

HÄMATOLOGISCHE BEFUNDE UND WERTE DES ENDOGENEN KREATININS BEI KRANKEN NACH DER NIERENTRANSPLANTATION

Josef Zadražil^a, Petr Bachleda^b, Karel Krejčí^a

^a III. interne Klinik der Palacky Universität in Olomouc, Tschechische Republik

^b I. chirurgische Klinik der Palacky Universität in Olomouc, Tschechische Republik

Eingegangen am Mai 20, 1999

Key words: Chronic renal failure / Kidney transplantation / Pathophysiology of anaemia / Erythropoiesis / Erythropoietin / Inhibitors of erythropoiesis

We have studied serum erythropoietin (EPO) levels, serum creatinine and blood hemoglobin and hematocrit levels in the group of 140 patients after kidney transplantation. All patients received conventional immunosuppressive therapy consisting of cyclosporine (Sandimmune Neoral), azathioprin (Imuran) and steroids (Prednison). The aim of the study was to investigate the relationship between serum EPO, serum creatinine and hematologic parameters. Complete restoration of hemoglobin and hematocrit levels was obtained in 99 patients (70, 7%), moderate degree of anaemia with average hemoglobin level 114.7 ± 12.3 g/l was seen in 37 patients (26.4%) and four patients (2.9%) had posttransplant erythrocytosis. Normal hemoglobin values are generally restored during 3 months after successful renal transplantation. Statistical analysis confirmed significant correlation ($p < 0,001$) between graft function and hematologic parameters, but none correlation was found neither between serum EPO levels and serum creatinine and not between serum EPO levels and hemoglobin/hematocrit values. Plasma creatinine is not reliable indicator of renal EPO secretory capacity. The degree of correction of anemia is limited by the stage of graft function and correlates with the serum creatinine concentration. The results suggest, that the restoration of normal excretory graft function after transplantation improves bone marrow response to EPO and leads to normalization of erythropoietic activity.

EINLEITUNG

Die Nierentransplantation stellt die optimalste Methode der Anämiebehandlung bei dem chronischen Nierenversagen vor^{1,5,6}. Aus diesem Grunde zeigt sich die Möglichkeit des Studiums der hämatologischen Änderungen nach der Nierentransplantation als ein natürliches Studiummodell für eine bessere Erkennung der Anämiepathophysiologie bei den chronischen Nierenerkrankungen.

Das Ziel dieser Studie sind die Parameter der roten Blutkomponente des Blutbildes in der langzeitigen Entwicklung nach der Nierentransplantation und hauptsächlich die Verhältnisse zwischen den Serumkonzentrationen des Erythropoetins (EPO) und der Transplantatfunktion im Vergleich zum Grade der Anämiebehandlung an einer grossen Patientenzahl ausführlich auszuwerten.

MATERIAL UND METHODIK

An unserer Patientengruppe nahmen 140 Kranke nach der Transplantation einer kadaverösen Niere teil. Es handelte sich um 89 Männer 63,6 % und 51 Frauen (36,4 %). Das Durchschnittsalter war $46,8 \pm 12,8$ Jahre (19–72 Jahre). Vor der Nierentransplantation wurden

die Kranken im Durchschnitt $27,1 \pm 23,5$ Monate (1–150 Monate) mit einer regelmäßigen Hämodialyse behandelt.

Die Grunderkrankung, die zu dem chronischen Nierenversagen führte, war bei 64 Kranken (45, 7 %) die chronische Glomerulonephritis, bei 41 Kranken (29,3 %) die chronische tubulointerstitiale Nephritis, bei 15 Kranken (10,8 %) die polyzystische Nierendegeneration, bei 10 Kranken (7,2 %) die diabetische Nephropathie, bei 3 Kranken (2,1 %) die Nephrosklerosis. Mit der gleichen Zahl waren die Kranken mit dem Alport-Syndrom vertreten. Bei 2 Kranken (1,4 %) handelte sich um die familiäre Nephrokalzinosis und bei je 1 Kranken war die Grunderkrankung das Fabry-Syndrom und die sog. Schwammniere.

