

Anemija kao prognostički čimbenik ishoda različitih bolesti i stanja

Doc. dr. sc. Duška Petranović, dr. med.¹, Andrej Belančić, dr. med.²

¹Zavod za hematologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju. KBC Rijeka

²Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka

Sažetak: Anemija utječe na sve organe i organske sustave u ljudskom organizmu te tako može negativno utjecati na ishode različitih bolesti i stanja te dovesti do povećanog morbiditeta posebno vulnerabilnih skupina. U ovom je radu prikazana povezanost anemije i ishoda liječenja u skupine oboljelih od zloćudnih bolesti, srčanih i bubrežnih bolesnika, operativnih zahvata te u starijoj populaciji. Dosađajna istraživanja dokazala su značajan negativan utjecaj anemije na ishode potonjih bolesti/stanja te se time naglašava važnost njenog sprječavanja i liječenja.

Uvod

Od anemije boluje oko 25% svjetskog stanovništva. Prema tom kriteriju, ona predstavlja javnozdravstveni problem (više od 5% populacije) te bi se s obzirom na njenu učestalost, očekivalo da je ovom problemu posvećeno puno više pažnje. Međutim, i danas, unatoč brojnim studijama, novim saznanjima, istraživanjima patofizioloških mehanizama te projektima i radu na prevenciji i liječenju, čak i u razvijenim i bogatim zemljama, anemija je i dalje prisutna u većem broju nego što bi se očekivalo. Premda podaci za Hrvatsku ne postoje, prema svjetskim statistikama navodi se da, ovisno o dobi i državi, od nje boluje 25-50% djece, 12% žena fertile dobi, 20% trudnica, 10% osoba starijih od 65 godina, a taj se broj penje i na 50% u osoba smještenih u domovima za starije osobe. U ovom slučaju radi se o inače zdravim osobama, koje isključivo zbog anemije imaju različite tegobe, brojne druge komorbiditete i smanjenu kvalitetu života uslijed iste.

Situacija je još teža ako se anemija pojavi u osoba koje već boluju od nekih drugih bolesti. Tako primjerice 28% bolesnika s blagim, odnosno čak 87% bolesnika s teškim bubrežnim zatajenjem, nadalje 17-48% bolesnika sa srčanim zatajivanjem, 30-60% oboljelih od reumatoidnog artritisa, 50% bolesnika u JIL-u (jedinicama intenzivnog liječenja) i oko 80% bolesnika na kemoterapiji istodobno ima i anemiju. Da li je anemiju uopće potrebno liječiti ili je ona uobičajeno popratno stanje u ovih skupina?

Osim što anemija značajno pogoršava kliničku sliku, utječe na pravovremenost i mogućnosti liječe-

nja te jasno reducira kvalitetu života bolesnika, sve je više dokaza da sama anemija predstavlja i neovisni prognostički čimbenik. Anemija može negativno utjecati na ishod navedenih bolesti/stanja, odnosno na morbiditet vulnerabilnih skupina. Posljedično tome, sve je više literaturnih podataka i smjernica o potrebi sprječavanja i liječenja anemije kako bi se poboljšao ishod liječenja osnovne bolesti.

U ovom preglednom radu prikazana su novija saznanja o anemiji kao neovisnom prognostičkom čimbeniku ishoda različitih bolesti i stanja. Nadalje, navedene su smjernice, stavovi i algoritmi pojedinih stručnih društava za liječenje anemije.

Anemija u zloćudnim bolestima

Godine 2004. objavljeni su rezultati velike multinacionalne prospektivne opservacijske studije ECAS (engl. *The European Cancer Anaemia Survey*) koja je na više od 15000 oboljelih u preko 50 velikih europskih centara definirala prevalenciju, incidenciju i načine liječenja anemije u oboljelih od zloćudnih bolesti¹. Rezultati su pokazali da je 30-90% onkoloških i hematoloških bolesnika anemično, ovisno o vrsti zloćudne bolesti ili primijenjenoj terapiji. Trećina ispitanika (31.7%) imala je anemiju već u vrijeme postavljanja dijagnoze zloćudne bolesti - prije terapije, dok je približno polovica ispitanika (50.5%) razvila anemiju za vrijeme primjene terapije (43.5% na kemoterapiji i 28.7% na radioterapiji).

