

L'anemia nel trapiantato di rene

D. Montanaro

Struttura Operativa Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia", Udine

Anemia after renal transplantation

The anemia which commonly accompanies end-stage kidney disease usually remits within 10 - 16 weeks following successful kidney transplantation. However, a significant number of patients remain anemic or become anemic after transplantation.

Unlike the great amount of data available on anemia in end-stage renal disease population, much less is known about post-transplant anemia (PTA). Existing literature data indicate that PTA prevalence is high; the findings of a few longitudinal studies showed a very high prevalence of PTA in the early post-transplantation period; during the first 5-year post-transplant period, 30-40% of transplant patients are anemic, and PTA increases subsequently after transplantation. Available information suggests that PTA prevalence is higher in pediatric compared to adult patients. A decrease in renal allograft function has been identified in several studies as the most important risk factor for PTA development. Other common causes of PTA include iron deficiency, systemic illnesses, acute and chronic infections, and drug toxicities. Several reports indicate that PTA is associated with an increased cardiovascular disease risk. Although PTA is a frequent problem in transplanted patients, iron and erythropoietin therapy are even underused in this population. Erythropoietin is effective and safe in correcting anemia during both early and late post-transplantation period. Prospective interventional studies in anemic kidney transplant recipients are needed to determine the most appropriate hemoglobin target in these patients and the potential beneficial role of erythropoietin therapy for cardiovascular and renal protection. (G Ital Nefrol 2007; 24: 13-22)

KEY WORDS: Anemia, Cardiovascular risk, Erythropoietin, Renal transplantation

PAROLE CHIAVE: Anemia, Eritropoietina, Rischio Cardiovascolare, Trapianto renale

Introduzione

Dopo il trapianto di rene (Tx) la completa correzione dell'anemia del paziente uremico si realizza nel giro di 10-16 settimane. Essenziali a tal fine sono sia il ristabilimento di una normale produzione di Eritropoietina (EPO) da parte del neorene sia il recupero di una buona funzione renale che consente il ritorno ad un ambiente non-uremico, prerequisito questo per una buona risposta del midollo osseo a livelli ematici anche modesti di EPO. Per quel che riguarda in particolare questo ormone, si realizza un iniziale picco secretorio nel corso delle prime 24 ore dal Tx il quale risulta però transitorio ed inefficace. Dopo circa 8 giorni dalla ripresa della funzione renale si ha un graduale e sostenuto incremento della produzione di EPO che causa reticolocitosi e progressivo aumento dell'emoglobina (Hb) e dell'e-

matocrito (Htc). Dal 30° giorno post-Tx si ristabilisce il fisiologico *feed-back* negativo tra EPO e Hb riscontrabile nell'anemia non secondaria a malattia renale cronica (CKD). In circa 16 settimane l'EPO raggiunge i valori attesi relativamente ai livelli di Hb e nei trapiantati di rene (TX) che riacquistano precocemente una eccellente funzione renale tale obiettivo può essere raggiunto addirittura in 10 settimane (1). Come vedremo più avanti, tuttavia, in un numero significativo di pazienti uno stato anemico persiste o si sviluppa dopo il Tx. Mentre l'anemia nel paziente con CKD o in trattamento sostitutivo è stata ben studiata ed è conosciuta in molti suoi aspetti, le nostre conoscenze relative alla anemia post-Tx sono ancora largamente incomplete. Negli ultimi anni, tuttavia, l'interesse per questa problematica sta registrando un crescente interesse e la relativa letteratura si sta progressivamente arricchendo. In questa

rassegna si cercherà di fornire una panoramica delle nostre attuali conoscenze relative a:

- prevalenza;
- eziopatogenesi;
- effetti sul rischio cardiovascolare;
- terapia con eritropoietina dell'anemia post-Tx.

Prevalenza dell'anemia post-trapianto renale

Benché la presenza di anemia nei TX sia ben nota, gli studi che hanno preso in esame la prevalenza di questa complicanza sono piuttosto scarsi.

I risultati ottenuti nelle casistiche più numerose sono riportati nella Tabella I. È difficile paragonare fra loro questi risultati a causa delle notevoli differenze nelle definizioni di anemia, nel numero dei soggetti studiati, nella durata del *follow-up*, nella presenza nelle casistiche di TX con insufficienza renale di vario grado nonché nel disegno dello studio (2-8).

La ricerca più vasta finora condotta è il *Transplant European Survey on Anemia Management* (TRESAM) (2) che ha esaminato i dati relativi a 4263 TX afferenti a 72 Centri trapianto di 16 nazioni Europee. In questo studio i TX furono divisi in 4 *coorti* con differente età trapiantologica. Millette pazienti furono valutati a 6 mesi, 960 ad un anno, 1254 a 3 anni e 1046 a 5 anni dal Tx. L'età media al Tx era di 45.5 ± 13.1 anni, l'età al reclutamento 48 ± 13 anni. Nel 87% dei casi si trattava di 1° trapianto. La percentuale dei pazienti maschi era del 60% e quella dei Tx da vivente era del 10%. La nefropatia di base più rappresentata era la glomerulonefrite cronica, seguita da: APKD, nefropatie tubulo-interstiziali, nefropatia diabetica ed altre nefropatie ereditarie. In questo studio uno stato anemico era definito come una Hb inferiore od eguale a 13 g/dL per i maschi ed inferiore od eguale a 12 g/dL per le femmine. Una anemia lieve era definita nei maschi come una Hb compresa tra 12 e 13 g/dL e nelle femmine tra 11 e 12 g/dL, una anemia moderata nei maschi come una Hb tra 11 e 12 e nelle femmine tra 10 e 11 g/dL ed infine una anemia severa come una Hb ≤ 11 nei maschi e ≤ 10 g/dL nelle femmine. Utilizzando questi criteri una anemia era presente nel 38.6% dei TX, senza significative differenze tra le 4 *coorti* e i due sessi. Una anemia lieve era riscontrata nel 18.4%, una moderata nell'11.6% mentre una forma severa nell'8.5%. Una Hb inferiore a 12 g/dL era riscontrata nel 28.6% dei TX a 6 mesi dal Tx, mentre a 1, 3 e 5 anni nel 23%, 24.8% e 24.5% rispettivamente.

Gli studi trasversali che hanno utilizzato i criteri WHO per la definizione di anemia (Hb < 13 nei maschi e < 12 g/dL nelle femmine) e la cui età trapiantologica media era di circa 5 anni (3-5) riportano la stessa prevalenza di anemia del TRESAM ma in quelli con *follow-up* superiore (poco più di 8 anni) essa risultava maggiore, arrivando a circa il 45% (6-8).

