

ANEMIJA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

ANAEMIA AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Poštovani gospodine glavni uredniče,

Kronična anemija, koja je čest nalaz u bolesnika s kroničnim zatajivanjem bubrega, jasno je povezana s poboljšanjem i smrtnosti od srčano-žilnih bolesti među kojima su najčešće hipertrofija lijeve klijetke, ishemijska bolest srca, kongestivno zatajivanje srca, moždano-žilne bolesti i aterosklerotska bolest perifernih arterija.¹⁻³ Radi prevencije srčano-žilnih odnosno moždano-žilnih komplikacija, kao i mogućnosti odgađanja završnog stadija kroničnog zatajivanja bubrega, liječenje bubrežne anemije treba započeti u ranom stadiju oštećenja funkcije bubrega kada se vrijednosti hemoglobina snize ispod 110 g/l.⁴⁻⁶ Od 1988. godine se bubrežna anemija vrlo uspješno liječi s pomoću rekombiniranoga humanog eritropoetina, uz parenteralnu nadoknadu željeza i dodatak vitamina C.⁷

Nakon uspješne transplantacije bubrega u većine bolesnika postepeno dolazi do normaliziranja koncentracije hemoglobina, ali je oko 20% bolesnika i dalje anemično.^{8,9} Poznato je da u općoj populaciji kronična anemija uzrokuje nastanak hipertrofije lijeve klijetke, koja je čimbenik rizika srčano-žilne smrtnosti.¹⁰ Može se pretpostaviti da u bolesnika s bubrežnim presatkom postoji slična povezanost između anemije i srčano-žilne bolesti. Novija istraživanja u bolesnika s bubrežnim presatkom pokazuju da, slično kao u predijaliznih bolesnika odnosno u općoj populaciji, postoji čvrsta veza između anemije i poboljšanja od srčano-žilnih bolesti.¹¹ Bolesnici s bubrežnim presatkom razlikuju se od ostalih bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti ponajprije po tome što su dodatno opterećeni neizbježnom imunosupresivnom terapijom koja može imati izravne učinke na pogoršanje anemije. Zaista, široki spektar varijabilnosti prevalencije poslijetransplantacijske anemije vjerojatno je odraz

razlika u primjeni antiproliferativnih imunosupresivnih lijekova (npr. azatioprin, mikofenolat-mofetil i sirolimus) koji mogu izravno, ali na različitim nivoima inhibirati eritropoezu.^{12,13} Drugi čimbenici koji se obično dovode u vezu s poslijetransplantacijskom anemijom uključuju dob primatelja i ženski spol, dob davatelja, kao i primjenu inhibitora enzima angiotenzin-konvertaze ili blokatora angiotenzinskih receptora (vjerojatno se radi o učinku ovih lijekova na tip 1 receptora za angiotenzin II čija je izraženost pojačana u matičnim stanicama crvene loze u anemičnih bolesnika).¹⁴ Za razumijevanje patofiziologije srčano-žilne bolesti nakon transplantacije bubrega važno je znati da i drugi imunosupresivni lijekovi mogu imati ulogu u njezinu nastanku izravno oštećujući bubrežnu funkciju (npr. kalcineurinski inhibitori) ili pojačavajući rizične čimbenike kao što su hipertenzija, hiperlipidemija i smanjena tolerancija glukoze (npr. kortikosteroidi i kalcineurinski inhibitori).³ Patofiziologija anemije i srčano-žilne bolesti nakon transplantacije bubrega odraz je složenog međudjelovanja bubrežne funkcije, imunosupresije i mnogih drugih čimbenika. Ipak, do danas ne postoje ciljane, dugoročna istraživanja koja bi konačno prosudila dugoročni utjecaj bubrežne anemije u bolesnika s funkcionirajućim presatkom bubrega na poboljšanje i smrtnost od srčano-žilnih bolesti.