Bei allen Kranken wurden folgende Laborparameter untersucht: die Erythropoetinserumkonzentration, der Kreatininplasmaspiegel, die Hämoglobin- und Hämatokritwerte, die Erythrocytenzahl, das mittlere Erythrocytencellvolumen, das Serumferritin, das Serum Eisen, die totale Serum Eisenbindungskapazität, die Transferrinsättigung, die Folsäurewerte und die Vitamin B₁₂ Werte.

Die Werte des roten Blutbildteiles wurden mit dem automatischen Analysator Coulter STKS untersucht.

Die Serumerythropoetinwerte wurden mit einer eigenen RIA Methode bestimmt. Diese Methode ist auf

einem polyklonären Kaninchenantikörper gegen dem humanen EPO (Olchem Im.GMBH) und auf einem kommerzmarkiertem EPO (fa Amersham) aufgebaut. Es handelt sich um eine Nichtgleichgewichtstechnik mit zwei 24 St. Inkubationen und mit einer Separation mit einem zweiten Antikörper (kommerzieller Swar G/RIA, Sevac Praha). Es werden 100 μ l Serums benutzt. Die Empfindlichkeit ist 5 mU/l (bezogen zu dem internationalen Standard). Die Normalwerte sind 24–42 mU/ml.

Die Methoden, die zur Bestimmung der Werten von Kreatinin, Serumeisens, totalen Eisenbindungskapazität, Transferrinsaturation, Serumferritins, B₁₂ Vitamins, Folsäure und der Normalwerte von allen diesen Laboruntersuchungen wurden ausführlich in unseren vorigen Arbeiten beschrieben^{13,14,15}.

Zur statistischen Analyse von erworbenen Ergebnissen wurden die lineare regressive Methode, U-Test und der Test des multiplikativen Extension nach Duncan benutzt.

ERGEBNISSE

Die erworbenen Ergebnisse sind in übersichtlichen Form in der Tabelle 1 angegeben.

Die normalen Werte des roten Blutbildteiles hatten 99 Kranke (70,7 %). Eine milde Anämie mit Hämoglobindurchschnittswerten von 114,7 \pm 12,3 g/l wurde bei 37 (26,4 %) Kranken beobachtet. Vier Kranke (2,9 %) hatten Hämoglobinwerte höher als 170 g/l, bzw. Hämatokrit höher als 0,51 gehabt und damit hatten sie die diagnostischen Kriterien einer Posttransplantationserythrozytose ausgesprochen.

Die Wertung der EPO-serumkonzentration zeigte, daß 87 (62,1 %) Kranken von der Gesamtzahl von 140 Kranken eine normale EPO-serumkonzentration in Werten von 24–42 mU/ml hatten. Bei 47 (33,6 %) Kranken überhöhte die EPO-serumkonzentration die obere Grenze der Normalwerte und nur bei 6 (4,3 %) Kranken wurde der EPO-serumkonzentrationspiegel schwach niedriger als die untere Grenze der Normalwerte (19–23,6 mU/ml) nachgewiesen. Die höchste durchschnittliche EPO-serumkonzentration wurde bei Kranken mit einer polyzystischen Niere beobachtet (52,2 \pm 20,2 mU/ml). Obwohl diese Werte signifikant höher als durchschnittliche EPO-serumkonzentrationen bei Kranken mit anderen Nierenerkrankungen sind, zeigte der Test des multiplikativen Extension nach Duncan, dass im Vergleich mit anderen Kranken haben sich bei denen mit der Nierenpolyzystose nicht die roten Teile des Blutbildes statistisch bedeutend erhöht.

Bei Patienten mit normalen Hämoglobinwerten erreichte die durchschnittliche EPO-serumkonzentration 37,1 \pm 11 mU/ml und die durchschnittliche Kreatininämie war 133,1 \pm 33,0 μ mol/l. Die durchschnittlichen EPO-werte bei anämischen Kranken mit Hämoglobin unter 120 g/l bei Frauen oder 130 g/l bei Männern waren 40,4 \pm 15,9 mU/ml und die durchschnittliche Kreatininämie war bei diesen Patienten 202,2 \pm 105,1

μ mol/l. Diese Differenz in den Kreatininwerten war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$), während der Unterschied zwischen den EPO-serumkonzentrationen bei der Krankengruppe mit normalen Werten des roten Blutbildteiles und in der Gruppe der anämischen Kranken eine statistische Bedeutung nicht erreicht hat.

