

# Problem anemije u bolesnika s transplantiranim solidnim organom

## *Anemia after Solid Organ Transplantation*

ANNA MRZLJAK<sup>1,2</sup>, IVAN BALEN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb; <sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; <sup>3</sup>Odjel za gastroenterologiju i endokrinologiju, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod

**SAŽETAK** — Anemija nakon transplantacije solidnih organa česta je komplikacija. Uzroci anemije jednaki su onima u općoj populaciji poput nedostatka željeza ili specifični kao posljedica odbacivanja, disfunkcije presatka, nedostatka eritropoetina, virusne infekcije, imunosupresivne ili antiviralne terapije. Većina je anemija nakon transplantacije reverzibilna, a osnovu liječenja čine nadoknada željeza i/ili eritropoetina, koncentrata eritrocita uz korekciju imunosupresivne i potporne terapije. Inhibitori hipoksija-inducibilnih faktora predstavljaju nadolazeće mogućnosti liječenja. Pravovremeno prepoznavanje i liječenje ove komplikacije značajno utječe na ishode pacijenata nakon transplantacije solidnih organa. U ovome preglednom radu donosimo dosadašnja saznanja o anemijama nakon transplantacije solidnih organa poput bubrega, jetre, srca i pluća s naglaskom na etiologiju i liječenje.

**KLJUČNE RIJEČI:** anemija, transplantacija solidnih organa, nedostatak željeza, eritropoetin, imunosupresivna terapija

**SUMMARY** — Anemia after solid organ transplantation is a common complication. The causes of anemia can be the same as those in the general population such as iron deficiency, or specific due to rejection or graft dysfunction, erythropoietin deficiency, viral infection, immunosuppressive or antiviral therapy. Most anemia after transplantation is reversible, and the basis of treatment is iron and/or erythropoietin supplementation, erythrocyte concentrate transfusion, with correction of immunosuppressive and supportive therapy. Inhibitors of hypoxia-inducible factors represent emerging treatment options. Timely recognition and treatment of this complication significantly affects patient outcomes after solid organ transplantation. In this review, we present the current knowledge about anemia after transplantation of solid organs such as kidneys, liver, heart and lungs, with an emphasis on etiology and treatment.

**KEY WORDS:** anemia, solid organ transplantation, iron deficiency, erythropoietin, immunosuppressive therapy



### Uvod

Anemija je česta u bolesnika s transplantiranim solidnim organom i može značajno utjecati na kvalitetu života. Pojava anemije definirana je razinom hemoglobina manjom od 120 g/L u žena odnosno 130 g/L u muškaraca. Laboratorijski pokazatelji anemije usmjeravaju daljnje dijagnostičke postupke, a time i definiraju terapijske opcije kod transplantiranih osoba. Terapijski modaliteti uključuju primjenu željeza, eritropoetina, transfuziju eritrocita i/ili korekciju medikamentozne terapije. S obzirom na visoku učestalost, anemije kod transplantiranih osoba zahtijevaju uključenost čitava tima liječnika, a osobito liječnika obiteljske medicine koji su ključni u njihovoj dugoročnoj skrbi. Nasreću, anemije kod transplantiranih osoba često su reverzibilne te većina primatelja oporavi crvene krvne stanice.

U ovome preglednom radu donosimo dosadašnja saznanja o anemijama nakon transplantacije solidnih organa poput bubrega, jetre, srca i pluća s naglaskom na etiologiju i liječenje.

### Prevalencija i podjela anemije nakon transplantacije solidnih organa

Normocitna normokromna anemija česta je komplikacija u kandidata na listama čekanja za transplantaciju solidnih organa i povezana je s nepovoljnim kliničkim ishodima (zatajenje presatka ili smrtnost) (1). Također, anemija se može javiti u različitim vremenskim periodima nakon transplantacije pa tako, primjerice, nakon transplantacije bubrega pogađa svaku drugu osobu (2). Predtransplantacijska i poslijetransplantacijska anemija nisu nužno odvojeni entiteti i vrlo se često zapravo etiološki isprepliću, a njihov združeni učinak može imati negativne posljedice za pacijenta. Primjerice, kod transplantacije jetre predtransplantacijska anemija povezana je s razvojem rane poslijetransplantacijske anemije koja je značajno povezana sa smrtnošću i zatajenjem presatka tijekom prve tri godine (3).

