



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Patogeneza i klinika niedokrwistości u chorych po przeszczepieniu nerki

Pathogenesis and clinical picture of posttransplant anemia

ABSTRACT

Posttransplant anemia is a frequent complication in renal transplant recipients with prevalence rates ranging between 30–50% beyond 3 months after transplantation. There are multiple causes of PTA including impaired kidney function and effects of immunosuppressive drugs. PTA is independent risk factor for decreased patient and graft survival, cardio-

vascular morbidity and mortality, lower quality of life. Guidelines on anemia in CKD are recommended for management of anemia in renal allograft recipients. There are no RCTs showing the benefits or harms of therapy with an ESA in renal transplant recipients.

Forum Nefrologiczne 2010, vol. 3, no 4, 298–304

Key words: posttransplant anemia, kidney transplantation, immunosuppressive drugs, patient and graft survival

WSTĘP

Niedokrwistość u biorców przeszczepu nerki jest częstym powikłaniem i dotyczy we wczesnym okresie po transplantacji 45–70% biorców, a w późnym okresie 30–50% chorych. Spośród innych powikłań po transplantacji poświęca się jej zbyt mało uwagi, a jej niekorzystny wpływ na przebieg potransplantacyjny jest zdecydowanie niedoceniany. Często kryteria rozpoznania i zalecenia postępowania w sposób uproszczony są przenoszone z populacji ogólnej chorych z przewlekłą chorobą nerek. Mechanizm niedokrwistości potransplantacyjnej (PTA, *posttransplant anemia*) jest bardziej złożony, wywołany przez wiele nakładających się czynników [1, 2] (tab. 1).

PATOGENEZA — CZYNNOŚĆ PRZESZCZEPU NERKOWEGO

Uważa się, że **główną przyczyną niedokrwistości potransplantacyjnej jest upośle-**

dzona funkcja przeszczepionej nerki. Mechanizm PTA jest spowodowany niedoborem endogennej erytropoetyny, analogicznie jak w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Ocenia się, że u ponad 60% biorców przeszczepów występuje upośledzona czynność nerek [współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) < 60 ml/min/1,73 m²]. W największym europejskim badaniu obserwacyjnym *Transplant European Survey on Anemia Management* (TRESAM), obejmującym dane 4263 pacjentów, stwierdzono, że u chorych z $P_{\text{kreat}} > 2,0 \text{ mg\%}$ niedokrwistość występowała 3,48-krotnie częściej (62,9%) niż u biorców z $P_{\text{kreat}} < 2,0 \text{ mg\%}$ (29%) [3]. Karthikeyan i wsp. stwierdzili istotny wzrost występowania niedokrwistości wraz z narastaniem upośledzenia funkcji przeszczepu. W 3. stadium przewlekłej choroby nerek niedokrwistość występowała u 7% biorców, w stadium 4. przewlekłej choroby nerek — u 27%, a w stadium 5. aż u 33% chorych [4]. W kolejnym dużym brytyjskim bada-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik
Klinika Medycyny Transplantacyjnej
i Nefrologii Instytutu Transplantologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Nowogrodzka 59, 02–006 Warszawa
e-mail: mdurlik@wum.edu.pl

