

Μακροχρόνια παρακολούθηση πρόωρων νεογνών μετά το τέλος της θεραπείας με Ερυθροποιητίνη για την αναιμία της προωρότητας

Θ. Πούλιου¹, Β. Σούμπαση¹, Χ. Τσάνταλη², Β. Δρόσου-Αγακίδου¹

¹ Α' Νεογνολογική Κλινική και Εντατική Νοσηλεία Νεογνών Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν. Θεσσαλονίκης

² Α' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν. Θεσσαλονίκης

Αλληλογραφία: Θ. Πούλιου-Δελή

Ελ. Βενιζέλου 77- Αμπελόκηποι, 561 21 Θεσσαλονίκη

Τηλ. 2310 745166, Fax: 2310 745933, E-mail: poulioud@med.auth.gr

Περίληψη

Σκοπός: Η παρακολούθηση της μακροχρόνιας επίδρασης της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης (rHu-EPO) στην ερυθροποίηση μετά το τέλος της θεραπείας σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (ΠΧΒΓ) νεογνά και η καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ασθενείς - μέθοδοι: Μελετήθηκαν προγραμματισμένα 129 πρόωρα νεογνά που έλαβαν μέρος σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη χορήγησης rHu-EPO και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: την ομάδα rHu-EPO (n=67), στην οποία χορηγήθηκε rHu-EPO (250 IU/kgBΣ), υποδόρια, μέρα παρά μέρα, κατά τη διάρκεια νοσηλείας και την ομάδα ελέγχου (n=62). Σε όλα τα νεογνά γινόταν εργαστηριακός έλεγχος που περιελάμβανε γενική αίματος, μέτρηση της συγκέντρωσης της φερριτίνης, του διαλυτού υποδοχέα τρανοφερίνης (sTfR) και της ερυθροποιητίνης του ορού καθώς και κλινική παρακολούθηση στην έξοδο από την κλινική και τον 4ο, 6ο, 12ο μήνα ζωής. Επίσης, καταγράφηκαν αναλυτικά η κλινική πορεία και συχνότητα των πρώιμων επιπλοκών της προωρότητας κατά τη διάρκεια νοσηλείας.

Αποτελέσματα: Δεν υπήρχε διαφορά ως προς την αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτη, δικτυοερυθροκύτταρα, αιμοπετάλια, ουδετερόφιλα και τα επίπεδα ερυθροποιητίνης ορού στον 4ο, 6ο και 12ο μήνα ζωής. Όσον αφορά τα επίπεδα φερριτίνης και sTfR του ορού, παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση και αύξηση, αντίστοιχα, στην ομάδα rHu-EPO σε σύγκριση με τους μάρτυρες τον 4ο μήνα ζωής, ενώ δεν υπήρχε διαφορά τον 6ο και 12ο μήνα. Επίσης, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την κλινική πορεία και συχνότητα των πρώιμων επιπλοκών της προωρότητας και δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά το τέλος της θεραπείας με ερυθροποιητίνη.

Συμπεράσματα: Η θεραπεία με rHu-EPO δεν καταστέλλει την ερυθροποίηση μετά τη διακοπή της θεραπείας ούτε την παραγωγή των άλλων κυτταρικών σειρών του μυελού. Είναι ασφαλής, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ φαίνεται ότι δεν επηρεάζει την πορεία και συχνότητα των πρώιμων επιπλοκών της προωρότητας.

Λέξεις κλειδιά: Αναιμία της προωρότητας, ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη, ερυθροποίηση, μακροχρόνια παρακολούθηση, πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (ΠΧΒΓ) νεογνά

Εισαγωγή

Η χορήγηση της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης (rHu-EPO) σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (ΠΧΒΓ) νεογνά αποτελεί εναλλακτική θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας της προωρότητας^{1,2,3}. Η χρήση της τα τελευταία 15 χρόνια στην αναιμία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, των φλεγμονωδών και κακοηθών νοσημάτων και άλλου είναι επιτυχής, ασφαλής και καλά ανεκτή^{4,5}. Η ερυθροποιητίνη είναι αιμοποιητικός παράγοντας που προάγει την παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων αναστέλλοντας την απόπτωση των προγονικών ερυθροκυττάρων⁶. Ένα πολύ σημαντικό θέμα είναι η μακροχρόνια επίδραση στο αιμοποιητικό σύστημα, η καταστολή της ερυθροποίησης καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως π.χ. η υπέρταση, που παρατηρούνται στους ενήλικες και οι οποίες στα πρόωρα είναι ελάχιστες. Πολλές προοπτικές μελέτες που αναφέρονται στην αιμοποιητική δράση της rHu-EPO για την αναιμία της προωρότητας αναλύουν την αποτελεσματικότητά της ως προς τον αριθμό των μεταγίσεων, την ασφάλειά της και την επίδραση στην κλινική πορεία των πρόωρων νεογνών. Ωστόσο, λίγες από αυτές αναφέρονται στη μακροχρόνια επίδραση της

ερυθροποιητίνης μετά το τέλος της θεραπείας^{7,8}.