Un recente studio disegnato come il TRESAM ma con casistica molto più ristretta, riporta nella *coorte* dei pazienti studiati a 10 anni dal Tx una prevalenza di anemia addirittura del 90% (9).

Gli studi longitudinali, in verità scarsi e con casistiche poco numerose, confermano la tendenza all'incremento della prevalenza di anemia con l'aumento dell'età trapiantologica oltre a riportarne una prevalenza molto elevata nelle prime settimane e mesi post-Tx quando può raggiungere circa il 50% (3, 10-12).

Infine i pochi studi a nostra disposizione suggeriscono che la prevalenza di anemia è ancora più elevata nei TX pediatrici in cui si riscontra su valori compresi tra il 64 e l'82% nei primi 4 anni dopo il Tx (13).

Presi nel loro complesso gli studi epidemiologici ci suggeriscono che la prevalenza dell'anemia è molto alta nei primi tempi post-Tx, poi si riduce e permane costante su valori del 30%-40% tra il VI mese e il V anno senza sostanziali differenze per quel che riguarda il tempo trascorso dal Tx, per aumentare infine negli anni seguenti. Risulta evidente che applicando la definizione di anemia adottata nell'ultima edizione delle Linee Guida KDOQI, in cui una anemia è definita da una Hb < 13.5 nei maschi e < 12.0 g/dL nelle femmine, la prevalenza di anemia risulta ancora più elevata (14).

Test di verifica

1) Dopo il trapianto renale in quanto tempo avviene la completa correzione dell'anemia uremica?

- 1-4 settimane
- 2-6 settimane
- 8-12 settimane
- 10-16 settimane
- 16-20 settimane.

2) Qual è la prevalenza di anemia tra il I e il V anno post-trapianto renale nell'adulto?

- 5-10%
- 15-20%
- 25-30%
- 30-40%
- 60-65%

3) Qual è la prevalenza di anemia nei primi 4 anni dopo il trapianto renale pediatrico?

- 5-25%
- 20-40%
- 30-50%
- 40-60%
- 60-80%.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

TABELLA I - PREVALENZA DELL'ANEMIA POST-TRAPIANTO RENALE NEI PRINCIPALI STUDI EPIDEMIOLOGICI

Autore	Trapiantati: Numero	Anemia: Definizione*	Anemia: Prevalenza (%)
Vanrenterghem Y, et al. (2)	4263	≤ 13/≤ 12	38.6
Fernandez Fresnedo G, et al. (3)	2012	< 12/< 11	21.0
Shah N, et al. (4)	1511	< 13/< 12	45.6
Molnar MZ, et al. (5)	959	≤ 13/≤ 12	34.0
Al-Koury s, et al. (6)	879	< 13/< 12	45.7
Lorentz M, et al. (7)	438	< 13/<12	39.7

* In base ai valori di Hb (g/dL) nei maschi/femmine

Eziopatogenesi dell'anemia post-trapianto

Convenzionalmente si definisce anemia precoce quella che si manifesta entro i primi 6 mesi dal Tx.

Questo tipo di anemia può manifestarsi con una prevalenza elevata che in alcuni studi arriva quasi al 50% (3) ed anche oltre nei TX pediatrici (13). Essa, oltre a quelle che vedremo più avanti, può riconoscere alcune cause che sono tipiche di questo primo periodo post-Tx (Tab. II).

L'incremento della produzione di EPO da parte del neorene può essere inefficace se non si ripristina anche un ambiente non uremico. Questo spiega il motivo per cui nei casi di ritardata ripresa funzionale renale (DGF), nonostante una secrezione molto elevata di EPO nelle prime 24 ore dopo il Tx, non si abbia un incremento dell'eritropoiesi. Quando si verifica questa evenienza, inoltre, l'incremento della produzione di EPO nei giorni seguenti al Tx è più lento che nei TX con immediata ripresa della funzione renale (1). Interessante a questo proposito è il fatto che il tempo di ischemia fredda correla inversamente con la produzione di EPO e l'età avanzata del donatore si associa ad anemia (2).

Come vedremo in seguito, il deficit di ferro (Fe) gioca un ruolo importante nella patogenesi dell'anemia a qualsiasi età trapiantologica, ma esso si sviluppa più frequentemente nelle fasi precoci del post-Tx. Un deficit marziale può essere già presente nell'uremico che arriva al Tx e/o le riserve marziali possono essere rapidamente *deplete* subito dopo il Tx a causa di perdite ematiche, prelievi frequenti e utilizzo elevato di Fe per il rapido incremento dell'eritropoiesi (15).

Il rigetto acuto si correla con una diminuzione dei livelli di Hb; questo effetto dipende da una riduzione della produzione di EPO (21, 22) ma anche da una ridotta espressione di numerosi geni implicati nella trascrizione e sintesi dell'Hb oltre che nella captazione e nel trasporto del Fe e dell'acido folico (16). Un altro meccanismo attraverso cui il rigetto acuto può causare anemia è la microangiopatia trombotica che può svilupparsi durante gli episodi di rigetto vascolare severo.

TABELLA II - PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO E CAUSE DELL'ANEMIA POST-TRAPIANTO RENALE PRECOCE

• Anemia pre-trapianto
• Perdite ematiche nel periodo perioperatorio
• Frequenti prelievi ematici
• Eccessiva espansione volemica nel periodo perioperatorio
• Ritardata ripresa funzionale del <i>graft</i>
• Tempo di ischemia fredda prolungato
• Età avanzata donatore
• Rigetto acuto
• Carenza marziale
• Farmaci
• Infezioni

Nelle fasi successive, la persistenza o la comparsa dell'anemia può essere dovuta a cause molteplici di cui le principali sono riportate nella Tabella III e di seguito discusse.

Ridotta funzionalità del trapianto

Tutti gli studi a nostra disposizione concordano nel rilevare come nei TX la riduzione della funzionalità renale sia un fattore determinante per lo sviluppo e la gravità dell'anemia. Nello studio TRESAM tra i TX con una creatinemia > 2mg/dL gli anemici erano il 60.1% rispetto al 29% tra quelli con una creatinemia < 2 mg/dL (7). Nello studio di Karthikejan et al. (17) la prevalenza di anemia (definita come una Hb < 11g/dL per entrambi i sessi) nei TX con CKD negli stadi 1, 2, 3, 4 e 5, secondo la classificazione KDOQI (18), era 0, 2.9, 6.6, 27 e 33% rispettivamente.

