

UPORABA ERITROPOETINA V NEONATOLOGIJI

Liljana Kornhauser Cerar, Janez Babnik

Eritropoeza ploda in novorojenčka, vloga eritropoetina

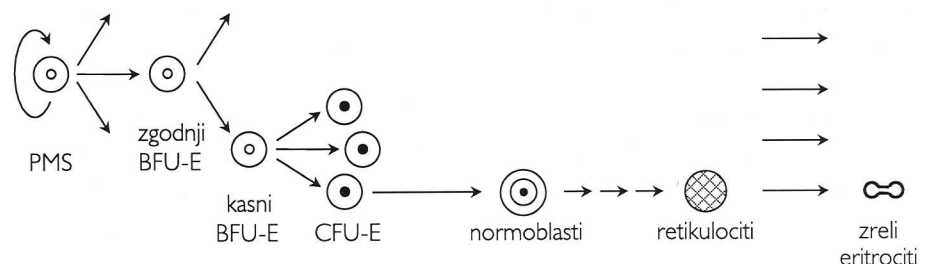
Eritropoeza je proces, ki uravnava tvorbo rdečih krvničk iz blastne celice. Prične se v rumenjakovi vrečki okrog 14. dne po oploditvi s pojavom makrocitnih eritrocitov z jedri. Značilna fetalna eritropoeza se prične med 6. in 8. tednom nosečnosti - sprva v jetrih, kasneje v vranici. V drugi tretjini nosečnosti se povečuje tvorba eritrocitov v kostnem mozgu. Ob roku poroda se skoraj vsa eritropoeza odvija v kostnem mozgu (1). Vzporedno z eritropoezo se tvori tudi hemoglobin: sprva primitivni - embrionalni, v obdobju jetrne hematopoeze pa predvsem fetalni hemoglobin (HbF). Tvorba odraslega hemoglobina (HbA) se prične med 6. in 8. tednom nosečnosti; pri zdravem donošenem novorojenčku je dve tretjini vsega hemoglobina v obliki HbA, ena tretjina pa HbF (2).

Eritrociti izvirajo iz *pluripotentne matične celice* (PMC) kostnega mozga, ki se lahko obnavlja ali pa usmeri v eritroidno, mieloično, limfocitno ali megakariocitno smer. Mehanizem diferenciacije še ni povsem pojasnjen - lahko gre za posledico kompetitivnega delovanja različnih hematopoetskih faktorjev ali pa za stohastični proces (3). Prva stopnja v dozorevanju eritrocitov je spreminjanje PMC v *primitivne matične celice*, ki so usmerjene v eritropoezo ("burst forming units" - BFU-E). Naslednja stopnja so *male kolonije eritroidnih celic* ("colony forming units" - CFU-E). *Pronormoblasti* so najbolj zgodnja oblika celic rdeče vrste, ki jo lahko prepoznamo pri pregledu kostnega mozga. Z njihovim zorenjem nastanejo bazofilni, polikromatofilni in acidofilni *normoblasti*. Ob zadnji delitvi izgine piknotično jedro in nastanejo *retikulociti*. Po izgubi mitohondrijev in ribosomov nastanejo *zreli eritrociti* (shema 1).

Shema 1.

Razvoj eritrocitov od pluripotentne matične celice do zrelega eritrocita

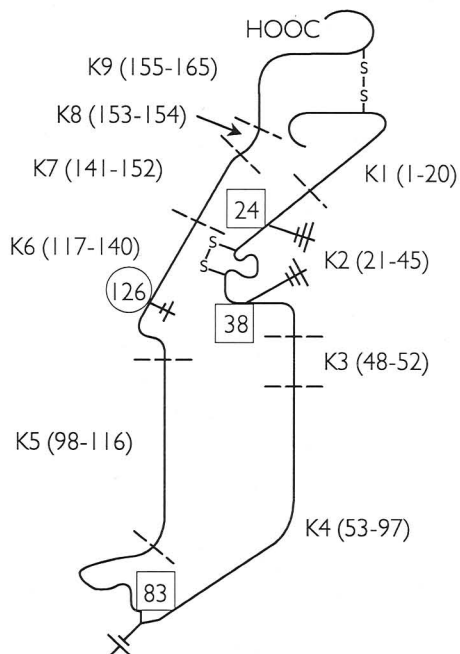
(PMC - pluripotentna matična celica; BFU-E - primitivne matične celice usmerjene v eritropoezo; CFU-E - male kolonije eritroidnih celic) - modificirano po Attiasu (4)



Človeški eritropoetin (EPO) je produkt gena, ki se nahaja na sredini dolgega kraka 7. kromosoma (q22) in je edini hematopoetski rastni dejavnik, ki deluje kot hormon. Kemijsko je sialoglikoprotein z molekularno maso 35-39 kD. Glavnino molekule predstavlja polipeptidna veriga (166 aminokisljin), ki ima poglobilno vlogo v interakciji med eritropoetinom in receptorji na tarčni celici. Ogljikohidratni del, ki nastane po glikozilaciji na štirih mestih in ga kemijsko sestavljajo sialična kislina in sladkorji, je odločilen za *in vivo* delovanje hormona, saj preprečuje njegovo razgradnjo v jetrih (shema 2). Terciarna struktura eritropoetina nastane zaradi tvorbe disulfidnih vezi med posameznimi deli molekule in je najverjetneje podobna kot pri rastnem hormonu. Glede na analizo zaporedja nukleotidov v c-DNA se fetalni eritropoetin ne razlikuje od tistega v odraslem obdobju (5).