Ο σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να καταγραφούν οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της rHu-EPO καθώς και οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της στην ερυθροποίηση μετά το τέλος της θεραπείας και η επίδρασή της στην κλινική πορεία και συχνότητα των πρώιμων επιπλοκών της προωρότητας.

Ασθενείς και μέθοδοι

Στη παρούσα μελέτη, που είναι μέρος μιας προγραμματισμένης τυχαιοποιημένης μελέτης, συμπεριλήφθηκαν 129 πρόωρα νεογνά, με ΔΚ ≤ 32 εβδομάδων και ΒΣ ≤ 1250 γρ, τα οποία νοσηλεύτηκαν στην Α' Νεογνολογική Κλινική και Εντατική Νοσηλεία Νεογνών του Α. Π. Θ. κατά τη χρονική περίοδο 2001-2004.

Τα νεογνά χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, την ομάδα rHu-EPO (n=67) και την ομάδα μαρτύρων (n=62). Στα νεογνά της ομάδας rHu-EPO χορηγήθηκε ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (rHu-EPO) στη δόση των 250IU/kgΒΣ, μέρα παρά μέρα, από την 1η εβδομάδα της ζωής. Η χορήγηση γίνονταν υποδόρια σε όλη τη διάρκεια νοσηλείας και μέχρι την έξοδό τους από την κλινική (Μέση διάρκεια νοσηλείας 58,51 ± 21,79 για την ομάδα rHu-EPO και 65,45 ± 32,38 ημέρες για την ομάδα

Πίνακας 1: Κλινικά χαρακτηριστικά των νεογνών

	rHu-EPO	μάρτυρες	p
Αριθμός (n)	67	62	
ΒΓ (γρ) (mean±SD)	1082±147,5	1049±172,84	ΜΣ
ΔΚ (εβδ) (mean±SD)	28,86 ± 1,7	28,93 ± 2,01	ΜΣ
Κορίτσια [n (%)]	34 (50,74)	30 (48,38)	ΜΣ
ΣΑΔ [(n), (%)]	58 (86,56)	58 (93,5)	ΜΣ
ΕΠΔ [n, (%)]	47 (70,14)	51 (82,25)	ΜΣ
ΒΠΔ [(n) (%)]	22 (32,8)	19 (30,15)	ΜΣ
Σηψαιμία [(n), (%)]	20 (29,85)	17 (27,41)	ΜΣ
ΝΕΚ (n)	3	1	ΜΣ
ΕΚΑ (όλων των βαθμών) (n)	18	28	0,04
ΕΚΑ III- IV βαθμού (n)	10	12	ΜΣ
ΑΤΠ (n)	24	31	ΜΣ
ΑΤΠ - Κρουπηξία (n)	3	9	0,066
Ημέρες σε ΜΑ (mean±SD)	9,05 ± 11,5	12,18 ± 15,4	ΜΣ
Ημέρες σε Ο2 (mean±SD)	21,33 ± 23,16	23,9 ± 24,99	ΜΣ
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες) (mean±SD)	58,51 ± 21,79	65,45 ± 32,38	ΜΣ
Βάρος σώματος εξόδου (γρ.) (mean±SD)	2075 ± 314	2079 ± 292	ΜΣ

ΝΕΚ: Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα, ΑΤΠ: Αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, ΣΑΔ: Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, ΕΠΔ: Επιφανειοδραστικός παράγοντας, ΜΑ: Μηχανικός αερισμός, ΜΣ: μη σημαντική
ΕΚΑ: Ενδοκοιλιακή Αιμορραγία

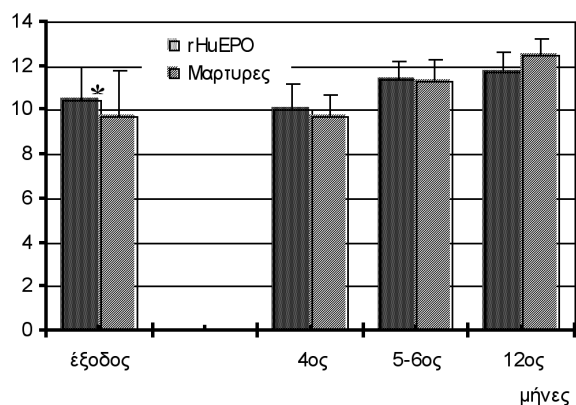
Πίνακας 2: Εργαστηριακός έλεγχος στα νεογνά της μελέτης κατά την έξοδο από την κλινική

	rHu EPO n = 67	μάρτυρες n = 62	p
Αιματοκρίτης (%)	31,35±4,47	29,05±6,37	0,018
ΔΕΚ (%)	5,0±0,5	3,0±1,0	0.01
Λευκά αιμοσφαίρια (x10 ⁹ /L)	9,03 ± 3	8,4 ± 2,4	ΜΣ
Αιμοπετάλια (x10 ⁹ /L)	325±123	360±129	ΜΣ
Φερριτίνη ορού (ng/mL)	142 ± 115	205 ± 140	0,059
sTfR ορού (μg/mL)	28,18±11,76	17,89±7,93	0,0004
Ερυθροποιητίνη ορού (mIU/ml)	35,84±37,91	9,99±7,29	0,0016

