

EREDETI KÖZLEMÉNY

Poszttranszplantációs hypertonia rizikófaktora és hatása az allograft funkciójára

HARSÁNYI Márton¹, RÁROSI Ferenc², BORDA Bernadett¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Sebészeti Klinika Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Szeged

ABSZTRAKT

Bevezetés: A vesetranszplantációt követő halálozások csaknem 40%-a valamilyen cardiovascularis betegség miatt történik, amelynek egyik főbb rizikófaktora a transzplantáció utáni magas vérnyomás (PTHT), ami gyakran nem kerül felismerésre és kezelésre.

Beteg és módszerek: Kutatásunk során a PTHT előfordulási gyakoriságát és kockázati tényezőit vizsgáltuk, valamint a PTHT hatását az allograft működésére.

Eredmények: Vizsgálatunkban a PTHT előfordulásának gyakorisága 42% volt. A rizikófaktorkat vizsgálva BMI, életkor, nemek arányában szignifikáns különbséget nem találtunk. A PTHT szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő a ciklosporin szedők körében ($p=0,021$), mint a takrolimuszt szedőknél. A vese funkcióját vizsgálva a szérumkreatinin- ($p=0,024$), urea- ($p=0,005$) és eGFR- ($p=0,036$) értékek szignifikánsan különböztek a PTHT és a normális vérnyomású betegek között.

Megbeszélés: A transzplantáció után újonnan kialakult hypertonia allograftra gyakorolt hatása már korán megmutatkozik a vesefunkcionális értékek romlásában. Ezért elengedhetetlennek tartjuk a vérnyomás rendszeres ellenőrzését, szükség esetén a vérnyomáscsökkentő terápia megkezdését.

Kulcsszavak: újonnan kialakult hypertonia, vesefunkcionális változások

Risk factors for post-transplant hypertension and its impact on graft function

Harsányi M, Rárosi F, Borda B.

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases are the leading causes of death after kidney transplantation, one of the major risk factors of which is post transplant hypertension (PTHT), which is often unrecognized and therefore untreated.

Material and methods: In this study, the incidence and risk factors of PTHT were examined. The effect of blood pressure on graft function.

Results: The incidence of PTHT was 42%. Regarding the risk factors, no significant difference was revealed. PTHT was significantly higher in cyclosporine users ($p=0.021$), than in tacrolimus users. Significant differences were found in case of renal function: serum creatinine ($p=0.024$), urea ($p=0.005$), and eGFR ($p=0.036$) in patients with PTHT.

Discussion: The harmful effect of newly developed hypertension after transplantation on the graft was seen after transplantation in renal function. Therefore, we consider it essential to monitor blood pressure regularly and to start antihypertensive therapy if necessary.

Keywords: post-transplant hypertension, kidney function

Bevezetés

A poszttranszplantációs hypertonia (PTHT) növeli a cardiovascularis morbiditást és mortalitást, valamint a graft funkcióromlásához vezet (1). A PTHT egyik legfőbb rizikófaktora a vesetranszplantáció után alkalmazott immunszuppresszív terápia. Az immunszuppresszív szerek számos mechanizmuson keresztül befolyásolják a magas vérnyomást, beleértve a catecholamin és endothelin által kiváltott érszűkületet, a nitrogén-monoxid által kiváltott értágulat gátlását, valamint nátriumot tartanak vissza, amely hatások a ciklosporin (CsA) szedőknél kifejezettebbek, mint a takrolimuszt (Tac) szedő betegek esetében (2). A transzplantáció utáni hypertonia tartós fennállása esetén a

glomerularis filtrációs ráta (GFR) fokozatos csökkenése figyelhető meg. A kalciumcsatorna-blokkolók lehetnek a leghasznosabb gyógyszerek a kalcineurin-inhibitorok által kiváltott afferens arteriola érszűkítés enyhítésére. Az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók és angiotenzinreceptor-blokkolók alkalmazása továbbra is vonzó stratégia sok transzplantált beteg számára, de a vesetranszplantáció utáni első hat hónapban nem javasolt ezen antihypertensív szerek használata, mivel csökkenthetik a GFR-t, valamint hyperkalaemiát és anaemiát okozhatnak (2).

