

Journal für

Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

Plasmapherese und Osteoporose -

Primum non nocere

Amrein K, Dimai HP, Dobnig H

Fahrleitner-Pammer A

Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

2016; 23 (2), 44-47

Homepage:

[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031108M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Plasmapherese und Osteoporose – *Primum non nocere*

K. Amrein¹, H. P. Dimai¹, H. Dobnig^{1,2}, A. Fahrleitner-Pammer¹

Kurzfassung: Die moderne Medizin ist auf Plasma für die Gewinnung von Immunglobulinen, Gerinnungsfaktoren oder Humanalbumin angewiesen. Mittels Apheresespenden können selektiv Blutbestandteile – beispielsweise Plasma – mit minimalem Erythrozyten- (und damit Eisen-) -verlust gesammelt werden. Durch die längere Spendedauer ist eine verlässliche Antikoagulation nötig, die üblicherweise mit Citrat durchgeführt wird. Diese führt obligat zu einer akuten Hypokalzämie mit reaktivem Hyperparathyreoidismus, Hyperkalziurie und QT-Verlängerung. Des Weiteren sind Apheresespenden mit einer deutlichen Exposition gegenüber Phthalaten behaftet, die den Plastik-Einmalspende-Sets als Weichmacher beigelegt, zum Teil beim Spenden wieder freigesetzt und in die Zirkulation des Spenders transportiert werden. Phthalate gehören zur großen Gruppe der „endocrine disrupting chemicals“, die mit einer ungünstigen Wirkung auf endokrine Signalwege, insbesondere im Bereich der Fertilität, assozii-

ert sind und deshalb bereits teilweise verboten sind.

Repetitive Apheresespenden könnten pathophysiologisch einen bisher unbekannten Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose darstellen, bei unklaren bzw. juvenilen Osteoporoseformen sollte also explizit danach gefragt werden. Die existierenden Daten sind insuffizient, um das Thema adäquat zu analysieren.

Schlüsselwörter: Apherese, Plasmapherese, Osteoporose, Knochendichte, Knochenumbaumarker, Hypokalzämie, Endocrine Disrupting Chemicals, Hyperparathyreoidismus

Abstract: Plasmapheresis and Osteoporosis: The Absence of Evidence Is Not the Evidence of Absence. Plasma and the products derived from it are indispensable to modern medicine, e. g. for immunoglobulins, coagulation factors, and albumin. Apheresis donations allow for selective collection of plasma with minimal

loss of red blood cells. However, reliable anticoagulation – usually with citrate – is required because of the length and method of the donation procedure. Citrate complexes calcium and therefore leads to acute hypocalcemia, hyperparathyroidism, and prolongation of the QT interval. Apheresis donors also experience exposure to “endocrine disrupting chemicals” such as phthalates, which leak from the plastic donation sets during the donation and have been implicated with potential adverse effects on fertility and endocrine function.

Repetitive apheresis might therefore be a previously unknown risk factor for impaired bone health. The existing data are however sparse and insufficient to confirm or reject this hypothesis. **J Miner Stoffwechs Muskuloskelet Erkrank 2016; 23 (2): 44–7.**

Key words: apheresis, plasmapheresis, osteoporosis, bone mineral density, bone turnover markers, hypocalcemia, endocrine disruptors, hyperparathyroidism

● Einleitung

Plasma rettet Leben! Selbstverständlich ist Plasma aus der modernen Medizin aus gutem Grund nicht mehr wegzudenken: Für diverse Situationen brauchen wir Plasma unbedingt (Tab. 1). Nur: Das Plasma kommt nicht aus der Steckdose. Der Großteil des gewonnenen Plasmas weltweit wird in den USA gesammelt. Die Tendenz ist steigend (in den letzten Jahren +10 % jährlich) und alleine in den USA wurden 2014 ganze 32,5 Millionen Plasmaspenden durchgeführt [1].

Während einer Apheresespende werden im Gegensatz zur Vollblutspende die erwünschten Bestandteile (Plasma und/oder Thrombozyten, selten auch Stammzellen nach entsprechender Vorbereitung oder Leukozyten) bereits während der Spende aufgeteilt, wodurch sich neben dem Vorteil eines geringen Erythrozyten- und Eisenverlustes ein längerer und komplizierterer Spendevorgang ergibt (Vollblutspende < 10 Minuten, Abnahme von ca. 450 ml, versus Apheresespende 30 Minuten bis mehrere Stunden, Abnahme von ca. 850 ml).