TABELLA III - PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO E CAUSE DELL'ANEMIA POST-TRAPIANTO RENALE TARDIVA

- Ridotta funzionalità del <i>graft</i>
- Carenza marziale
- Farmaci immunosoppressori
- Farmaci non immunosoppressori
- Eventi clinici e comorbidità
- Carenze nutrizionali

Nello studio di Fernandez Fresnedo et al., utilizzando i criteri del WHO per la definizione di anemia, la prevalenza di anemia negli stessi stadi era 3, 12, 19, 29 e 50% rispettivamente (3). Il rapporto tra i livelli di Hb e quelli di funzione renale sembra tuttavia non essere lo stesso riscontrabile negli altri pazienti con CKD manifestandosi una maggior prevalenza di anemia nei TX a parità di funzione renale. Bertoni in un suo recente lavoro ha riscontrato in un gruppo di TX con una buona e stabile funzionalità renale (*clearance* della creatinina = 78.57 ± 27 mL/m') una prevalenza di anemia addirittura del 34.3% (19). In considerazione di ciò e del fatto che oltre il 75% dei TX ricade negli stadi 3-5 della CKD (17), è ben comprensibile l'alta prevalenza di anemia riportata negli studi epidemiologici sopra citati. I meccanismi che giocano un ruolo nello sviluppo dell'anemia nei TX con normale o ridotta funzione renale sono gli stessi e cioè la ridotta produzione di EPO e/o l'aumentata resistenza all'azione di questo ormone (1-20).

Farmaci immunosoppressori

Sia l'Azatioprina (AZA) che il Micofenolato Mofetile (MMF), sono potenti inibitori della sintesi purinica e perciò possono causare mielosoppressione. L'anemia causata da questi due farmaci si accompagna generalmente a leucopenia e trombocitopenia ed entrambi possono causare aplasia pura della serie rossa (PRCA). L'AZA si accompagna a macrocitosi e raramente anche ad anemia megaloblastica. Il MMF blocca la sintesi purinica "de novo" e per questo dovrebbe possedere un effetto selettivo sulla proliferazione linfocitaria. Tuttavia gli studi randomizzati che hanno confrontato questi due immunosoppressori nei TX hanno evidenziato una prevalenza di anemia sovrapponibile (21). Come dimostrato in un nostro studio, la resistenza all'EPO endogena provocata dai due immunosoppressori in TX non

anemici e con funzionalità renale buona e stabile è quantitativamente simile (22). I TX che assumono questi 2 farmaci sono perciò pronti nella stessa misura a sviluppare anemia quando per varie cause si riduca la produzione compensatoria di EPO endogena o diminuiscano gli effetti dell'ormone sul midollo o, infine, ve ne sia un ulteriore aumentato fabbisogno.

Anche il Sirolimus (SRL) causa una mielosoppressione come dimostra il rilievo che l'entità del suo effetto anemizante correla direttamente con la posologia e i livelli ematici di questo farmaco. Gli effetti di questo immunosoppressore sull'eritropoiesi sembrano essere più severi rispetto a quelli del MMF. In uno studio su 214 trapiantati di rene singolo o di rene-pancreas la prevalenza di anemia ad un anno post-trapianto risultò significativamente maggiore nei pazienti in trattamento con SRL rispetto a quelli trattati con MMF (57% vs 31%, rispettivamente) (23). Particolarmente potente come effetto anemizante è l'associazione tra MMF e SRL. Nello studio di Kreis et al. una anemia si riscontrava nel 43% dei TX in terapia con MMF e SRL e solo nel 29% di quelli che assumevano l'associazione tra CsA e MMF (24).

La ciclosporina (CsA) non causa mielosoppressione direttamente e generalmente non produce anemia mentre un simile effetto è stato riportato per il Tacrolimus (Tac). La CsA può causare invece anemia emolitica microangiopatica ed anche una sindrome uremica emolitica (HUS), un effetto che condivide con il Tac, SRL e OKT3 (25).

Farmaci non immunosoppressori

I bloccanti del sistema renina-angiotensina (RAS) e cioè gli inibitori del *converting enzyme* (ACE-i) e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB) possono causare una ridotta eritropoiesi nei TX. Per questa loro capacità sono considerati farmaci efficaci e sicuri nella terapia della Eritrocitosi Post-Trapianto Renale (PTE) (26) ma il loro effetto anemizante si riscontra anche nei TX non affetti da PTE, con un significativo rapporto dose-effetto (8). In un nostro lavoro la riduzione di Htc e di Hb prodotta dall'Enalapril risultò di circa il 10%, non dissimile quantitativamente da quella prodotta dallo stesso farmaco nei TX con PTE. Questo effetto anemizante non risultava spiegabile dalla sola riduzione dei livelli ematici di EPO che si associava all'assunzione dell'ACE-i (27).

I bloccanti del sistema RAS, infatti, agirebbero anche attraverso altri meccanismi come la riduzione della stimolazione dell'angiotensina II sui precursori eritroidi o come l'incremento dei livelli ematici di proteine inibenti l'eritropoiesi (28).

Mentre fino a poco tempo or sono questi farmaci erano poco impiegati dai Nefrologi nei TX per timore di effetti collaterali quali l'insufficienza renale acuta e l'iperpotassiemia, attualmente il loro utilizzo è in costante incremen-

to poiché possono ridurre la velocità di progressione della disfunzione cronica del trapianto (DCT) oltre che la proteinuria. Risultati simili sono stati riscontrati nella CAN accertata biotipicamente e alcuni studi suggeriscono un loro effetto renoprotettivo, specie se usati precocemente subito dopo il Tx (29, 30). L'importanza di questa classe di farmaci relativamente all'alta prevalenza di anemia è probabilmente in costante aumento in quanto essi vengono prescritti sempre più nella DCT (soprattutto se secondaria alla CAN), cioè proprio quando la riduzione della funzionalità renale aumenta il rischio di anemia e maggiormente utilizzati sono gli immunosoppressori più anemizanti come il MMF e il SRL, anche al fine di ridurre o sospendere l'impiego degli inibitori della calcineurina (ICN).

Il Ganciclovir ha un effetto mielosoppressore e può causare anemia. La profilassi e/o la terapia con Ganciclovir può spiegare il maggior rischio di anemia riscontrato nei TX CMV-negativi che hanno ricevuto il *graft* da donatore CMV-positivo (12).

