487
TRAP, U/l	2.59–4.03	2.8 ± 0.8	2.9 ± 0.6	0.246
bALP, µg/l	7.5–20.6	26.5 ± 7.9	26.3 ± 8.6	0.866
PTH, pg/ml	15–65	41.9 ± 13.3	43.1 ± 15.1	0.537

Hintergrund

Bone 46 (2010) 789–795

Contents lists available at ScienceDirect

Bone

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bone

Apheresis affects bone and mineral metabolism

Karin Amrein [a,b,*], Claudia Katschnig [a,b], Sabine Sipurzynski [a], Tatjana Stojakovic [c], Gerhard Lanzer [a], Elisabeth Stach [b], Thomas R. Pieber [b], Harald Dobnig [b]

[a] Department of Blood Group Serology and Transfusion Medicine, Medical University of Graz, Austria
[b] Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Medical University of Graz, Austria
[c] Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University of Graz, Austria

- Kurzzeitiger Verlust von Calcium und Phosphat und Zunahme der Serumkonzentrationen u.a. von Parathormon und β-*CrossLaps*
- Verlust der Knochendichte nur in der Lendenwirbelsäule nachweisbar

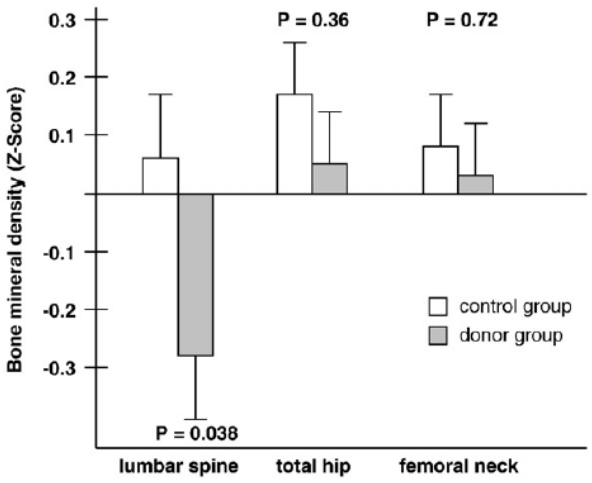
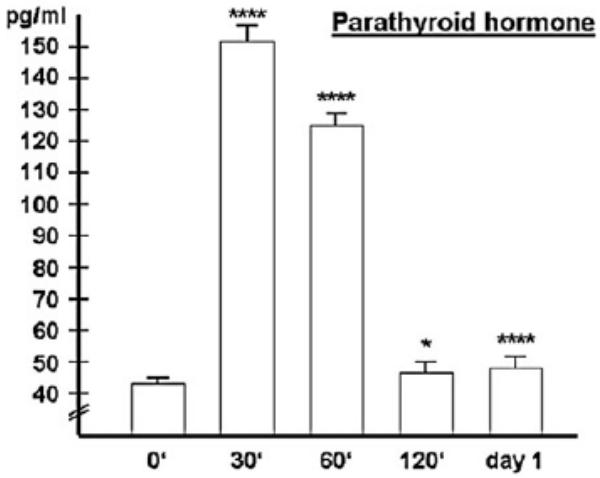
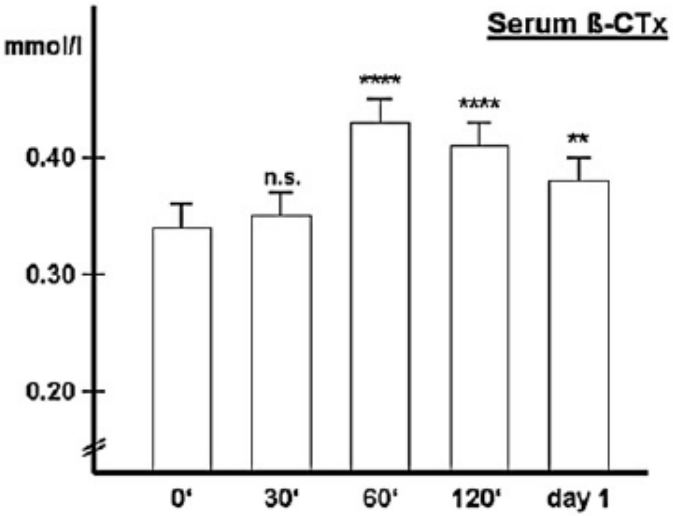


Fig. 3. Bone mineral density results at the lumbar spine and the hip given in Z-scores. Data are expressed as adjusted means ± standard error.





