



Bolesław Rutkowski<sup>1</sup>, Andrzej Więcek<sup>2</sup>, Magdalena Durlik<sup>3</sup> z Grupą Ekspertów

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii SPSK im. A. Mieleckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>3</sup>Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące aktualnych problemów diagnostyki i terapii zaburzeń układu czerwonokrwinkowego u pacjentów po przeszczepieniu nerki

### Position statement of the Expert Panel concerning actual problems connected with diagnostics and therapy of red blood cell disturbances in patient after kidney transplantation

W imieniu Grupy Ekspertów:

Krzysztof Bidas (Szpital Wojewódzki w Kielcach), Alicja Dębska-Ślizień (Gdański Uniwersytet Medyczny), Ryszard Gellert (Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie), Ryszard Grenda (Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie), Marian Klingler (Akademia Medyczna we Wrocławiu), Jolanta Matyszko (Uniwersytet Medyczny w Białymstoku), Michał Myśliwiec (Uniwersytet Medyczny w Białymstoku), Ilona Piechocka (Uniwersytet Medyczny w Poznaniu), Stanisław Niemczyk (Warszawski Uniwersytet Medyczny), Michał Nowicki (Uniwersytet Medyczny w Łodzi), Andrzej Rydzewski (Centralny Szpital MSWiA w Warszawie), Tomasz Stompór (*Collegium Medicum* Uniwersytetu Warmińskiego w Olsztynie), Władysław Sulowicz (*Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie)

#### ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is present in the majority of patients after renal transplantation. On the other hand renal anemia is quite often complication in these subjects. This syndrome is developing earlier and is more severe than in patient with CKD of native kidneys. According to performed estimation based on different epidemiological data nearly 900 patients from total ca 10 thousands living with transplanted kidney in Poland are anemic with Hb < 11 g/dl. However

only 12% of them are included to the therapeutic program dealing with renal anemia. On the other hand 10–15% of the patients after successful renal transplantation have erythrocytosis with Ht > 50–60%. Presented position statement of the Expert Panel was prepared aiming to put attention of the transplant and nephrological community on described red blood cell disturbances in transplanted patients.

Forum Nefrologiczne 2010, vol. 3, no 4, 326–330

**Key words:** kidney transplantation, anemia, availability of treatment

Przeszczepianie nerek jest najlepszą metodą leczenia nerkozastępczego zarówno z punktu widzenia medycznego, jak i ekono-

micznego. Obecnie na całym świecie ponad 500 tysięcy osób, czyli 1/5 leczonych nerkozastępczo żyje z funkcjonującą przeszczepioną

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski  
Katedra i Klinika Nefrologii,  
Transplantologii i Chorób  
Wewnętrznych GUMed  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk  
tel.: (58) 349 25 05, faks: (58) 349 11 86  
e-mail: bolo@gumed.edu.pl

nerką. W Polsce jest to ponad 10 tysięcy osób, czyli 1/3 poddawanych terapii nerkozastępczej [1]. U większości pacjentów po przeszczepieniu nerki, wskutek incydentów ostrego odrzucania, rozwoju cech przewlekłego odrzucania, nefrotoksycznego wpływu leków immunosupresyjnych oraz inhibitorów kalcyneuryny i wielu innych czynników, rozwija się przewlekła dysfunkcja przeszczepionego narządu. Określa się ją jako przewlekłą chorobę nerki przeszczepionej. Wraz z progresją przewlekłej choroby nerki przeszczepionej u pacjentów z tym zespołem rozwijają się różne objawy kliniczne, będące skutkiem utraty czynnego miąższu nerkowego, niszczonego przez toczący się proces chorobowy. Jednym z objawów, który często pojawia się już w 3., a szczególnie w 4. stadium przewlekłej choroby nerki przeszczepionej, jest niedokrwistość [2–13]. Problem diagnostyki i leczenia niedokrwistości u pacjentów po przeszczepieniu opisano w międzynarodowych i europejskich, w tym polskich zaleceniach dotyczących postępowania u osób po transplantacji nerki [1, 5, 14–17]. Mimo tego liczba osób z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerki przeszczepionej, korzystających z programu terapeutycznego mającego na celu leczenie niedokrwistości nerkopochodnej, jest bardzo ograniczona. Należy także zwrócić uwagę, że u osób po przeszczepieniu nerki może występować zupełnie odwrotny stan niż niedokrwistość, czyli nadkrwistość. Zespół ten, określane także mianem poliglobulii lub erytrocytozy potransplantacyjnej, jest powikłaniem, które może wystąpić u 10–20% osób po przeszczepieniu nerki [18–23]. Wymaga on zupełnie innej terapii niż wspomniany wcześniej zespół niedokrwistości. Obydwa opisane zaburzenia układu czerwono-krwinkowego występują równie często po przeszczepieniu nerki u osób dorosłych oraz u dzieci [2, 22, 24, 25].