Eine hoch signifikante negative Abhängigkeitsbeziehung zwischen der Funktion der transplantierten Niere, die durch die Plasmakonzentration des Kreatinins geäußert war und den Werten des roten Blutbildteiles ist an den Graphen 1–3 aufgenommen.

Die durchschnittliche EPO-serumkonzentration bei Kranken mit der Kreatininämie niedriger als 130 μ mol/l war 42,9 \pm 19,2 mU/ml, während bei Kranken mit der Plasmakreatinin-konzentration höher als 130 μ mol/l erreichte sie die Werte 40,7 \pm 17,6 mU/ml. Die durchschnittliche EPO-serumkonzentration bei Patienten, bei welchen die Kreatiniemie nicht die Werte 200 μ mol/l überhöht hat, war 42,4 \pm 18,1 mU/ml, während bei Kranken mit der Kreatininämie höher als 200 μ mol/l erreichte die EPO-serumkonzentration durchschnittliche Werte von 38,6 \pm 20,3 mU/ml. Die statistische Analyse hat keinen Zusammenhang zwischen der EPO-serumkonzentration und der Transplantatfunktion nachgewiesen.

DISKUSION

Im bewertenden Krankengut von 140 Kranken nach einer Nierentransplantation wurde eine völlige Regelung der Anämie bei 99 Kranken (70,7 %) beobachtet. Eine moderate Anämie dauerte bei 37 Kranken (26,4 %) an und bei 4 Kranken (2,9 %) entwickelte sich nach der Nierentransplantation eine Erythrozytose.

Eine grundlegende und völlig unentbehrliche Bedingung für die Stabilisation der Blutbildwerten im physiologischen Bereich ist die normale Exkretionsfunktion des Transplantates. Zwischen den Parametern des roten Blutbildteiles und der EPO-serumkonzentrationen hat die statistische Analyse keinen Zusammenhang nachgewiesen. Die Kranken mit mangelhafter Entwicklung der Transplantatfunktion haben vergleichbare Werte der EPO-serumkonzentration wie die Kranken mit normaler Transplantatfunktion. Die erreichte Funktion einer transplantierten Niere hat also keinen Zusammenhang zu den EPO-werten^{6,7,12}.

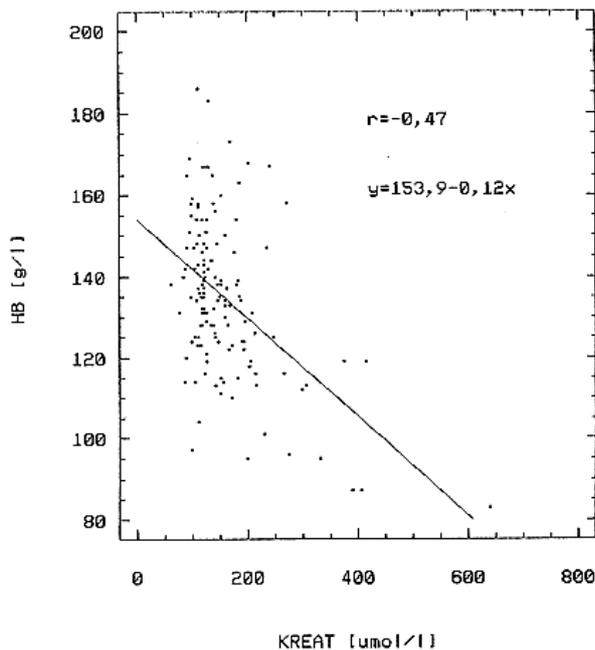
Eine moderate Anämie mit den Hämoglobindurchschnittswerten von 114 \pm 12,7 g/l dauerte in der Nachtransplantationzeit bei 37 (26,4 % von ganzem Krankengut) an. Die häufigste Ursache einer persistierenden Anämie war die mangelhafte Transplantatfunktionentwicklung (64,9 % der anämischen Kranken) oder mangelhaftes Eisenangebot für den Erythropoesesbedarf (21,6 % der anämischen Kranken). Selten (13,5 % der anämischen Kranken) ist die Grundursache der dauernden Anämie eine relative Resistenz des Knochenmarkes an das endogene EPO oder eine uneffektive Erythropoeses in Folge der Azathiopringabe¹⁰.