Auch das minimale Spendeintervall ist bei Apheresespenden in Österreich wesentlich kürzer als bei Vollblutspenden (max. 50 Plasmaspenden, max. 26 Thrombozytenspenden versus 4–6 Vollblutspenden). Für Apheresespenden wird in Österreich aufgrund des höheren Zeitaufwandes in der Regel eine Aufwandsentschädigung angeboten und die maximale Spendeanzahl daher durchaus gelegentlich ausgenutzt.

In einer Apheresemaschine werden die gewünschten von den nicht benötigten Blutbestandteilen durch Zentrifugation getrennt und die nicht benötigten wieder zurückgeführt. Um eine Koagulation an den großen Flächen des Spendesets zu verhindern, muss eine zuverlässige Antikoagulation erfolgen, die in aller Regel in Analogie zu einer Citratdialyse mit Citrat

Tabelle 1: Übersicht Plasmaprodukte

Wichtigste therapeutische Bestandteile von Plasma	Beispiele
Gerinnungsfaktoren	Polytrauma Geburtshilflicher Notfall mit Massivtransfusion Hämophilie und andere Gerinnungsstörungen
Immunglobuline	Schwerer angeborener Immunglobulinmangel
Antikörper	Nach Tollwutexposition
Humanalbumin	Leberzirrhose
Alpha-1-Proteinase-Inhibitoren	Alpha-1-Antitrypsinmangel

Eingelangt am 17. August 2015; angenommen am 7. September 2015; Pre-Publishing Online am 20. November 2015

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, und dem ²Schilddrüsen-Endokrinologie-Osteoporose Institut Dobnig GmbH, Graz

Korrespondenzadresse: Assoz. Prof. PD Dr. Karin Amrein, MSc, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: karin.amrein@medunigraz.at