Što su bolesnici duže primali kemoterapiju veći je bio rizik razvoja anemije (kod prvog ciklusa anemično je bilo 19.5% bolesnika, a kod petog ciklusa njih 46.7%). Kod većine bolesnika anemija je bila blagog stupnja (Hb 100-119 g/L), međutim čak četvrtina bolesnika s ovom razinom anemije imala je loš WHO (engl. *World Health Organization*) *performance score* (2-4). Nadalje, daljnje pogoršanje anemije bilo je popraćeno povećanjem broja bolesnika s lošijim *performance statusom*. Unatoč svim navedenim rezultatima i jasnom saznanju da se liječenjem anemije poboljšava WHO *performance status*, u čak 61% bolesnika anemija nije liječena niti u jednoj fazi zloćudne bolesti. Potonje je zasigurno jedan od značajnih rezultata/saznanja koji su proizašli iz ove studije, a ujedno i jedan od posebno zabrinjavajućih¹.

Zaključak ove studije glasio je da se anemija u oboljelih od zloćudnih bolesti previđa, podcjenjuje i ne tretira pravovremeno niti adekvatno ili se pak uopće ne liječi. Da li je ovakav stav prema liječenju anemije (koji je očito bio u to vrijeme uvriježen u svim velikim europskim centrima koji su sudjelovali u studiji) opravdan?

Caro i suradnici objavili su upravo tih godina sistematski kvantitativni pregled o anemiji kao neovisnom prognostičkom čimbeniku preživljenja u oboljelih od zloćudnih bolesti i zaključili da je rizik smrtnosti ako bolesnik u komorbiditetu ima i anemiju, veći u prosjeku za 65% (19% za karcinom pluća, 75% za karcinome glave i vrata, 47% za karcinom prostate, 67% za limfome itd.)².

Zaključak je bio da je anemija jasno povezana s kraćim preživljenjem u bolesnika s karcinomom pluća, cervikouterinim karcinomima, karcinomima glave i vrata, karcinomom prostate, limfomima i multiplim mijelomom, a kasnija istraživanja potvrdila su ovu analizu²⁻⁴.

Objašnjenje za to je utjecaj anemije na tumorske stanice - tumorska hipoksija smanjuje efikasnost kemoterapije i radioterapije (rezistencija na terapiju) te inducira promjene proteoma i genoma tumorske stanice (maligna progresija)⁵. Nadalje, ako je prisutna anemija, tada se terapija osnovne bolesti ne može primijeniti pravovremeno niti u planiranoj dozi, već se ista mora odgoditi ili adaptirati, čime je jasno smanjena efikasnost terapije, a to sve za krajnju posljednicu može imati ukupno lošiji klinički ishod.

Posljedično tome, NCCN (engl. *National Comprehensive Cancer Network*) je 2012. godine izdao smjernice za liječenje anemije uzrokovane tumorima i kemoterapijom⁶.

Anemija u kardiovaskularnim bolestima

Oko 37%-50% bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem ujedno je i anemično. Brojne studije na velikom broju ispitanika pokazuju da anemija ima vrlo značajnu ulogu u preživljenju kardioloških bolesnika pa je tako smrtnost u prvih 6-12 mjeseci nakon akutnog koronarnog incidenta popraćenog zatajenjem srca preko 50% u osoba koje su ujedno i anemične, u odnosu na smrtnost od 30% u osoba koje nemaju anemije⁷. U anemičnih srčanih bolesnika značajno je pogoršanje kardioloških simptoma, funkcionalnog statusa i tijeka bolesti koji se dodatno komplicira drugim komorbiditetima koji su također direktno ili indirektno povezani s anemijom⁸⁻¹¹.