niu obserwacyjnym obejmującym 1500 pacjentów PTA zaobserwowano u 45,6% biorców i była ona związana z istotnie niższymi wartościami GFR. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że GFR w badanej grupie chorych był najsilniejszym predykatorem wystąpienia PTA [5]. Wielu badaczy podkreśla jednak fakt, że niedokrwistości u biorców nerki nie można tłumaczyć jedynie upośledzoną funkcją nerek. Chadban i wsp. przeprowadziła interesującą analizę porównawczą populacji biorców przeszczepu nerki z dobranymi pod względem czynności nerek pacjentami z przewlekłą chorobą nerek i stwierdzili, że anemia występowała 10-krotnie częściej u pacjentów po transplantacji (30,8%) w porównaniu z chorymi z przewlekłą chorobą nerek (3,4%) [6]. Nie ulega wątpliwości, że nie tylko czynność nerki wpływa na patogenezę PTA. Sinnamon i wsp. badali związek między stężeniem erytropoetyny w surowicy a występowaniem niedokrwistości i upośledzonej funkcji przeszczepu nerkowego. Wykazali, że stężenie erytropoetyny i wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) są niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju niedokrwistości [7]. Bezpośrednio po przeszczepieniu stężenie erytropoetyny rośnie, a następnie obniża się do wartości prawidłowych. Po przeszczepieniu może się rozwinąć oporność na erytropoetynę spowodowana: niedoborem żelaza, nadczynnością przytarczyc, przewlekłym stanem zapalnym, hamującym wpływem leków immunosupresyjnych na erythropoezę. Obok upośledzonej funkcji nerki drugą najważniejszą przyczyną niedokrwistości są długotrwale stosowane leki immunosupresyjne (tab. 2).

PATOGENEZA — LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

Leki antyproliferacyjne w sposób bezpośredni hamują podział komórek, w tym układu czerwokrwinkowego. Azatiopryna, obecnie rzadko stosowana, hamuje enzymy biorące udział w syntezie kwasów nukleinowych. Azatiopryna jest imidazolowym analogiem puryn, prolekiem dla 6-merkaptopuryny (6MP). Drugim metabolitem azatiopryny jest metylnitroimidazol. Azatiopryna wywiera swój efekt poprzez działanie obydwu metabolitów. Metylnitroimidazol, wchodząc w interakcję z molekułami błon komórkowych, które są bogate w grupy sulfhydrylowe i aminowe, może uczestniczyć w procesie rozpoznania antygeny, adherencji, cyto-

Tabela 1. Przyczyny niedokrwistości potransplantacyjnej

Starszy wiek
Płeć żeńska
Utrata krwi
Hemoliza
Nowotwory
Zapalenie i stres oksydacyjny
Infekcje wirusowe: — Parvovirus B19 — CMV — HHV 6
Upośledzona czynność nerki przeszczepionej (↓ GFR): — ostra — przewlekła
Niedobór żelaza: — całkowity — czynnościowy (zapalenie, mocznica)
Niedobór witaminy B12, kwasu foliowego
Leki immunosupresyjne
Inhibitory ACE/ARBs
Inne leki (gancyklowir, trimetoprim/sulfametoksazol)

GFR (*glomerular filtration rate*) — współczynnik filtracji kłębuszkowej; CMV (*cytomegalovirus*) — wirus cytomegalii; HHV (*human herpesvirus 6*) — ludzki herpeswirus 6; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — enzym konwertujący angiotensynę; ARBs (*angiotensin receptor blockers*) — leki blokujące receptor angiotensyny

toksyczności zależnej od komórek. Z kolei 6MP jest konwertowana w trzech szlakach: przy udziale fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (HGPRT, *hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase*) do monofosforanu tioinozyny, a następnie do ti nukleotydów, które hamują kompetycyjnie syntezę fosforybozyl-pirofosforanową, hamując wytwarzanie AMP, i w mniejszym stopniu GMP. Również dehydrogenaza monofosforanu inozyny może być hamowana kompetycyjnie przez monofosforan tioinozyny. Niewielka ilość tiopuryn jest również wbudowywana do kwasów nukleinowych (RNA, DNA). Kolejnym dwóm szlakom przemiany 6MP podlega przy udziale oksydazy ksantynowej oraz metylotransferazy tiopurynowej. Przy hamowaniu oksydazy ksantynowej, na przykład allopurinolem, dochodzi do zwiększenia metabolizmu 6MP w kierunku kwasu tioinozynowego. Powoduje to nasilenie działania immunosupresyjnego i miotoksycznego azatiopryny [8].