Uwzględniając różnorodność zaburzeń w zakresie układu czerwono-krwinkowego u osób po przeszczepieniu nerki, warto przypomnieć i uświadomić wiele problemów istniejących w tym zakresie:

1. Przewlekła choroba nerki przeszczepionej występuje u większości pacjentów po przeszczepieniu nerki; 60% spośród nich znajduje się w stadium 3., 13–15% — w stadium 4., a 1,3–4,5% — w stadium 5. przewlekłej choroby nerek [13].
2. Niedokrwistość jest częstym zjawiskiem u osób po przeszczepieniu nerki i ma ona charakter dwufazowy. W okresie pierw-

szych kilku miesięcy po zabiegu przeszczepienia narządu dotyczy ona 60–70% pacjentów, natomiast w okresie rozwoju przewlekłej choroby nerki przeszczepionej niedokrwistość (hemoglobina [Hb] < 11 g/dl) występuje u blisko 7% osób w 3. stadium, u ponad 25% — w stadium 4. oraz u ponad 30% w stadium 5. tego zespołu chorobowego [26–28].

3. Przyczyny niedokrwistości u osób z przewlekłą chorobą nerki przeszczepionej są podobne jak u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek własnych, ale poza dysfunkcją nerki przeszczepionej dołączają się dodatkowe, takie jak: mielotoksyczne działanie leków immunosupresyjnych, wpływ infekcji wirusowych, na przykład wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) czy parwowirusem B19 lub uszkodzenie szpiku przez stosowane leki (m.in. przeciwwirusowe) [29, 30].
4. Należy również pamiętać, że podstawową przyczynę niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerki przeszczepionej może stanowić niedobór żelaza, więc rozpoczynając diagnostykę, trzeba określić wartości odpowiednich wskaźników gospodarki żelazowej (stężenie ferrytyny oraz wysycenie transferyny żelaza), a w przypadku potwierdzenia niedoboru dokonać odpowiedniego uzupełnienia tego związku [12, 31].
5. Po wykluczeniu innych, poza niedoborem erytropoetyny, przyczyn niedokrwistości, pacjentów z przewlekłą chorobą nerki przeszczepionej powinno się kwalifikować do leczenia w ramach programu terapeutycznego dotyczącego niedokrwistości nerkopochodnej w okresie terapii zachowawczej przewlekłej choroby nerek [3, 15, 17, 29, 31, 33].
6. Zgodnie z danymi zebranymi od konsultantów wojewódzkich w dziedzinie nefrologii obecnie z programu terapeutycznego dotyczącego niedokrwistości nerkopochodnej korzysta tylko 191 pacjentów z przewlekłą chorobą nerki przeszczepionej. Zgodnie z przeprowadzonymi szacunkowymi wynikami jest to jedynie 12% osób z przewlekłą chorobą nerki przeszczepionej w Polsce z niedokrwistością, ze stężeniem Hb poniżej 11 g/dl [17].
7. Należy pamiętać, że niedokrwistość u osób z przewlekłą niewydolnością nerki przeszczepionej może występować wcześniej, a jednocześnie podczas leczenia czynnikami erytropoetycznymi konieczne jest

stosowanie większych dawek, ze względu na zjawisko względnej oporności, spowodowanej współistniejącą terapią immunosupresyjną. Natomiast, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami międzynarodowymi i krajowymi oraz dotychczasową dobrą praktyką kliniczną celowe jest dążenie do uzyskania i utrzymania stężenia Hb na poziomie 10–12 g/dl [16, 17, 34].

8. Wyniki badań obserwacyjnych jednoznacznie wskazują, że im większy jest stopień niedokrwistości, tym gorsze rokowanie dla pacjentów, a także dla przeszczepionego narządu. Niestety, dotychczas nie przeprowadzono dużych badań klinicznych z randomizacją [18, 30, 33, 35–37].
9. Nadkrwistość występuje u 10–15% wszystkich chorych po transplantacji nerki (w niektórych rejestrach do 20% — w zależności od przyjętych kryteriów diagnostycznych). Nadkrwistość potransplantacyjną częściej stwierdza się u chorych z bardzo dobrą czynnością wydalniczą przeszczepionej nerki, częściej u mężczyzn, u chorych posiadających własne nerki, u chorych, którzy otrzymali jednocześnie przeszczep nerki i trzustki, oraz u tych, u których przed przeszczepieniem nie występowała niedokrwistość [18–21, 23, 38, 39].
10. W patogenezie nadkrwistości po transplantacji nerki należy uwzględnić nadmierne i nieadekwatnie wysokie wydzielanie erytropoetyny przez własne nerki, zwiększenie wrażliwości komórek szpiku na działanie erytropoetyny oraz wzrost wydzielania angiotensyny II w obrębie

szpiku kostnego. Ponadto w patogenezie nadkrwistości po transplantacji nerki może uczestniczyć zwiększone wytwarzanie krążącego czynnika pobudzającego komórki pnia (CSF, *stem cell factor*) i insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, *insulin-like growth factor*) [5, 20, 23].