Prema periodu javljanja nakon transplantacije, anemije dijelimo na rane ako se jave manje od 6 mjeseci nakon transplantacije i kasne koje se odnose na sve periode nakon.

Poslijetransplantacijska je anemija kao i predtransplantacij-

ska povezana s nepovoljnim kliničkim ishodima – dugoročnim smanjenjem fizičke aktivnosti, smanjenjem kognitivnih funkcija, kroničnim umorom te smanjenom kvalitetom života (4).

Očekivano će više pacijenata imati problema u ranome poslijeoperativnom periodu, s pojavom u gotovo polovine pacijenata nakon transplantacije bubrega, i još u većem udjelu (58 – 62 %) nakon transplantacije jetre (3, 5). Kasna anemija prisutna je u 23 % – 35 % osoba nakon transplantacije bubrega (6, 7), u 40 – 45 % osoba nakon transplantacije jetre (3, 5) te u 41 % osoba nakon transplantacije srca (8).

Etiologija anemija u transplantiranoj populaciji je višestruka te uključuje uzroke koji se javljaju u općoj populaciji, ali i one specifične nakon transplantacije solidnih organa.

## Etiologije anemija u osoba nakon transplantacije solidnih organa

### 1. Rana anemija:

- a. nedostatak željeza – gubitak krvi tijekom operacije
- b. agresivna nadoknada volumena (učinak razrjeđivanja)
- c. indukcijska imunosupresivna terapija
- d. kvaliteta presatka (vrijeme ishemije, odgođena funkcija presatka, prošireni kriteriji darivatelja)
- e. akutna bubrežna insuficijencija
- f. akutno odbacivanje
- g. infekcije
  - virusi koji uzrokuju aplastičnu anemiju (parvovirus B19, Epstein-Barrov virus, citomegalovirus, adenovirus, BK virus, herpesvirusi i virus *varicella-zoster*)
  - indolentne infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i parazitske)
- h. nutritivni status – loša prehrana ili smanjen apetit nakon transplantacije mogu dovesti do manjka željeza, folne kiseline ili vitamina B12 nužnih za eritropoezu.

### 2. Kasna anemija:

- a. disfunkcija presatka
- b. nedostatak željeza
- c. imunosupresivna terapija
- d. infekcije
  - kasne virusne infekcije (citomegalovirus, virus hepatitisa B i virus hepatitisa C)
  - uzročnici stečeni u zajednici
- e. lijekovi
  - inhibitori renin-angiotenzinskog sustava
  - inhibitori protonske pumpe
  - antimikrobna terapija
- f. akutno odbacivanje
- g. nedostatak vitamina B12 i folne kiseline
- h. kronično zatajenje bubrega – smanjena sinteza eritropoetina.

Nakon transplantacije bubrega funkcija bubrežnog presatka povezana je s težinom anemije (9). Izlučivanje eritropoetina u presatku započinje unutar nekoliko dana od transplantacije, međutim, učinak eritropoeze vidi se tjednima kasnije (10). S druge strane, sinteza eritropoetina smanjuje se s padom brzine glomerularne filtracije (GFR) presatka (9), a niže razine eritropoetina povezane su s lošom funkcijom presatka (11). Osim niskih razina serumskog eritropoetina, rezistencija na eritropoetin jedan je od čimbenika uključenih u patofiziologiju poslijetransplantacijske anemije i udružena s od ranije prisutnim čimbenicima poput nedostatka željeza, upale, hiperparatireoze ili mijelotoksičnih lijekova (11). Nedostatak željeza čest je nalaz u osoba nakon transplantacije solidnih organa. Povećana potrošnja željeza zbog povećane sinteze eritropoetina u presatku bubrega i gubitak krvi (operativni zahvat transplantacije, upotreba antikoagulanasa, povratak menstrualnog ciklusa i maligne bolesti) mogu uzrokovati apsolutni nedostatak željeza (12). S druge strane, upalni procesi kao i terapija mTOR inhibitorima potiču sintezu hepcidina, što dovodi do smanjene dostupnosti željeza (funkcionalni nedostatak željeza) za potrebe eritropoeze (12). Nedostatak folata i vitamina B12 zbog neadekvatnog unošenja hranom može uzrokovati anemiju, što zahtijeva njihovu nadoknadu (13).