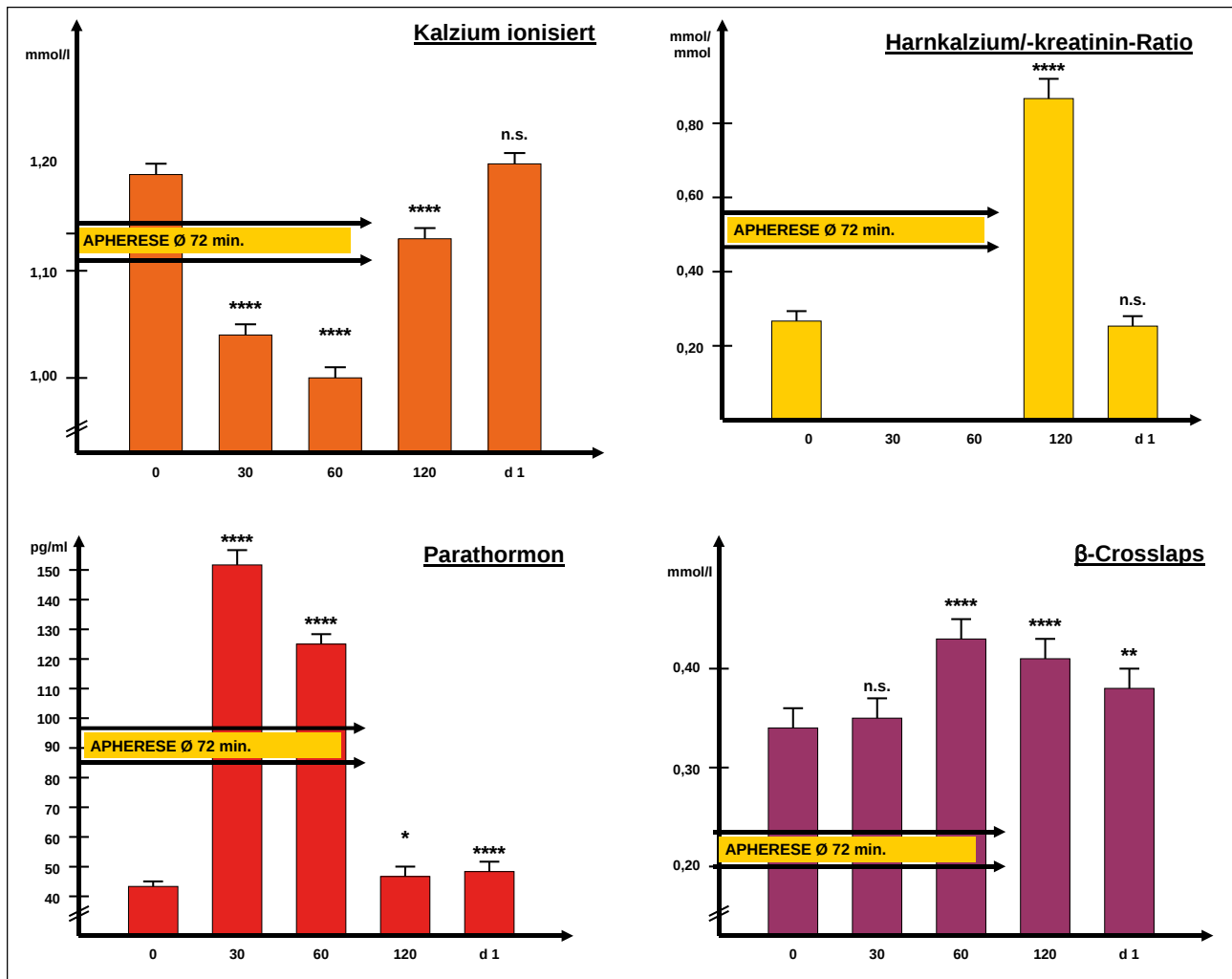


Abbildung 1: Biochemische Veränderungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels während und bis 24 Stunden nach Apherese. Angabe des Mittelwertes mit Standardfehler. P-Werte: n.s. > 0,05; * ≤ 0,05; ** ≤ 0,01; *** ≤ 0,005; **** ≤ 0,0001. Mod. nach [2].

durchgeführt wird. Wie auch von den Citrat-Gerinnungsröhrchen bekannt, bindet Citrat irreversibel Kalzium und führt dadurch *in vivo* obligat zu einer akuten Hypokalzämie (ca. 20–30 % Abfall im Vergleich zu Baseline), die manchmal symptomatisch sein kann (ca. 80 % milde und 0,4 % schwere Symptomatik) und regelhaft mit einer QT-Verlängerung assoziiert ist [2–6]. Da Kalzium eines der wichtigsten Elektrolyte im Körper ist, kommt es durch den akuten Abfall als Gegenregulation zu einem akuten sekundären Hyperparathyreoidismus [2, 4].

● Fallbeispiel und Literaturrecherche

Ein 28-jähriger Patient stellt sich zur osteologischen Verlaufskontrolle vor. Die Erstvorstellung erfolgte vor 3 Jahren nach einer Low-Trauma-Fraktur des rechten Radius. Die DXA-Messung an der Wirbelsäule und der linken Hüfte ergab eine Osteopenie. Die Anamnese war unauffällig – eine Kalzium- und Vitamin-D-Substitution wurde empfohlen.

Zwischenzeitlich sind keine Frakturen aufgetreten, der Patient ist etwas übergewichtig, hat keine Vorerkrankungen, nimmt abgesehen von Vitamin D keine Medikamente, trinkt moderat Alkohol und deckt seinen Kalziumbedarf über die Ernährung.

Er betreibt 2–3× pro Woche Krafttraining und gelegentlich Ausdauertraining. Die DXA-Verlaufskontrolle zeigt eine Knochendichteabnahme von 7 % an der LWS und 5 % am Schenkelhals. Der Vitamin-D-Spiegel zeigt eine Vitamin-D-Insuffizienz (26 ng/ml, ideal > 30 ng/ml), die Knochenumbaumarker liegen im (hoch-) normalen Bereich, ansonsten ist das Labor – inklusive Serumelektrophorese, PTH und männlichem Hormonstatus – unauffällig. In der Anamnese auffällig ist lediglich, dass der Patient aus Eigenmotivation seit Jahren 30–50× pro Jahr Plasma spendet.