HDZ NRW

UKRUB UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

VoxSanguinis
The International Journal of Transfusion Medicine
ISBT International Society of Blood Transfusion
Vox Sanguinis (2015) 109, 410–413
© 2015 International Society of Blood Transfusion
DOI: 10.1111/vox.12299

SHORT REPORT

Bone density in apheresis donors and whole blood donors

C. L. Boot,[1,*] J. S. Luken,[2] P. J. M. van den Burg,[2] W. L. A. M. de Kort,[3] M. M. W. Koopman,[2] H. Vrielink,[2] N. M. van Schoor,[4] M. den Heijer[1] & P. Lips[1]

[1]Department of Internal Medicine/Endocrinology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands
[2]Department of Transfusion Medicine, Sanquin Blood Supply, Amsterdam, The Netherlands
[3]Unit Donor Services, Sanquin Blood Supply, Nijmegen, The Netherlands
[4]Department of Epidemiology and Biostatistics, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands
*Present address: Department of Internal Medicine, Ziekenhuis Zoetermeer, Zoetermeer, The Netherlands

- nur Frauen eingeschlossen
- 100 Apheresen in max. 15 Jahren

Table 1 Questionnaire data, bone mineral density and biochemical variables in apheresis donors and whole blood donors.

	Apheresis donors (n = 20) Mean ± SD	Whole blood donors (n = 20) Mean ± SD	P-value
Age (years)	62·70 ± 3·88	62·70 ± 3·85	1·00
Time since last menstruation (years)	13·70 ± 6·91	12·74 ± 7·15	0·66
BMI (kg/m^2)	25·69 ± 4·09	27·00 ± 4·40	0·31
Dairy use (units per day)	2·75 ± 2·75	2·35 ± 0·93	0·26
Physical activity (hours per week)	9·45 ± 6·75	8·78 ± 6·78	0·75
Alcohol intake (standard drinks per week)	6·59 ± 8·4	6·54 ± 6·55	0·98
Bone mineral density of lumbar spine (g/cm^2)	1·00 ± 0·18	0·92 ± 0·12	0·09
Bone mineral density of left or right hip (g/cm^2)	0·86 ± 0·12	0·87 ± 0·14	0·88
T-score lumbar spine	−0·45 ± 1·57	−1·18 ± 1·10	0·10
T-score left or right hip	−0·71 ± 0·90	−0·63 ± 1·15	0·83
Calcium (mmol/l)	2·33 ± 0·08	2·29 ± 0·08	0·12
Albumin (g/l)	39·8 ± 2·42	38·05 ± 2·31	0·03
Creatinine (μmol/l)	68·0 ± 9·06	68·3 ± 7·66	0·93
25 OH vitamin D3 (nmol/l)	58·6 ± 17·6	52·4 ± 18·5	0·28
PTH (pmol/l) (ref <10)	6·39 ± 1·74	6·73 ± 1·86	0·56
P1NP (μg/l) (ref 16–96)	51·0 ± 22·5	40·8 ± 17·0	0·12
CTx (pg/ml) (ref <1008)	523 ± 175	483 ± 203	0·51
Number of apheresis procedures	115 ± 21	N.A.	N.A.

HDZ NRW
UKRUB UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

VoxSanguinis
The International Journal of Transfusion Medicine
ISBT International Society of Blood Transfusion
Vox Sanguinis (2015) 109, 410–413
© 2015 International Society of Blood Transfusion
DOI: 10.1111/vox.12299

SHORT REPORT

Bone density in apheresis donors and whole blood donors

C. L. Boot,[1,*] J. S. Luken,[2] P. J. M. van den Burg,[2] W. L. A. M. de Kort,[3] M. M. W. Koopman,[2] H. Vrielink,[2] N. M. van Schoor,[4] M. den Heijer[1] & P. Lips[1]