Sindrom kardiorrenalne anemije tzv. CRAS (engl. *Cardio Renal Anemia Syndrome*) najznačajniji je

uzrok smrtnosti u kardioloških bolesnika¹¹. Svjesni ove povezanosti anemije s ishodom liječenja kardioloških bolesnika, 2016. godine donesene su ESC (engl. *European Society of Cardiology*) smjernice u kojima se po prvi put u sklopu liječenja kardioloških bolesti donose smjernice i za liječenje anemije u ove skupine bolesnika, s posebnim naglaskom na liječenje anemije zbog nedostatka željeza¹².

Objašnjene povezanosti anemije i loše prognoze u ove skupine bolesnika ne leži samo u smanjenoj opskrbi kisikom uslijed manjka hemoglobina u krvi, već je dokazana i izuzetno važna funkcija nedostatka željeza u mitohondrijima skeletne i srčane muskulature te mioglobinu.

Stoga je u kardiološkim smjernicama, temeljem jasnih dokaza o smanjenoj smrtnosti, broja hospitalizacija te dokaza o poboljšanju funkcionalnog kapaciteta i kvalitete života, predviđena korekcija anemije pri višim vrijednostima hemoglobina (ovisno o akutnom koronarnom zbivanju ili zatajenju srca) u odnosu na korekcije u drugih skupina bolesnika. Osim potonjeg, jasno je precizirana i uputa o parenteralnom liječenju visokodoznim pripravcima željeza.

Anemija u bubrežnim bolestima

Poveznica između anemije i bubrežnih bolesti jasno je precizirana, a neki od višestrukih mehanizama su: smanjeno izlučivanje eritropoetina putem bubrega, povišene razine gastrina, povećana sklonost krvarenju, kombinirana anemija kronične bolesti multifaktorijalne etiologije uslijed komorbiditeta, infekcija, dijabetesa, srčanih bolesti itd. Anemija se javlja u oko 8.4% bolesnika u prvom stadiju bubrežnog zatajenja, a čak u oko 53.4% bolesnika u stadiju 5 kronične bubrežne bolesti. Dokazano je da je smrtnost bubrežnih bolesnika za 33-51% veća ako su anemični¹³⁻¹⁵.

Bolesnici na hemodijalizi imaju dvostruko veću smrtnost ako je Hb <80g/L u odnosu na one s Hb 100-110 g/L¹⁴. Nadalje, nakon transplantacije bubrega, anemija povećava rizik smrtnosti neovisno o dobroj funkciji bubrežnog presatka¹⁶. U anemičnih bubrežnih bolesnika duži su boravci u bolnici, ranije se započinje s postupkom hemodijalize te se dodatno javljaju drugi komorbiditeti (među ostalima i ranije spomenuti CRAS)¹³⁻¹⁵.

Već niz godina, zbog saznanja o anemiji kao neovisnom negativnom prognostičkom čimbeniku postoje, kako inozemne, tako i hrvatske nefrološke smjernice koje se baziraju na liječenju anemije, uključujući primjenu eritropoetina, visokodoznog parenteralnog željeza i transfuzijskog liječenja¹⁷.

Anemija i operativni zahvati

Prijeoperativna evaluacija anemije od neizmjerne je važnosti, s obzirom na to da je dokazano kako i relativno blaga anemija povećava ukupni rizik od 30-dnevnog morbiditeta i mortaliteta kako u skupine kardiokirurških, tako i u skupine ne-kardiokirurških bolesnika. Primjerice, kardiokirurške operacije nose sa sobom trostruko veću smrtnost ako se provode u anemičnih bolesnika, a valja istaknuti i objavljenu opservaciju prema kojoj rizik smrtnosti raste statistički značajno obrnuto proporcionalno s preoperativnom razinom hemoglobina kada su u pitanju ne-kardiokirurške operacije^{18,19}. Nadalje, sukladno literaturnim navodima, preoperativno prisutna anemija sa sobom donosi i lošije ishode liječenja, ali i dokazano češće relapse zloćudnih bolesti po učinjenom operativnom zahvatu²⁰⁻²³. S obzirom na navedeno, posebnu pažnju treba posvetiti bolesnicima s izraženom simptomatologijom, s naglaskom na one bolesnike kod kojih je tijekom kirurškog zahvata očekivan gubitak krvi u iznosu >500 mL, odnosno u kojih je vjerojatnost potrebe za primjenom transfuzije krvnih pripravaka >10%²⁴. Prijeoperativna obrada i liječenje anemije u ove skupine bolesnika provodi se sukladno preporukama pojedinih stručnih društava, kojih se poželjno pridržavati, a neke od potonjih navodimo ovdje²⁵⁻²⁸.