Nedavno su objavljeni rezultati retrospektivnog istraživanja iz jednog centra za bolesti bubrega, elektrolita i arterijsku hipertenziju, u kojem su istraženi činitelji vezani uz nastanak anemije 12 mjeseci nakon transplantacije bubrega.¹⁵ Prevalencija anemije (koja je definirana kao Hb < 120 g/l) na kraju prvog mjeseca nakon transplantacije, 3 i 12 mj. nakon uspješne transplantacije bubrega bila je 75%, 43% odnosno 20,3%,¹⁵ što se bitno ne razlikuje od prije zabilježene

prevalencije.^{13,16} Prvi mjesec nakon transplantacije bubrega anemija je vrlo česta zbog gubitka krvi tijekom i nakon operacije, čestog vađenja krvi zbog laboratorijskih analiza, sporog i nepotpunog oporavka sinteze eritropoetina i infektivnih komplikacija. Ranoj poslijetransplantacijskoj anemiji mogu pridonijeti manjak željeza, vitamina B12, folata, supresija koštane srži i komplikacije liječenja imunosupresivnim lijekovima.¹⁷ Sintaza eritropoetina u bubregu počinje odmah nakon transplantacije, ali potpuni oporavak nastupa tek poslije uspostavljanja pune funkcije presatka. Izuzetak su bolesnici s autosomno-dominantnom policističnom bolesti bubrega u kojih obično nije smanjeno stvaranje endogenog eritropoetina i u kojih je rijetko zabilježena poslijetransplantacijska anemija.¹²

Imoagene-Oyedeji i sur.¹⁵ utvrdili su da je 83% bolesnika koji su imali anemiju 12 mj. nakon transplantacije, poslijetransplantacijsku anemiju imalo i 3 mj. nakon transplantacije bubrega, kao i da postoji bitna veza između poslijetransplantacijske anemije i starije dobi donora odnosno smanjene funkcije presatka, kao i obrnuta veza s muškim spolom. Na temelju ovog istraživanja¹⁵ nije bilo moguće ustanoviti učinke antiproliferativnih agensa na poslijetransplantacijsku anemiju, budući da su svi bolesnici bili liječeni mikofenolat-mofetilom (MMF). Neka ranija istraživanja pokazala su da MMF može uzrokovati anemiju direktnim mijelosupresivnim učinkom.^{18,19} U suprotnosti s nekim drugim istraživanjima¹² Imoagene-Oyedeji i sur.¹⁵ nisu potvrdili vezu između poslijetransplantacijske anemije i uporabe inhibitora enzima konvertaze angiotenzina (ACEi) odnosno blokatora receptora tip 1 za angiotenzin II (BRA). Jednoobrazna uporaba MMF u svih ispitnika mogla je sakriti potencijalne supresivne učinke ACEi odnosno BRA na sekreciju eritropoetina.¹⁵ Uz izuzetak upadljive odsutnosti povezanosti između primjene ACEi odnosno BRA i anemije, drugi čimbenici rizika od nastanka anemije (spol, dob primatelja i davatelja) u istraživanju Imoagene-Oyedeji i sur.¹⁵ potvrđuju rezultate do kojih su došli autori drugih studija novijeg datuma.^{12,18,19} Ovo je istraživanje međutim prvo u kojem se dokazuje da je prisutnost anemije godinu dana nakon transplantacije u izravnoj vezi sa srčano-žilnom smrtnošću i smrtnošću općenito, neovisno o mnogim drugim poznatim čimbenicima rizika. Još je važnije da autori uvjerljivo dokazuju da je ta povezanost bila nezavisna od oštećene bubrežne funkcije.

Analiza citiranih istraživanja, kao i iskustva nefrologa u Republici Hrvatskoj koji se bave transplantiranim bolesnicima, jasno upućuju na to da ne postoje jasni stavovi u procjeni i liječenju poslijetransplantacijske anemije. Liječenje poslijetransplantacijske anemije ne provodi se rutinski, niti se posvećuje dovoljna briga nadoknadi željeza. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje do danas, usprkos često ponavljanoj zahtjevu Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, nije odobrio pripravke eritropoetina (Eprex i Recormon) niti za liječenje bubrežne anemije u predijaliznih bolesnika, što je jedan od preduvjeta da se indikacija za primjenu lijeka proširi i na bolesnike s poslijetransplantacijskom anemijom.