[1]Department of Internal Medicine/Endocrinology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands
[2]Department of Transfusion Medicine, Sanquin Blood Supply, Amsterdam, The Netherlands
[3]Unit Donor Services, Sanquin Blood Supply, Nijmegen, The Netherlands
[4]Department of Epidemiology and Biostatistics, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands
*Present address: Department of Internal Medicine, Ziekenhuis Zoetermeer, Zoetermeer, The Netherlands

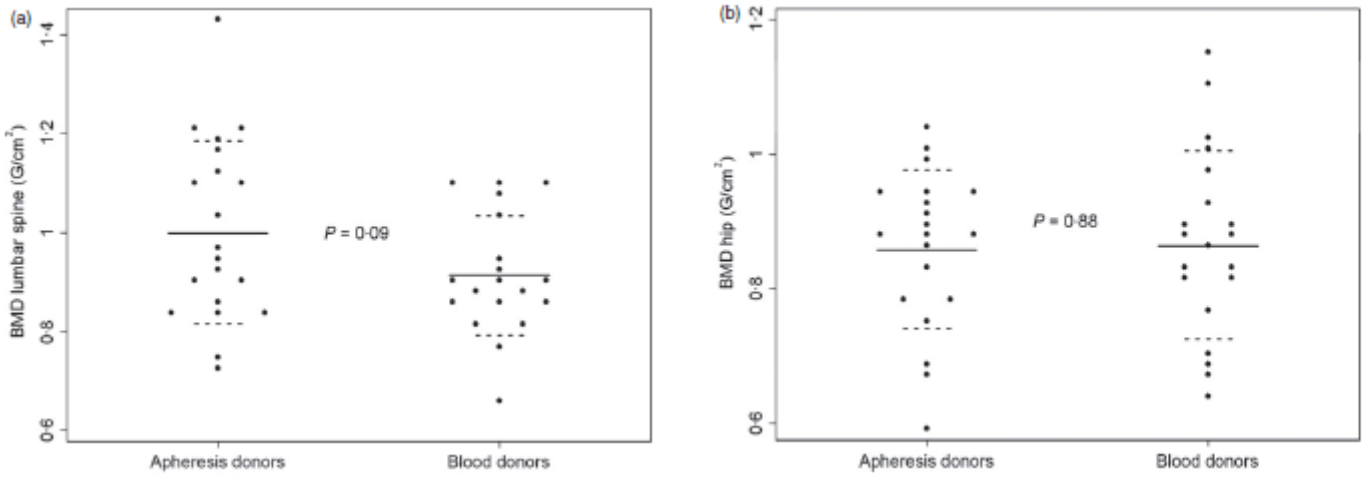


Fig. 1 Bone mineral density in the lumbar spine (a) and hip (b) in apheresis donors and whole blood donors. The mean ± SD is indicated.

Untersuchungsumfang

- Einschluss von 243 Blutspendern
- Einteilung in 4 Gruppen nach Spendehäufigkeit
  - Gruppe 1: Vollblutspender, max. 4 Spenden pro Jahr
  - Gruppe 2: Apheresespender, max. 10 Spenden pro Jahr
  - Gruppe 3: Apheresespender, > 10 Spenden pro Jahr, gesamt. Zeitraum ≤ 5 Jahre
  - Gruppe 4: Apheresespender, > 10 Spenden pro Jahr, Zeitraum > 5 Jahre

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Anzahl (n)	72	49	101	21
Alter in Jahren (MW+SD)	42 ± 12	34 ± 13	35 ± 12	46 ± 12
Männlich (%)	51	65	62	67
Raucher (%)	28	33	16	10

Untersuchungsumfang

- Einschluss von 243 Blutspendern:
  - Vollblutspender (Kontrollgruppe) versus Plasma- und Thrombozytapherese-Spender