Infektivni uzročnici, prvenstveno virusi, mogu uslijed supresije koštane srži (14) ili neizravnim upalnim učincima koja oslabi eritropoezu dovesti do razvoja anemije (15, 16). Infekcije se najčešće javljaju tijekom prvih mjeseci nakon transplantacije solidnih organa uslijed potrebe za intenzivnom imunosupresivnom terapijom (17). Primjerice, jedan od virusnih uzročnika je DNA virus parvovirus B19 čije su ciljane stanice eritroidni progenitori u koštanoj srži. Manifestacije ovog virusa variraju ovisno o imunološkom statusu bolesnika i mogu uključivati asimptomatske i teške infekcije, ali i aplaziju crvenih krvnih stanica (engl. *pure red-cell aplasia*, PRCA) (18, 19).

Imunosupresivni lijekovi (inhibitori kalcijneurina, mTOR inhibitori, antitimocitni globulin i antimetaboliti), antivirusni (ganciklovir i valganciklovir) i antimikrobni lijekovi (trimetoprim-sulfametoksazol) mogu direktno ili indirektno potisnuti koštanu srž i uzrokovati anemiju (7, 20). Kalcijneurinski inhibitori (takrolimus i ciklosporin) osim toksičnog učinka na koštanu srž mogu uzrokovati mikroangiopatsku hemolitičku anemiju i hemolitički uremijski sindrom (14). Nadalje, kronična upotreba inhibitora protonske pumpe može smanjiti crijevnu apsorpciju željeza s posljedičnom sideropenijom (21). Nakon aktivacije renin-angiotenzinskog sustava RAS-a angiotenzin II pojačava eritropoezu stimuliranjem eritropoetina, eritroidnih progenitora i smanjivanjem razine hepcidina (22). Iako doprinos inhibitora renin-angiotenzinskog sustava eritropoezi može biti neprijetlan u općoj populaciji, blokada RAS-a može imati učinak

na snižavanje hematokrita u pacijenata na imunosupresivnoj terapiji (23). Takvo djelovanje inhibitora RAS-a koristi se u liječenju posttransplantacijske eritrocitoze (24).

Hemolitička anemija nakon transplantacije solidnih organa u većini je slučajeva imunološki posredovana te može nastati kao posljedica lijekova, reakcije presatka na domaćina (engl. *graft versus host disease*, GVHD) ili nekompatibilnosti s ABO krvnim sustavom. GVHD je rijedak, ali važan uzrok anemije nakon transplantacije jetre. Donorske T-stanice u presatku jetre mogu izazvati GVHD, što rezultira depresijom koštane srži. Učestalost GVHD-a je manja od 1 %, ali je povezana s vrlo visokom stopom smrtnosti (25). Dijagnoza se postavlja dokazivanjem kimerizma s prisutnošću limfocita davatelja i primatelja u perifernoj krvi i koštanoj srži.

Poslijetransplantacijski limfoproliferativni poremećaj (engl. *posttransplantation lymphoproliferative disease*, PTLD) heterogena je skupina limfoma koja predstavlja ozbiljnu komplikaciju nakon transplantacije solidnih organa. Inicijalna manifestacija PTLD-a može biti anemija. Kumulativna incidencija tijekom pet godina kreće se od 2 % nakon transplantacije jetre (14), 1 – 3 % nakon transplantacije bubrega, 2 – 6 % nakon transplantacije srca, 2 – 9 % nakon transplantacije pluća i 11 – 33 % nakon intestinalnih ili multiorganskih transplantacija (26). Više od 80 % PTLD-a javlja se u prvoj godini nakon transplantacije (26).

## Liječenje anemije nakon transplantacije solidnih organa

Pristup anemiji treba započeti dijagnostičkom obradom kako bi se utvrdio uzrok. Nakon isključivanja ili liječenja reverzibilnih uzroka anemije preporučeno liječenje poslijetransplantacijske anemije uključuje terapiju preparatima željeza (ako je dokazan nedostatak željeza) i upotrebu sredstava za stimulaciju eritropoeze kako bi se smanjila potreba za transfuzijom crvenih krvnih stanica.