U svjetskim razmjerima potrebni su pojačani naponi da se razviju smjernice za dijagnostičku prosudbu i liječenje poslijetransplantacijske anemije, ali usporedno s tim procesom treba odgovoriti na još neka otvorena pitanja: Koliko je utjecaj pojedinih imunosupresivskih protokola na nastanak poslijetransplantacijske anemije odnosno može li se ona ispraviti promjenom imunosupresivskog protokola? Jesu li bolesnici koji u terapiji imaju antiproliferativne imunosupresivne lijekove rezistentni na terapiju željezom ili terapiju

egzogenim eritropoetinom? Koliko je u transplantiranih bolesnika nedostatak željeza uzrok anemije odnosno kakav je odgovor transplantiranih bolesnika na peroralnu nadoknadu željeza? Jesu li zaštitni učinci ACEi/BRA na srčano-žilne bolesti i očuvanje bubrežne funkcije važniji od njihove sklonosti da izazivaju poslijetransplantacijsku anemiju i mogu li se te dvije suprotnosti uskladiti? U međuvremenu, do danas je prikupljeno dovoljno podataka koji govore u prilog činjenici da prevencija poslije-transplantacijske anemije zaštitno djeluje na srčano-žilni sustav i presadak bubrega,^{12,15,17,20} te da liječnici koji vode brigu o bolesnicima s transplantiranim bubregom trebaju procijeniti potrebu pojedinog bolesnika s poslijetransplantacijskom anemijom i poduzeti mjere za njezino ispravljanje.

Petar Kes, Nikolina Bašić-Jukić,
Ivana Jurić i Iva Ratković-Gusić
Zavod za dijalizu, KBC Zagreb

LITERATURA

1. Kes P, Druško D, Šefer S. The natural history of myocardial disease in end-stage renal failure. *Acta Clin Croat* 1998;37:41–50.
2. Kes P, Ljutić D. Cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Acta Med Croat* 1998;52(Suppl 1):1–10.
3. Kes P, Brunetta B, Bašić-Jukić N. Određivanje srčano-žilnog rizika prije transplantacije bubrega. *Liječ Vjesn* 2005;127:330–2.
4. Kes P. Povoljni učinci liječenja bubrežne anemije u ranim stadijima kroničnog zatajenja bubrega. *Liječ Vjesn* 2002;124:108–9.
5. Kes P, Brunetta B. Treba li potpuno ispraviti anemiju u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega? *Liječ Vjesn* 2002;124:225–7.
6. Jurić M, Rupčić V, Topuzović N i sur. Hemodynamic changes and exercise tolerance in dialysis patients treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1398–404.
7. Kes P. Significance of correction of renal anaemia with erythropoietin in haemodialyzed patients. *Acta Med Croat* 2005;59(Suppl 1):148–54.
8. Yorgin PD, Belson A, Sanchez J i sur. Unexpectedly high prevalence of posttransplant anemia in pediatric and young adult renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1306–18.
9. Hricik DE. Anemia after kidney transplantation – Is the incidence increasing? *Am J Transplant* 2003;3:771–2.
10. Elhendy A, Modesto KM, Mahoney DW, Khandheria BK, Seward JB, Pellikka PA. Prediction of mortality in patients with left ventricular hypertrophy by clinical, exercise stress, and echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:129–35.
11. Meier-Kriesch HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 2003;75:1291–5.
12. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM i sur. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: A European survey. *Am J Transplant* 2003;3:835–45.
13. Augustine JJ, Knauss TC, Schulak JA, Bodziak KA, Siegel C, Hricik DE. Comparative effects of sirolimus and mycophenolate mofetil on erythropoiesis in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2004;4:2001–6.
14. Gupta M, Miller BA, Ahsan N i sur. Expression of angiotensin II type I receptor on erythroid progenitors of patients with posttransplant erythrocytosis. *Transplantation* 2000;70:1188–94.
15. Imoagene-Oyedeji AE, Rosas SE, Doyle AM, Goral S, Bloom RD. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney transplant recipients treated with mycophenolate mofetil: Risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3240–7.
16. Mix TC, Kazmi W, Khan S i sur. Anemia: A continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1426–33.
17. Al-Uzri A, Yorgin PD, Kling PJ. Anemia in children after transplantation: Etiology and the effect of immunosuppressive therapy on erythropoiesis. *Pediatr Transplant* 2003;7:253–46.
18. Arbeiter K, Greenbaum L, Balzar E i sur. Reproducible erythroid aplasia caused by mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2000;14:195–7.
19. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 2-year results from the placebo-controlled trial. *Transplantation* 1999;68:391–6.
20. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004;66:753–60.