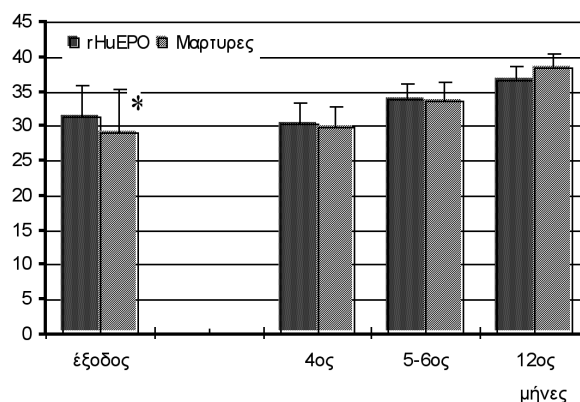
μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση

μαρτύρων). Τόσο στα νεογνά της ομάδας rHu-EPO όσο και στα νεογνά της ομάδας μαρτύρων χορηγήθηκε συμπληρωματικά σίδηρος σε δόση 12mg/kg/ημέρα και 4mg/kg/ημέρα αντίστοιχα και φυλλικό οξύ. Η έναρξη της χορήγησης του σιδήρου γινόταν όταν τα νεογνά ελάμβαναν τα 2/3 των συνολικών ημερήσιων αναγκών τους από το στόμα και μέχρι την έξοδό τους από την κλινική. Η χορήγηση του σιδήρου συνεχίστηκε στον πρώτο χρόνο της ζωής σε δόση 4 mg/kg/ημέρα στα νεογνά και των δύο ομάδων. Κατά τη διάρκεια νοσηλείας χορηγούνταν στα νεογνά ειδικό γάλα για πρόωρα, που περιείχε σίδηρο 1,4mg/100mL και πρωτεΐνη 2g/100ml καθώς και πολυβιταμινούχο σκεύασμα. Μετά την έξοδο από την κλινική τα νεογνά ελάμβαναν γάλα πρώτης βρεφικής ηλικίας μέχρι τον 6ο μήνα και στη συνέχεια δεύτερης βρεφικής ηλικίας. Η ποσότητα του σιδήρου του γάλατος δεν συνυπο-

λογίστηκε στη χορηγούμενη δόση. Σε όλα τα νεογνά έγινε λεπτομερής καταγραφή των κλινικών επιπλοκών της προωρότητας, όπως το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ), η ανάγκη για μηχανικό αερισμό (ΜΑ) και η διάρκειά του, η χορήγηση οξυγόνου, η ανάπτυξη χρόνιας πνευμονικής νόσου (ΧΠΝ), οι λοιμώξεις (σηψαιμία, νεκρωτική εντεροκολίτιδα [NEK]), οι επιπλοκές από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (εγκεφαλική αιμορραγία) και η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (ΑΤΡ). Λεπτομερής, επίσης, ήταν η καταγραφή του αριθμού των μεταγγίσεων, ο οποίος ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα rHu-EPO σε σχέση με τους μάρτυρες (2,7±2,9 και 4,4±4,8 αντίστοιχα). Οι μεταγγίσεις ακολουθούσαν το πρωτόκολλο μεταγγίσεων της Κλινικής, οι οποίες γίνονταν σύμφωνα με τις ενδείξεις που αναφέρονται στον **πίνακα 4**. Στην έξοδο από το Νοσο-



Εικόνα 1. Μεταβολές της αιμοσφαιρίνης (μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση) (*p=0,017)



Εικόνα 2. Μεταβολές του αιματοκρίτη (μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση) (*p=0,018)

Πίνακας 3: Μεταβολές των δεικτών των ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τη διάρκεια της μελέτης

	έξοδος	4ος μήνας	6ος μήνας	12ος μην.	
MCV (fl)	rHu-EPO	94,88±5,6	82,41±4,63	77,63±3,6	79,5±7,82
	μάρτυρες	95,4±4,49	85,3±7,37	79,84±6,43	81,4±4,3
MCH (pg)	rHu-EPO	29,4±1,04	27,34±3,04	26,13±1,06	25,37±2,2
	μάρτυρες	29,6±1,46	27,34±1,1	26,8±1,77	26,27±1,5
MCHC (g/dL)	rHu-EPO	31,3±2,23	33,26±3,93	33,52±1,31	32±1,57
	μάρτυρες	31,1±1,71	32,22±2,3	33,61±1,37	32,5±1,57
ΑΙΜΟΠ (x109)	rHu-EPO	325±123	366±99,7	375±100	332±83
	μάρτυρες	371±129	361±97,2	380±130	360±71
ΔΕΚ (%)	rHu-EPO	5,0± 0,5	1,8±0,8	1,2±1	1,2±0,8
	μάρτυρες	3,0 ±1,0	1,0 ± 0,7	1,1±0,7	1,2±0,9

κομείο και στον 4ο, 6ο και 12ο μήνα της ζωής γινόταν εργαστηριακός έλεγχος που περιελάμβανε γενική αίματος, αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ), επίπεδα φερριτίνης, διαλυτού υποδοχέα τρανσφερρίνης (sTfR) και ερυθροποιητίνης του ορού καθώς και κλινική εκτίμηση.