Vizsgálatunk elsődleges célja a transzplantáció utáni PTHT előfordulási gyakoriságának felmérése, kockázati tényezőinek, valamint a vese allograft funkciójára gyakorolt hatásának a vizsgálata volt.

Levelező szerző:

Dr. Borda Bernadett PhD,
Szegedi Tudományegyetem,
Sebészeti Klinika;
6720 Szeged, Semmelweis u. 8.
E-mail: borda.bernadett@med.u-szeged.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.27.001>

Hypertonia és Nephrologia
2023;27(1):4-6.

Tanulmányunkat a Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Regionális Humánbiológiai Kutatószervezet Bizottsága hagyta jóvá (18/2022. sz.). Minden páciens átfogó tájékoztatást kapott a vizsgálatról.

Beteg és módszer

Vizsgálatunkat a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján végeztük. A vizsgálatból kizárásra kerültek azok a betegek, akik nem járultak hozzá a vizsgálathoz, korábban élő donoros vesetranszplantáció történt, transzplantáció óta kevesebb mint három év telt el, valamint 18 évesnél fiatalabbak voltak, így összesen 69 beteg került a vizsgálatba bevonásba, akiknek átlagos utánkövetési ideje öt év volt.

A PTHT-t az International Society of Hypertension ajánlása alapján otthoni vérnyomásmérés (home blood pressure measurement – HBPM) alapján diagnosztizáltuk. Poszttranszplantációs hypertoniáról akkor beszélünk, ha a vérnyomás értéke (BP) $\geq 135/85$ Hgmm (3).

Betegeinknél vizsgáltuk a PTHT kockázati tényezőit, így a testtömegindexet (BMI), az életkort, a nemek közötti arányt, a hidegischaemia-időt (CIT) és a humán leukocytantigén- (HLA-mis) egyezéseket.

Az alkalmazott immunosuppresszív szerek közül a CsA és a Tac hatását elemeztük a PTHT kialakulására. 30 beteg ciklosporinalapú, 39 beteg pedig takrolimusalapú immunosuppresszióban részesült. Éhgyomri vénás vérmintát vettünk, amelynek során vizsgáltuk a nátrium-, kálium- és kalciumértékeket és a PTHT közötti összefüggéseket.

A vesefunkció tekintetében a szérumkreatinin-, karbamid- és glomerularis filtrációs ráta (eGFR-) értékek és a PTHT közötti összefüggést elemeztük.

Transzplantáció után alkalmazott immunosuppresszió

Az alkalmazott immunosuppresszió beállítása mindig éhgyomri, gyógyszerbevitel előtti állapotot jelent. Takrolimus esetén, kezdő dózis 0,20 mg/ttkg napi egyszeri dózis, ezt követően az éhgyomri vérvétel alapján a hatodik hétig 10–15 ng/ml, a hatodik hét után 5–10 ng/ml között optimális a takrolimusz vérszintje. A ciklosporin-A kezdő dózisa 8–10 mg/ttkg napi kétszeri dózis. Ezt követően vérszinttől függően, az első hónapig 150–300 $\mu\text{g/ml}$, utána 100–250 $\mu\text{g/ml}$ az optimális ciklosporin-A

vérszintje. Sztteroid (metilprednizolon) adására a következő módon került sor: a 0. nap a műtőasztalon a keringés felengedése előtt közvetlenül 500 mg iv., az első napon 125 mg iv., a második napon 32 mg per os, a harmadik napon 24 mg per os, a 4–28. napon 16 mg per os, a második hónapban 12 mg per os, a harmadik hónapban 8 mg per os, a negyedik–hatodik hónapban 4 mg per os. Ezt követően a dózist problémamentes esetekben tovább csökkentettük. A mycofenolat mofetil (MMF) dózisa napi 2 g volt két részletre elosztva, gastrointestinális tünetek vagy leukopenia esetén azonban az adagot felére, esetleg negyedére csökkentettük.