### 1. Terapija preparatima željeza

U bolesnika nakon transplantacije bubrega bolja funkcija presatka i preživljenje presatka povezani su s višom razinom feritina u serumu (27). Oralni pripravci željeza mogu biti poželjniji zbog jednostavnosti primjene i niske cijene. Međutim, gastrointestinalne nuspojave, oslabljena crijevna apsorpcija i loša adherencija pacijenata ograničavaju učinkovitost oralne primjene željeza. Oralni pripravci željeza potencijalno mogu biti štetni za crijevnu mikrobiotu (28), koja također može utjecati na ishod transplantacije (29). U usporedbi s oralnim pripravcima intravenozna primjena željeza ima veći kapacitet korekcije željeza i povećanja razine hemoglobina. Zbog mogućeg pogoršanja hipofosfatemije pri korištenju intravenskog preparata željezove polimaltoze i preparata željezove karboksimaltoze potreban je oprez (30).

### 2. Terapija eritropoetinom

Terapija eritropoetinom promijenila je način liječenja bolesnika s anemijom u sklopu kronične bubrežne bolesti (1), međutim, nakon transplantacije solidnih organa još nije ušla u širu primjenu (31). Kliničke studije u bolesnika s ranom poslijetransplantacijskom anemijom pokazuju da osobe koje primaju terapiju eritropoetinom brže dosežu ciljne vrijednosti hemoglobina, zahtijevaju manje transfuzije (32), imaju bolju bubrežnu funkciju (33), kao i dugoročno stabilne više vrijednosti hemoglobina uz poboljšanje kvalitete života (34). Također, i u bolesnika s kasnom poslijetransplantacijskom anemijom primjena eritropoetina dovodi do sporijeg sniženja klirensa kreatinina, boljeg preživljenja presatka i kvalitete života nakon transplantacije bubrega (35). U ranoj poslijetransplantacijskoj anemiji odluku o primjeni eritropoetina potrebno je odrediti individualno, od slučaja do slučaja, dok kod kasne poslijetransplantacijske anemije ciljne vrijednosti hemoglobina (125 – 135 g/L) u slučaju primjene eritropoetina povezane su s boljim preživljenjem presatka uz oprez kod osoba koje imaju visoki rizik razvoja maligniteta (31). Iako rezultate vezane uz kardiovaskularne komplikacije pri višim ciljnim razinama hemoglobina u pacijenata nakon transplantacije bubrega treba tumačiti s oprezom, dosad prikupljeni dokazi nisu pokazali povećani kardiovaskularni rizik. U studiji CAPRIT u skupini s potpunom korekcijom razine hemoglobina nisu zabilježeni neželjeni kardiovaskularni događaji (zatajenje srca, aritmija ili infarkt miokarda) ili moždani udar, dok su neki kardiovaskularni događaji zabilježeni u skupini s nižom razinom hemoglobina. Razlike u rezultatima studija između populacija s ne-transplantiranom kroničnom bubrežnom bolesti i onih koji su transplantirani objašnjavaju se činjenicom da su kronična bubrežna bolest i kronična nefropatija presatka temeljno različiti entiteti s obzirom na patofiziologiju i ishod (35). Današnji dokazi upućuju kako je upotreba eritropoetina nakon transplantacije bubrega sigurna i povezana s povoljnim ishodom. Različite vrste eritropoetina pokazale su podjednaku učinkovitost korekcije anemije iako bi dugodjelujući eritropoetin mogao biti praktičniji u liječenju, dok ne postoji preferirani način (supkutano ili intravenski) primjene eritropoetina. Optimalna upotreba eritropoetina u pogledu doziranja i ciljne razine hemoglobina zahtijeva daljnje istraživanje. U pacijenata s vrlo niskim zalihama željeza primjena eritropoetina zahtijeva istovremenu primjenu preparatima željeza jer sama primjena eritropoetina u takvih pacijenata može pogoršati mikrocitnu anemiju.

### 3. Transfuzija koncentrata eritrocita

Transfuzija koncentrata eritrocita uobičajena je nakon transplantacije bubrega, osobito u prvih nekoliko mjeseci (24, 36). Međutim, dokazi upućuju da je primjena transfuzije povezana s nepovoljnim kliničkim ishodima (gubitak

presatka ili smrt s funkcionalnim presatkom) (36). Nadalje, transfuzija može imati protrombotski učinak stvarajući predispoziciju venske tromboembolije kao što je duboka venska tromboza ili plućna embolija, a rizik se povećava brojem transfuzija (37). Transfuzija koncentrata eritrocita nosi rizike, izlaže pacijente velikim promjenama vrijednosti hemoglobina i ima ograničenja u smislu dostupnosti (1) zbog čega današnji dokazi naglašavaju potrebu razumne uporabe transfuzije važući ravnotežu rizika i koristi te razmatranje drugih metoda korekcije anemije kao što je optimizacija zaliha željeza ili uporaba eritropoetina (37).