Anemija u starijoj populaciji

Incidencija anemije raste proporcionalno s dobi, što je vidljivo i iz podatka da je 20% anemičnih bolesnika starije od 85 godina, od kojih je 48-63% institucionalizirano (domovi za starije i nemoćne). Prije svega, valja istaknuti i posebno precizirani entitet, anemija nerazjašnjene etiologije u starijih osoba - UAE (engl. *unexplained anemia of the elderly*), a riječ je o hipoproliferativnoj normocitnoj anemiji koja nije nastala kao rezultat nutritivne deficijencije, kronične bubrežne bolesti niti upalnog procesa/stanja. Sukladno rezultatima NHANES-III (engl. *National Health and Nutrition Examination Survey*) studije, provedenoj na uzorku od 5000 institucionaliziranih ispitanika, WHO dijagnostički kriteriji anemije bili su ispunjeni u oko 10% ispitanika, a postojanost anemije bila je udružena s nižim stupnjem fizičke performanse i općom slabosti/nemoći, nižom razinom kognicije te s povećanom učestalošću demencije, kao i s češćim hospitalizacijama i općenito većim mortalitetom²⁹. Rizik od smrtnosti gotovo da je udvostručen u ove dobne skupine kada je istodobno prisutna anemija, a prema nekim navodima linearna povezanost s razinom hemoglobina posto-

jana je čak i kod ne-anemičnih³⁰. Sukladno našem saznanju, zasebne smjernice za liječenje anemije u bolesnika starije dobi ne postoje, ali se u smjernicama stručnih društava mogu pronaći upute ovisno o dobi i postojanim komorbiditetima koje su primjenjive za ovu populaciju³¹. Pristup liječenju anemije u ove skupine bolesnika treba biti prilagođen dobi i s posebnim oprezom, s obzirom na veću mogućnost razvoja potencijalnih nuspojava.

Zaključak

Anemija je vrlo rijetko bolest sama za sebe. Najčešće je povezana s predležecim uzrocima koji mogu biti jednostavni i banalni (menstruacija, trudnoća itd.) ili pak teške bolesti i stanja (zloćudne bolesti, operativni zahvati itd.), a isti mogu biti i kombinirani u različitom slijedu i intenzitetu. Da li je anemiju uopće potrebno liječiti i ima li to nekog značaja za ishod same bolesti?

Hipotetski zamislimo da nam u ordinaciju ulazi stariji gospodin, štićenik doma umirovljenika. Postavljena mu je dijagnoza multiplog mijeloma, a ujedno je i anemičan, ima kronično bubrežno zatajenje, prebolio je srčani infarkt s posljedičnom smanjenom srčanom funkcijom, a predstoji mu operativni zahvat patološke frakture kuka te kemoterapija.

Kakva je prognoza ovog bolesnika? Što ako možemo ipak poboljšati sveukupni ishod liječenja bolesti?

U ovom preglednom radu prikazana su saznanja o anemiji kao neovisnom lošem prognostičkom čimbeniku ishoda nekih bolesti i stanja. S obzirom na to da na anemiju možemo utjecati, istraživanja su pokazala da korekcijom anemije možemo poboljšati i ishode ukupnog liječenja i preživljenja bolesnika.

Svrha rada je interdisciplinarno prikazati utjecaj anemije na preživljenje i liječenje bolesnika koji osim hematoloških bolesti imaju i ostale komorbidity te na jednom mjestu navesti smjernice pojedinih struka, o tome kada i kako korigirati anemiju u pojedinim bolestima.