- Aufnahme von epidemiologischen Daten

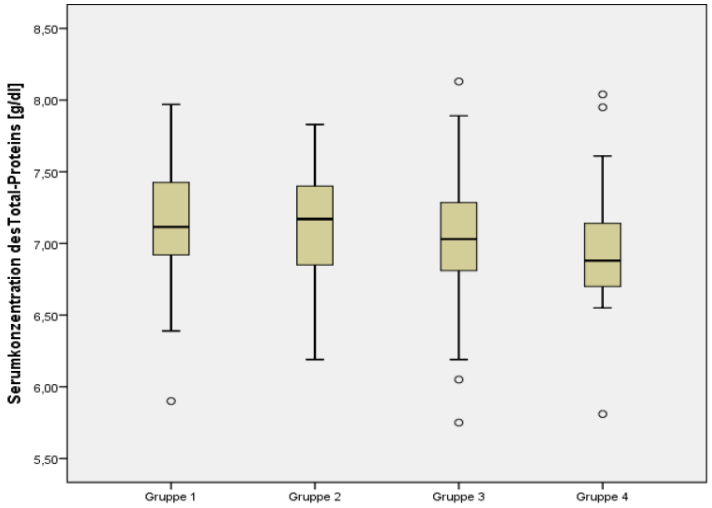
  - **Alter**
  - **Geschlecht**
  - Blutprodukt
  - **Spendehäufigkeit**
  - Blutdruck
  - Kleines Blutbild
  - Ernährungsgewohnheiten
  - Medikamente
  - Nahrungsergänzungsmittel
  - Familiäre Prädispositionen zu häufigen Erkrankungen

- **Klinisch-chemische Analyse von ausgewählten Biomarkern des Calcium-Phosphat- und Knochenstoffwechsels und der Biologischen Kalzifizierung**

Ergebnisse: Calcium-Phosphat-Stoffwechsel

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	p-Wert
Phosphat (mmol/l)	1,03 ± 0,22	1,02 ± 0,17	1,09 ± 0,21	1,03 ± 0,21	0,148
$Calcium_{korr}$ (mmol/l)	2,41 ± 0,1	2,41 ± 0,2	2,40 ± 0,1	2,44 ± 0,3	0,235
Ca^{2+}-PO_4-Produkt (mmol/l^2)	2,5 ± 0,6	2,5 ± 0,4	2,6 ± 0,5	2,5 ± 0,5	0,844
Magnesium (mg/dl)	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,1	2,1 ± 0,2	0,925
Gesamt-Protein (g/dl)	7,16 ± 0,39	7,10 ± 0,38	7,06 ± 0,40	6,94 ± 0,50	*0,05*
Albumin (g/l)	40,3 ± 2,7	40,8 ± 3,5	40,4 ± 3,0	40,1 ± 3,1	0,439

Statistischer Vergleich der Gruppen (Signifikanzberechnung, p-Wert)					
1 vs. 2	**1 vs. 3**	**1 vs. 4**	**2 vs. 3**	**2 vs. 4**	**3 vs. 4**
n.s.	*0,022*	*0,031*	n.s.	n.s.	n.s.