Anche il trimetoprim-sulfametossazolo, da tutti utilizzato per la profilassi dell'infezione da *Pneumocystis Carinii*, può causare mielosoppressione e anemia. Nei pazienti portatori di deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi questo farmaco può causare anche anemia emolitica.

Deficit marziale

Insieme al deficit di EPO la carenza marziale è considerata una delle cause principali di anemia (15). In realtà la prevalenza del deficit di Fe tra i TX non è ben conosciuta.

Questa scarsità di informazioni dipende da due fattori principali: dalla bassa prevalenza con cui lo studio dello stato marziale viene effettuato nei TX, e inoltre, dall'utilizzo esclusivo a scopo diagnostico dei parametri tradizionali come ferritinemia e saturazione transferrinica (TSAT), i cui limiti nell'individuare un deficit di Fe sono ben noti e importanti proprio nei TX.

Nello studio di Mix et al. lo stato del Fe veniva indagato solo nel 12% dei TX e di questi solo il 18% riceveva supplementi. Tra i TX severamente anemici, solo il 26% era studiato e solo il 36% era supplementato (11). Nello studio di Karthykeian et al. solo il 60% dei TX era studiato e la prevalenza di una TSAT < 20% risultava del 41% e quella di una ferritina < 100 ng/mL del 44% (17). Nello studio di Shibagaki e Shetty solo il 36% dei TX veniva studiato e il 50% mostrava un deficit di Fe; tutti i 15 pazienti carenti venivano supplementati tranne 1 (12). Nel recente studio di Molnar et al. solo il 66% dei 959 TX era stato studiato, un deficit di Fe risultava nell'11% dei casi e di questi solo il 4% ricevevano Fe (5). Negli studi in cui tutta la casistica è stata indagata, pochi in verità, la carenza marziale ha mostrato prevalenze molto differenti comprese tra il 10 e il 34.6% (31). Utilizzando come indicatore una percentuale di globuli rossi ipocromici (HRBC) uguale o superiore a

2.5%, Lorenz ha riscontrato una prevalenza di carenza marziale del 20.1%. L'Autore mette in evidenza come la misurazione dei livelli di ferritina sierica e della TSAT siano inattendibili per porre la diagnosi di carenza di Fe nei TX. Questa problematica risulterebbe particolarmente accentuata nei TX con anemia severa. In questo studio, infatti, ridotti valori di ferritinemia e di TSAT erano riscontrati solo nel 10.1% e 29% dei casi di anemia severa, rispettivamente, mentre una HRBC > 2.5% risultava presente nel 46.4% dei casi. Anche in questo studio solo il 6.6% dei TX veniva supplementato con Fe (7). Da quanto visto sopra emerge chiaramente come la carenza marziale nei TX sia ampiamente sottostimata. Da questi stessi studi si evince, comunque, che la terapia con il Fe viene eseguita raramente nei TX anche in caso di anemia severa. Eppure la supplementazione ferrica è molto importante poiché essa è capace di correggere lo stato anemico anche in presenza di una produzione di EPO non ottimale. Nell'immediato post-Tx, ad esempio, la precoce supplementazione con Fe per os nei TX con segni di carenza marziale consente di raggiungere in 6 mesi valori di Htc superiori a quelli dei TX senza deficit di Fe o carenti ma non supplementati (15).

Carenze vitaminiche

Una anemia causata da carenze di acido folico e di vitamina B12 è stata riscontrata in alcuni studi, anche con prevalenze elevate. Tali deficit vitaminici sono stati messi in relazione oltre che a carenze nutrizionali, ad età, farmaci e alterato metabolismo epatico secondario ad epatite cronica HCV-correlata (31).

Eventi clinici e comorbidità

Scompenso cardiaco, infarto miocardico, gastrite, ulcera gastrica, arteriopatia periferica, accidenti cerebrovascolari, perdite ematiche croniche, interventi chirurgici, angioplastiche coronariche, neoplasie ed infezioni sono possibili cause di anemia (2). Particolarmente importanti a questo riguardo sono proprio le infezioni. Gli agenti infettivi più spesso chiamati in causa a questo proposito sono il Citomegalovirus, il BK-virus, il Varicella Zoster virus, il Parvovirus B19, l'Herpes Virus, gli Stafilococchi e il Mycobacterium Tuberculosis. Il Parvovirus B19 è particolarmente pericoloso perché può causare una PRCA (32). Alcune infezioni (da CMV, EBV, HV 6 e 8, Tuberculosis, Toxoplasmosi e Pneumocystis Carinii) possono associarsi alla sindrome emofagocitica che causa una severa anemia. Questa patologia è caratterizzata da una infiltrazione del midollo da parte di macrofagi che fagocitano i globuli rossi. Questa sindrome è particolarmente infausta e di difficile trattamento (33). Infine, nei TX sono stati descritti anche casi di HUS provocate da virus influenzali e da CMV.

Incompatibilità minore per gruppi sanguigni ABO

I trapiantati di gruppo A che ricevono il *graft* da donatori di gruppo O oppure quelli di gruppo AB riceventi organi da donatori di gruppo A o B possono sviluppare anemia emolitica causata da anticorpi anti-A o anti-B del donatore o da anticorpi prodotti dai linfociti "passenger"(34).

Test di verifica

4) Quali farmaci immunosoppressori possono causare una sindrome emolitico-uremica?

- Ciclosporina
- Tacrolimus
- Sirolimus
- OKT3
- Tutti i precedenti.

5) Quali di questi farmaci ipotensivi può causare anemia nei trapiantati renali?

- Clonidina
- Beta-bloccanti
- Calcio-antagonisti
- Diuretici
- Bloccanti del sistema renina-angiotensina.

6) Quale agente infettivo può causare PRCA nei trapiantati renali?

- CMV
- EBV
- Legionella
- Criptococco
- Parvovirus B19.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Effetti della anemia post-trapianto sul rischio cardiovascolare

Il Tx offre oggi non soltanto una migliore qualità di vita rispetto al trattamento dialitico ma anche una maggior durata della stessa. L'aspettativa di vita nei TX è tuttavia ancora notevolmente inferiore a quella della popolazione generale di pari età e la morte con rene funzionante costituisce la causa principale di perdita tardiva del *graft* rendendo conto del 42.5% di tutti i fallimenti nei primi 10 anni dopo il Tx (35).

Attualmente la causa principale di questa elevata mortalità è la patologia cardiovascolare (CVD) che condiziona anche una alta morbilità tra i TX.