Statisztikai módszer

A PTHT-átlagok összehasonlítására Student-féle t-próbát, nem normáloszlás esetén Mann–Whitney- és Kruskal–Wallis-, a kategorikus adatok esetén χ^2 - és Fisher-féle egzakt próbákat alkalmaztunk. A $p < 0,05$ értéket tekintettünk szignifikánsnak. Statisztikai szoftverként az IBM SPSS 26-ot alkalmaztuk.

Eredmények

Vizsgálatunk eredményeként 29 esetben diagnosztizáltak PTHT-t, ami a betegek 42%-át jelentette. A PTHT kockázati tényezőit vizsgálva nem találtunk szignifikáns különbséget a BMI ($p=0,472$), az életkor ($p=0,289$), a HLA-mismatch ($p=0,576$) és a nemek arányában ($p=0,740$) (1. táblázat).

Az alkalmazott immunosuppresszív terápiát vizsgálva a PTHT aránya a CsA-t szedő betegeknél szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő, mint a Tac-ot szedőknél (CsA $n=30/23$ vs. Tac $n=39/15$; $p=0,021$). Az ioneltéréseket vizsgálva (nátrium $p=0,252$, kálium $p=0,319$ és kalcium $p=0,423$) nem találtunk szignifikáns különbséget a PTHT-s és normális vérnyomású betegek között, ellenben a vesefunkciós paraméterek tekintetében a normál és a poszttranszplantációs hypertoniás betegek között szignifikáns eltérést tapasztaltunk (szérumkreatinin $p=0,024$, karbamid $p=0,005$, eGFR $p=0,036$) (2. táblázat).

Vérnyomás csökkentésére elsőként kalciumcsatorna-blokkoló kezelést alkalmaztunk, amely a kalcineurin-inhibitorok afferens arteriolára gyakorolt vasoconstrictió hatását ellensúlyozza. Második vonalbeli szerként angiotenzinkonvergálóenzim-gátlót (ACE) vagy angiotenzinreceptor-blokkolót (ARB) használtunk. Harmadik kombinációnak alfa-blokkolót adtunk, és amennyiben szükséges volt, a terápiát béta-blokkolóval egészítettük ki.

1. táblázat. Poszttranszplantációs hypertonia rizikófaktora

	RR $\geq 135/85$ Hgmm (n=29) (átlag \pm SD)	RR $< 135/85$ Hgmm (n=40) (átlag \pm SD)	P-érték
BMI (kg/m ²)	31,7 \pm 1,6	29 \pm 1,9	0,472
Nem (nő/férfi)	13/16	18/22	0,740
Kor (év)	54,23 \pm 9,23	52 \pm 8,23	0,289
HLA-mismatch	2,4 \pm 0,45	2,9 \pm 1,13	0,567
CIT	11,03 \pm 1,57	9,72 \pm 2,38	0,623

BMI = body mass index; HLA = human leukocyte antigen; SD = standard deviation; CIT = hidegischaemia-idő

2. táblázat. PTHT és a vesefunkció kapcsolata

	RR \geq 135/85 Hgmm (n=29)	RR $<$ 135/85 Hgmm (n=40)	P-érték
Nátrium (mmol/l)	135,45 \pm 7,43	140,83 \pm 4,23	0,252
Kálium (mmol/l)	4,23 \pm 1,42	4,92 \pm 1,07	0,319
Kalcium (mmol/l)	2,20 \pm 0,67	2,87 \pm 0,39	0,423
Kreatinin (μ mol/l)	230,35\pm24,69	167,28\pm12,39	0,024
Urea (mmol/l)	15,78\pm2,74	9,64\pm4,25	0,005
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	39,23\pm10,23	47,19\pm8,38	0,036
Vizeletalbumin (mg/l)	28,46 \pm 6,89	12,45 \pm 4,17	0,013
Vizeletösszfehérje (mg/l)	38,53 \pm 7,45	22,42 \pm 8,19	0,239