HDZ NRW
UKRUB UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

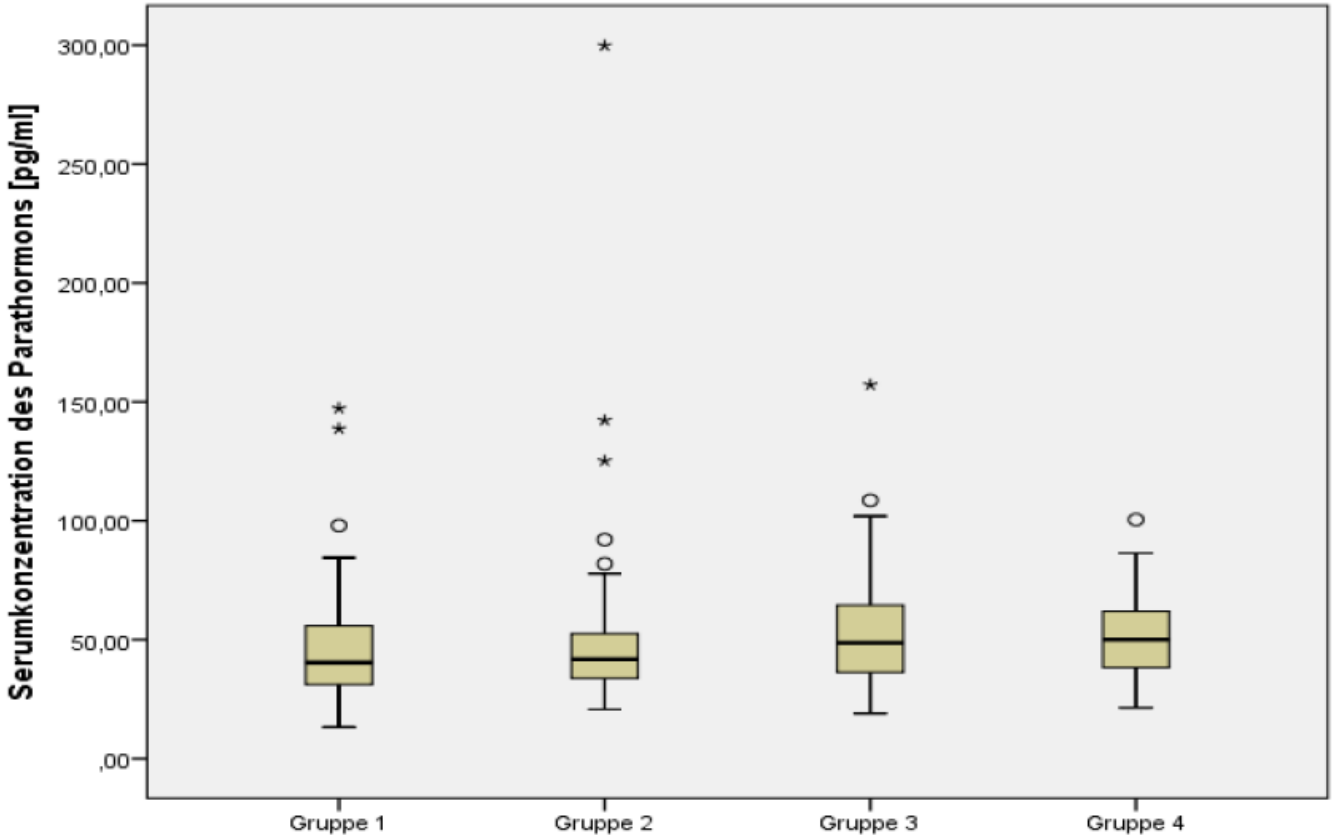
Ergebnisse: Knochenstoffwechsel/Biologische Kalzifizierung

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	p-Wert
Alkalische Phosphatase (AP; U/l)	66,9 ± 23,1	69,0 ± 19,2	63,8 ± 14,6	64,7 ± 19,0	0,456
Parathormon (PTH; mmol/l)	48,4 ± 28,4	54,0 ± 43,4	53,2 ± 23,2	60,7 ± 38,6	*0,049*
B-CrossLaps (µg/l)	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,098
Osteocalcin (µg/l)	19,4 ± 6,6	22,7 ± 8,6	22,9 ± 8,6	24,9 ± 6,0	*0,004*
tP1NP[1] (ng/ml)	45,7 ± 21,3	53,3 ± 27,0	53,5 ± 53,2	53,8 ± 17,8	*0,015*
Fetuin-A (µg/ml)	36,2 ± 21,3	37,8 ± 16,2	36,1 ± 12,8	33,6 ± 11,4	0,237