Secondo i dati di *United States Renal Data System* (USRDS) la CVD causa oltre il 40% dei decessi tra i TX e

la mortalità cardiovascolare (CV) è circa il doppio rispetto alla popolazione generale (36). A causa della sua alta prevalenza, la CVD costituisce perciò la principale causa di fallimento tardivo del *graft*; secondo i dati di Ojo et al, infatti, essa causerebbe il 42% di tutte le morti con rene funzionante nei primi 10 anni post-Tx (35).

Questa particolare suscettibilità alla CVD deriva dal fatto che i TX si trovano esposti per lungo tempo a molteplici fattori di rischio CV che agiscono sia nel periodo pre che post-Tx (37). L'alta prevalenza della CVD e le sue gravi ripercussioni sulla morbilità e mortalità dei TX hanno stimolato e stimolano una crescente attenzione ad identificare i fattori di rischio CV e ad agire precocemente su quelli modificabili allo scopo di prevenirne la comparsa o di rallentarne la progressione.

Per quel che riguarda l'anemia, numerosi studi hanno messo in evidenza come essa si associ ad un aumento del rischio CV nella popolazione generale, nei cardiopatici, nei pazienti con CKD ed in quelli in trattamento sostitutivo. In ambito trapiantologico, gli studi sul rapporto tra anemia e CVD non sono altrettanto numerosi ma ci sono attualmente consistenti evidenze che l'anemia costituisce un significativo fattore di amplificazione del rischio CV.

In uno studio retrospettivo relativo a 220 TX statunitensi ben il 78% di questi furono ricoverati durante un *follow-up* di 3 anni con un numero di ricoveri per paziente/anno di 1.1. Alla analisi multivariata un Htc più alto risultò associato ad un più basso rischio di ospedalizzazione (RR, 0.95/ 1% di incremento dell'Hct; 95% CI, 0.92-0.98, P = 0.001) (38).

In 438 TX seguiti per circa 8 anni la presenza di anemia (definita come una Hb < 10 g/dL) non mostrò influenze sulla sopravvivenza dell'organo e/o del paziente ma tuttavia i TX in cui la HRBC risultava > 10% mostrarono un rischio di mortalità doppio rispetto a quelli con tale indice < 5% (39).

Djamali ha valutato gli effetti della anemia precoce in una popolazione ad alto rischio CV e cioè i diabetici tipo I (40).

Un gruppo di 404 trapiantati affetti da diabete mellito tipo 1, di cui 323 sottoposti a trapianto combinato rene - pancreas, furono seguiti durante le 26 settimane successive al Tx. Una prevalenza significativamente maggiore di eventi CV, intesi come morte per causa CV, infarto miocardico acuto, angina e ospedalizzazione secondaria a insufficienza cardiaca congestizia (CHF), fu riscontrata nei TX con Htc eguale o inferiore a 30% rispetto a quelli con valori superiori. Il rischio relativo della comparsa degli eventi CV si riduceva progressivamente all'aumentare dei valori di Htc compresi tra 31 e 36%. L'associazione tra anemia ed eventi CV rimaneva significativa anche all'analisi multivariata che comprendeva età e pregressi eventi ischemici cardiaci. Non si registrarono invece differenze tra i 2 gruppi per quel che riguardava la prevalenza di eventi cerebrovascolari, amputazioni o rivascolarizzazioni degli arti inferio-

ri (40). Rigatto ha recentemente pubblicato 2 studi interessanti sui rapporti tra anemia, cardiopatie e mortalità e morbilità CV nei TX.

Nel primo di questi furono studiati 638 TX seguiti per un periodo di 7 anni in media (*range* 1-28 anni) presso 2 Centri Canadesi. Dall'analisi retrospettiva dei dati l'anemia risultò essere un fattore di rischio indipendente per CHF *de novo* (RR, 1.24 /1 g/dL di riduzione di Hb; 95% C.I., 1.10-1.39; P= 0.001). L'anemia, inoltre, era un fattore di rischio indipendente di mortalità CV e generale (41).

L'associazione tra anemia e CHF *de novo* è stata più recentemente confermata da uno studio retrospettivo su ben 27011 TX statunitensi (42). A questo proposito è interessante il riscontro che nei TX Afro Americani, i quali presentano un'alta prevalenza di anemia (12), il rischio di CHF è maggiore rispetto che nei Caucasici (43).

In uno studio successivo Rigatto ha preso in esame le cause e le conseguenze dell'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) in una *coorte* di 473 TX. Dall'analisi retrospettiva dei dati, la LVH risultò rappresentare un fattore di rischio indipendente per CHF e morte. A loro volta l'anemia e l'ipertensione arteriosa diastolica risultarono fattori di rischio indipendente per la LVH che si sviluppava tra il I e il V anno post-Tx (44).

Interessante è anche la recente osservazione che l'anemia causa nei TX uno sbilanciamento tra sistemi ossidativi e quelli antiossidativi a favore dei primi. Ne deriva un aumentato stress ossidativo il quale è in grado di causare ipertensione arteriosa e alterazioni metaboliche che inducono la transizione dall'ipertrofia miocardica compensatoria all'insufficienza cardiaca (45).

Nel loro insieme i dati di cui attualmente disponiamo indicano che nei TX la presenza di anemia determina un aumento significativo del rischio CV analogamente a quanto è riscontrabile nella popolazione generale, nei pazienti con CKD, in quelli in trattamento sostitutivo e nei cardiopatici.

Terapia dell'anemia post-trapianto con eritropoietina

Il dubbio, suggerito da pochi studi retrospettivi, che la terapia con EPO nei pazienti con ESRD e la conseguente correzione dell'anemia prima del Tx potesse essere associata nel post-Tx ad un incremento della prevalenza di incidenti trombotici vascolari o di DGF è stato completamente fugato dalla progressiva riduzione di queste evenienze riportata dai registri internazionali nonostante l'enorme diffusione dell'utilizzo di EPO nei pazienti in trattamento sostitutivo.

L'utilizzo di EPO nei pazienti in trattamento dialitico non determina una riduzione della produzione di EPO endogena subito dopo il Tx né causa resistenza a questo ormone. Secondo Lietz, invece, la terapia con EPO prima del Tx ridu-

ce gli episodi di rigetto acuto tardivo e migliora la sopravvivenza dell'organo a 5 anni rispetto ai pazienti che vengono trasfusi o a quelli che non fanno nessun trattamento (46).

L'EPO si è mostrata efficace e sicura nella terapia dell'anemia precoce.