►►Mechanizm PTA jest spowodowany niedoborem endogennej erytropoetyny, analogicznie jak w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek◀◀

Tabela 2. Leki immunosupresyjne powodujące niedokrwistość

Leki immunosupresyjne	Mechanizm działania
Leki antyproliferacyjne: — mykofenolan mofetylu (CellCept) — mykofenolan sodu (Myfortic)	Bezpośredni wpływ na proliferację komórek krwiotwórczych
Azatiopryna — niedokrwistość makrocytarna	
Inhibitory mTOR — niedokrwistość mikrocytarna: — sirolimus — ewerolimus	Mechanizm niejasny

Kwas mykofenolowy (MPA, *mycophenolic acid*), którego prekursorami są mykofenolanu mofetylu (MMF, *mycophenolate mofetil*) i mykofenolanu sodu (MPS, *mycophenolate sodium*), jest specyficznym, silnym, niekompetycyjnym, odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy monofosforanu inozyny (IMPDH, *inhibitors of inosine monophosphate dehydrogenase*). Enzym ten odgrywa kluczową rolę w syntezie zasad purynowych. Kwas mykofenolowy hamuje proliferację, powodując delecję wewnątrzkomórkowej puli GTP (guanozynotrójfosforan). W przeciwieństwie do 6MP efekt jego toksyczności jest szybko odwracalny po redukcji dawki lub odstawieniu leku. W badaniu III fazy mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leku CellCept, niedokrwistość stwierdzono u 15,8% chorych otrzymujących 2 g MMF, u 11,6% otrzymujących 3,0 MMF i u 9,3% biorców leczonych azatiopryną. Kuypers w 5-letnim prospektywnym badaniu oceniającym ekspozycję na MMF i związek z występowaniem działań niepożądanych stwierdził większą częstość PTA tylko w grupie pacjentów, u których pole pod krzywą (*area under a curve*) dla MPA wynosiło powyżej 60 mg/l (64,3% v. 35,7%). W zakresie zalecanych zakresów wartości AUC 30–60 mg/l częstość występowania anemii była porównywalna. Natomiast nie wykazano korelacji pomiędzy C_0 dla MPA a występowaniem niedokrwistości [9]. W badaniu TRESAM skojarzenie aztiopryny z inhibitorami kalcyneuryny nie zwiększało częstości występowania PTA w porównaniu z chorymi nieotrzymującymi azatiopryny, natomiast obserwowano istotną zależność w przypadku podawania MMF z inhibitorem kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitor*) w porównaniu z biorcami nieleczonymi MMF. W całej badanej populacji podawanie MMF lub azatio-

pryny zwiększało częstość występowania anemii o 25% [3]. W badaniu brytyjskim Shah i wsp. stwierdzili istotnie niższe stężenie Hb w grupach otrzymujących MMF, MMF + CNI, sirolimus w porównaniu z osobami nieprzyjmującymi tych leków [5].

Sirolimus jest inhibitorem sygnału proliferacji (inhibitor mTOR), łączy się z białkiem wiążącym, immunofiliną FKBP-12. Kompleks sirolimus/FKBP12 hamuje białko docelowe dla rapamycyny mTOR (*target of rapamycin*). Białko mTOR odgrywa wiodącą rolę w regulacji wzrostu i proliferacji wielu komórek. Inhibitory mTOR mają potencjał hamowania wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnałów, włączonych w istotne życiowe funkcje, takie jak podziały komórkowe, aktywacja limfocytów T, produkcja czynników wzrostu. Inhibitory sygnału proliferacji (PSI, *proliferation signal inhibitors*) hamują przekazywanie sygnałów przez mTOR, kluczową molekułę na szlaku kinazy 3 fosfatydyloinozytolu (PI3K, *phosphoinositide 3-kinases*). Białko mTOR jest 289kD kinazą serynowo-treoninową powstającą na szlaku 3-kinazy PI3K/AKT (kinaza białkowa B). Czynnikiem efektorowym mTOR są kinaza białkowa 70S6 i *4E-binding protein 1*, które w odpowiedzi na stymulujące proliferację różne czynniki wzrostu i hormony ulegają fosforylacji i aktywują translację mRNA. Hamowanie mTOR zaburza aktywność kinazy p70 i tym samym translację swoistych mRNA niezbędnych do przejścia cyklu komórkowego z fazy G1 do S. Białko mTOR odgrywa także rolę w regulacji białek cyklu komórkowego cykliny D1 i c-myc oraz hamuje aktywator transkrypcji STAT3.