Összefoglalás

A PTHT incidenciája vesetranszplantáció után 42% volt beteganyagunkban, hasonlóan más klinikai vizsgálatokhoz, így *Kasiske* és munkatársai (4) tanulmányukban a PTHT előfordulási gyakorisága 43,5% és 54,6% között volt. A kockázati tényezők közül a BMI, a nemek közötti arány, az életkor és a HLA-mismatch tekintetében szignifikáns különbséget nem találtunk a csoportok között. Számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy a szteroid dózisának gyors csökkentése, majd elhagyása csökkenti a PTHT kialakulásának rizikóját (5). Ellenben azon betegeknél, akik fenntartó dózisban kapták a szteroidot, valamint a kilökődés kezelésére nagy dózisu intravénás szteroid lökéskészítésben részesültek, a PTHT előfordulási gyakorisága szignifikánsan magasabb volt. A kalcineurininhibitorok az afferens arteriola vasoconstrictióján keresztül járulnak hozzá a transzplantáció utáni hipertonia kialakulásához (6). Saját klinikai vizsgálatunkban nem találtunk szignifikáns különbséget az ioneltérésekben a PTHT-ban szenvedő betegek és a normotenziós betegek között, ellenben a vesefunkciós paraméterek – úgymint a szérumkreatinin, karbamid és az eGFR – szignifikánsan eltértek. *Cosio* és munkatársai (7, 8) végeztek egy többváltozós analízist a veseallograft túléléséről, amelyben 547 cadavervese-transzplantáción átesett beteget vizsgáltak, és kimutatták, hogy kapcsolat van az átlagos artériásvérnyomásérték emelkedése (a transzplantáció utáni első hat hónapban) és az allograft funkciójának romlása között (9, 10).

Összefoglalva, a transzplantáció után kialakult hipertonia egyik legfőbb rizikófaktora az alkalmazott immunszuppresszív terápia. A már manifesztálódott PTHT az allograft funkciójának a csökkenéséhez vezet, ezért nagyon fontosnak tartjuk a vérnyomás rendszeres monitorozását és szükség esetén vérnyomáscsökkentő terápia elindítását, amivel az allograft funkcióját hosszú távon tudjuk megőrizni (11, 12).

Irodalom

1. *Zhang R, Leslie B, Bruce L, Boudreaux JP, Frey D, Reisin.* Hypertension after kidney transplantation: impact, pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci* 2003;325:202-8. <https://doi.org/10.1097/00000441-200304000-00006>
2. *Mangray M, Vella JP.* Hypertension after kidney transplant. *Am J Kid Dis* 2011;57:331-41. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.10.048>
3. *Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al.* 2020 International society of hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334-57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
4. *Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al.* Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kid Dis* 2004;43:1071. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.03.013>
5. *Linderman GC, Lu J, Lu Y, et al.* Association of body mass index with blood pressure among 1.7 million Chinese adults. *JAMA Netw Open* 2018;1:e181271. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.1271>
6. *Chatzikyrkou C, Menne J, Gwinner W, et al.* Pathogenesis and management of hypertension after kidney transplantation. *J Hypertens* 2011;29:2283-94. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834bd1e7>
7. *Cosio FG, Dillon JJ, Falkenhain ME, Tesi RJ, Henry ML, Elkhammas EA, et al.* Racial differences in renal allograft survival: the role of systemic hypertension. *Kidney Int* 1995;47:1136-41. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.162>
8. *Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI.* Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 2000;283:633-8. <https://doi.org/10.1001/jama.283.5.633>
9. *Saxena A, Sharma RK.* Hypertension in post-renal transplant patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25:22-8. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.124466>
10. *Maillox LU, Levey AS.* Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S120-S141. <https://doi.org/10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820471>
11. *Borda B, Szederkényi E, Lengyel C, Morvay Z, Eller J, Marofka F, et al.* Functional and histopathologic changes in renal transplant patients with new-onset diabetes and dyslipidemia. *Transplant Proc* 2011;43:1254-8. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.03.091>
12. *Drago A, Schwegler G, Szabó E, et al.* Early postoperative effects of kidney transplantation on the cardiovascular system in our clinical practice. *Orvosi Hetilap* 2021;162:1052-62. <https://doi.org/10.1556/650.2021.32269>