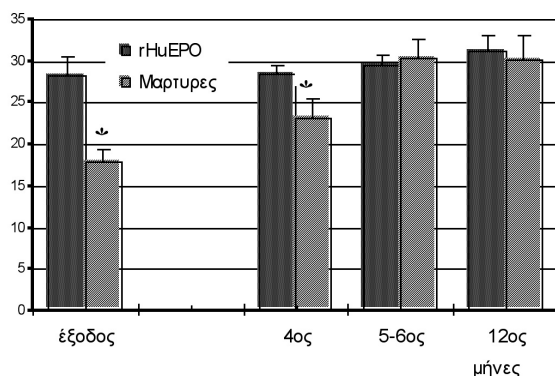
Στατιστική Ανάλυση

Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως μέσες τιμές και σταθερές αποκλίσεις. Για τη σύγκριση μέσων τιμών ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t του Student (unpaired Student's t-test). Η μέθοδος ANOVA χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των τιμών σε περισσότερες των δύο χρονικές στιγμές. Για τη σύγκριση των ποσοστιαίων αναλογιών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χι-τετράγωνο (χ^2) και η ακριβής δοκιμασία του Fisher (Fisher's exact

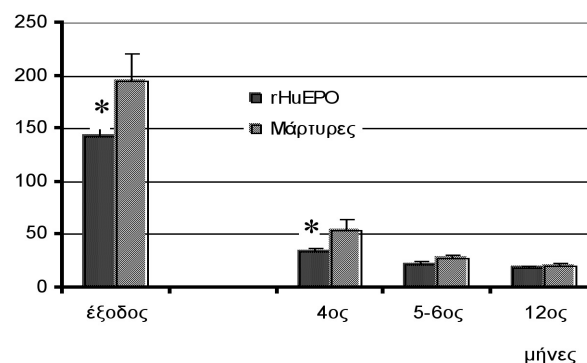
test). Τιμή του p μικρότερη από 0.05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική, ενώ υπολογίστηκε και η ισχύς των ελέγχων. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS) version 12.0.

Αποτελέσματα

Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς το βάρος γέννησης (ΒΓ), τη διάρκεια κύησης (ΔΚ) και τα χαρακτηριστικά των νεογνών κατά την έξοδο από την κλινική (Πίν. 1). Ως προς τις αιματολογικές παραμέτρους στην έξοδο, τα νεογνά της ομάδας rHu-EPO είχαν σημαντικά υψηλότερη τιμή Hct και ΔΕΚ, σε σύγκριση με τα νεογνά της ομάδας ελέγχου (Πίν. 2), χωρίς να υπάρχει διαφορά στα αιμοπετάλια και λευκά αιμοσφαίρια. Μετά την



Εικόνα 3: Μεταβολές του διαλυτού υποδοχέα της τρανσφερρίνης του ορού (μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση) (* $p < 0,005$)



Εικόνα 4: Μεταβολές της φερριτίνης του ορού (μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση) (* $p < 0,005$)

Πίνακας 4: Κριτήρια μετάγγισης

Νεογνά χωρίς ανάγκη μηχανικού αερισμού ή χορήγησης οξυγόνου, όταν ο Hct:

- $\leq 35\%$ τις δύο πρώτες εβδομάδες της ζωής
- $\leq 30\%$ την 3η εβδομάδα της ζωής
- $\leq 21\%$ στη συνέχεια.

Νεογνά με αναπνευστικά προβλήματα:

- νεογνά σε μηχανικό αερισμό και $FiO_2 > 40\%$, όταν ο Hct $< 40\%$
- νεογνά σε CPAP (MAP $> 6\text{cmH}_2\text{O}$) και $FiO_2 \leq 35\%$, όταν Hct $\leq 35\%$
- νεογνά χωρίς μηχανική υποστήριξη, αλλά ανάγκη χορήγησης οξυγόνου σε Head box ή CPAP $< 6\text{cmH}_2\text{O}$ με $FiO_2 \leq 40\%$, όταν Hct $\leq 30\%$

Νεογνά με Hct $\leq 30\%$ και κλινικά σημεία αναιμίας, όπως:

- σφύξεις $> 180/\text{min}$ ή αναπνοές $> 80 / \text{min}$ για περισσότερο από 24 ώρες
- αύξηση ΒΣ $< 10\text{gr}/\text{H}$. για 4 ημέρες, ενώ ελάμβαναν $\geq 100\text{ kcal}/\text{kg}/\text{H}$
- επεισόδια απνοιών ή βραδυκαρδίας: > 9 επεισόδια το 12ωρο, ή > 2 επεισόδια το 24ωρο, που χρειάστηκαν αντιμετώπιση με ασκό και μάσκα, ενώ ελάμβαναν θεραπευτικά επίπεδα μεθυλοξανθινών
- κλινικά σημεία υποογκαιμίας
- προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση

έξοδο των νεογνών από την κλινική, ο επανέλεγχος της γενικής αίματος (Hct, Hb, MCH, MCHC, MCV, ΔΕΚ, αιμοπετάλια, λευκά αιμοσφαίρια) στον 4ο, 6ο και 12ο μήνα της ζωής δεν έδειξε διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες (Πιν 3). Αναφορικά με τις τιμές του Hct και Hb, παρατηρήθηκε σταδιακή άνοδος (ANOVA, $p < 0,0001$) στη διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής (Εικ.1,2). Ένα νεογνό της ομάδας ελέγχου επανεισήχθη για μετάγγιση αίματος λόγω χαμηλής τιμής αιμοσφαιρίνης (6,3gr/dL) και αιματοκρίτη (18,6%) που έγινε στον προγραμματισμένο εργαστηριακό επανέλεγχο, ενώ κανένα νεογνό της ομάδος rHu-EPO δεν χρειάστηκε να μεταγγιστεί μετά την έξοδο από την κλινική. Στον πίνακα 4 παρατίθενται τα κριτήρια σύμφωνα με τα οποία μεταγγίζονταν τα νεογνά της μελέτης.

Τα επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα της τρανσφερίνης (sTfR) στην έξοδο και στον 4ο μήνα ζωής ($p=0,016$) ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα rHu-EPO (Πίνακας 2) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Στον 6ο και 12ο μήνα ζωής δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (Εικ. 3).

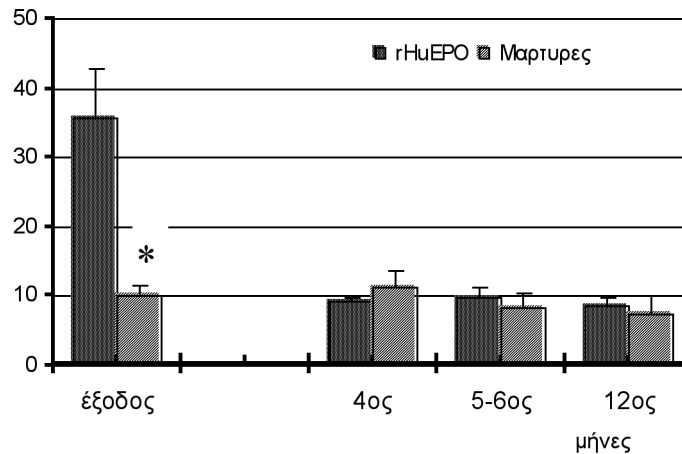
Τα επίπεδα της φερριτίνης του ορού κατά την έξοδο και στον 4ο μήνα της ζωής ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα rHu-EPO (Πίνακας 2) ($p=0,03$), ενώ δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων

στον 6ο και 12ο μήνα (Εικ. 4). Επίσης, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στα επίπεδα της ερυθροποιητίνης μετά τη διακοπή της rHu-EPO (Εικ. 5). Σε κανένα νεογνό της ομάδος rHu-EPO δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη δράση της εξωγενώς χορηγούμενης ερυθροποιητίνης, όπως υπέρταση, απλασία της ερυθράς σειράς, ουδετεροπενία, αγγειακές δυσπλασίες.

Αναφορικά με την κλινική πορεία και τις επιπλοκές της προωρότητας, δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στη συχνότητα εμφάνισης σηψαιμίας, ΝΕΚ, ΣΑΔ, ΧΠΝ και ΑΤΠ. Τα νεογνά της ομάδος rHu-EPO είχαν σημαντικά μικρότερη συχνότητα εγκεφαλικής αιμορραγίας (βαθμού I-IV), αλλά η διαφορά δεν ήταν σημαντική, όταν η ανάλυση των αποτελεσμάτων αφορούσε στις σοβαρές εγκεφαλικές αιμορραγίες III-IVου βαθμού. Τέλος, δεν υπήρχε διαφορά στη διάρκεια νοσηλείας των νεογνών, τις ημέρες παραμονής στο μηχανικό αερισμό, τη χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα (ΕΠΑ) και τη διάρκεια χορήγησης οξυγόνου (Πίνακας 1).

Συζήτηση

Στη διεθνή βιβλιογραφία ελάχιστες είναι οι μελέτες που αναφέρονται στη μακροχρόνια παρακο-



Εικόνα 5: Μεταβολές των επιπέδων της ερυθροποιητίνης του ορού (μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση) (* $p < 0,01$).