Aus den erworbenen Ergebnissen und ausgewerteten Schlußfolgerungen ergibt sich, daß es im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz zu einer gesenkten Empfindlichkeit der erythroiden progenitoren Zellen auf das stimulierende Potential des EPO kommt^{2,3,4}. Eine eindeutige Aufklärung dieser Tatsache wurde bis jetzt nicht gegeben, es wird im Zusammenhang mit der Retention von vorläufig hypothetischen Toxinen und Inhibitoren der Erythropoese im Serum der urämischen Kranken angenommen^{8,9,11}. Die Grundbedingung eines physiologischen Anstieges der erythropoetischen Aktivität und völliger Regelung der Werte des roten Teiles des Blutbildes ist die Normalsituation der Homöostase nach einer erfolgreichen Nierentransplantation.

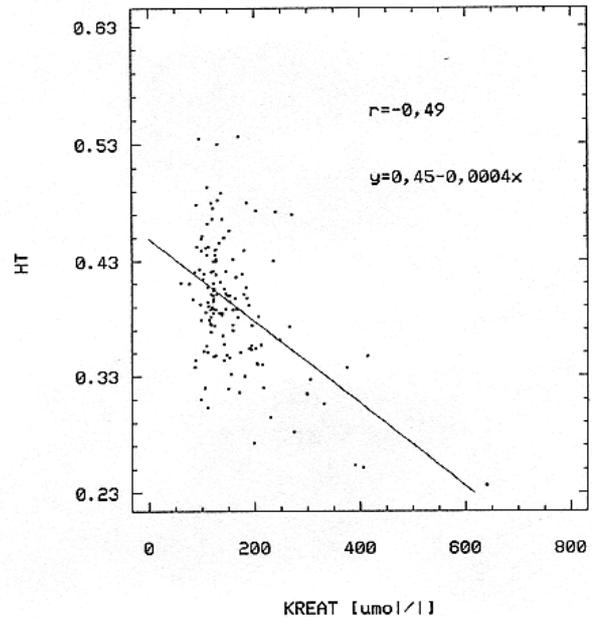
Table 1. Das Profil der hämatologischen Befunde in der Spätphase nach der Nierentransplantation

	x	s	Min	Max
EPO (mU/ml)	41,8	18,4	19,0	146,5
Kr (µmol/l)	156,0	76,0	61,0	640,0
GF (ml/s)	1,37	0,66	0,29	4,62
Hb (g/l)	135,0	19,3	83,0	186,0
Ht (-)	0,39	0,06	0,24	0,54
Er (x 10 ¹² /l)	4,39	0,73	2,51	6,66
SOEr (fl)	90,1	6,7	62,8	109,9
SF (µg/l)	157,7	176,4	7,8	819,6
pFe (µmol/l)	17,4	5,3	3,4	33,5
CVK (µmol/l)	59,5	8,9	44,4	88,5
ST (%)	30,0	10,5	4,8	56,7
B ₁₂ (pg/ml)	430,2	148,4	175,0	971,0
KL (µg/ml)	8,0	3,6	3,1	21,5