Lo studio di Van Loo et al. (47) suggerisce che la terapia con EPO è efficace nella correzione dell'anemia nelle prime settimane post-Tx anche se le posologie necessarie sono superiori a quelle usate prima del Tx. Nel recente studio di Van Biesen la terapia con EPO consentiva una più veloce correzione dell'anemia precoce (48). In uno studio è stata riportata una aumentata prevalenza di stenosi dell'arteria del rene in un gruppo di TX pediatriche che avevano ricevuto EPO durante la prima settimana post-Tx. Tutti questi pazienti non assumevano steroidi. Un particolare assetto relativo a 12 geni caratterizzava i TX che presentarono questa complicanza (49). Nonostante che l'EPO moduli la risposta allo stress e attenui apoptosi e necrosi in vari organi incluso il rene e, inoltre, nell'animale da esperimento permetta un più veloce recupero dalla insufficienza renale acuta da cisplatino (50), questi studi non consentono di dimostrare che la precoce correzione dell'anemia e/o l'assunzione di EPO nelle prime fasi post-Tx apportino benefici sulla DGF o sulla funzionalità renale. D'altro canto, però, in essi non vengono riportati effetti collaterali sfavorevoli per il paziente e/o il *graft*.

I risultati di numerosi studi dimostrano che l'EPO è efficace e sicura anche nella terapia dell'anemia tardiva (51).

Non è noto se le posologie richieste per correggere l'anemia siano differenti rispetto a quelle necessarie nei pazienti con CKD non trapiantati. È presumibile che il sommarsi alla riduzione della funzionalità renale di altri fattori anemizzanti (immunosoppressori, stato infiammatorio cronico, inibitori del RAS, infezioni) determini una ridotta risposta all'EPO esogena. Nello studio di Ortis et al. l'utilizzo degli inibitori del RAS richiedeva un aumento della posologia dell'EPO (51).

Vi è una correlazione inversa tra la posologia di EPO e la creatinina *clearance* nei TX con disfunzione cronica del trapianto (DCT) e bruschi cali della Hb possono indicare cambiamenti nella funzionalità del *graft*. Inoltre l'aumentata richiesta di EPO esogena può essere susseguente a riduzione della funzione renale, infezioni, perdite ematiche croniche, carenze di Fe ecc. La risposta alla terapia con EPO è diminuita durante gli episodi di rigetto acuto ma si ristabilisce prontamente una volta che il rigetto sia trattato con successo (52). Anche il rigetto cronico sembra causare una resistenza all'EPO esogena secondaria, probabilmente, allo stato infiammatorio cronico. Molti pazienti che ritornano in dialisi dopo il fallimento del Tx e che sono portatori del *graft* presentano una resistenza alla terapia con EPO che rende difficile il controllo dell'anemia (53). L'alta prevalenza di anemia dei TX trattati con EPO riportata in alcuni degli studi epidemiologici citati in precedenza potrebbe indicare una ridotta risposta all'EPO (2, 4, 6). Come succede

TABELLA IV - PREVALENZA DEI TRAPIANTATI RENALI SEVERAMENTE ANEMICI TRATTATI CON ERITROPOIETINA RIPORTATA IN LETTERATURA

Autore	Prevalenza (%)
Vanrenterghem Y, et al. (2)	17.8
Mix TC, et al. (11)	40.0
Shibagaki Y, et al. (12)	42.8
Kartikejan V, et al. (17)	27.0
Molnar MZ, et al. (5)	21.0

per la terapia marziale, anche la terapia con EPO, nonostante la sicurezza ed efficacia dimostrata, è riservata ad una minoranza di TX. Nello studio TRESAM solo il 10% di tutti i 1539 Tx anemici assumeva EPO (2). Nella casistica di AL-Khoury su 398 TX anemici solo 68 erano trattati con EPO e tra i 16 pediatrici anemici solo 1 assumeva EPO (6). Nella casistica di Shah su 689 TX anemici solo 145 (9.6%) assumevano EPO (4) e in quella di Molnar solo il 19% (5). Gill, esaminando retrospettivamente i dati relativi a 4643 TX con grave insufficienza renale ha riscontrato che al momento del ritorno al trattamento sostitutivo solo il 35% di questi era in terapia con EPO (54), una percentuale non dissimile da quella degli altri pazienti con ESRD (55). D'altro canto dai dati della letteratura emerge che la terapia con EPO viene prescritta piuttosto raramente anche nei TX con anemia severa (Tab. IV).

Nei pazienti in trattamento sostitutivo la correzione della anemia con EPO determina drammatici miglioramenti nella qualità di vita, nell'attività fisica e mentale nonché una riduzione della mortalità e morbilità CV. Nei pazienti con CKD non in trattamento dialitico, invece, gli studi sugli effetti della correzione parziale o totale della anemia con EPO sul rischio CV e sulla progressione della insufficienza renale sono scarsi e i risultati contrastanti (56). Nei TX questi aspetti sono finora quasi del tutto inesplorati.

Becker ha riportato che in un gruppo di TX che presentavano una DCT la correzione dell'anemia ottenuta mediante la terapia con EPO rallentava il deterioramento progressivo della funzione renale (57). Da sottolineare che anche in alcuni studi effettuati su pazienti con CKD non in trattamento sostitutivo la terapia con EPO rallentava la progressione della insufficienza renale probabilmente attraverso una riduzione del danno tubulare e della fibrosi interstiziale secondaria al miglioramento dell'ossigenazione tissutale e agli effetti antiapoptotici dell'EPO (50, 58).

Per quel che riguarda il rischio CV, solo del tutto recentemente, Kawaguchi ha riportato un calo significativo del diametro telediastolico del ventricolo sinistro e dell'indice di massa ventricolare sinistra in un gruppo di TX in cui per

8 mesi l'Hb era mantenuta tra 11 e 12 g/dL mediante trattamento con EPO. Nessun miglioramento invece fu possibile riscontrare in questi TX relativamente alla qualità di vita (59).

A causa della scarsità di conoscenze su queste problematiche attualmente ignoriamo il target di Hb a cui dobbiamo mantenere i TX e d'altra parte un consenso generale su questo punto non esiste neppure per i pazienti con CKD non in dialisi e quelli in trattamento sostitutivo (56). A questo proposito bisogna anche tener conto che la popolazione dei TX ha caratteristiche particolari ed è estremamente eterogenea in quanto comprende pazienti con trapianto pre-emptivo, trapianti ripetuti e trapianti combinati. Inoltre molti di essi arrivano al Tx già con grave CVD che solo in parte si riduce dopo il Tx e anzi molto spesso peggiora. Infatti, questi pazienti sono esposti a vari fattori di rischio CV sia durante la CKD prima di entrare in dialisi, sia durante questa, sia durante la CKD dopo il Tx (37). Queste particolarità relative ai TX potrebbero avere importanti implicazioni sull'entità della correzione dell'anemia da ottenere con l'EPO. D'altro canto non bisogna dimenticare il pesante impatto economico che sarebbe causato da un esteso e generalizzato utilizzo dell'EPO nei TX anemici (60).

