

Anémie po transplantaci ledviny – role imunosuprese a patofyziologické mechanismy (studie TRESAM)

Goldsmith D, Al-Khouri S, Shah N, Covic A. Anaemia after renal transplantation – role of immunosuppressive drugs and a pathophysiological appraisal. *Nephron Clin Pract* 2006;104:c69–c74.

Stupeň renální anémie v časném stadiu po transplantaci odpovídá tíži renální anémie, resp. její korekci u dialyzovaných, a peroperačním ztrátám. S časným nástupem funkce transplantované ledviny a při doplnění zásob železa se renální anémie upravuje nejpozději do 6. měsíce po transplantaci. V dalším údobí při nekomplikovaném průběhu zůstává krevní obraz stabilní či se dokonce může objevit lehká polycytémie.

Studie TRESAM (Transplant European Study on Anaemia Management) byla projektem založeným na sběru dat získaných z dotazníku ze 72 transplantčních center ze 16 zemí zahrnujících údaje o 4 263 pacientech získaných v letech 2000–2001.

Údaje byly shromážděny v obdobích 6 měsíců, 1 rok, 3 a 5 let po transplantaci. Průměrná hodnota hemoglobinu (Hb) byla v celém souboru 132 ± 19 g/l. V okamžiku zařazení bylo 38,6 % pacientů anemických (což bylo definováno hodnotou Hb < 130 g/l u mužů a 120 g/l u žen); 8,5 % zařazených osob bylo významně anemických (definováno hodnotou Hb < 110 g/l u mužů a 100 g/l u žen). Celkem 17,8 % nemocných bylo léčeno rHu EPO.

Dlouhodobost studie umožnila též analýzu příčin vedoucích k potransplantační anémii (PTA). Nepochybně velmi významným faktorem je úroveň funkce ledvinového štěpu. Nemocní po druhé a třetí transplantaci byli významně častěji anemičtí než nemocní po první transplantaci. Také pacienti léčení pro rejekční epizodu měli častěji renální anémii. Imunosupresivní schéma spojené s podáváním mykofenolát mofetilu (MMF) nebo azathioprinu bylo také spojeno s vyšším výskytem anémie. Sirolimus (rapamycin) nebyl ve sledovaném období užíván. Naproti tomu, podle očekávání, inhibitory ACE a blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II (ARB) byly významně častěji podávány anemickým pacientům. Konečně, věk dárce vyšší než 60 roků představoval nezávislý rizikový faktor pro rozvoj anémie, zatímco pohlaví ve sledovaném souboru nemělo prokázáný vliv na rozvoj či úpravu anémie.

Pouze menší část nemocných s významnou anémií byla léčena rHu EPO, ale tito nemocní měli lepší hodnotící skóre výkonnosti ve srovnání s pacienty neléčenými. Při analýze podskupin ukázali Shibagaki a Shetty vyšší výskyt PTA především u Afroameričanů, žen a osob s vyšší sérovou koncentrací kreatininu. Velmi významný byl nález 39,7 % prevalence PTA u nemocných s poruchou metabolismu železa. Koncentrace hemoglobinu pozitivně korelovaly s clearance kreatininu, pohlavím, diagnózou polycystické choroby ledvin a věkem a negativně korelovaly s podáváním MMF, azathioprinu a také s BMI.

Nepochybně se výskyt renální anémie zvyšuje s délkou potransplantačního období. Lze očekávat, že pět let po transplantaci má kolem 25–35 % nemocných různý stupeň renální anémie v závislosti na renální funkci a přidružených komplikacích.

Souhrnně studie TRESAM i další práce potvrdily, že na rozvoji anémie se podílejí následující faktory: demografické údaje (pohlaví, etnikum, věk dárce), renální funkce, úprava metabolismu železa, infekce CMV a její profylaxe, podávání inhibitorů ACE, ARB a použité imunosupresivní schéma.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Publikovaná studie doplňuje předchozí analýzy publikované především v USA. Její nevýhodou je již delší časový odstup (období 2000–2001), neboť v posledních letech se významně změnila imunosupresivní léčba a s ní spojené prodloužené přežívání funkčních ledvin po transplantaci.

Útlumy kostní dřeně spojené s podáváním azathioprinu, zvláště pak v kombinaci s allopurinolem, jsou historicky dobře známy.

MMF je účinný inhibitor inosin monofosfát dehydrogenázy, který by principiálně neměl přímo ovlivňovat erytrocytózu. Nicméně klinická praxe i řada studií (např. tzv. trikontinentální MMF studie) potvrzují u nemocných léčených 2 g MMF/den ovlivnění leukopenie ve 13,9 %, anémie v 7,3 % a trombocytopenie v 6,1 % a u nemocných léčených dávkou 3 g MMF/den byl prokázán vliv dokonce v 20 %, 15 % a 5,6 %. Také ve studii TRESAM byla zaznamenána nižší koncentrace hemoglobinu u nemocných při kombinaci imunosuprese s MMF. Byly dokonce popsány vzácné případy PRCA spojené s podáváním MMF.

Sirolimus je makrolid, který inhibuje savčí TOR protein s hlavním účinkem na non-erytroidní progenitory zahrnující megakaryocyty a leukocyty. Některé studie (např. Kreis a spol.) prokazovaly vyšší výskyt PTA léčených sirolimem s MMF ve srovnání cyklosporinu A a MMF.

Anémie u nemocných po transplantaci by měla být časně upravena, aby se předešlo rozvoji kardiomyopatie s hypertrofií levé komory.

Literatura

Engelen W, Verpooten GA, Van der Planken M, et al. Four cases of red blood cell aplasia in association with the use of mycophenolate mofetil in renal transplant patients. *Clin Nephrol* 2003;60:119–124.

Hricík DE. Anaemia after kidney transplantation – is the incidence increasing? *Am J Transplant* 2003;3:771–772.

Kreis H, Cisterne JM, Land W, et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000;69:1252–1260.

Shibagaki Y, Shetty A. Anaemia is common after kidney transplantation, especially among African-Americans. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2368–2373.

Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant* 2003;3:835–845.

Wang K, Zhang H, Li Y, et al. Safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in renal transplantation: a systemic review. *Transplant Proc* 2004;36:2068–2070.

Kontrastní nefropatie – prevence a snížení rizika jejího vzniku

Lameire NH. Contrast-induced nephropathy – prevention and risk reduction. *Nephrol Dial Transpl* 2006;21(Suppl 1):i11–i23.

Nefropatie po podání kontrastní látky (CIN) představuje závažnou komplikaci spojenou s užitím iodovaných látek při RTG vyšetřeních. Patofyziologie CIN je komplexní a není doposud objasněna. Předpokládá se, že hlavní roli hrají dřeňové hypoxie a přímá toxicita kontrastní látky na tubulární buňky. Podávání kontrastní látky způsobuje intrarenální vazokonstrikci spoluovlivněnou řadou mediátorů, jako jsou endotelin, vassopresin, kalcium a adenosin s následnou redukcí průtoku krve a renální ischemií, která nejvíce škodí nejcitlivější oblasti renální dřeně. Významnou roli mohou hrát i reaktivní kyslíkové radikály vytvářené polymorfonukleární a trahovanými do místa poškození renální tkáně, jejichž uvolňování ovlivňuje kalcium a adenosin a také jód v kontrastní látce.

Incidence CIN udávaná v literatuře značně kolísá v závislosti na definici použití CIN, typu vyšetření, objemu a typu kontrastní látky, rizikosti nemocných (především preexistující renální insuficience a diabetes) a délce působení.