Częstość występowania niedokrwistości w przebiegu terapii sirolimusem jest wysoka i w przeprowadzonych badaniach klinicznych wynosi 32–43%. Ostatecznie nie poznano mechanizmu powstawania niedokrwistości w przebiegu leczenia sirolimusem/ewerolimusem. Istnieje kilka hipotez. Sirolimus powoduje mikrocytozę, niezależnie od występowania anemii. Inni badacze obserwowali obniżone stężenie żelaza w surowicy, przy prawidłowym stężeniu ferrytyny i podwyższonych stężeniach prozapalnych cytokin, co zinterpretowano jako stan zapalny odpowiedzialny za niedokrwistość spowodowaną inhibitorami mTOR [10]. Maiorano sugeruje natomiast bezpośredni wpływ leku na gospodarkę żelazową, niezależnie od efektu antyproliferacyjnego. Z obserwacji jego zespołu

wynika, że niskie stężenie hepcydyny stwierdzone u pacjentów stosujących uprzednio CNI przy prawidłowym stężeniu ferrytyny, nie potwierdza hipotezy stanu zapalnego. W materiale chorych, u których zastąpiono CsA sirolimusem, autorzy zauważyli istotny spadek stężenia Hb, żelaza, TSAT (*transferrin saturation*) przy niezmiennym stężeniu ferrytyny. Podawanie preparatów żelaza nie wpływało korzystnie na stężenia Hb lub żelaza [11]. Przyпуска się, że interakcja mTOR z kinazą 3-fosfoinozytoli jest potrzebna do różnicowania się komórek progenitorowych i ich proliferacji zależnej od receptora dla erytropoetyny, a inhibitor mTOR może powodować wczesne różnicowanie się prekursorów komórek erytroidalnych i zmniejszoną produkcję globiny, a w konsekwencji mikrocytarną niedokrwistość [10].

Inhibitory kalcynury cyklosporyna i takrolimus nie powodują u biorców nerki istotnej klinicznie niedokrwistości.

PATOGENEZA — LEKI BLOKUJĄCE UKŁAD RENINA-ANGIOTENSYNA-ALDOSTERON

Oprócz leków immunosupresyjnych najczęściej niedokrwistość po transplantacji wiąże się ze stosowaniem leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone system*) — inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub leków blokujących receptor 1 dla angiotensyny. Angiotensyna II jako czynnik wzrostu, działając bezpośrednio przez receptor AT1, stymuluje proliferację komórek progenitorowych. Nasila także sekrecję erytropoetyny, przez co przedłuża przeżycie komórek progenitorowych w mechanizmie hamowania ich apoptozy. Te mechanizmy oddziaływania tłumaczą rozwój niedokrwistości w przypadku stosowania leków blokujących układ RAA [12]. Efekt ten jest zależny od dawki. Ponieważ duży odsetek pacjentów po transplantacji przyjmuje inhibitory ACE lub leki blokujące receptor angiotensyny (ARBs, *angiotensin receptor blockers*), dlatego zawsze należy uwzględnić ich udział w patogenezie PTA.