Literatura:

1. Heinz L, Van Belle S, Barrett-Lee PJ, Birgegard G, Carsten Bokemeyer C, Gascon P et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40(15):2293-306.
2. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91(12):2214-21.
3. Vaupel P, Harrison L. Tumor Hypoxia: Causative Factors, Compensatory Mechanisms, and Cellular Response. *The Oncologist* 2004;9 Suppl 5:4-9.
4. Matsumoto K, Fujisawa S, Ando T, Koyama M, Koyama S, Ishii Y et al. Anemia Associated with Worse Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: A Single-Center Retrospective Study. *Turk J Haematol* 2018;35(3):181-4.
5. Hanbali A, Hassanein M, Rasheed W, Aljurf M, Alsharif F. The Evolution of Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Advances in Hematology* 2017;2017:4812637.
6. Rodgers GM. A Perspective on the Evaluation of Management of Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2012;10:434-7.
7. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107(2):223-5.
8. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(10):818-27.
9. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(11):1780-6.
10. Migone de Amicis M, Chivite D, Corbella X, Cappellini MD, Formiga F. Anemia is a mortality prognostic factor in patients initially hospitalized for acute heart failure. *Intern Emerg Med* 2017;12(6):749-56.
11. Felker GM, Adams KF, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(5):959-66.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18(8):891-975.
13. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(4):955-62.
14. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(3):610-9.
15. Collins AJ, Li S, St Peter W, Ebben J, Roberts T, Ma JZ et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(11):2465-73.
16. Majernikova M, Rosenberger J, Prihodova L, Jarcuskova M, Roland R, Groothoff JW et al. Posttransplant Anemia as a Prognostic Factor of Mortality in Kidney-Transplant Recipients. *Biomed Res Int* 2017;2017:6987240.
17. Rački S, Bašić-Jukić N, Kes P, Ljutić D, Lovčić D, Prkačin I et al. Liječenje anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti – stav Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju i osvrt na preporuke KDIGO i ERBP. *Acta Med Croatica* 2014;68:215-21.
18. Miceli A, Romeo F, Glauber M, de Siena PM, Caputo M, Angelini GD. Preoperative anemia increases mortality and postoperative morbidity after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg* 2014;9:137.
19. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011;378(9800):1396-407.
20. Mörner ME, Edgren G, Martling A, Gunnarsson U, Egenvall M. Preoperative anaemia and perioperative red blood cell transfusion as prognostic factors for recurrence and mortality in colorectal cancer—a Swedish cohort study. *Int J Colorectal Dis* 2017 ;32(2):223–32.
21. Prokopowicz G, Życzkowski M, Nowakowski K, Bogacki R, Bryniarski P, Paradysz A. Basic Parameters of Blood Count as Prognostic Factors for Renal Cell Carcinoma. *Biomed Res Int* 2016;2016:8687575.
22. Huang J, Feldman AS, Dong L, Cornejo K, Liu Q, Dahl DM et al. Preoperative Anemia as an Independent Prognostic Indicator of Papillary Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(5):e353–60.
23. Patel MS, Carson JL. Anemia in the preoperative patient. *Med Clin North Am* 2009 ;93(5):1095-104.
24. Munoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia* 2017;72(2):233-47.
25. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2007;83 Suppl 5:27-86.
26. American Society of Anesthesiologists. Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996;84(3):732-47.
27. Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, Martin C, Marshall J, Pham B et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1618-23.
28. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340(6):409-17.
29. Goodnough LT, Schrier SL. Evaluation and management of anemia in the elderly. *Am J Hematol* 2014;89(1):88-96.
30. Patel KV. Epidemiology of anemia in older adults. *Semin Hematol* 2008;45(4): 210–7.
31. British Committee for Standards in Haematology Guidelines (BSCH) [Internet]. Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee [cited 2018 Oct 29]. Available from: <https://www.bschguidelines.com>.