Test di verifica

7) La anemia post-trapianto renale determina un maggior rischio di:

- Insufficienza cardiaca congestizia
- Ipertrofia ventricolare sinistra
- Morte per cause cardiovascolari
- Morte per tutte le cause
- Tutte le precedenti

8) La correzione dell'anemia post-trapianto renale determina un rischio maggiore di:

- Ipertensione arteriosa
- Ritardata ripresa funzionale
- Rigetto acuto
- Nefropatia cronica da trapianto
- Nessuno dei precedenti

9) Secondo i dati della letteratura qual è la percentuale di trapiantati renali trattati con EPO al momento del loro ritorno al trattamento sostitutivo?

- 20%
- 35%
- 45%
- 60%
- 70%

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Conclusioni

L'anemia è di frequente riscontro nei TX sia nelle prime fasi post-Tx che successivamente. Questa complicità riconosce numerose cause e fattori di rischio tra cui particolarmente importanti sono la riduzione della funzionalità del trapianto, la terapia immunosoppressiva, la carenza marziale, i bloccanti del sistema RAS e le infezioni. Nonostante la sua alta prevalenza e il fatto che sia un fattore significativo di rischio CV, l'anemia viene sottovalutata sia da un punto di vista diagnostico che dal punto di vista terapeutico. Attualmente sono scarsissime le informazioni in nostro possesso relative agli effetti sugli *outcomes* clinici prodotti dalla correzione farmacologica dell'anemia per cui poco o nulla sappiamo circa i livelli ottimali di Hb a cui mantenere i TX. In considerazione della alta mortalità e morbilità CV dei TX è assolutamente necessario chiarire con urgenza questi aspetti mediante studi prospettici e di intervento terapeutico.

Riassunto

Dopo il trapianto di rene la completa correzione dell'anemia uremica si realizza generalmente nel giro di 10-16 settimane ma uno stato anemico può persistere o svilupparsi in un numero significativo di trapiantati renali. La prevalenza dell'anemia è molto alta nei primi mesi post-trapianto, quindi si riduce e tra il 6° mese e il quinto anno rimane del 30-40%, per aumentare poi negli anni seguenti. La riduzione della funzionalità del graft, la carenza marziale, alcu-

ni farmaci immunosoppressori, i bloccanti del sistema Renina-Angiotensina e le infezioni sono tra le cause più importanti dell'anemia post-trapianto renale.

Recenti studi suggeriscono che l'anemia, al pari di quel che succede per la popolazione generale, per i cardiopatici, per i pazienti con insufficienza renale cronica e quelli in terapia sostitutiva, costituisce un significativo fattore di rischio cardiovascolare per il trapiantato renale. Nonostante ciò solo una minoranza dei trapiantati anemici vengono indagati relativamente al loro problema ematologico ed il ricorso alla terapia con ferro e/o con Eritropoietina è riservata ad un numero ancora più ristretto di questi pazienti. Eppure i dati attualmente a nostra disposizione mostrano chiaramente che la terapia con Eritropoietina è efficace e sicura nel trattamento della anemia sia nelle prime fasi post-trapianto sia successivamente. Attualmente non si conoscono né i valori *target* di emoglobina che devono essere raggiunti e mantenuti né gli effetti sugli *outcomes* clinici della correzione farmacologica dell'anemia nel trapiantato renale. La notevole prevalenza con cui questa complicità si sviluppa e l'alto rischio cardiovascolare del trapiantato renale rendono obbligatorio l'urgente chiarimento di questi aspetti mediante studi prospettici e di intervento terapeutico.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Domenico Montanaro

S.O.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale

Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia"

Piazzale S. Maria della Misericordia, 15

33100 Udine

e-mail: montanaro.domenico@aoud.sanita.fvg.it

Bibliografia

- Muirhead N. Erythropoietin and renal transplantation. *Kidney Int* 1999; (Suppl. 69): S86-92.
- Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: A European study. *Am J Transplant* 2003; 3: 835-45.
- Fernandez Fresnedo G, Palomar R, Rodrigo E, et al. Prevalence of anemia from MOST, an observational trial. *Transplant Proc* 2005; 37: 3821-2.
- Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, et al. Post-transplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation* 2006; 81: 1112-8.
- Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, et al. Anemia in kidney transplanted patients. *Am J Transplant* 2005; 19: 825-33.
- Al-Khoury S, Shah N, Afzali B, Covic A, Taylor J, Goldsmith D. Post-transplantation anaemia in adult and pediatric renal allograft recipients-Guy's Hospital experience. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1974-80.
- Lorenz M, Kletzmayer J, Perschl A, Furrer A, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 794-7.
- Winkelmayer WC, Kewalramani R, Rutstein M, Gabardi S, Vonvisger T, Chandraker A. Pharmacoeconomics of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 347-52.
- Sezer S, Ozdemir FN, Tural E, Bilgic A, Haberal M. Prevalence and etiology of anemia in renal transplant recipients. *Transpl Proc* 2006; 38: 537-40.
- Yorgin PD, Scandling JD, Belson A, Sanchez J, Alexander SR, Andreoni KA. Late post-transplant anemia in renal transplant recipients. An under-recognized problem? *Am J Transplant* 2002; 2: 429-35.
- Mix TC, Kazmi W, Khan S, et al. Anemia: A continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 1426-33.
- Shibagaki Y, Shetty A. Anemia is common after kidney transplantation, especially among African Americans. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2368-73.
- Yorgin PD, Belson A, Sanchez J, et al. Unexpectedly high prevalence of posttransplant anemia in pediatric and young adult renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1306-18.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 5 (Suppl. 3): S17-32.
- Miles AM, Markell MS, Daskalakis P. Anemia following renal