Zusammenhang oder Zufall? – Darüber kann nur spekuliert werden. Dennoch besteht während und nach einer Apherese eine erhebliche Aktivierung des Knochen- und Mineralstoffwechsels [2, 4, 7, 8]. Das in der Regel als Antikoagulans verwendete Citrat führt zu einer Komplexbildung von Kalzium und damit zu einer akuten, teils schweren symptomatischen Hypokalzämie (Abb. 1). Der hyperakute sekundäre Hyperparathyreoidismus ist vermutlich auch der Hauptfaktor dafür, dass es parallel dazu zu einem deutlichen Anstieg der Knochenbauparameter kommt. Dieser Effekt persistiert über einen längeren Zeitraum, die renale Kalziumausscheidung bleibt mindestens bis 24 Stunden nach einer Apheresespende

erhöht und die Serumkalziumwerte sind erniedrigt und eine Kalziumgabe kann diese Effekte abschwächen [4, 8, 9]. Derzeit ist eine Kalziumgabe während der Spende jedoch nicht Teil der täglichen Praxis [2, 4].

Ein weiteres interessantes, noch bedenklicheres Problem ist die relevante Exposition mit den so genannten „endocrine disrupting chemicals“ (EDCs) wie Phthalaten während der Spende, da diese für bessere Materialeigenschaften den Plastik-Spendesets zugesetzt werden – ca. 30–40 % des Beuteltgewichts sind 2-(Diethylhexyl)Phthalat (DEHP) [10, 11]. Eine repetitive Phthalatexposition bei Apheresespenden könnte pathophysiologisch durch die Affektion verschiedener endokriner Achsen einen bisher unbekannten Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose darstellen [12]. Die entsprechenden Serumspiegel steigen durch Apheresespenden an [10, 11] und diese Substanzen werden im Tiermodell und in menschlichen Beobachtungsstudien mit einer erheblichen Störung der endokrinen Integrität und mit eingeschränkter Fertilität in Zusammenhang gebracht [12].

Limitierte Daten weisen darauf hin, dass auch die Knochendichte bei Apheresespendern geringer als bei Nichtspendern sein könnte [2, 13]. In einer Beobachtungsstudie an je 102 Spendern und gematchten Kontrollen zeigte sich an der Lendenwirbelsäule ein signifikanter Unterschied von ca. 3 % zu Ungunsten der Spender, während ein 1%iger Unterschied an der Hüfte nicht signifikant war. Interessanterweise war der Anstieg der Knochenumbauparameter in der Quartile mit der schlechtesten Knochendichte am stärksten ausgeprägt [2].

Eine rezente Arbeit an je 20 postmenopausalen Frauen, die entweder Vollblut- oder Apheresespendern waren, zeigte keinen Unterschied, wobei die Studie gemäß der Fallzahl primär als Pilotanalyse geplant war [14].

Dettko verglich die Knochendichte von Thrombozytenspendern mit > 100 Spenden (n = 45) mit solchen, die < 50 Spenden absolviert hatten (n = 40). Deutlich mehr Personen in der Gruppe, die häufiger gespendet hatte, hatten eine Osteopenie (35 %, insbesondere an der Lendenwirbelsäule) [13].

Eine sehr interessante Studie, die ab 2003 vom National Institutes of Health Clinical Center (CC) in den USA durchgeführt wurde und auf Clinicaltrials.gov unter NCT00073060 registriert ist, wollte 273 Leukapherese-Spender einschließen und deren Knochendichte untersuchen [15]. Laut Register ist diese Studie seit Jahren abgeschlossen, leider wurden bisher jedoch keine Ergebnisse publiziert und auch eine direkte Anfrage an die Autoren blieb mehrfach erfolglos.

● Diskussion

Aufgrund der eingeschränkten Datenlage und mangelnden Bereitschaft der entsprechenden Firmen, prospektive Daten zur Knochengesundheit zu generieren, bleibt ein Zusammenhang zwischen Apheresespenden und Osteoporose unklar. Es ist jedoch plausibel, dass in manchen Fällen, insbesondere bei weiteren vorliegenden Risikofaktoren wie einem Vitamin-D-Mangel, einer Gestagentherapie bzw. chronischen Erkrankungen wie Zöliakie, Laktoseintoleranz oder Mangelernährung,

eine häufige Spendetätigkeit das Frakturrisiko ungünstig beeinflussen könnte.

Aufgrund der fehlenden Beweise für die langfristige Unbedenklichkeit einer regelmäßigen Plasmaspende haben wir unserem Patienten aufgrund des hohen Knochenstoffwechsels und der Knochendichteabnahme vorerst von weiteren Spenden abgeraten.