[1] Total-N-terminales Propeptid Kollagen Typ 1

HDZ NRW
UKRUB UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

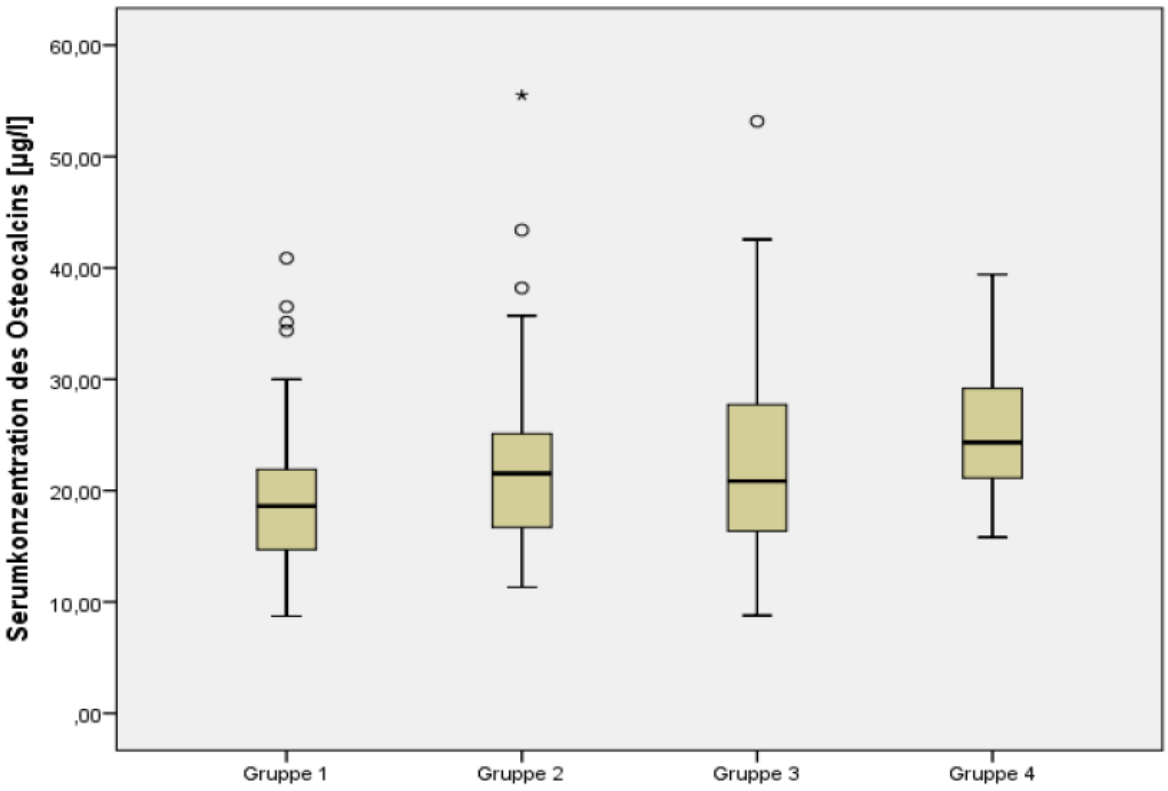
Ergebnisse: Parathormon



Statistischer Vergleich der Gruppen (Signifikanzberechnung, p-Wert)					
1 vs. 2	**1 vs. 3**	**1 vs. 4**	**2 vs. 3**	**2 vs. 4**	**3 vs. 4**
n.s.	*0,022*	*0,031*	n.s.	n.s.	n.s.