#### 4. Inhibitori hipoksija-inducibilnih faktora

Oralni preparati hipoksija-inducibilni faktori-inhibitora domene prolin hidrosilaze (HIF-PHI) danas su dostupni za liječenje anemije u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti. Ova nova klasa lijekova povećava endogene razine eritropoetina u serumu, stimulira transkripciju gena za eritropoetin u tkivu bubrega i jetre i posljedično smanjuje razine hepcidina i poboljšava homeostazu željeza (38). Inhibicija HIF-a može sveobuhvatno korištenjem različitih mehanizama regulirati patološke čimbenike povezane s anemijom u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Među inhibitorima HIF-PH (engl. *hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase*) 2021. godine roksadustat je odobrila Europska agencija za lijekove za upotrebu u osoba s anemijom i kroničnom bubrežnom bolesti (bez obzira na dijalizu), dok je američka Agencija za hranu i lijekove odobrila daprodustat za osobe liječene dijalizom. Podaci o primjeni HIF-PHI-a kod bolesnika nakon transplantacije bubrega su ograničeni. To može biti posljedica teoretski povećanog rizika maligniteta (primjerice, pojačanom regulacijom faktora rasta vaskularnog endotela i angiogeneze) u imunosuprimiranih koji su već skloni razvoju zloćudnih bolesti (31). U transplantiranih liječenih inhibitorima HIF-PH stopa odgovora na liječenje (porast koncentracije hemoglobi-

na > 10 g/L) iznosi do 71,4 % bez značajnih neželjenih događaja (39). Prema trenutnim dokazima o upotrebi HIF-PHI-a, u bolesnika nakon transplantacije bubrega preporučljivo je započeti liječenje niskom dozom uz postepeno povećavanje doze, uz obaveznu nadoknadu željeza zbog povećane iskorištenosti (16). Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se razjasnila dugoročna učinkovitost i sigurnost inhibitora HIF-PH u bolesnika s anemijom nakon transplantacije solidnih organa.

#### 5. Liječenje aplastične anemije

Smrtnost bolesnika s aplastičnom anemijom nakon transplantacije jetre iznosi do 50 % (40) i najčešće je posljedica sepse. Pojačana profilaksa infekcija i suportivno liječenje transfuzijama ozračenih krvnih derivata glavno su uporište terapije dok se čeka na spontani oporavak koštane srži (41). Dodatne terapijske opcije u liječenju aplastične anemije uključuju modifikaciju imunosupresivne terapije, primjenu antitimocitnih imunoglobulina ili alogenu transplantaciju koštane srži. Lijekove s potencijalnom toksičnošću za koštanu srž treba prekinuti (14).

### Zaključak

Razvitak anemije nakon transplantacije solidnih organa može negativno utjecati na funkciju presatka i zdravlje pacijenata. Većina je anemija nasreću reverzibilna, a primjena nadoknada koncentrata eritrocita, željeza i eritropoetina čine glavno uporište liječenja poslijetransplantacijskih anemija. Korekcija anemije preparatima željeza ili eritropoetinom obično se dobro podnosi, dok inhibitori HIF-PH mogu predstavljati daljnji terapijski pristup. Sveobuhvatan pristup i sudjelovanje svih liječnika u skrbi transplantiranog pacijenta značajno poboljšava ishode anemija nakon transplantacije solidnih organa.