MIKROANGIOPATIA ZAKRZEPOWA

Kolejną przyczyną niedokrwistości u biorców przeszczepu może być mikroangiopatia zakrzepowa (TMA, *thrombotic microangiopathy*) i spowodowana nią hemoliza [zespół

hemolityczno-mocznicowy (HUS, *hemolytic uremic syndrome*)]. Mikroangiopatia zakrzepowa może wystąpić jako nawrót HUS, który miał miejsce przed transplantacją (postać rodzinna), ale częściej rozwija się *de novo*. Częstość występowania TMA po transplantacji wynosi 1–20%. W około 60% przypadków TMA rozwijają się objawy HUS. Bardzo wiele czynników może powodować uszkodzenie śródbłonna prowadzące do TMA. Należą do nich: uszkodzenie niedokrwiennie-reperfuzyjne, proces ostrego odrzucania przeszczepu, zakażenia wirusowe (Parwovirus B19, CMV, HHV6), obecność przeciwciał antykardiolipinowych, nowotwory, niektóre leki. Inhibitory kalcynury sprzyjają uszkodzeniu śródbłonna w mechanizmie niedokrwienia poprzez swój efekt wazokonstrykcyjny, sprzyjają agregacji płytek krwi, a także aktywują inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI, *plasminogen-activator inhibitor*), co nasila aktywność prozakrzepową. Inhibitory mTOR mogą upośledzać naprawę komórek endotelium poprzez zmniejszoną aktywność czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) oraz nasilanie apoptozy komórek progenitorowych śródbłonna. Do innych leków mogących powodować TMA należą: środki przeciwwirusowe, ortoklon, globulina antytymocytarna, kłopidrogel. To, że tylko u niektórych pacjentów, mimo istniejących czynników ryzyka, rozwija się TMA, tłumaczy się obecnością dodatkowych osobniczych cech, takich jak niedobór czynnika H układu dopełniacza czy obecność przeciwciał przeciwko ADAMTS13 (*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*) [13].

ZAKAŻENIA WIRUSOWE

Parwovirus B19 wywołujący u dzieci rumień zakaźny może być także przyczyną groźnego powikłania, jakim jest anemia aplastyczna. Wywołuje on przemijającą anemię aplastyczną poprzez zakażenie erytroidalnych komórek progenitorowych szpiku kostnego. Uważa się, że ten mały DNA wirus może być odpowiedzialny za oporną na ESA niedokrwistość po transplantacji. Zakażenie PV B19 stwierdzono u 40% pacjentów z PTA oporną na EPO, kiedy w pozostałej populacji biorców nerki częstość zakażenia była istotnie niższa (12%). Leczenie niedokrwistości spowodowanej PV B19 polega na podawaniu *i.v.* ludzkich immunoglobulin i redukcji immunosupresji [14].

►Oprócz leków immunosupresyjnych najczęściej niedokrwistość po transplantacji wiąże się ze stosowaniem leków blokujących układ aldosteron RAA◄◄

►W około 60% przypadków TMA rozwijają się objawy HUS◄◄

▶▶PTA utrzymująca się lub pojawiająca się powyżej 3 miesiąca po transplantacji wymaga dokładnej diagnostyki i ingerencji terapeutycznej◀◀

Częstą przyczyną niedokrwistości jest niedobór żelaza. Szacuje się, że dotyczy on 10–50% biorców nerki w zależności od badanych populacji [15].