Shema 2.

Verjetna kemijska zgradba človeškega eritropoetina (po Choi, 6)



(K1–K9 so peptidi, ki nastanejo ob prisotnosti endolizina C, v oklepaju je število amino-kislinskih ostankov; na N vezani sladkorji so na mestih 24, 38 in 83, na O vezani pa na mestu 126 polipeptidnega skeleta; -S-S- je disulfidna vez)

Pri plodu nastaja eritropoetin predvsem v jetrih, ki so večji del nosečnosti v sorazmerno hipoksičnih pogojih, saj večina s kisikom bogate krvi obide jetra in teče iz posteljice preko popkovnične vene in venskega voda naravnost v srce. Ker pa je jetrni "senzor za kisik" (beljakovina, ki ima vključen hem in je glede na parcialni tlak kisika v oksigenirani ali reducirani obliki ter tako vpliva na prepis z m-RNA, ki kodira eritropoetin) slabo občutljiv na hipoksijo, je tvorba eritropoetina majhna in ne privede do policitemije ploda. Šele v zadnjih tednih nosečnosti se prične tvoriti hormon v ledvicah, kjer je senzor za kisik bistveno občutljivejši na hipoksijo.

Po rojstvu se večina eritropoetina sintetizira v celicah peritubularnega intersticija ledvične skorje; manj kot petina ga nastane v perivenskih hepatocitih in Kupferjevih celicah jeter ter v makrofagih (7). Sintezo hormona in s tem njegovo avtokrino delovanje so dokazali tudi v predstopnjah eritrocitov v kostnem mozgu ter celo nevronih osrednjega živčevja (8).

Eritropoetin, ki se izloča kot odgovor na hipoksijo, po krvi potuje do ciljnega hematopoetskega organa, kjer se veže na specifične eritropoetske receptorje na predstopnjah eritrocitov in s tem povzroči njihovo delitev in zorenje.

Anemije v obdobju novorojenčka

Koncentracija hemoglobina pri plodu postopno narašča od 90 g/L v 10. tednu gestacije do 150 g/L v 22.-24. tednu gestacije; v sredini tretjega trimesečja so njegove vrednosti okrog 170 g/L in se do konca nosečnosti skoraj ne spreminjajo. Zato se koncentracija hemoglobina v popkovnični krvi pri nedonošenčku ne razlikuje bistveno od tiste pri donošenem novorojenčku; izjema so le najbolj nezreli nedonošenčki, pri katerih je vrednost lahko nižja. V prvih urah po rojstvu koncentracija hemoglobina poraste zaradi t.i. placentalne transfuzije in spremembe prostornine plazme - tako je 12 ur po rojstvu vrednost v povprečju 180 g/L (9,10).

V obdobju novorojenčka se srečujemo z različnimi oblikami anemije: prva, ki se pojavi v prvih dneh po rojstvu, je večinoma posledica krvavitve, hemolize ali pa je jatrogena - zaradi odvzemov krvi za laboratorijske preiskave. Ta vzrok je kljub uvedbi

laboratorijskih mikrometod in novih neinvazivnih načinov monitoriranja pomemben zlasti pri najbolj nezrelih novorojenčkih, kjer lahko dnevni odvzem krvi za preiskave presega 10% njegove celotne količine krvi (11); rezultati velikih študij so tudi pokazali, da je lahko pri njih samo v času hospitalizacije zaradi prezgodnjega rojstva odvzeto celo do 300 % skupne količine krvi v telesu (12).

Nedonošenček ima v prvih mesecih življenja lahko fiziološko ali nefiziološko anemijo. *Fiziološka anemija nedonošenčka* je podobna fiziološki anemiji donošenega novorojenčka, pri katerem se kaže v 2.-3. mesecu starosti in je povprečna koncentracija hemoglobina v krvi redko nižja od 90 g/L. Zmerna anemija je posledica boljše oksigenacije krvi in tkiv v pogojih zunajmaterničnega življenja, ki privede do hitrega znižanja koncentracije eritropoetina in prehodne supresije eritropoeze. Temu dejavniku se pridružijo še manjše število eritrocitov zaradi hitrejše prekinitve popkovnice v primerjavi z donošenimi novorojenčki, njihova krajša življenjska doba (35-50 dni, pri odraslih 60-70 dni), pa tudi pogosto jemanje krvi za laboratorijske preiskave. Ob hitrem pridobivanju teže se povečuje količina plazme, kar še dodatno privede do razredčenja krvi. Ta t.i. fiziološki padec hemoglobina se pri nedonošenčkih pojavi že po 1. tednu življenja, najnižjo vrednost (70-100 g/L) pa doseže v starosti 6 tednov, torej 2-6 tednov prej kot pri donošenih novorojenčkih. Spremembe niso posledica pomanjkljive prehrane in niso bolezenske, saj nedonošenček zaradi njih nima nikakršnih težav. Ob zadovoljivem vnosu železa se z aktiviranjem eritropoeze prične koncentracija hemoglobina postopno večati do povprečne vrednosti okrog 125 g/L in taka ostaja tudi kasneje v času zgodnjega otroštva (13).