Ansatzpunkte, um das potenzielle Risiko zu verringern, wären die Routine-Gabe von Kalzium während und nach Apheresespenden, die Entwicklung neuerer Apheresemaschinen mit kontrollierter Kalziumrückgabe bei Rücktransfusion der nicht benötigten Blutbestandteile und der Einsatz von EDC-freien Beutelsystemen.

● Relevanz für die Praxis

- Eine Apheresespende führt durch die Citratantikoagulation obligat zu einer akuten Hypokalzämie mit Hyperparathyreoidismus, Hyperkalziurie und QT-Verlängerung.
- Die Verabreichung von intravenösem oder oralem Kalzium kann diesen Effekt abschwächen, dies wird jedoch nicht routinemäßig durchgeführt.
- Eine repetitive Citrat- und Phthalatexposition bei Apheresespenden könnte pathophysiologisch einen bisher unbekannten Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose darstellen, bei unklaren bzw. juvenilen Osteoporoseformen sollte also explizit danach gefragt werden.
- Die existierenden Daten stammen aus kleinen beobachtenden Querschnittsstudien und sind völlig insuffizient, um das Thema adäquat zu analysieren. Da weltweit potenziell Millionen gesunder Menschen betroffen wären, könnte auch ein geringer schädlicher Effekt relevant sein.
- Wären Apheresespenden ein neuer Wirkstoff, hätte er mit den vorliegenden spärlichen Daten keine Chance auf eine Zulassung. Sollte die Intervention „Plasmaspenden“ trotz (oder gerade wegen?) der absoluten Notwendigkeit von Plasma für die moderne Medizin daher nicht auch besser (zumindest in Kohorten) untersucht werden, während sie jährlich millionenfach durchgeführt wird?

● Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. http://www.pptaglobal.org/images/Data/Plasma_Collection/U.S.-Total_Collections_2003-2014.pdf
2. Amrein K, Katschnig C, Sipurzynski S, et al. Apheresis affects bone and mineral metabolism. *Bone* 2010; 46: 789–95.
3. Amrein K, Valentin A, Lanzer G, et al. Adverse events and safety issues in blood donation – a comprehensive review. *Blood Rev* 2012; 26: 33–42.
4. Bolan CD, Cecco SA, Yau YY, et al. Randomized placebo-controlled study of oral calcium carbonate supplementation in plateletpheresis: II. Metabolic effects. *Transfusion* 2003; 43: 1414–22.
5. Laspina SJ, Browne MA, McSweeney EN, et al. QTc prolongation in apheresis platelet donors. *Transfusion* 2002; 42: 899–903.
6. Das SS, Chaudhary R, Khetan D, et al. Calcium and magnesium levels during automated plateletpheresis in normal donors. *Transfus Med* 2005; 15: 233–6.
7. Chen Y, Bieglmayer C, Hocker P, et al. Effect of acute citrate load on markers of

bone metabolism in healthy volunteers. *Vox Sang* 2009; 97: 324–9.

8. Chen Y, Hou J, Chen G, et al. Calcium supplementation attenuates citrate-related changes in bone metabolism: a placebo-controlled crossover study in healthy volunteers. *Bone* 2011; 49: 506–12.

9. Bolan CD, Wesley RA, Yau YY, et al. Randomized placebo-controlled study of oral

calcium carbonate administration in plateletpheresis: I. Associations with donor symptoms. *Transfusion* 2003; 43: 1403–13.

10. Buchta C, Bittner C, Hocker P, et al. Donor exposure to the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate during plateletpheresis. *Transfusion* 2003; 43: 1115–20.

11. Koch HM, Angerer J, Drexler H, et al. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) exposure

of voluntary plasma and platelet donors. *Int J Hyg Environ Health* 2005; 208: 489–98.

12. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009; 30: 293–342.

13. Dettke M, Buchta C, Bieglmayer C, et al. Short- and longterm effects of citrate on bone metabolism and bone mineral density

in healthy plateletpheresis donors. *J Clin Apher* 2003; 18: 87.

14. Boot CL, Luken JS, van den Burg PJ, et al. Bone density in apheresis donors and whole blood donors. *Vox Sang* 2015; 109: 410–3.

15. Citrate Effects and Bone Density in Long-Term Apheresis Donors, NCT00073060. <http://www.clinicaltrials.gov>

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)