WPŁYW PTA NA PRZEBIEG POTRANSPLANTACYJNY

Niedokrwistość u biorców przeszczepu, podobnie jak u chorych z przewlekłą chorobą nerek, ma istotny wpływ na przebieg potransplantacyjny, zwłaszcza na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych (niewydolność serca, choroba niedokrwienne serca, przerost lewej komory), PTA ma znaczenie rokownicze dla przeżywalności pacjenta i przeszczepu, a także wpływa na jakość życia biorców. Niedokrwistość prowadzi do przerostu lewej komory serca, który nasilają zmiany związane z przewlekłą chorobą nerek i nadciśnieniem tętniczym. W konsekwencji rozwija się niewydolność serca. Zdarzenia sercowo-naczyniowe częściej występują u chorych z PTA niż bez niej. W badaniu obejmującym 2071 biorców populacji europejskiej, obserwowanych przez 15 lat, oceniającym czynniki powikłań sercowo-naczyniowych, nie wykazano jednak wpływu PTA na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych. Natomiast PTA była czynnikiem ryzyka śmiertelności ogólnej w badanej populacji. Wartość hematokrytu poniżej 30% wiązała się ze wzrostem śmiertelności. Wykazano także, że HT powyżej 38,2% przestaje mieć znaczenie ochronne i staje się niekorzystnym czynnikiem ryzyka [16]. Te dane potwierdzają aktualne poglądy o umiarkowanej korekcji niedokrwistości (utrzymanie Hb w granicach 10–12 g/dl). Imoagene-Oyedeji i wsp. oceniali występowanie niedokrwistości 12 miesięcy po transplantacji u 626 biorców leczonych MMF i jej wpływ na odległe przeżycie. Niedokrwistość potransplantacyjną opisano u 72% biorców miesiąc po transplantacji, po 3 miesiącach — u 40%, a po 12 miesiącach — u 20,3%. Obecność PTA po 3 miesiącach okazała się najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym niedokrwistości po 12 miesiącach. Niedokrwistość potransplantacyjna po 12 miesiącach wiązała się z gorszym przeżyciem pacjentów, większą częstością zgonów sercowo-naczyniowych (6,3% v. 2,2%) i większym ryzykiem utraty przeszczepu [17]. Tak więc PTA utrzymująca się lub pojawiająca się powyżej 3 miesiąca po transplantacji wymaga dokładnej diagnostyki i ingerencji terapeutycznej. Rigatto i wsp. przeprowadzili 7-letnią obserwację u 638 bior-

ców nerki, u których rok po transplantacji nie stwierdzano zastoinowej niewydolności krążenia. Niedokrwistość okazała się w tej grupie chorych niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju *de novo* zastoinowej niewydolności krążenia w ciągu 7 lat obserwacji [18]. Wskazuje to na konieczność badań oceniających, czy optymalne leczenie PTA poprawi rokowanie u biorców nerki.

Badacze austriaccy, obserwując 825 pacjentów po transplantacji przez 8 lat, stwierdzili, że niedokrwistość nie wiązała się ze śmiertelnością ogólną, ale o 25% zwiększała ryzyko utraty przeszczepu [19]. Z kolei Molnar i wsp. w prospektywnym 4-letnim badaniu obejmującym 938 biorców stwierdzili istotny niekorzystny wpływ niedokrwistości na przeżycie pacjentów (HR 1,690) i przeszczepu (HR 2,465) [20]. Polscy autorzy na materiale danych 385 chorych obserwowanych średnio 5 lat stwierdzili związek występowania niedokrwistości z większym ryzykiem utraty przeszczepu nerkowego [21]. Chhabara i wsp., analizując retrospektywnie dane 1023 chorych obserwowanych przez 9 lat, stwierdzili, że niedokrwistość po 3 miesiącach po transplantacji jest czynnikiem ryzyka zgonu, utraty przeszczepu i wystąpienia procesu ostrego odrzucania [22]. Kamar i Rostaing opisali PTA u 31,85% biorców leczonych inhibitorami kalcyneuryny i MMF 12 miesięcy po transplantacji. Po 69 miesiącach obserwacji w grupie z PTA wystąpiła istotnie większa częstość zgonów i utraty przeszczepu w porównaniu z chorymi, u których nie obserwowano anemii [23].

Istnieje niewiele badań dotyczących wpływu niedokrwistości na jakość życia pacjentów po transplantacji. Badacze japońscy przeprowadzi u 24 biorców kwestionariusz SF-36 oceniający jakość życia przed podaniem rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny (rHuEPO, *recombinant human erythropoietin*) oraz po 6 miesiącach leczenia i stwierdzili, że PTA wpływa negatywnie na sprawność fizyczną, przy zachowanej sprawności umysłowej. Po 6 miesiącach terapii test sprawności umysłowej i fizycznej wykazał wzrost o 10 punktów, zwłaszcza u pacjentów z najniższą jakością życia przed leczeniem rHuEPO [24].