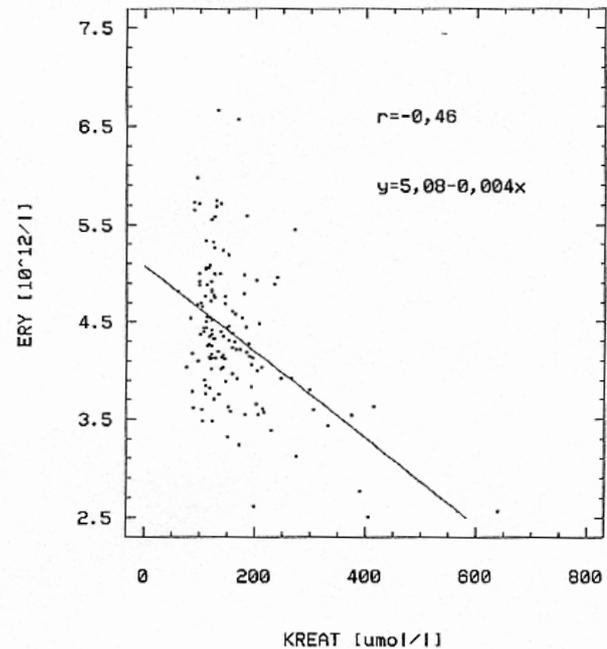
EPO – Erythropoetin, Kr – Kreatinin, GF – Glomerularfiltration, Hb – Hämoglobin, Ht – Hämatokrit, Er – Erythrocytenzahl, SOEr – mittlere Erythrocytenzellvolumen, SF – Serumferritin, pFe – Serum-eisen, CVK – totale Eisenbindungskapazität, ST – Transferrin-sättigung, B₁₂ – Vitamin B₁₂, KL – Folsäure, x – Mittelwert, s – Standardabweichung, Min – Mindestwert, Max – Höchstwert Teiles



Graf 1. Das Verhältnis zwischen den Kreatininkonzentrationen und den Hämoglobinwerten bei den Kranken nach der Nierentransplantation



Graf 2. Das Verhältnis zwischen den Kreatininkonzentrationen und den Hämatokritwerten bei den Kranken nach der Nierentransplantation



Graf 3. Das Verhältnis zwischen den Kreatininkonzentrationen und der Erythrocytenzahl bei den Kranken nach der Nierentransplantation

LITERATUR

1. Besarab A., Caro J., Jarrell B. E. et al. (1987) Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation. *Kidney Int.* 32, 526–536.
2. Eckardt K.-U. (1994) Erythropoietin: Oxygen-dependent control of erythropoiesis and its failure in renal disease. *Nephron* 67, 7–23.
3. Erslev A. J., Besarab A. (1995) The rate and control of baseline red cell production in hematologically stable patients with uremia. *J. Lab. Clin. Med.* 126, 283–286.
4. Erslev A. J., Besarab A. (1997) Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal failure. *Kidney Int.* 51, 622–630.
5. Eschbach J. W. (1989) The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int.* 35, 134–148.
6. Goch J., Birgegård G., Wikdström B. et al. (1996) Serum erythropoietin and erythropoiesis during six years after kidney transplantation. *Nephron* 74, 687–693.
7. Jeffrey R. F., Kendall R. G., Prabhu P. et al. (1995) Reestablishment of erythropoietin responsiveness in end-stage renal failure following renal transplantation. *Clin. Nephrol.* 44, 241–248.
8. Kushner D. S., Beckman B. S., Fisher J. W. (1989) Do polyamines play a role in the pathogenesis of the anemia of end-stage renal disease? *Kidney Int.* 36, 171–174.
9. Kushner D., Beckman B., Nquyen L. et al. (1991) Polyamines in the anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int.* 31, 725–732.
10. Muirhead N., Bargman J., Burgess E. et al. (1995) Evidence-Based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Am. J. Kidney Dis.* 26 (Suppl. 1), 1–24.
11. Spivak J. L. (1993) The clinical physiology of erythropoietin. *Sem. Hematol.* 30, 2–11.
12. Sun C. H., Ward H. J., Wellington L. P. et al. (1989) Serum erythropoietin levels after renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 321, 151–157.
13. Zadražil J., Papajík T., Bachleda P., Budíková M., Novotný D., Ščudla V. (1994) Účast nedostatku železa na rozvoji chudokrevnosti u nemocných v pravidelném dialyzačním léčení. *Vnitř. lék.* 40, 362–366.
14. Zadražil J., Bachleda P., Grosmanová T., Zahálková J., Fingerová H., Petrová P., Novotný D. (1996) Erythropoetin a erytropoéza po transplantaci ledviny. *Vnitř. lék.* 42, 540–544.
15. Zadražil J., Bachleda P., Zahálková J. (1997) Endogenní erythropoetin u nemocných v pravidelném dialyzačním léčení. *Vnitř. lék.* 43, 649–654.