λούθηση των ΠΧΒΓ νεογνών μετά από χορήγηση rHu-EPO^{7,8}, ενώ η αποτελεσματικότητά της στη διέγερση της ερυθροποίησης έχει διερευνηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια. Στη μελέτη αυτή παρακολούθησαμε την πορεία της ερυθροποίησης μετά τη διακοπή της χορήγησης rHu-EPO σε ΠΧΒΓ νεογνά για την αντιμετώπιση της αναιμίας της προωρότητας. Δεν παρατηρήθηκαν διαταραχές στην ερυθροποίηση στους ασθενείς της μελέτης μετά τη διακοπή χορήγησης του φαρμάκου, όπως φάνηκε από την απουσία σημαντικής διαφοράς στα επίπεδα του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης, στον 4ο, 6ο και 12ο μήνα της ζωής ανάμεσα στις δύο ομάδες. Κανένα από τα νεογνά της ομάδας rHu-EPO δεν χρειάστηκε να μεταγγιστεί μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η σημαντική διαφορά στα επίπεδα της φερριτίνης και sTfR μεταξύ των δύο ομάδων στην έξοδο και τον 4ο μήνα ζωής είναι ένδειξη ανεπάρκειας του λειτουργικού σιδήρου και του σιδήρου των αποθηκών που συνδυάζεται με τη χορήγηση της rHu-EPO. Ωστόσο, δεν υπήρχε διαφορά στον 6ο και 12ο μήνα ζωής ανάμεσα στις δύο ομάδες αναφορικά με τις παραμέτρους αυτές.

Τα τελευταία δύο χρόνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις απλασίας της ερυθράς σειράς σε ενήλικες στους οποίους χορηγήθηκε rHu-EPO⁹. Αναφέρεται ότι η rHu-EPO μπορεί να διεγείρει το σχηματισμό αντισωμάτων έναντι της EPO, με αποτέλεσμα απλασία της ερυθράς σειράς και ελάττωση της έκφρασης του υποδοχέα της EPO στην επιφάνεια των ερυθρών και, τελικά, ανάπτυξη ενός φαύλου κύ-

κλου αυξημένης χορήγησης rHu-EPO χωρίς αποτέλεσμα⁹. Ωστόσο, στα νεογνά δεν έχουν μελετηθεί τα αντισώματα αυτά και η σπάνια αυτή παρενέργεια δεν έχει περιγραφεί¹⁰. Κανένα νεογνό της μελέτης μας δεν παρουσίασε την επιπλοκή αυτή.

Η χορήγηση της ερυθροποιητίνης έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ουδετεροπενίας. Σε καλλιέργειες αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων και σε νεογνήτα πειραματόζωα, οι υψηλές δόσεις rHu-EPO μπορεί να μειώσουν την παραγωγή των ουδετεροφίλων^{11,12}. Σε πολύ λίγες μελέτες έχει αναφερθεί ουδετεροπενία σε πρόωρα νεογνά που τους χορηγήθηκε rHu-EPO σε υψηλές δόσεις 900-1200IU/kg/εβδ.¹³. Στις μελέτες αυτές, ο αριθμός των ουδετεροφίλων αυξήθηκε μετά τη διακοπή της rHu-EPO. Αναφέρεται, επίσης, όψιμη παροδική ουδετεροπενία (3η - 4η εβδ. μετά τη διακοπή της rHu-EPO) με σύγχρονη σημαντική αύξηση του αριθμού των ΔΕΚ¹⁴. Στις περισσότερες μελέτες, η συχνότητα ουδετεροπενίας είναι παρόμοια με αυτήν που παρατηρείται στην ομάδα των νεογνών που δεν πήρε rHu-EPO^{7,15}. Η πιο πιθανή εξήγηση για την εμφάνιση της ουδετεροπενίας αυτής είναι η ελαττωμένη παραγωγή των ουδετεροφίλων από τις αρχέγονες μορφές των κοκκιοκυττάρων και όχι η εξάντληση της μονάδας σχηματισμού αποικιών των κοκκιοκυττάρων και μακροφάγων¹². Στη δική μας μελέτη, δεν υπήρχε διαφορά ως προς τον αριθμό των ουδετεροφίλων ούτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας ούτε μετά από αυτήν.

Όσον αφορά την επίδραση της rHu-EPO στον

αριθμό των αιμοπεταλίων, έχει αναφερθεί θρομβοκυττάρωση σε ποσοστό 31% των νεογνών που πήραν rHu-EPO^{16,17}. Σε ασθενείς με σιδηροπενία παρατηρείται συχνά θρομβοκυττάρωση σε συνδυασμό με υψηλά επίπεδα ερυθροποιητίνης¹⁷. Η εξήγηση για την επιπλοκή αυτή δεν είναι ξεκάθαρη και αποδίδεται κυρίως στις ομοιότητες της δομής και λειτουργίας του μορίου της ερυθροποιητίνης και της θρομβοποιητίνης. Το γονίδιο της ερυθροποιητίνης και της θρομβοποιητίνης έχει κοινή καταγωγή και έντονες ομοιότητες αλληλουχιών¹⁸. Τέλος, η ερυθροποιητίνη και η θρομβοποιητίνη δρουν συνεργικά στην ωρίμανση των πρόδρομων μορφών των ερυθροκυττάρων. Σε ορισμένες μελέτες αναφέρεται θρομβοπενία, που αποδίδεται στα συνυπάρχοντα προβλήματα των νεογνών και όχι στη χορήγηση της rHu-EPO^{18,19}.