LECZENIE

Postępowanie w diagnostyce niedokrwistości jest takie jak w populacji ogólnej. Leczenie preparatami stymulującymi erytropozę ESA należy podjąć po wykluczeniu innych

przyczyn niedokrwistości, uzupełnieniu ewentualnych niedoborów żelaza. Wskazana jest modyfikacja leczenia immunosupresyjnego. Doniesienia o leczeniu ESA biorców przeszczepu opierają się jedynie na badaniach obserwacyjnych. Nie przeprowadzono badań randomizowanych. Nie wiadomo, jak korekcja niedokrwistości wpływa na przebieg kliniczny pacjentów po transplantacji. Mimo odmienności populacji biorców przeszczepu nerki, wytyczne *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* zalecają leczenie niedokrwistości w taki sam sposób, jak w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek własnych [25]. W opublikowanym przez Zespół Konsultanta Krajowego w dziedzinie Nefrologii stanowisku zwraca się uwagę na zbyt niski odsetek chorych po transplantacji leczonych lekami stymulującymi erythropoetę (ESA, *erythropoietin stimulating agents*) w Polsce. Podkreśla się także fakt, że PTA występuje w przebiegu przewlekłej choroby nerki przeszczepionej wcześniej i korekcja niedokrwistości może wymagać wyższych dawek ESA ze względu na oporność zwią-

zaną ze stosowanym leczeniem immunosupresyjnym [26].

PODSUMOWANIE

Niedokrwistość potransplantacyjna występuje u 30–50% biorców po 3 miesiącach po transplantacji. Patogeneza niedokrwistości jest złożona — najczęściej upośledzona czynność przeszczepu nerkowego oraz leki immunosupresyjne. Niedokrwistość potransplantacyjna wywiera ujemny wpływ na przeżycie pacjentów i przeszczepów, jakość życia, zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Populacja biorców nerki jest odmienna od populacji ogólnej chorych z przewlekłą chorobą nerek, a większość danych i wytycznych postępowania jest przenoszona bezpośrednio z tej ostatniej grupy. Nie ustalono odrębnych zaleceń leczenia niedokrwistości dla chorych po transplantacji. Zaleca się takie samo postępowanie jak u chorych z przewlekłą chorobą nerek własnych. Nie ma badań oceniających wpływ korekcji niedokrwistości na przebieg po transplantacji.

►► Niedokrwistość potransplantacyjna wywiera ujemny wpływ na przeżycie pacjentów i przeszczepów, jakość życia, zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych ◀◀

STRESZCZENIE

Niedokrwistość jest częstym powikłaniem po transplantacji i występuje u 30–50% biorców nerki, po upływie 3 miesięcy po przeszczepieniu. Mechanizm rozwoju niedokrwistości potransplantacyjnej (PTA) jest złożony, zazwyczaj obejmuje kilka współistniejących czynników. Do głównych przyczyn PTA należą upośledzona czynność przeszczepu nerkowego oraz leki immunosupresyjne z grupy antyproliferacyjnych (azatiopryna, kwas mykofenolowy, inhibitory mTOR). Większość przeprowadzonych badań wskazuje na ujemny wpływ

PTA na przeżycie pacjentów i przeszczepów. Niedokrwistość potransplantacyjna jest także czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i pogarsza jakość życia biorców. Postępowanie w diagnostyce i leczeniu PTA powinno być takie samo jak u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek własnych. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia ESA na przebieg po transplantacji.