“Nefiziološka” oziroma patološka anemija nedonošenčka je v slovstvu znana po imenu *anemija zaradi nedonošenosti* - 4 do 12 tednov po rojstvu se pojavlja predvsem pri nedonošenčkih z zelo nizko porodno težo (1500 gramov ali manj) in je časovno omejena hiporegenerativna normocitna normohromna anemija z znižano eritropoezo v kostnem mozgu, ki se odraža z nizkimi vrednostmi retikulocitov v periferni krvi (pod 3,0%); ob tem so vrednosti levkocitov in trombocitov praviloma normalne. Koncentracija hemoglobina je nižja od 70-100 g/L, hematokrit je pod 0,30, otrok ima tudi klinične znake slabokrvnosti, kot so slabo pridobivanje teže, utrujanje ob hranjenju, tahipneje, dispneje, tahikardija, napadi apneje ter metabolna acidoza. Hipoperfuzija črevesja lahko privede do nekrotizirajočega enterokolitisa, upočasnje se zdravljenje bronhopulmonalne displazije in zapiranje odprtega Botallovega voda. Prognostično najbolj zaskrbljujoča je možnost trajnih hipoksičnih okvar (zlasti osrednjega živčevja).

Najpomembnejši dejavnik v nastanku “nefiziološke” anemije je nedvomno nezadostno izločanje hormona eritropoetina iz še nezrelih celic ledvičnega intersticija - prehod z jetrne na ledvično nastajanje eritropoetina kasni, saj ga ne določa kronološka starost (torej čas od rojstva), temveč gestacijska starost (čas od oploditve). Tako so nedonošenčki v prvih mesecih življenja odvisni od tvorbe eritropoetina v jetrih, ki pa je zaradi premajhne občutljivosti na hipoksijo kljub nizkim vrednostim hemoglobina nezadostno. Zlasti pri otrocih s kronično pljučno boleznijo zavirajo eritropoezo številni vnetni mediatorji (na primer IL-1, TNF) ter zdravila, ki motijo delovanje eritropoetina (kortikosteroidi, metilksantini) (14).

Anemija zaradi nedonošenosti se ne izboljša po zdravljenju z železom, folno kislino in vitaminom E, zato je bil doslej edini način zdravljenja transfuzija koncentriranih eritrocitov, ki pa je povezana s številnimi zapleti, do katerih pride v več kot 3% te ranljive populacije (15,16). Najpomembnejši med njimi so možnost prenosa okužb (zlasti virusov kot na primer povzročiteljev hepatitisa, sindroma pridobljene imunske pomanjkljivosti, citomegalije, infekcijske mononukleoze), posttransfuzijske reakcije (ki vključujejo vročinske, alergične in zgodnje ali odložene hemolitične reakcije), senzibilizacija na histokompatibilnostne antigene, motnje v delovanju obrambnega sistema pri prejemniku ter preobremenitev s tekočinami, elektroliti (zlasti kalijem) in

železom. Transfuzija prinaša odrasli tip hemoglobina, ki zaradi manjše afinitete do kisika sicer izboljša oskrbo tkiv s kisikom, vendar povzroči supresijo izločanja lastnega eritropoetina, zato se po nekaj tednih anemija pogosto ponovi (17). Ne nazadnje se vse bolj srečujemo tudi s pomanjkanjem krvnih pripravkov.

Uporaba rekombinantnega humanega eritropoetina

S pomočjo tehnologije rekombinantne DNA je bilo sintetiziranih več vrst humanih eritropoetinov, ki imajo isto zaporedje aminokislin kot endogeni eritropoetin. Rekombinantni humani eritropoetini (rHuEPO) alfa, beta in gama so sintetizirani na celicah "CHO" (Chinese Hamster Ovary) kot vektorju, eritropoetin omega pa na celicah "BHK" (Baby Hamster Kidney). Razlike med eritropoetinom omega in eritropoetini "CHO" so v konformaciji in razporeditvi sladkorjev, posledično tudi v kislosti in hidrofilitnosti molekule (18).

Pripravki rekombinantnega humanega eritropoetina se že več kot deset let uporabljajo pri zdravljenju anemije bolnikov s kronično ledvično odpovedjo tako pri odraslih kot v otroštvu (19). V zadnjih letih ga z uspehom uporabljajo tudi pri zdravljenju anemije pri bolnikih z AIDS-om, zlasti med zdravljenjem z zidovudinom (20). V onkologiji se daje ob anemiji, ki je posledica mielosupresije s kemoterapijo ter ob infiltraciji kostnega mozga z neoplastičnimi celicami (21). V kliničnih študijah se je zdravljenje z eritropoetinom izkazalo za koristno tudi pri anemiji bolnikov z revmatoidnim artritisom (22), ulceroznim kolitisom (23) ter ob hemoglobinopatijah (24). Že več let se uporablja pri zbiranju krvi za avtologno transfuzijo pred večjimi kirurškimi posegi ter po transplantaciji kostnega mozga, ko ga dajejo hkrati z drugimi hematopoetskimi rastnimi faktorji (25). V porodništvu se eritropoetin daje zelo slabokrvnim nosečnicam ter porodnicam (26,27).

Doslej so bile pri anemiji zaradi nedonošenosti narejene številne multicentrične študije o uporabi eritropoetina, ki se med seboj razlikujejo v metodologiji (dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije in odprte randomizirane kontrolirane študije), merilih za vključitev in izključitev preiskovancev, odmerkih zdravila, načinu in trajanju dajanja, zlasti pa v merilih za dajanje transfuzije koncentriranih eritrocitov. V pilotskih raziskavah so bili uporabljeni odmerki, ki so bili v uporabi pri odraslih, za nedonošenčke pa so bili prenizki zaradi njihovega večjega volumna distribucije in hitrejšega izločanja zdravila (28): zato je bila učinkovitost eritropoetina majhna (29,30). Kasnejše študije, v katerih so bili uporabljeni višji odmerki eritropoetina alfa ali beta, so dokazale, da zdravilo učinkovito spodbuja eritropoezo. In čeprav zmanjšanje števila transfuzij ob uporabi eritropoetina v nekaterih raziskavah ni bilo dovolj dokazano in so nekateri mnenja, da bi podobno zmanjšanje lahko dosegli le s strožjimi merili za transfuzijo in zmanjšanjem odvzemov krvi za preiskave, je bila večinoma ob eritropoetinu potreba po zdravljenju s transfuzijami statistično pomembno nižja (31,32,33,34). Eritropoetin omega, ki se je pri odraslih z ledvično odpovedjo pokazal bolj učinkovit v primerjavi z eritropoetini alfa in beta, je bil v neonatologiji doslej uporabljen samo v naši raziskavi, kjer se je njegovo delovanje pokazalo že pri nizkih odmerkih (35). Značilnosti nekaterih študij so prikazane v tabeli 1.

Najboljši način dajanja pri nedonošenčkih še ni določen - farmakološke raziskave so narejene za podkožno in intravensko dajanje, raziskuje se možnost dajanja eritropoetina v trajni infuziji (celo kot dodatek parenteralni prehrani) (36). Po dajanju per os ima le lokalni učinek (ki je povezan z zmanjšanjem pogostnosti nekrotizirajočega enterokolitisa, 37). Resorpcija iz prebavil zanemarljiva (38).

V objavljenih študijah so bili uporabljeni odmerki eritropoetina med 50 (30) in 1200 IE/kg tedensko (31), najpogosteje so bili razdeljeni v 3-5 delov. Zdravljenje je trajalo 3-8 tednov. Kot kažejo rezultati raziskav, bolj pogosto dajanje manjših odmerkov učinkoviteje spodbuja eritropoezo kot redko dajanje večjih.

Stranske učinke, ki se lahko pojavijo v času zdravljenja anemije z eritropoetinom ali po njem, je težko neposredno povezati z zdravilom, saj imajo bolniki, pri katerih ga uporabimo (bolniki z ledvično odpovedjo, zelo nezreli nedonošenčki), lahko številne motnje v delovanju organov zaradi svoje osnovne bolezni oziroma zaradi nezrelosti. Zgodnji stranski učinki so pri odraslih opisani kot prehodna rdečina in bolečina na mestu podkožnega dajanja zdravila, po intravenskem dajanju pa kot gripi podobni simptomi.

Neutropenija, ki so jo opisali v nekaj študijah in bi bila lahko posledica usmeritve PMC prvenstveno v smer eritroidne celične vrste, ni bila povečana s povečanjem števila okužb (32). Zdravljenje z rHuEPO ni v nobeni od študij privedlo do supresije izločanja lastnega hormona, prav tako tudi ni vplivalo na preklon tvorbe hemoglobina s fetalne na odraslo obliko (39). Doslej pri nedonošenčkih niso dokazali senzibilizacije oziroma razvoja protiteles na pripravke rekombinantnega humanega eritropoetina (33).

tabela 1

Uporaba rHuEPO v zdravljenju anemije zaradi nedonošenosti - značilnosti nekaterih kliničnih raziskav

Avtor, leto in vrsta raziskave	Preiskovanci (število, značilnosti)	Vrsta, odmerek in način dajanja rHuEPO, železa in vitamina E	Merila za dajanje transfuzije krvi	Rezultati
Carnielli s sod., 1992 (31) odprta, randomizirana, kontrolirana	rHuEPO = 11 kontrola = 11 rojstvo: gestacijska starost 30 ted. (25-32), porodna teža 1330 g (850-1750 g) na začetku: otroci klinično stabilni, kronološka starost 2 dni	α : 3×400 IE (= 1200 IE) i.v./teden do odpusta iz bolnišnice (50 ± 35 dni) i.v. Fe 20 mg/kg l ×/teden i.m. vitamin E 10 mg/kg 2 ×/teden	a) v 1. tednu: Ht < 0.36, FiO ₂ 0.21 ali Ht < 0.42, FiO ₂ > 0.21 b) po 1. tednu: Ht < 0.32 oz. < 0.36 (ob FiO ₂ > 0.21)	število in količina TKE: značilno manj ob rHuEPO Ht in Rtc: od 2. tedna večji ob rHuEPO
Maier s sod., 1994 (32) multicentrična, slepa, kontrolirana	rHuEPO = 121 kontrola = 120 rojstvo: gestacijska starost 29 tednov (< 34), porodna teža 1170 g (750-1499 g) na začetku: kronološka starost 3-5 dni, Ht 0.49 (< 0.59), Hb 160 g/L	β : 3×250 IE (= 750 IE) s.c./teden per os Fe 2 mg/kg/dan	a) spontano dihanje: Ht < 0.27 + Hb < 90 g/L ali Ht < 0.32 + Hb < 110 g/L + znaki anemije b) umetna ventilacija ali otrok mlajši od 2 ted. + znaki anemije: Ht < 0.40 + Hb < 140 g/L ter za vsakih 9 mL/kg odvzete krvi	TKE: ob rHuEPO značilno manj otrok, ki so dobili TKE, manjše število TKE in manjši volumen transfundirane krvi; boljši uspeh zdravljenja z rHuEPO, če je: porodna teža ≥ 1200 g, Ht na začetku > 0.47, moški spol klinični znaki anemije: ni razlik med skupinama Ht: večji po 2. tednu ob rHuEPO Rtc: večje število po 2. tednu ob rHuEPO
Shannon s sod., 1995 (33) multicentrična, dvojno slepa, kontrolirana s placebom	rHuEPO = 77 kontrola = 80 rojstvo: gestacijska starost 27 tednov (< 31), porodna teža 925 g (≤ 1250 g) na začetku: otroci klinično stabilni, kronološka starost 23 dni; telesna teža 1000 g, Ht < 0.40	α : 5×100 IE (= 500 IE) s.c./teden (pon-pet); 6 tednov per os Fe 3-6 mg/kg/dan per os vitamin E 15 IE/dan, multivitamini	glej tabelo 2	TKE: število otrok, ki so dobili TKE, enako v obeh skupinah; število in količina TKE manjša ob rHuEPO; značilno večja potreba po TKE, če je: porodna teža ≤ 750 g, kronološka starost na začetku ≥ 21 dan, Ht ≤ 0.35 , na začetku umetna ventilacija klinični znaki anemije: ni razlik med skupinama Ht in Rtc: večji ob rHuEPO Fe: nižje ob rHuEPO
Kornhauser - Cerar s sod., 2000 (35) odprta, randomizirana, kontrolirana	rHuEPO = 23 kontrola = 23 rojstvo: gestacijska starost 27 tednov (< 31), porodna teža 1000 g (≤ 1500 g) na začetku: kronološka starost 26 dni, telesna teža 1170 g, Ht $\approx 0,32$	ω : 3×100 IE (= 300 IE) s.c./teden (pon-sre-pet); 4 tedne per os Fe 3 mg/kg/dan per os vitamin E 5 mg/dan	glej tabelo 2	TKE: ob rHuEPO značilno manj otrok, ki so dobili TKE, manjše število in količina TKE Ht: večji po 2. tednu ob rHuEPO Rtc: večje število po 1. tednu ob rHuEPO feritin: značilno nižji ob rHuEPO

rHuEPO = eritropoetin; s.c. = subkutano; i.v. = intravensko; i.m. = intramuskularno; Ht = hematokrit; Hb = hemoglobin, Rtc = retikulociti, TKE = transfuzija koncentriranih eritrocitov

Druge indikacije za uporabo rHuEPO v neonatologiji so še domena raziskav ali prikaza posameznih primerov. Tako priporočajo njegovo dajanje pri dojenčkih z anemijo zaradi Rh-hemolitične bolezni, še zlasti pri tistih, ki so bili zdravljeni s transfuzijo že intrauterino (40), pri otrocih z nekaterimi prirojenimi srčnimi napakami (pred operacijo ali ob potrebi po velikih odvzemih krvi za preiskave; 41,42), pri novorojenčkih z odpovedjo ledvic (43) ter pred operacijami, pri katerih se pričakuje večja izguba krvi (44).

Transfuzije krvi v zdravljenju anemije novorojenčka

Klinično preizkušanje učinkovitosti eritropoetina v neonatologiji je bilo povezano tudi z uvedbo strožjih meril za dajanje transfuzije, s preudarnjšimi odločitvami o odvzemih krvi za preiskave in s spremembami v transfuzioloških tehnikah (CMV negativna kri, en donor) (45). Na ta način je prišlo do zmanjšane uporabe krvi tudi v tistih centrih, kjer se rHuEPO ni uporabljal (46).

Večina protokolov pri odločitvi, kdaj nedonošenčka zdraviti s transfuzijo koncentriranih eritrocitov, upošteva dejavnike, kot so: potreba po mehanski ventilaciji, prisotnost težjih bolezni (npr. sistemska okužba, kronična pljučna bolezen), nizek hematokrit ali nujnost odvzema večje količine krvi za preiskave. Med v slovstvu pogosteje navedenimi "stroгими" protokoli je tudi protokol po Shannonu (33), ki ga upoštevamo tudi na naši Enoti za intenzivno zdravljenje novorojenčkov (tabela 2).

Tabela 2.

Indikacije za transfuzijo koncentriranih eritrocitov v zdravljenju anemije zaradi nedonošenosti (po Shannonu s sod., 1995; 33)

- **HEMATOKRIT ≤ 0.35 +**
 - a. % kisika v vdihanem zraku v inkubatorju $> 35\%$
 - b. otrok na CPAP* ali umetno nadihovan s srednjim tlakom ≥ 6 cm H₂O
- **HEMATOKRIT ≤ 0.30 +**
 - a. % kisika v vdihanem zraku v inkubatorju $< 35\%$
 - b. otrok na CPAP* ali umetno nadihovan s srednjim tlakom < 6 cm H₂O
 - c. klinično pomembni napadi apneje in bradikardije
(> 9 epizod v 12 urah ali 2 epizodi v 24 urah, ki zahtevajo ventilacijo z masko) ob dajanju terapevtskih odmerkov metilksantinskih preparatov
 - č. tahikardija (> 180 /minuto) ali tahipneja (> 80 /minuto), ki traja 24 ur
 - d. porast telesne teže < 10 g/dan v obdobju 4 dni ob vnosu energije ≥ 100 kcal/kg/dan
 - e. če otrok potrebuje kirurški poseg
- **HEMATOKRIT ≤ 0.20**
 - a. če ni kliničnih znakov anemije in je število retikulocitov $< 100 \cdot 10^9/L$

TRANSFUZIJE SE NE DAJE:

- samo za nadomeščanje krvi, odvzete za laboratorijske preiskave
- samo zaradi nizkih vrednosti hematokrita

* CPAP: stalni pozitivni tlak v dihalnih poteh

Zdravljenje s transfuzijo vedno ne izboljša otrokovih težav. Večina novejših poročil opozarja, da ni določene "mejne" vrednosti hematokrita ali hemoglobina, na katero bi se lahko oprli. Tako pri nedonošenčkih z napadi apneje zdravljenje s krvjo ni bilo povezano s pričakovanim izboljšanjem (47). Dajanje krvi prav tako ni imelo vpliva na hemodinamske kazalce pri dojenčkih z bronhopulmonalno displazijo ali tistih z zelo nizko predtransfuzijsko vrednostjo hematokrita (48).

Zaključek

Dosedanja uporaba rHuEPO v neonatologiji je nesporno dokazala, da zdravilo spodbuja eritropoezo, kar se kaže z retikulocitozo in naraščanjem hematokrita oziroma koncentracije hemoglobina. Splošno uporabo eritropoetina zaenkrat omejujejo mnogi dejavniki. Upoštevati je treba tudi ekonomske vidike: zdravljenje anemije zaradi nedonošenosti je še vedno dražje od zdravljenja samo s transfuzijo krvi (49,50). Tudi v naši raziskavi se je zdravljenje z rHuEPO izkazalo za 11% dražje (35). Drugi omejevalni dejavnik je nenatančna doktrina zdravljenja z rHuEPO: še vedno ni jasnih navodil, koga zdraviti, s katerim pripravkom, kako pogosto, na kakšen način in kako dolgo. Čeprav dosedanje raziskave kažejo predvsem prednosti rHuEPO (pred kratkim je bil dokazan celo njegov nevroprotektivni učinek, 51), pa vseh njegovih dolgoročnih učinkov še ne poznamo.

Dokler na večino vprašanj ne bo odgovora, si lahko pomagamo s **priporočili**, ki se jih pri kliničnem delu z najmanjšimi nedonošenčki držimo tudi v naši ustanovi:

- *Flebotomijske izgube krvi* je treba zmanjšati na najmanjšo možno količino (usmerjene preiskave, uporaba mikrometod).
- *Odločitev za zdravljenje s transfuzijo krvi* mora temeljiti na objektivnih merilih (upoštevanje protokola). Če je le mogoče, naj bodo pri nedonošenčkih s težo manj kot 1200g uporabljeni obsevani filtrirani koncentrirani eritrociti dajalca, ki nima CMV.
- *Uporaba rHuEPO za preprečevanje anemije* je smiselna pri nedonošenčkih z zelo nizko porodno težo (1500g ali manj) in gestacijsko starostjo manj kot 31 tednov. Pri najbolj bolnih in nezrelih nedonošenčkih (< 1000g) se priporoča zgodnji pričetek dajanja (že v 1. tednu po rojstvu). Prisotnost bolezni (npr. dihalna stiska, prirojene ali pridobljene okužbe, možganska krvavitev ali hipoksija, hiperbilirubinemija) in potreba po intenzivnem zdravljenju (npr. umetno predihavanje, parenteralna prehrana, vazopresorji) niso ovira za pričetek zdravljenja z rHuEPO. Priporočljivo je podkožno dajanje, 3- do 5-krat tedensko po 250 IE/kg (epoetin alfa - Eprex® ali epoetin beta - Neorecormon®) oziroma po 100 IE/kg (epoetin omega - Epomax®). Trajanje dajanja rHuEPO je odvisno od gestacijske starosti ob rojstvu in otrokovega kliničnega stanja - pri večini zadostuje zdravljenje do 37. tedna postmenstrualne starosti (oziroma do odpusta domov), pri otrocih z bronhopulmonalno displazijo in Rh hemolitično boleznijo je lahko zdravljenje tudi daljše. V času dajanja rHuEPO je obvezno dajanje železa v odmerku 3-5 mg/kg/dan. V primeru slabega odgovora na zdravljenje je potrebno preveriti koncentracijo feritina v serumu in ob nizkih vrednostih (manj kot 50 µg/L) vnos železa povečati.

LITERATURA

1. Stockmann JA III, DeAlarcon PA. Hematopoiesis and Granulopoiesis. In: Polin RA, Fox WW (eds). *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 1327-63.
2. Heikinheimo M, Siimes MA. Regulation of erythropoiesis in the newborn: A complex system. *Ann Med* 1992; 24: 309-11.
3. Dessypris EN, Krantz SB. Erythropoietin: Regulation of erythropoiesis and clinical use. *Adv Pharmacol* 1990; 21: 127-47.
4. Attias D. Pathophysiology and treatment of the anemia of prematurity. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 13-8.
5. Boissel JP, Bunn HF. Erythropoietin structure - function relationships. *Prog Clin Biol Res* 1990; 352: 227-32.
6. Choi D, Kim M, Park J. Erythropoietin: Physico- and biochemical analysis. *J Chromatogr B* 1996; 687: 189-99.
7. Lacombe C, DaSilva JL, Bruneval P, Casadevall N, Camilleri JP, Bariety J, et al. Erythropoietin: Sites of synthesis and regulation of secretion. *Am J Kidney Dis* 1991; 18 (Suppl 1): 14-9.
8. Juul SE, Yachnis AT, Christensen RD. Tissue distribution of erythropoietin and erythropoietin receptor in the developing human fetus. *Early Hum Devel* 1998; 52: 235-49.
9. Roth P. Anemia in preterm infants. *Pediatr Rev* 1996; 17: 370.
10. Curtis JA. Physiologic anemia. *Pediatr Rev* 1995; 16: 356-66.
11. Ohls RK, Harcum J, Schibler KR, Christensen RD. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing 750 grams or less: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 1997; 131: 661-5.
12. Strauss RG. Red blood cell transfusions in the neonate. *Clin Perinatol* 1995; 22: 641-55.
13. Halperin DS, Felix M, Wacker P, Lacourt G, Babel JF, Wyss M. The anemia of prematurity. Causes and therapeutic consequences. In: Bauer C, Koch KM, Scigalla P, Wiecezorek L (eds): *Erythropoietin: Molecular physiology and clinical applications*. New York: Marcel Dekker Inc., 1993: 365-77.
14. Ohls RK. The use of erythropoietin in neonates. *Clin Perinatol* 2000; 27: 681-98.
15. Dintinjana M. Tveganje za prenos okužb s krvjo in krvnimi pripravki. In: Bregant L (ed). *Nebakterijske okužbe v perinatologiji*. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino SZD, 1998: 119-24.
16. Hudson I, Cooke A, Holland A, Jones JG, Turner T, Wardrop CAJ. Red cell volume and cardiac output in anaemic preterm infants. *Arch Dis Child* 1990; 65: 672-5.
17. Halperin DS. Risk of neonatal transfusion and potential use of recombinant human erythropoietin. *Curr Opin Pediatr* 1990; 2: 289-303.
18. EPOMAX™. Mišljenje Zavoda za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu o stavljanju lijeka u promet. *Zavod za farmakologiju*, 1994.
19. Erslev AJ. Erythropoietin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1339-44.
20. Fischl M, Galpin JE, Levine JD. Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1990; 322: 1488-93.
21. Cazzola M. How and when to use erythropoietin. *Curr Opin Hematol* 1998; 5: 103-8.
22. Pincus T, Olsen NJ, Russel IJ, Wolfe F, Harris R, Schwitzer T, et al. Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1990; 89: 161-8.
23. Davis HP, Brown H. Erythropoietin alpha for anaemia of chronic leukemia. *Lancet* 1991; 337: 47.
24. Sherwood JB, Goldwasser E, Chilcote R. Sickle cell anemia patients have low erythropoietin levels for their degree of anemia. *Blood* 1986; 67: 46-9.
25. Henry DH, Spivak JL. Clinical use of erythropoietin. *Curr Opin Hematol* 1995; 2: 118-24.
26. Vora M, Gruslin A. Erythropoietin in obstetrics. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53: 500-8.
27. Makrydimas G, Lolis D, Lialios G, Tsiara S, Georgiou I, Bourantas KL. Recombinant human erythropoietin treatment of postpartum anemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 81: 27-31.
28. Brown MS, Jones MA, Ohls RK, Christensen RD. Single-dose pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in preterm infants after intravenous and subcutaneous administration. *J Pediatr* 1993; 122: 655-7.
29. Halperin DS, Wacker P, Lacourt G, Felix M, Babel JF, Aapro M, et al. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with anemia of prematurity. *J Pediatr* 1990; 116: 779-86.
30. Beck D, Masserey E, Meyer M, Calame A. Weekly intravenous administration of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 767-72.
31. Carnielli V, Montini G, Da Rioli R, Dall'Amico R, Cantarutti F. Effect of high doses of human recombinant erythropoietin on the need for blood transfusions in preterm infants. *J Pediatr* 1992; 121: 98-102.
32. Maier RF, Obladen M, Scigalla P, Linderkamp O, Duc G, Hieronimi G, et al. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. *NEJM* 1994; 330: 1173-8.
33. Shannon K, Keith J, Mentzer W, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95: 1-8.
34. Vamvakas EC, Strauss RG. Meta-analysis of controlled clinical trials studying the efficacy of rHuEPO in reducing blood transfusions in the anemia of prematurity. *Transfusion* 2001; 41: 406-15.

35. Kornhauser Cerar Lilijana. Liječenje anemije zbog nedonošenosti rekombinantnim humanim eritropoetinom (magistrsko delo). Zagreb: Medicinski fakultet; 2000.
36. Ohls RK, Veerman MW, Christensen RD. Pharmacokinetics and effectiveness of recombinant human erythropoietin administered to preterm infants by continuous infusion in total parenteral nutrition solution. *J Pediatr* 1996; 128: 518-523.
37. Christensen RD, Levitt S, Calhoun DA. Non-hematopoietic actions of hematopoietic growth factors. *Biol Neonate* 2002; 82: 298-9.
38. Britton J, Christensen R. Enteral administration of recombinant erythropoietin to preterm infants. *J Perinatol* 1995; 15: 281-283.
39. Bard H, Widness JA. Effect of recombinant human erythropoietin on the switchover from fetal to adult hemoglobin synthesis in preterm infants. *J Pediatr* 1995; 127: 478-480.
40. Ohls RK, Wirkus PE, Christensen RD. Recombinant erythropoietin as treatment for the late hyporegenerative anemia of Rh hemolytic disease. *Pediatrics* 1992; 90: 678-80.
41. Shaddy RE, Bullock EA, Tany LY, Orsmond GS, Hunter DD, Christensen RD. Epoetin alpha therapy in infants awaiting heart transplantation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 322-5.
42. Shimpo H, Mizumoto T, Onoda K, Yuasa H, Yada I. Erythropoietin in pediatric cardiac surgery: Clinical efficacy and effective dose. *Chest* 1997; 111: 1565-70.
43. Kling PJ, Widness JA, Guillery EW, Veng-Pedersen P, Peters C, De Alarcon PA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of erythropoietin therapy in an infant with renal failure. *J Pediatr* 1992; 121: 822-5.
44. Helfaer MA, Carson BS, James CS, Gates J, Della-Lana D, Vander Kolk C. Increased hematocrit and decreased transfusion requirements in children given erythropoietin before undergoing craniofacial surgery. *Neurosurgery* 1998; 88: 704-8.
45. Bifano EM, Curran TR. Minimising donor blood exposure in the neonatal intensive care unit. Current trends and future prospects. *Clin Perinatol* 1995; 22: 657-69.
46. Asch J, Wedgwood JF. Optimizing the approach to anemia in the preterm infant: Is there a role for erythropoietin therapy? *J Perinatol* 1997; 17: 276-82.
47. Westkamp E, Soditt V, Adrian S, Bohnhorst B, Groneck P, Poets CF. Blood transfusion in anemic infants with apnea of prematurity. *Biol Neonate* 2002; 82: 228-32.
48. Bard H, Fouron JC, Chessex P, Widnes JA. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1998; 132: 630-4.
49. Fain J, Hilsenrath P, Widness JA, Strauss RG, Mutnick AH. A cost analysis comparing erythropoietin and red cell transfusions in the treatment of anemia of prematurity. *Transfusion* 1995; 35: 936-43.
50. Shireman TI, Hilsenrath PE, Strauss RG, Widness JA, Mutnick AH. Recombinant human erythropoietin vs transfusions in the treatment of the anemia of prematurity: a cost-benefit analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 582-8.
51. Dame C, Juul SE, Christensen RD. The biology of erythropoietin in the central nervous system and its neurotrophic and neuroprotective potential. *Biol Neonate* 2001; 79: 228-35.