Στα πρόωρα νεογνά δεν έχει αναφερθεί υπέρταση σαν επιπλοκή της θεραπείας με ερυθροποιητίνη. Πιθανή αιτία της υπέρτασης που παρατηρείται σε μερικούς ενήλικες είναι η αυξημένη παραγωγή ενδοθηλίνης-1 μετά από χορήγηση rHu-EPO, σε συνδυασμό με την υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών²⁰. Σε κανέναν ασθενή της μελέτης μας δεν παρατηρήθηκε η επιπλοκή αυτή.

Όσον αφορά τις επιπλοκές της προωρότητας (ΒΠΔ, ΝΕΚ, ΑΤΠ, Ενδοκοιλιακή Αιμορραγία), καμιά σχεδόν από τις τυχαιοποιημένες μελέτες δεν αναφέρει σημαντικές διαφορές μεταξύ των νεογνών που πήραν ερυθροποιητίνη και των μαρτύρων^{7,8,21}. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης. Οι Romagnoli και συν.²² αναφέρουν αυξημένη συχνότητα ΑΤΠ σε τυχαιοποιημένη μελέτη σε πρόωρα < 30 εβδ. στα οποία χορηγήθηκε rHu-EPO και σίδηρος. Οι συγγραφείς παρατήρησαν σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας και βαρύτητας της ΑΤΠ και των επιπέδων φεροντίνης και αποδίδουν τη συσχέτιση αυτή στην αύξηση της ενδοθηλίνης-1 και στα υψηλά επίπεδα του ελευθέρου σιδήρου στον αμφιβληστροειδή και όχι την ίδια την rHu-EPO. Αντίθετα, στη δική μας μελέτη η συχνότητα της σοβαρής ΑΤΠ που χρειάστηκε κρουσηξία ήταν χαμηλότερη στην ομάδα rHu-EPO (p=0,066), χωρίς όμως να φθάνει στα όρια της σημαντικότητας.

Η ερυθροποιητίνη, εκτός από την ερυθροποιητική της δράση, αποτελεί και ισχυρό αγγειογενετικό παράγοντα, με δράση ανεξάρτητη από τον αγγειακό ενδοθηλιακό παράγοντα (VEGF), ιδιαίτερα σε καταστάσεις ισχαιμίας²³. Διηγεί τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση ενδοθηλιακών κυττάρων in vitro και προάγει τη νεοαγγείωση²⁴. Η δράση

της αυτή έχει θεωρηθεί ως ο πιθανός αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη αιμαγγειωμάτων στα πρόωρα νεογνά με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης. Σε κανένα από τα νεογνά της μελέτης μας δεν παρατηρήθηκαν αγγειακές δυσπλασίες, ενώ σε ελάχιστες εργασίες αναφέρονται περιπτώσεις πολλαπλών αιμαγγειωμάτων σε πρόωρα που έπαιρναν θεραπεία με rHu-EPO^{25,26,27}.

Συμπερασματικά, η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (rHu-EPO) όταν χορηγείται για την αντιμετώπιση της αναιμίας της προωρότητας σε ΠΧΒΓ νεογνά (250 IU/kgΒΣ, ΥΔ, μέρα παρά μέρα) είναι ασφαλής και δεν συνδυάζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν επηρεάζει την ενδογενή ερυθροποίηση μετά τη διακοπή της θεραπείας, ούτε την παραγωγή των άλλων κυτταρικών σειρών του μυελού των οστών και η χορήγησή της δεν φαίνεται να σχετίζεται με την πορεία και συχνότητα των επιπλοκών της προωρότητας,

Anemia of prematurity: follow up of erythropoietin treated prematures

Pouliou Th.¹, Soubasi V.¹, Tsantali Ch.², Drossou - Agakidou V.¹

¹ 1st Department of Neonatology and Neonatal Intensive Care, Aristotle University of Thessaloniki, Ippokration Hospital, Thessaloniki, Greece.

² 1st Department of Paediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, Ippokration Hospital, Thessaloniki, Paediatr N Gr 2007

Correspondence: T. Pouliou-Deli
77 El. Venizellou - Ampelokipi
561 21 Thessaloniki, Greece

Summary

Abstract. Aim. To examine the long-term effects of recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) administration to very low birth weight (VLBW) neonates, on erythropoiesis after drug discontinuation, to record any potential adverse effect and to investigate any possible association with early complications of prematurity. **Patients and methods.** In this prospective controlled study 129 prematures

(BW≤1250g, GA≤32weeks) were included and randomly assigned into two groups: the rHu-EPO group (n=67) where rHu-EPO (250 IU/kg, every other day) was administered within the first 96 hours of life and during hospitalization and the control group (n=62). Complete blood and reticulocyte counts, sTfR, ferritin and erythropoietin levels were analyzed at discharge and at 4th, 6th and 12th months of life. Results. Data analysis showed that after rHu-EPO discontinuation, no differences in terms of hematocrit, hemoglobin, erythrocytes indices, platelets, reticulocyte and white blood cell counts were observed at 4th, 6th and 12th months of age. Regarding sTfR and ferritin levels there was no difference between groups at 6th and 12th mo of age. However at 4th mo of age a significant difference in sTfR and ferritin values between rHu-EPO and control groups was observed. The incidence of prematurity associated complications was not affected by rHu-EPO administration and no adverse effects were recorded. Conclusions. rHu-EPO administration is safe in neonates, as it is neither associated with adverse effects nor affects the production of the other cell lines in bone marrow or endogenous erythropoiesis after its discontinuation. Also, it does not seem to have any significant impact on the incidence of complications of prematurity.