11. Powszechnie uważa się, że przy wartości hematokrytu powyżej 55–60% należy wykonywać regularne upusty krwi (flebotomie) i/lub zastosować inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub sartany (blokery receptora dla angiotensyny II). W przypadkach uporczywej nadkrwistości po transplantacji nerki należy rozważyć obustronne usunięcie własnych nerek chorego [19, 39, 40].

Przedstawione powyżej stanowisko Zespołu Ekspertów ma na celu przede wszystkim uświadomienie znaczenia problemu zaburzeń układu czerwono krwinkowego u osób po przeszczepieniu nerki w środowiskach transplantologicznym oraz nefrologicznym. Możliwość korzystania z programu terapeutycznego dotyczącego leczenia niedokrwistości nerkopochodnej u osób z przewlekłą chorobą nerki przeszczepionej wymaga ścisłej współpracy pomiędzy transplantologiem i nefrologiem. Jednocześnie konieczne jest stałe informowanie instytucji, takich jak Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, że niezbędne jest systematyczne zwiększanie nakładów na wspomniany program terapeutyczny, aby umożliwić leczenie niedokrwistości także pacjentom z przewlekłą chorobą nerki przeszczepionej.

## STRESZCZENIE

Przewlekła choroba nerki przeszczepionej występuje u większości pacjentów po przeszczepieniu tego narządu. Niedokrwistość nerkopochodna jest częstym powikłaniem przewlekłej choroby nerki przeszczepionej. Może ona występować częściej i jest bardziej nasiloną niż u osób z przewlekłą chorobą nerek własnych. Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami szacunkowymi, na podstawie wyników badań epidemiologicznych, spośród blisko 10 tysięcy osób żyjących z przeszczepioną nerką w Polsce u około 900 osób występuje niedokrwistość ze

stężeniem Hb < 11g/dl. Jednak tylko 12% z nich korzysta z programu terapeutycznego mającego na celu diagnostykę i leczenie niedokrwistości nerkopochodnej. Natomiast 10–15% osób po przeszczepieniu nerki cierpi z powodu nadkrwistości z Ht > 55–60%. Przedstawione stanowisko Zespołu Ekspertów ma na celu uświadomienie znaczenia problemu zaburzeń układu czerwono krwinkowego u osób po przeszczepieniu nerki w środowiskach transplantologicznym oraz nefrologicznym.