## LITERATURA

- Bonomini M, Del Vecchio L, Sirolli V, Locatelli F. New Treatment Approaches for the Anemia of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2016 Jan;67(1):133-42. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.030.
- Schechter A, Gafter-Gvili A, Shepshelovich D i sur. Post renal transplant anemia: severity, causes and their association with graft and patient survival. *BMC Nephrol.* 2019 Feb 13;20(1):51. doi: 10.1186/s12882-019-1244-y.
- Berger T, Reisler I, Shochat T i sur. Post-Liver Transplantation Anemia and Its Correlation with Mortality and Graft Failure. *Dig Dis Sci.* 2020 Oct;65(10):3040-3051. doi: 10.1007/s10620-019-06021-7.
- Molina M, Sorolla C, Samsó E i sur. Quality of Life in Long-Term Renal Transplant Patients: A Controversial Subject. *Transplant Proc.* 2022 Jan-Feb;54(1):91-93. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.11.025.
- Hegland NØ, Rezahosseini O, Pedersen CR i sur. Anemia in liver transplant recipients: prevalence, severity, risk factors, and survival. *APMIS.* 2023 Dec 11. doi: 10.1111/apm.13364.
- Gafter-Gvili A, Gafter U. Posttransplantation Anemia in Kidney Transplant Recipients. *Acta Haematol.* 2019;142(1):37-43. doi: 10.1159/000496140.
- Malyszko J, Basak G, Batko K i sur. Haematological disorders following kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Feb 25;37(3):409-420. doi: 10.1093/ndt/gfaa219.
- Przybyłowski P, Malyszko J, Malyszko J. Anemia is a predictor of outcome in heart transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009 Oct;41(8):3228-31. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.07.076.
- Shah N, Al-Khoury S, Afzali B i sur. Posttransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation.* 2006 Apr 27;81(8):1112-8. doi: 10.1097/01.tp.0000205174.97275.b5.
- Kalantzi M, Kalliakmani P, Papachristou E i sur. Parameters influencing blood erythropoietin levels of renal transplant recipients during the early post-transplantation period. *Transplant Proc.* 2014 Nov;46(9):3179-82. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.10.035.
- Afzali B, Al-Khoury S, Shah N i sur. Anemia after renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2006 Oct;48(4):519-36. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.07.006.
- Vinke JSJ, Francke MI, Eisenga MF i sur. Iron deficiency after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Nov 9;36(11):1976-1985. doi: 10.1093/ndt/gfaa123.
- Moore LW, Smith SO, Winsett RP i sur. Factors affecting erythropoietin production and correction of anemia in kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 1994 Aug;8(4):358-64.
- Maheshwari A, Mishra R, Thuluvath PJ. Post-liver-transplant anemia: etiology and management. *Liver Transpl.* 2004 Feb;10(2):165-73. doi: 10.1002/lt.20031.
- Smith EP. Hematologic disorders after solid organ transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:281-6. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.281.
- Nissaisorakarn V, Nissaisorakarn P, Kantachuvesiri S. The current therapeutic approach for anaemia after kidney transplant. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2023 Jan 1;32(1):35-40. doi: 10.1097/MNH.0000000000000842.
- Saad EJ, Fernández P, Cardozo Azua AE i sur. Infections in the first year after renal transplant. *Medicina (B Aires).* 2020;80(6):611-621.
- Mrzljak A, Kardum-Skelin I, Cvrlje VC i sur. Parvovirus B19 (PVB19) induced pure red cell aplasia (PRCA) in immunocompromised patient after liver transplantation. *Coll Antropol.* 2010 Mar;34(1):271-4.
- Simunov B, Mrzljak A, Jurekovic Z i sur. Parvovirus B19 status in liver, kidney and pancreas transplant candidates: A single center experience. *World J Transplant.* 2022 Nov 18;12(11):378-387. doi: 10.5500/wjt.v12.i11.378.
- Baradaran H, Hashem Zadeh A, Dashti-Khavidaki S, Laki B. Management of drug-induced neutropenia, thrombocytopenia, and anaemia after solid organ transplantation: A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther.* 2022 Dec;47(12):1895-1912. doi: 10.1111/jcpt.13775.
- Douwes RM, Gomes-Neto AW, Eisenga MF i sur. Chronic Use of Proton-Pump Inhibitors and Iron Status in Renal Transplant Recipients. *J Clin Med.* 2019 Sep 3;8(9):1382. doi: 10.3390/jcm8091382.
- Bonomini M, Di Liberato L, Sirolli V. Treatment Options for Anemia in Kidney Transplant Patients: A Review. *Kidney Med.* 2023 May 27;5(8):100681. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100681.
- Marathias KP, Lambadiari VA, Markakis KP i sur. Competing Effects of Renin Angiotensin System Blockade and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Erythropoietin Secretion in Diabetes. *Am J Nephrol.* 2020;51(5):349-356. doi: 10.1159/000507272.
- Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM i sur. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant.* 2003 Jul;3(7):835-45. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00133.x.
- Smith DM, Agura E, Netto G i sur. Liver transplant-associated graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2003 Jan 15;75(1):118-26. doi: 10.1097/00007890-200301150-00022.
- Friedberg JW. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorders. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 04, 2024.)
- Vaugier C, Amano MT, Chemouny JM i sur. Iron Protects from Renal Postischemic Injury. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Dec;28(12):3605-3615. doi: 10.1681/ASN.2016080926.
- Ribeiro M, Fonseca L, Anjos JS i sur. Oral iron supplementation in patients with chronic kidney disease: Can it be harmful to the gut microbiota? *Nutr Clin Pract.* 2022 Feb;37(1):81-93. doi: 10.1002/ncp.10662.
- Ardalan M, Vahed SZ. Gut microbiota and renal transplant outcome. *Biomed Pharmacother.* 2017 Jun;90:229-236. doi: 10.1016/j.biopha.2017.02.114.
- Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A i sur. Hypophosphataemia after

- treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside-a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 May;87(5):2256-2273. doi: 10.1111/bcp.14643.
31. Alshamsi I. Extended literature review of the role of erythropoietin stimulating agents (ESA) use in the management of post renal transplant anaemia. *Transplant Rep.* 2022;7(2): 100097. doi:10.1016/j.tpr.2022.100097
  32. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N i sur. Efficacy of erythropoietin administration in the treatment of anemia immediately after renal transplantation. *Transplantation.* 2005 Feb 15;79(3):367-8. doi: 10.1097/01.tp.0000150370.51700.99.
  33. Yasari F, Nafar M, Alipour Abdei B i sur. Effect of erythropoietin on kidney allograft survival: early use after transplantation. *Iran J Kidney Dis.* 2012 Jan;6(1):44-8. Erratum in: *Iran J Kidney Dis.* 2012 Mar;6(2):157. Yasari, Fatemeh [added].
  34. Pile T, Raftery M, Thuraisingham R i sur. Treating Posttransplant Anemia With Erythropoietin Improves Quality of Life but Does Not Affect Progression of Chronic Kidney Disease. *Exp Clin Transplant.* 2020 Feb;18(1):27-33. doi: 10.6002/ect.2018.0283.
  35. Choukroun G, Kamar N, Dussol B i sur. CAPRIT study Investigators. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Feb;23(2):360-8. doi: 10.1681/ASN.2011060546.
  36. Gaiffe E, Vernerey D, Bardiaux L i sur. Early Post-Transplant Red Blood Cell Transfusion Is Associated With an Increased Risk of Transplant Failure: A Nationwide French Study. *Front Immunol.* 2022 May 31;13:854850. doi: 10.3389/fimmu.2022.854850.
  37. Massicotte-Azarniouch D, Sood MM, Fergusson DA i sur. The association of venous thromboembolism with blood transfusion in kidney transplant patients. *Transfusion.* 2022 Dec;62(12):2480-2489. doi: 10.1111/trf.17154.
  38. Koury MJ, Haase VH. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol.* 2015 Jul;11(7):394-410. doi: 10.1038/nrneph.2015.82.
  39. Li J, Ma K, Wang L i sur. Efficacy and safety of roxadustat in the treatment of renal allograft anemia patients: a case series. *Ann Palliat Med.* 2021 Nov;10(11):11859-11867. doi: 10.21037/apm-21-2916.
  40. Goss JA, Schiller GJ, Martin P i sur. Aplastic anemia complicating orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1997 Oct;26(4):865-9. doi: 10.1002/hep.510260410.
  41. Itterbeek P, Vandenberghe P, Nevens F i sur. Aplastic anemia after transplantation for non-A, non-B, non-C fulminant hepatic failure: case report and review of the literature. *Transpl Int.* 2002 Mar;15(2-3):117-23. doi: 10.1007/s00147-002-0383-3.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Anna Mrzljak, dr. med.  
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju  
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb  
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb  
e-mail: anna.mrzljak@gmail.com

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

5. veljače 2024./February 5, 2024

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

9. veljače 2024./February 9, 2024