Key words: Anemia of Prematurity, recombinant human erythropoietin, erythropoiesis, follow up, very low birth weight (VLBW) neonates.

Βιβλιογραφία

1. Strauss RG: Managing the anemia of prematurity: Red blood cell transfusions versus recombinant erythropoietin. *Transf Med Rev* 15:213 - 223, 2001
2. Ohls RK, Ehrenkranz RA, Wright LL, Lemons JA, Korones SB, Stoll BK, et al. Effects of early erythropoietin therapy on the transfusion requirements of preterm infants below 1250 grams birth weight: A multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2001; 108:934-42
3. Ohls RK. Erythropoietin to prevent and to treat the anemia of prematurity. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11:108-114
4. Eschbach JW, Kelly MR, Haley RN, Abels RI, Adamson JW. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1989; 321:158-163
5. Littlewood TJ. Erythropoietin for the treatment of anemia associated with hematological malignancy. *Hematol Oncol* 2001; 19: 19-30.
6. Fisher JW. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med* 2003; 228, 1-14
7. Ohls RK, Ehrenkranz RA, Das A, Dusick A, Yolton K, Romano E, et al. Neurodevelopmental outcome and growth at 18 to 22 months' corrected age in extremely low birth weight infants treated with early erythropoietin and iron. *Pediatrics* 2004; 114:1287-1291
8. Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamanti E, Tsantali C, Sarafidis K, Tsakiris D. Follow-up of very low birth weight infants after erythropoietin treatment to prevent anemia of prematurity. *J Pediatr* 1995, 127:291-97.
9. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 469-467
10. Ohls RK. Human recombinant erythropoietin in the prevention and treatment of anemia of prematurity. *Paediatr Drugs* 2002;4:111-121
11. Soubasi V, Roilides E, Tsantali C, Mussafir K, Tsakiris D, Kremenopoulos G. Influence of recombinant human erythropoietin on neutrophil function in premature neonates. *Cytokine* 1999; 11:61-5
12. Christensen RD, Koenig JM, Viskochil DH, Rothstein G. Downmodulation of neutrophil production by erythropoietin in human haematopoietic clones. *Blood*. 1989; 74:817-822
13. Latini G, Rosati E. Transient neutropenia may be a risk of treating preterm neonate with high doses of recombinant erythropoietin. *Eur J Pediatr*. 1998;157:443-444
14. Servais I, Pelcer M, Vermeylen D, Hannequin Y, Everaert AM, Pardou A.. Apparently severe late-onset neutropenia in two VLBW infants. *J Pediatr* 2001; 108:1238
15. Maier RF, Obladen M, Muller-Hansen I, Kattner E, Merz U, Arlettaz R, et al. Early treatment with erythropoietin beta ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with birth weights below 1000 g. *J Pediatr* 2002; 141:8-15.
16. Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very-low-birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95:1-8.
17. Andrews NC, Bridges KR. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH, eds. *Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood*, I. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1998:440
18. Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med* 1998; 339:746-754

19. Donato H, Vain N, Rendo P, Vivas N, Prudent L, Largaia M, et al. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics* 2000; 105:1066-72.
20. Cogar AA, Hartenberger CH, Ohls RK. Endothelin concentrations in preterm infants treated with human recombinant erythropoietin. *Biol Neonate*, 2000; 77:105-108
21. Newton NR, Leonard CH, Picuch RE, Phibbs RH. Neurodevelopmental outcome of prematurely born children treated with recombinant human erythropoietin in infancy. *J Perinatol* 1999; 19:403-406
22. Romagnoli C, Zecca E, Gallini F, Girlando P, Zuppa AA. Do rHuEPO and iron supplementation increases the risk of retinopathy of prematurity? *Eur J Pediatr* 2000; 159:627-634
23. Ehrenkranz RA, Ohls RK, Das A, Vohr B. Neurodevelopmental outcome and growth at 18-22 months in extremely low birth weight infants treated with early erythropoietin and iron (abstract). *Pediatr Res* 2002; 51:291.
24. Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K. Erythropoietin: cytoprotection in vascular and neuronal cells. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2003; 3:141-154
25. Maiese K, Li F, Chong ZZ. New avenues of exploration for erythropoietin. *JAMA* 2005; 293: 90-5.
26. Leung SP. Multiple strawberry haemangiomas - Side effect of rHuEPO? *Acta Paediatr* 2000; 89: 890.
27. Zaffanello M, Franchini M, Rugolotto S. Recombinant human erythropoietin might induce strawberry haemangiomas in very-low-birth weight preterm infants. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1353-1354.