**Forum Nefrologiczne 2010, tom 3, nr 4, 326–330**

**Słowa kluczowe: przeszczepianie nerek, niedokrwistość, dostępność terapii**

1. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce — 2007. Polski Rejestr Nefrologiczny. Drukonsul, Gdańsk 2009.
2. Atkinson M.A., Matrz K., Warady B.A., Neu A.M. Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 1699–1706.
3. Baltar J., Moran N., Otręga F. i wsp. Erythropoietin safety and efficacy chronic allograft nephropathy. *Transplant. Proc.* 2007; 39: 2245–2247.
4. Ghafari A., Noori-Majelan N. Anemia among long-term renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 186–188.
5. Marinella M.A. Hematologic abnormalities following renal transplantation. *Int. Urol. Nephrol.* 2010; 42: 151–164.
6. Molnar M.Z., Mucsi I., Macdougall I.C. i wsp. Prevalence and management of anaemia in renal transplant recipients: data from ten European centres. *Nephrol. Clin. Pract.* 2010; 117: 127–134.
7. Ourahma S., Mercadal L., Tezenas du Montcel S. Anemia in the period immediately following renal transplantation. *Transplant. Proc.* 2007; 39: 1446–1450.
8. Ott U., Busch M., Steiner T. i wsp. Anemia after renal transplantation: an underestimated problem. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 3481–3484.
9. Petrone H., Arriola M., Re L., Taylor F. National survey of anemia prevalence after kidney transplantation in Argentina. *Transplant. Proc.* 2010; 42: 288–290.
10. Unal A., Sipahioglu M.H., Akcakaya M. i wsp. An underappreciated problem in renal transplant recipients: anemia. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 1399–1403.
11. Vanrenterghen Y., Ponticelli C., Morales J.M. i wsp. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: an European survey. *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 835–.
12. Winkelmayer W.C., Chandraker A. Posttransplantation anemia: management and rationale. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 49–55.
13. Yorgin P.D., Scandling J.D., Belson A. i wsp. Late post-transplant anemia in adult renal transplant recipients. An under-recognized problem? *Am. J. Transplant.* 2002; 2: 429–435.
14. Dębska-Śliżińska A., Rutkowski B., Biedunkiewicz B. Rozpoznawanie i leczenie niedokrwistości nerkopochodnej. W: Rutkowski B., Czekalski S. (red.) Rozpoznawanie i leczenie chorób nerek. Wyd. Med. Termedia, Poznań 2008: 237–246.
15. European Best Practice guidelines for Renal Transplantation Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV 9.1. Haematological complications. Anemia *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (supl. 4): 48–49.
16. Locatelli F., Nissenson A.R., Barrett B.J. i wsp. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2008; 74: 1237–1241.
17. Rutkowski B. Postępowanie w przypadku niedokrwistości u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. *Nefrol. Nadc. Tętn.* 2009; 2: 77–79.
18. Guerra G., Indahyung R., Bucci C.M. i wsp. Elevated incidence of posttransplant erythrocytosis after simultaneous pancreas kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 938–942.
19. Jimeno L., Rodado R., Barrios M. i wsp. Influence of angiotensin-converting enzyme polymorphism gene, IGF-1 and other factors in the response rate of hematocrit to enalapril treatment in patients with post transplant erythrocytosis. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 1012–1013.
20. Kessler M., Hestin D., Mayeux D. i wsp. Factors predisposing to post-renal transplant erythrocytosis. A prospective matched-pair control study. *Clin. Nephrol.* 1996; 45: 83–89.
21. Kolonko A., Pinocy-Mañdok 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. Sinha R., Saad A., Marks S.D. Prevalence and complications of chronic kidney disease in paediatric renal transplantation: a K/DOQI perspective. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 1313–1320.
23. Thevenod F., Radtke H.W., Grutzmacher P. i wsp. Deficient feedback regulation of erythropoiesis in kidney transplant patients with polycythemia. *Kidney Int.* 1983; 24: 227–232.
24. Kausman J.Y., Powell H.R., Jones C.L. Anemia in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19: 526–530.
25. Yorgin P.D., Belson A., Sanchez J. i wsp. Unexpectedly high prevalence of posttransplant anemia in pediatric and young adult renal transplant recipients. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 1306–1318.
26. Karthikeyan U., Karpinski J., Nair R.C., Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2003; 4: 262–269.
27. Mix T.C.H., Kazmi W., Khan S. i wsp. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 1426–1433.
28. Shah N., Al-Khoury S., Afzali B. i wsp. Posttransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation* 2006; 81: 1112–1118.
29. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (supl. 1): S1–S266.
30. Chabra D., Grafals M., Skaro A. 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.
31. Zheng S., Coyne D.W., Joist H. Iron deficiency anemia and iron losses after renal transplantation. *Eur. J. Organ. Transplant.* 2009; 22: 434–440.
32. Schwenger V., Morath C., Zeier M. Use of erythropoietin after solid organ transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 8): VIII47–VIII49.
33. Sinnamon K., Courtney A.E., Maxwell A.P. i wsp. Level of renal function and serum erythropoietin levels independently predict renal post transplantation outcome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 1969–1973.
34. Rutkowski B., Więcek A., Nowicki M. i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące leczenia niedokrwistości nerkopochodnej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 2010; 14: 11–13.
35. Borrows R., Loucaido M., Chusney G. i wsp. Anaemia and congestive heart failure early post-renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 1728–1734.

36. Gentil M.A., Perez-Valdivia M.A., Gonzales-Roncero F.M. Treatment of anemia in renal transplantation: impact of a stricter application of hemoglobin targets. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 2916–2918.
37. Weir M.R. Is anemia a predictor for mortality and loss of graft function in kidney transplant recipients? *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 731–732.
38. Nankivell B.J., Allen R.D.M., O'Connell P.J., Chapman J.R. Erythrocytosis after renal transplantation: risk factors and relationship with GFR. *Clin. Transplant.* 1995; 9: 375–382.
39. Vlahakos D., Marathias K.P., Agroyannis B., Madias N.E. Posttransplant erythrocytosis. *Kidney Int.* 2003; 63: 1187–1194.
40. Zhu X., Chen J., Han F. i wsp. Efficacy and safety of losartan in treatment of hyperuricemia and posttransplant erythrocytosis: results of a prospective, open, randomized, case-control study. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 3736–3742.