Forum Nefrologiczne 2010, tom 3, nr 4, 298–304

Słowa kluczowe: niedokrwistość potransplantacyjna, przeszczepienie nerki, leki immunosupresyjne, przeżycie pacjentów i przeszczepu

1. Blosser C.D., Bloom R.D. Posttransplant anemia in solid organ recipients. *Transplant. Rev.* 2010; 24: 89–98.
2. Winkelmayr W.C., Chandraker A. Posttransplantation anemia: management and rationale. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 49–55.
3. Vanrenterghem Y., Ponticelli C., Morales J.M. i wsp. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 835–845.
4. Karthikeyan V., Karpinski J., Nair R.C., Knoll G. i wsp. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2003; 4: 262–269.
5. Shah N., Al-Khoury S., Afzali B. i wsp. Posttransplantation anaemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation* 2006; 81: 1112–1118.
6. Chadban S.J., Baines L., Polkinghorne K. i wsp. Anaemia after kidney transplantation is not completely explained by reduced kidney function. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49: 301–309.
7. Sinnamon K.T., Courtney A.E., Maxwell A.P. i wsp. Level of renal function and serum erythropoietin levels independently predict anaemia post-renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 1969–1973.
8. Afzali B., Al-khoury S., Shah N. i wsp. Anemia after renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48: 519–536.

Piśmiennictwo

9. Kuypers D.R.J., De Jonge H., Naesens M. i wsp. Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: a 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clinical Therapeutics* 2008; 4: 673–683.
10. Fishbane S., Cohen D., Djamali A. i wsp. Posttransplant anemia: the role of sirolimus. *Kidney Int.* 2009; 76: 376–382.
11. Maiorano A., Stallone G., Schena A. i wsp. Sirolimus interferes with iron homeostasis in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006; 82: 908–912.
12. Vlahakos D.V., Marathias K.P., Madias N.E. The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis. *Am. J. Kid. Dis.* 2010; 56: 558–565.
13. Ponticelli C. De novo thrombotic microangiopathy. An underrated complication of renal transplantation. *Clin. Nephrol.* 2007; 67: 335–340.
14. Egbuna O., Zand M.S., Arbini A. i wsp. A cluster of parvovirus B19 infection in renal transplant recipients: a prospective case series and review of the literature. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 225–231.
15. Lorenz M., Kletzmayer J., Perschl A. i wsp. Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients. *J. Am. Nephrol.* 2002; 13: 794–797.
16. Vanrenterghem Y.F.C., Claes K., Montagnino G. i wsp. Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 209–216.
17. Imoagene-Oyediji A.E., Rosas S.E., Doyle A.M. i wsp. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 3240–3247.
18. Rigatto C., Parfrey P., Foley R. i wsp. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 1084–1090.
19. Winkelmayr W.C., Chandraker A., Brookhart M.A. i wsp. A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 3559–3566.
20. Molnar M.Z., Czira M., Ambrus C. i wsp. Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients — a prospective Cohort study. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 818–824.
21. Kolonko A., Pinocy-Mańdok J., Kocierz M. i wsp. Anemia and erythrocytosis after kidney Transplantation: a 5-year graft function and survival analysis. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 3046–3051.
22. Chhabra D., Grafals M., Skaro A.I. i wsp. Impact of anemia after renal transplantation on patient and graft survival and on rate of acute rejection. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 1168–1174.
23. Kamar N., Rostaing L. Negative impact of one-year anemia on long-term patient and graft survival in kidney transplant patients receiving calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2008; 85: 1120–1124.
24. Kawada N., Moriyama T., Ichimaru N. i wsp. Negative effects of anemia on quality of life and its improvement by complete correction of anemia by administration of recombinant human erythropoietin in posttransplant patients. *Clin. Exp. Nephrol.* 2009; 13: 355–360.
25. Kasiske B.L. And Zeier M.G. KDIGO Clinical Practice Guideline for Care of Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (supl. 3): S97–S101.
26. Krajowy Konsultant Medyczny w Dziedzinie Nefrologii z Grupą Ekspertów. Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące leczenia niedokrwistości nerkopochodnej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 2010; 14: 11–13.