- transplantation: erythropoietin response and iron deficiency. *Clin Transplant* 1997; 11: 313-5.
16. Chua MS, Barry C, Chen X, et al. Molecular profiling of anemia in acute renal allograft rejection using DNA microassay. *Am J Transplant* 2003; 3: 17-2.
 17. Karthikeyan V, Karpinsky J, Nair Rama C, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 262-9.
 18. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl. 1): S1-266.
 19. Bertoni E, Rosati A, Larti A, et al. Chronic kidney disease is still present after renal transplantation with excellent function. *Transplant Proc* 2006; 38: 1024-5.
 20. Nampoory MR, Johnny KV, al-Hilali N, et al. Erythropoietin deficiency and relative resistance cause anemia in post-renal transplant recipients with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 177-81.
 21. Wang K, Zhang H, Li Y, et al. Safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in renal transplantation: a systematic review. *Transplant Proc* 2004; 36: 2068-70.
 22. Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, et al. Effects of mycophenolate mofetil and azathioprine on the erythropoietin production in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2001; 33: 3253-5.
 23. Augustine JJ, Knauss TC, Shulak JA, et al. Comparative effects of sirolimus and micophenolate mofetil on erythropoiesis in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2004; 4: 2001-6.
 24. Kreis H, Cisterne JM, Land W, et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection. *Transplantation* 2000; 69: 1252-60.
 25. Crew RJ, Radhakrishnan J, Cohen DJ, et al. De novo thrombotic microangiopathy following treatment with sirolimus: report of two cases. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 203-5.
 26. Montanaro D, Gropuzzo M, Boscutti G, et al. Long-term therapy for postrenal transplant erythrocytosis with ACE inhibitors: Efficacy, safety and action mechanisms. *Clin Nephrol* 2000; 53 (4): 47-51.
 27. Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce hemoglobin concentrations, hematocrit, and serum erythropoietin levels in renal transplant recipients without post-transplant erythrocytosis. *Transplant Proc* 2001; 33: 2038-40.
 28. Le Meur Y, Lorgeot V, Comte L, et al. Plasma levels and metabolism of AcSDKP in patients with chronic renal failure: Relationship with erythropoietin requirements. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 510-7.
 29. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 889-99.
 30. Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, et al. Renoprotective effects of early inhibition of the renin-angiotensin system in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37: 991-3.
 31. Kim HC, Park SB, Han SY, Whang EA. Anemia following renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 302-3.
 32. So BJ, Chae KM, Lee KK, Lee YJ, Jeong BH. Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 infection in a renal transplant patient: A case report. *Transplant Proc* 2000; 32: 1954-6.
 33. Karras A, Thervet E, Legendre C. Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: Report of 17 cases and review of literature. *Transplantation* 2004; 77: 238-43.
 34. Elhence P, Sharma RK, Chaudhary RK, Gupta RK. Acquired hemolytic anemia after minor ABO incompatible renal transplantation. *J Nephrol* 1998; 11: 40-3.
 35. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et al. Long term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57: 307-13.
 36. U.S. Renal Data System, USRDS 2003 Annual Data Report. Atlas of end-stage renal disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, Md. 2003.
 37. Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, Boscutti G, et al. La malattia cardiovascolare dopo trapianto renale. *G Ital Nefrol* 2004; 21 (Suppl. 26): S53-66.
 38. Khan S, Tighiouart H, Karla A, Raman G, Rohrer RJ, Pereira BJ. Resource utilization among Kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2003; 64: 657-44.
 39. Winkelmayr WC, Lorenz M, Kramar R, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Percentage of hypochromic red blood cells is an independent risk factor for mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 2075-81.
 40. Djamali A, Becker YT, Simmons WD, et al. Increasing hematocrit reduces posttransplant cardiovascular risk in diabetic transplant recipients. *Transplantation* 2003; 76: 816-20.
 41. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, Negrijn C, Tribula C, Jeffery J. Congestive heart failure in renal transplant recipients: Risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1084-90.
 42. Lentine KL, Shnitzler MA, Abbott KC, et al. De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 720-33.
 43. Abbott KC, Hypolite IO, Hsieh P, Cruess D, Taylor AJ, Agodoa LY. Hospitalized congestive heart failure after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol* 2002; 12: 115-22.
 44. Rigatto C, Foley R, Negrijn C, Tribula C, Jeffery J, Parfrey P. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: Prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *Am Soc Nephrol* 2003; 14: 462-8.
 45. Campise M, Bamonti F, Novembrino C, et al. Oxidative stress in kidney transplant patients. *Transplantation* 2003; 76: 1474-8.
 46. Lietz K, Lao M, Paczek L, Gorski A, Gaciong Z. The impact of pre-transplant erythropoietin therapy on late outcomes of renal transplantation. *Ann Transplant* 2003; 8: 17-24.
 47. Van Loo A, Vanholder R, Bernaert P, et al. Recombinant human erythropoietin corrects anaemia during the first weeks after renal transplantation: A randomised prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 177-81.
 48. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Lameire N. Efficacy of erythropoietin administration in the treatment of anaemia immediately after renal transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 367-8.
 49. Nagarajan S, Vidhun J, Mansfield E, et al. Molecular mechanisms of transplant renal artery stenosis from early use of erythropoietin. *Am J Transplant* 2004 (Suppl. 8): S568-9.
 50. Choukroun G, Martinez F. Benefits of Erythropoietin in renal transplantation. *Transplantation* 2005; 79 (Suppl.): S49-50.
 51. Ortis F, Guirado L, Diaz J, et al. Use of recombinant human erythropoietin in kidney transplant patients with stable graft function. *Transplant Proc* 2003; 35: 1767-8.
 52. Page B, Zingraff J. Resistance to rHuEPO and kidney graft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1696-7.
 53. Lopez Gomez JM, Perez-Flores I, Jofre R, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2494-501.
 54. Gill JS, Abichandani R, Khan S, Kauz AT, Pereira BJ. Opportunities to improve the care of patients with transplant failure. *Kidney Int* 2002; 61: 2193-9.
 55. Valderrabano F, Horl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP. Pre-dialysis survey on anemia management. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 89-100.
 56. Paoletti E, Cannella G. Update on Erythropoietin treatment: should hemoglobin be normalized in patients with chronic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 74-7.
 57. Becker BN, Becker YT, Levenson GE, Heisey DM. Erythropoietin therapy may retard progression in chronic renal transplant dysfunction. *Nephrol Dial* 2002; 17: 1667-73.
 58. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JPA, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure slows the decline of renal function: A randomised controlled trial. *Kidney Int* 2004; 66: 753-60.
 59. Kawaguchi T, Mooriyama T, Suzuki K, et al. Pilot study of the optimum hematocrit for patients in the predialysis stage after renal transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 1293-6.
 60. Gentil Ma, Cabello V, Perez-Valdivia M, et al. Influence of the current management of renal transplant recipients on the prevalence of anemia and related costs. *Transplant Proc* 2005; 37: 3823-4.