HDZ NRW
UKRUB UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

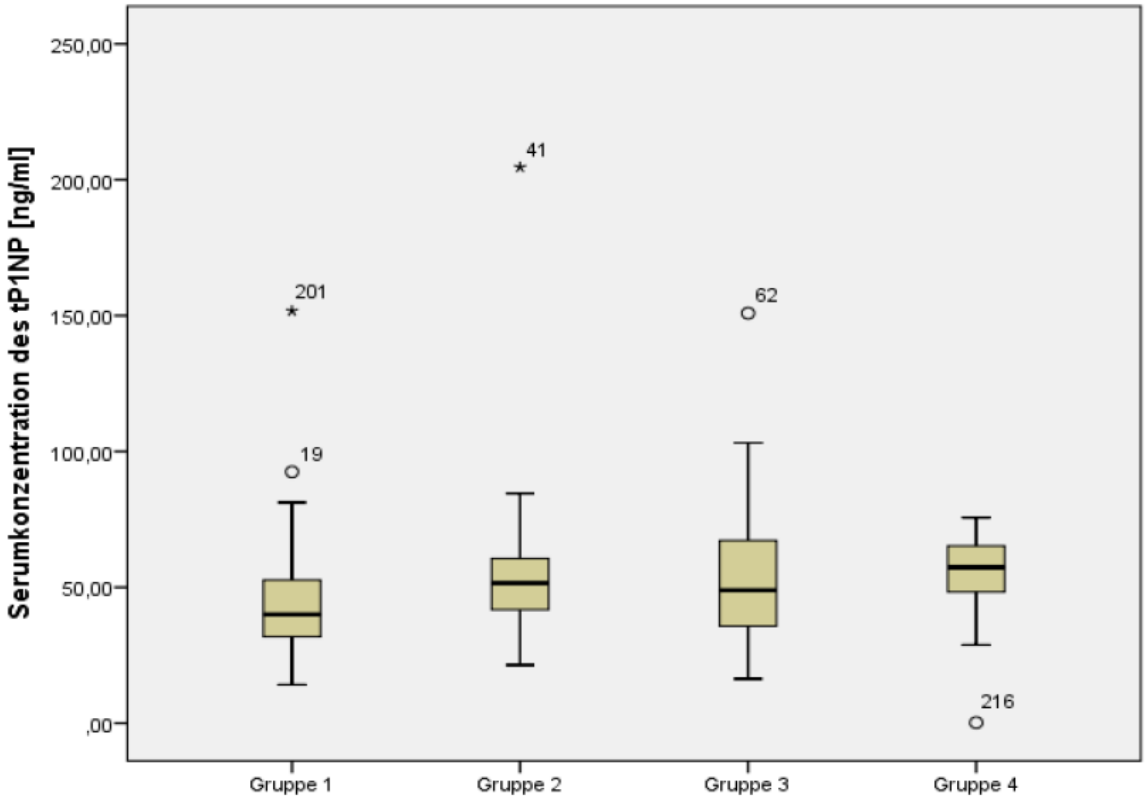
Ergebnisse: Osteocalcin



Statistischer Vergleich der Gruppen (Signifikanzberechnung, p-Wert)					
1 vs. 2	**1 vs. 3**	**1 vs. 4**	**2 vs. 3**	**2 vs. 4**	**3 vs. 4**
0,031	*0,008*	*0,001*	n.s.	n.s.	n.s.

HDZ NRW
UKRUB UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

Ergebnisse: tP1NP



Statistischer Vergleich der Gruppen (Signifikanzberechnung, p-Wert)					
1 vs. 2	**1 vs. 3**	**1 vs. 4**	**2 vs. 3**	**2 vs. 4**	**3 vs. 4**
0,025	*0,012*	*0,008*	n.s.	n.s.	n.s.

HDZ NRW
UKRUB UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

Zusammenfassung und Ausblick

- Messwerte aller Parameter lagen bei den Probanden der Gruppen 1 bis 4 im Referenzbereich

- Keine Unterschiede in den Serumkonzentrationen von Calcium, Phosphat, Magnesium, Albumin, AP

- erwartete Erniedrigung der Gesamt-Protein-Konzentration,
  - höchste Werte bei Vollblutspendern
  - niedrigste Werte bei Langzeitspendern mit erhöhter Spendefrequenz

- Erhöhung der Serumkonzentration der Knochenstoffwechsel-Marker PTH, OCN und tP1NP bei Langzeitspendern mit erhöhter Spendefrequenz im Vergleich zu Vollblutspendern (Hinweis auf Osteoblasten-Aktivierung, protektiver Effekt?)

- Limitationen der Studie:
  - Ungleiche Verteilung in den Gruppen, Einfluss des Geschlechts
  - Thrombozytenspender sind häufig gleichzeitig Plasmaspender (Einfluss der unterschiedlichen Apheresetypen unklar)
  - Einfluss auf Knochendichte und -Belastbarkeit unklar

Danksagung

- Prof. Dr. med. Cornelius Knabbe, Dr. med. Matthias Eberhardt
- Angelika Beckmann
- Dr. Dennis Hinse, Dr. J. Heuser
- den Spendeärztinnen, -ärzten und Mitarbeiterinnen des Uni.Blutspendedienstes OWL

Kooperationspartner

- TMD Gesellschaft für transfusionsmedizinische Dienste mbH, Kassel

HDZ NRW

UK RUB UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

Dr. Doris Hendig

Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin

Herz- und Diabeteszentrum NRW

Tel.: 05731-97 2003 / 3816

Fax: 05731-97 2013

E-Mail: dhendig@hdz-nrw.de

Herzlichen Dank!

HDZ NRW

UK RUB UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM