

ADMINISTRAREA PRECOCE A ERITROPOIETINEI LA PREMATUREI CU GREUTATE FOARTE MICĂ LA NAȘTERE

Dr. Mihaela Demetrian¹, Dr. Andreea Avramescu¹, Dr. Roxana Iliescu¹,

Dr. Andra Pîrnuță¹, Drd. Alecsandra-Ana Irimie², Dr. Vlad Dima¹

¹ Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Filantropia”, București, România

² Facultatea de Sociologie și Asistență Socială, Universitatea București, România

REZUMAT

Obiective. Studiul actual încearcă să răspundă la întrebarea dacă eritropoietina poate fi administrată „precoce” (înainte ca prematurul să ajungă la opt zile de vârstă postnatală), în scopul de a preveni sau a reduce nevoia de transfuzii. Obiectivele secundare sunt observarea eficienței și siguranței administrării precoce a eritropoietinei în reducerea comorbidităților specifice acestei vârste de gestație.

Material și metodă. Studiu clinic randomizat, prospectiv ce a inclus 109 prematuri cu vârsta de gestație ≤ 30 săptămâni și greutate ≤ 1.250 grame născuți în intervalul ianuarie 2018-iunie 2019. Intervenția terapeutică a constat în administrarea „precoce” a eritropoietinei în primele 7 zile de viață, concomitent cu un preparat oral de fier. În funcție de administrarea de eritropoietină (EPO) prematurii din studiu au fost împărțiți în grupul EPO (n = 40) și un grup de control (n = 69) care nu a primit decât preparatul oral de fier.

Rezultate. Se observă o scădere mai abruptă a hemoglobinei și hematocritului la grupul de control începând cu săptămâna a 4-a (~28 zile) până la 7 săptămâni, valorile ajungând să fie sensibil egale la externare. În ceea ce privește media numărului de transfuzii, aceasta a fost de 1,1±0,7 la grupul EPO versus 1,5±1,2 la grupul de control, p = 0,25. Au existat diferențe semnificative statistic între mediana volumului de sânge transfuzat între cele două grupuri: 35,4±19,3 ml la grupul EPO versus 53,5±23,8 ml la grupul de control, p = 0,045. Nu a existat o influență a administrării EPO asupra apariției hemoragiilor cerebrale (X² = 0,86, p = 0,38), asupra mucoasei intestinale (X² = 2,89, p = 1,23) sau a țesutului pulmonar (X² = 0,7, p = 1). Administrarea EPO nu a influențat incidența retinopatiei de prematuritate (X² = 0,42, p = 0,59).

Concluzii. În studiul nostru, inițierea precoce a eritropoietinei (EPO) la vârstă mai mică de opt zile a redus necesitatea transfuziilor cu 0,5 transfuzii/pacient. Volumul total (ml/ kg/pacient) de sânge transfuzat a fost redus cu 18 ml. Nu am putut dovedi efectele noneritropoietice ale EPO.

Cuvinte cheie: anemie de prematuritate, transfuzii, eritropoietină

INTRODUCERE ȘI MOTIVAȚIE A STUDIULUI

Transfuziile de concentrat eritrocitar (CE) continuă să producă cele mai multe subiecte de dispută în rândul neonatologilor. Controversele sunt legate de oportunitatea sau momentul transfuziei, cantitatea de sânge transfuzat, aplicarea unor ghiduri liberale sau restrictive, efectele pe termen scurt sau lung. Cu toate acestea, 80% dintre prematurii cu greutate foarte mică la naștere vor primi cel puțin o transfuzie de sânge până la sfârșitul spitalizării, din cauza recoltărilor frecvente de sânge sau anemiei de prematuritate. Cele mai multe transfuzii au loc în primele trei până la patru săptămâni de viață. Prematurii mari și stabili răspund cel mai bine la EPO și vor primi câteva transfuzii. Prematurii ELBW, care sunt bolnavi și au cea mai

mare nevoie de transfuzii la scurt timp după naștere, nu răspund în mod consistent la EPO. Acest lucru sugerează că EPO este un stimulator eritropoietic mult mai puternic cu cât prematurii sunt mai maturi. Prematurii ELBW sunt mult mai susceptibili de a avea nevoie de transfuzii, chiar dacă eritropoieza lor este stimulată de EPO (1). În plus, prematurii cu greutate extrem de mică la naștere au un volum sanguin mai mic și flebotomiile repetate în scop diagnostic de-a lungul spitalizării adesea necesită transfuzii „precoce” în contrast cu transfuziile „tardive”, care sunt mult mai caracteristice anemiei de prematuritate (2). Nivelurile scăzute de eritropoietină (EPO) serică la prematuri oferă o motivație pentru utilizarea EPO pentru a preveni sau a trata anemia. Pentru o mai bună documentare, am accesat Cochrane Database of Systema-

Autor de corespondență:

Dr. Mihaela Demetrian, Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Filantropia”, București, România

E-mail: mdemetrian@yahoo.com

tic Reviews, cheia de căutare fiind administrarea precoce de eritropoietină la prematurii cu greutate foarte mică la naștere. Există mai multe metaanalize ale studiilor ce au avut acest subiect, ultima fiind realizată în anul 2017 (3). În această metaanaliză a studiilor, au fost analizate și efectele nonhematologice ale terapiei cu eritropoietină. Concluziile acestei metanalize au fost: administrarea precoce a EPO reduce numărul de transfuzii, volumul de sânge transfuzat și expunerea la donatori multipli. Totuși, diferențele între cei tratați și cei din grupurile de control au fost minime și cu o importanță clinică limitată. Ratele de mortalitate și morbiditate, inclusiv hemoragia intraventriculară și enterocolita necrozantă, nu au fost modificate semnificativ prin tratament precoce cu EPO.

OBIECTIVE

Studiul actual încearcă să răspundă la întrebarea dacă eritropoietina poate fi administrată „precoce” (înainte ca prematurul să ajungă la 8 zile de vârstă postnatală), în scopul de a preveni sau a reduce nevoia de transfuzii de concentrat eritrocitar. Spre deosebire de administrarea tardivă de eritropoietină, beneficiul global al EPO ar putea fi mai bine relevat deoarece s-ar reduce riscul ca acești prematuri să fi fost expuși la transfuzii înainte de intrarea în studiu. Obiectivele secundare sunt observarea eficienței și siguranței administrării precoce a eritropoietinei în reducerea leziunilor neurologice și a intoleranței digestive/enterocolitei ulceronecrotice la prematurii cu greutate foarte mică la naștere; de asemenea, am urmărit dacă administrarea precoce poate influența comorbiditățile specifice acestei vârste de gestație: retinopatia de prematuritate (ROP), displazia bronhopulmonară (DBP).

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a derulat pe o perioadă de 18 luni (ianuarie 2018 – iunie 2019) și a inclus 109 prematuri cu vârsta de gestație ≤ 30 săptămâni și greutate ≤ 1.250 grame. În funcție de administrarea de eritropoietină (EPO), prematurii din studiu au fost împărțiți în grupul EPO și un grup de control, care nu a primit decât preparatul oral de fier.

Criteriile de includere: vârsta de gestație ≤ 30 de săptămâni și greutate ≤ 1.250 grame. Criterii de excludere: malformații congenitale/sindroame genetice, infecții congenitale/TORCH, asfizie perinatală formă severă (scor Apgar sub 3 la 5 minute), hemoragie intraventriculară $>$ gr. 3, boală hemolitică prin izoimunizare în sistem Rh.

La toți prematurii, au fost folosite strategii pentru minimalizarea pierderilor de sânge și reducerea expu-

nerii la donatori multipli: întârzierea pensării cordonului ombilical peste 60 de secunde (1-2 minute), reducerea cantității de sânge recoltat și a numărului de analize care nu sunt strict necesare, aderență la protocolul de transfuzii. Intervenția terapeutică a constat în administrarea „precoce” a eritropoietinei în primele 7 zile de viață. Preparatul administrat: Binocrit (Epoetin alfa), în doză de 400 UI/kg, de trei ori/săptămână (luni, miercuri, vineri). Modul de administrare: subcutanat. Durata terapiei cu eritropoietină a fost de șase săptămâni, fiecare copil primind în medie 18 administrații. Terapia cu fier a fost inițiată când alimentația enterală a ajuns la aproximativ 75% din nevoile nutritive sau la aproximativ 60 ml/kg/zi. Doza de fier: 6 mg/kg/zi, dar a fost crescută până la 8-10 mg/kg/zi dacă sideremia a scăzut sub 60 mg/dl. Monitorizarea a constat în urmărirea săptămânală a parametrilor hematologici: hemogramă, indici eritrocitari, sideremie. S-au înregistrat: volumele de sânge recoltate pentru fiecare prematur inclus în studiu, numărul de transfuzii administrate, volumul de sânge transfuzat, vârsta postnatală la care s-a administrat prima transfuzie, valoarea hemoglobinei și hematocritului pentru prima transfuzie efectuată. De asemenea, am urmărit eventualele efecte noneritropoietice (nonhematologice) ale terapiei EPO. *Efectul trofic protector asupra mucoasei intestinale* a fost evaluat prin: debutul alimentației enterale, durata alimentației parenterale, total calorii/proteine din alimentația enterală la 14 zile postnatal, aspect clinic de EUN $>$ gr. II (clasificare Bell). *Efectul neuroprotector* a fost evaluat prin: leziuni cerebrale tip HIV sau ale substanței albe tip leucomalacie periventriculară (4,5). De asemenea, prematurii din studiu au fost incluși în screening-ul pentru retinopatia de prematuritate (ROP) (6,7). Studiul a fost aprobat de Consiliul de Etică al spitalului (aviz nr. 2/2018), iar pentru administrarea de eritropoietină și/sau concentrat eritrocitar, au existat consimțăminte informate semnate de aparținătorii pacienților. Toate datele au fost introduse în programul Epi Info 7 și au fost prelucrate în segmentul Analysis.

REZULTATE

Au intrat în studiu 116 de prematuri, dintre care, pentru culegerea și prelucrarea datelor, au rămas la final un număr de 109. Dintre aceștia, 40 au primit terapie cu eritropoietină în primele 7 zile de viață, iar 69 de prematuri au primit doar terapie orală cu fier. Vârsta de gestație a prematurilor din studiu s-a situat între 23 și 30 de săptămâni ($27,4 \pm 1,8$ grupul EPO vs. $28,6 \pm 1,9$ – grup control), iar greutatea la naștere între 550 și 1.300 grame (medie 969 ± 186 grame grupul EPO vs 1.096 ± 275 grame – grup control).

Datele comparative între cele două grupuri sunt prezentate în tabelul 1. Se observă că prematurii din grupul EPO au avut toți nevoie de ventilație mecanică și au făcut forme mai severe de detresă respiratorie. 33 de prematuri din grupul EPO (75%) au necesitat administrare de surfactant, iar în grupul de control 30 (42%), $p = 0,001$. Se remarcă administrarea minimum invazivă (LISA/INSURE) la grupul de control (65% vs. 18%). În grupul EPO, modurile invazive de ventilație au fost mai frecvente și durata de ventilație față de grupul de control a fost mai mare: medie 13,1 vs 9,5 zile ($p = 0,21$). În grupul EPO, au existat forme mai severe de detresă respiratorie, instabilitatea hemodinamică a fost mai frecventă, necesitând mai mult suport inotrop decât în grupul de control 67,5% versul 27,5%, $p = 0,0034$. Deși durata oxigenoterapiei la grupul EPO a fost mai mare față de grupul de control (medie de 36,3 vs. 26,9 zile), incidența bronhodisplaziei nu a diferit semnificativ între cele două grupuri: 12,5% (EPO) vs. 14,3%, $p = 0,77$. Nu au fost diferențe semnificative din punct de vedere nutrițional: inițierea alimentației a fost în general în primele două zile de viață (1,6 vs. 1,8 zile), cu o durată medie a alimentației parenterale de 10 zile, cu un aport caloric similar

(135 calorii/kg), dar cu un spor ponderal mai mare la grupul de control (114 vs. 93 grame) la 14 zile de viață, $p = 0,05$.

Curbele de hemoglobină și hematocrit

Se observă o scădere mai abruptă a hemoglobinei și hematocritului la grupul de control începând cu săptămâna a 4-a (~28 zile) până la 7 săptămâni, valorile ajungând să fie sensibil egale la externare. Aceeași evoluție și în cazul hematocritului (8). Un split-plot ANOVA a arătat că diferența dintre Hb1 și Hb10 a scăzut semnificativ statistic la grupul control față de grupul EPO ($F = 6,92$, $p = 0,01$). Un test split plot ANOVA a arătat că diferența dintre scăderea Htc-ului între momentul 10 (externare) și momentul 1 (naștere) a fost semnificativ mai mare la grupul control comparativ cu scăderea la grupul EPO ($F = 9,64$, $p = 0,00$) (vezi Fig. 1, Fig. 2, Fig.3, Fig. 4). Se observă cum curbele volumului eritocitar parcurg același traseu: eritrocite cu volum mare la naștere (115-117 pg), care scad pe măsură ce vârsta postnatală crește. Nu sunt diferențe de evoluție a VEM între cele două grupuri și ele corespund cu datele din literatură (8).

TABELUL 1. Caracteristici demografice și clinice ale celor două grupuri *

Variabile	EPO grup (n-40)	Control grup (n-69)	P value
Vârsta gestațională (spt.)	27±1,8 (23-30)	28±1,9 (24-30)	0,08
Greutatea la naștere (g)	969±43 (650-1.300)	1.096±27 (550-1.250)	0,05
Profilaxie cu steroizi	65% (26)	59% (41)	0,58
Operație cezariană (%; n)	76% (30/40)	60% (40/71)	0,08
Preeclampsie (%; n)	13% (5)	39% (13)	0,11
Corioamnionită	12% (4)	10% (7)	0,4
Scor Apgar la 5 minute	6,6±1,3	6,4±1	0,44
Ventilație mecanică	84,3% (59)	100% (40)	0,07
Mod de ventilație noninvaziv (SNIPPV*)	55,9% (33)	25% (10)	0,01
Surfactant	30 (75%)	30 (42%)	0,001
LISA/INSURE**	18% (5)	65% (19)	0,01
Durata ventilației mecanice(zile)	13,1±1,3 (2-39)	9,5±1,7 (2-70)	0,21
Durata oxigenoterapiei (zile)	36,3±4,8 (1-94)	26,9±4,3 (1-117)	0,06
Medicație inotropă	67,5% (27)	27,5% (19)	0,0034
Persistență de canal arterial tratată cu Pedeia	15% (6)	20% (14)	0,65
Displazie bronhopulmonară	14,3% (10)	12,5% (5)	0,77
Debutul alimentației enterale (zile)	1,6±1	1,8±1,7	0,54
Durata alimentației parenterale (zile)	10,7±5,6	9,1±5,2	0,09
Calorii la 14 zile/kg	136,3±26	134±21	0,70
Aport proteic la 14 zile (grame/kg/zi)	3,3±0,4	3,3±0,5	0,86
Plus ponderal la 14 zile (grame)	93±34	114±88	0,05
Sepsis precoce	28% (11)	55% (37)	0,02
Sepsis tardiv	18% (7)	10,4% (7)	0,75
Durata spitalizării	67,7±17	63,9±24	0,40

*SNIPPV – synchronous nasal intermittent positive pressure ventilation, **LISA – low invasive surfactant administration, INSURE – intubation-surfactant-extubation; # valori: mediana±DS, minim-maxim, procent/număr absolut

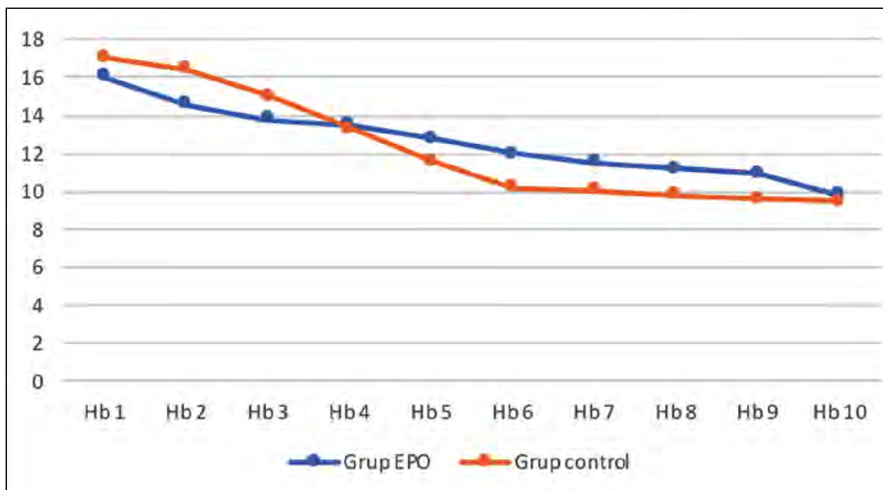


FIGURA 1. Curbele de hemoglobină la cele două grupuri

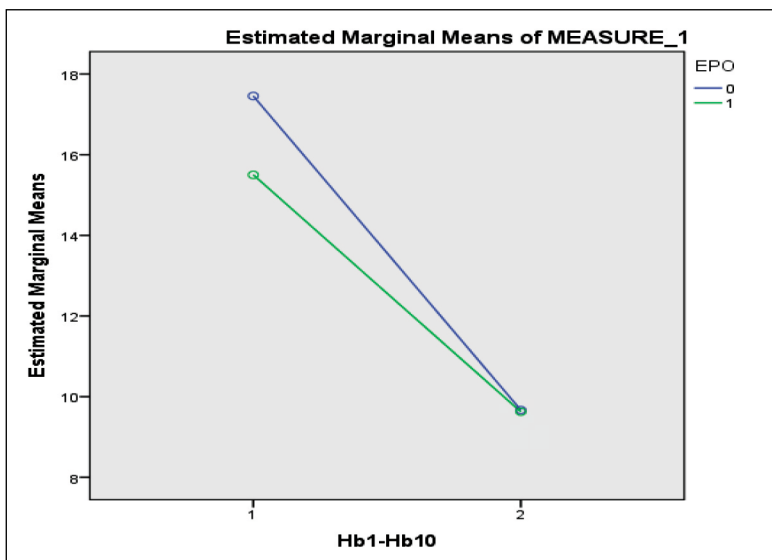


FIGURA 2. Split-plot Anova – Variațiile hemoglobinei la cele două grupuri

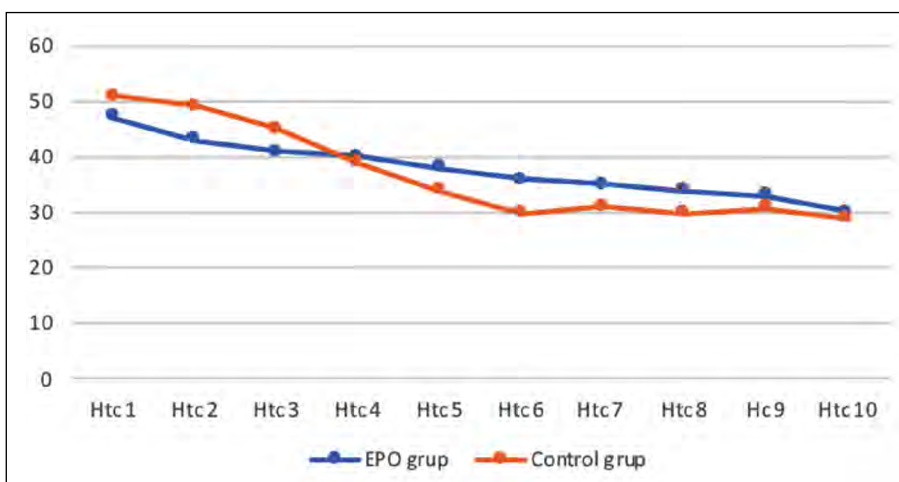


FIGURA 3. Curbele hematocritului la cele două grupuri

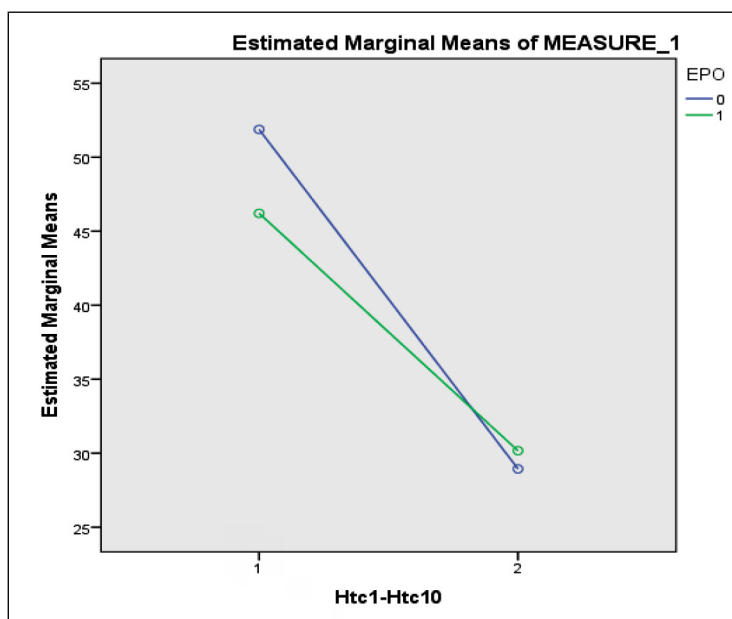


FIGURA 4. Split-plot Anova – Variațiile hematocritului între cele două grupuri

Transfuziile de concentrat eritrocitar (CE)

În timpul internării, au existat 51 de transfuzii la cele două grupuri: 13 la grupul EPO și 38 la grupul de control. Vârsta postnatală la care s-a administrat prima transfuzie a fost aproximativ 35 zile, cu o variație de 1-88 zile, și nu a diferit semnificativ la cele două grupuri (29,3±23,5 EPO versus 37,1±19,7 zile grupul de control), $p = 0,25$.

Deoarece s-a aplicat același protocol de transfuzie, valorile hemoglobinei și hematocritului nu au avut diferențe semnificative între cele două grupuri: 8,2±2 versus 7,7±1,5 g/dl, $p = 0,18$ și 27,3 versus 23,5±4,8%, $p = 0,73$. În ceea ce privește media numărului de transfuzii, aceasta a fost de 1,1±0,7 la grupul EPO (1–3) versus 1,5±1,2 (1–6) la grupul de control, $p = 0,25$. Un test Mann-Whitney U a arătat că nu a existat o diferență semnificativă statistic între mediana numărului de transfuzii pentru subiecții din grupul EPO (Md = 1, n = 13) și cea a subiecților din grupul control (Md = 1,5, n = 38). Au existat diferențe semnificative statistic între mediana volumului de sânge transfuzat între cele două grupuri. 35,4±19,3 ml la grupul EPO versus 53,5±23,8 ml la grupul de control, $p = 0,045$. Aplicând Mann-Whitney U test, am demonstrat o diferență semnificativă statistic între mediana volumului transfuziilor la grupul EPO (Md = 33, n = 13) și cea a grupului control (Md = 46,5, n = 38). Deoarece factorii asociați cu nevoia de transfuzie se pot suprapune cu cei care contribuie la comorbiditățile specifice prematurilor ELBW, am folosit analiza regresiei lineare pentru a delimita influența unor factori de risc ca vârsta de gestație, nevoia de suport inotrop, durata ventilației mecanice, prezența sepsisului precoce/tardiv, cantitatea de sânge recoltat. Am găsit că există o core-

lație negativă între VG ($p = 0,019$), durata ventilației mecanice ($p = 0,03$) și nevoia de transfuzie. Este totuși de remarcat că, deși prematurii din grupul EPO au avut forme mai severe de boală pulmonară și mai multă nevoie de ventilație mecanică, numărul de transfuzii și media volumului transfuzat au fost, totuși, mai mici. Aceasta și datorită faptului că prelevările sanguine pentru analiza gazelor sanguine au fost minime și foarte judicioase. Asta se reflectă în media volumului de sânge recoltat/pacient, care nu a diferit semnificativ între cele două grupuri (22,4±7,5 grup EPO vs. 19,2±5,7, grup de control, $p = 0,1$). Cele mai multe transfuzii au fost administrate după 28 de zile la ambele grupuri.

Efectele noneritropoietice ale EPO

Unul dintre scopurile propuse ale studiului a fost acela de a observa efectele eritropoietinei în scăderea incidenței hemoragiilor cerebrale, cunoscându-se efectul neuroprotector al acesteia. Nu au existat diferențe semnificative ale incidenței hemoragiilor intraventriculare (> gr. 3)/leucomalaciei periventriculare (LPV) între cele două grupuri. Un test exact al lui Fisher a arătat că nu a existat o influență a administrării EPO asupra apariției hemoragiilor cerebrale ($X^2 = 0,86$, $p = 0,38$). De asemenea, nu a putut fi dovedit efectul protector asupra mucoasei intestinale: 2 copii din grupul EPO (5%) și 11 din grupul de control (16%) au prezentat semne de EUN, dar numai stadii 1 și 2. Testul exact Fisher a arătat că nu a existat o influență a eritropoietinei asupra mucoasei intestinale, ($X^2 = 2,89$, $p = 1,23$) la fel și asupra țesutului pulmonar ($X^2 = 0,7$, $p = 1$) sau a incidenței retinopatiei de prematuritate ($X^2 = 0,42$, $p = 0,59$).

TABELUL 2. Incidența comorbidităților specifice prematurilor ELBW la cele două grupuri

Variabile	Grup EPO	Control grup	Test exact Fisher	P value
Incidența leziunilor cerebrale (HIV > gr. 3, LPV)	3,5% (3 cazuri)	5,5% (6 cazuri)	$\chi^2 = 0,86$	0,38
Incidența ROP > gr. 3	5,2% (2 cazuri)	1,64% (1 caz)	$\chi^2 = 0,42$	0,59
Incidența EUN std. 1-2	5,1% (2 cazuri)	15,9% (11 cazuri)	$\chi^2 = 2,89$	1,23
Incidența DBP	12,5% (5 cazuri)	14,3% (10 cazuri)	$\chi^2 = 0,7$	1

Incidența ROP > gr. 3 și a enterocolitei ulceronecrotice (EUN) în studiul nostru nu a putut fi corelată cu numărul de transfuzii ($p = 0,88$), cantitatea de sânge transfuzat ($p = 0,71$) și vârsta postnatală ($p = 0,88$) la care s-au administrat transfuziile (9).

DISCUȚII

În studiul nostru, inițierea precoce a eritropoietinei (EPO) la vârsta mai mică de 8 zile a redus necesitatea transfuziilor cu 0,5 transfuzii/pacient. Volumul total (ml/kg/pacient) de sânge transfuzat a fost redus, la fel ca numărul donatorilor printre toți subiecții randomizați – dar nu la prematurii transfuzați. Aceasta corespunde cu datele din metaanaliza studiilor privind administrarea precoce a eritropoietinei (3), în care s-a evidențiat faptul că EPO reduce semnificativ transfuziile cu una sau mai multe /pacient, volumul de sânge transfuzat și numărul de expuneri la donatori multipli. Pentru toate aceste rezultate, *effect size* a fost mic și susceptibil de a avea o importanță clinică limitată. Deși cele două grupuri studiate au fost uniforme din punct de vedere demografic, patologia respiratorie la grupul EPO a fost mult mai severă și era de așteptat ca nevoile transfuzionale să fie mai mari în acest grup (10). Este posibil ca această diferență în patologia respiratorie să fi influențat rezultatul terapiei cu EPO. În general, la această categorie de prematuri, transfuziile de CE asigură un anumit nivel al hemoglobinei care depinde de nivelul de suport cardiorespirator necesar. Aproape jumătate dintre transfuziile de CE sunt administrate în primele două săptămâni la prematurii cu greutate extrem de mică la naștere, când boala cardiorespiratorie este mai severă și prelevările de laborator sunt maxime; în prima săptămână, pierderile prin flebotomie pot ajunge la 10-30% din volumul sanguin (10-25 ml/kg) (11). În studiul nostru, nu am putut dovedi efectul eritropoietinei în neuroprotecție; numărul prematurilor cu leziuni cerebrale (HIV>gr. 3) a fost foarte redus în cele două grupuri și e greu de făcut o corelație statistică semnificativă. În ultima revizuire a

metaanalizelor pe studiile EPO, incidența hemoragiei intraventriculare (HIV grad III și IV) și cea a leucomalaciei periventriculare a scăzut semnificativ. În privința retinopatiei de prematuritate în studiul nostru nu a fost observate forme agresive, deși au existat studii care demonstrează o creștere nesemnificativă a ratei de retinopatie de prematuritate (>stadiul 3) în cazul administrării precoce de eritropoietină (6). În schimb, transfuzia de concentrat eritrocitar în primele 10 zile de viață a fost asociată cu creșterea de 4 ori a riscului de retinopatie severă independent de vârsta de gestație sau de displazia bronhopulmonară (9-11). Efectele protectoare ale eritropoietinei asupra mucoasei intestinale nu au putut fi dovedite în studiul nostru. Au existat doar forme ușoare de EUN (std. 1 și 2) în ambele grupuri și a fost greu de făcut o corelație cu efectul protector al eritropoietinei versus transfuzii de CE. Alterarea oxigenării sau perturbarea perfuziei mezenterice în timpul transfuziei au fost implicate în fenomenul denumit „leziune acută a intestinului în raport cu transfuzia“ (TRAG – transfusion related acute injury of gut) (12-16). Deși rezultatele acestor metaanalize referitoare la impactul transfuzional nu pot recomanda deocamdată eritropoietina în tratamentul standard al anemiei de prematuritate, efectele noneritropoietice ale acesteia (în special cele de neuroprotecție) constituie o promisiune și o provocare pentru continuarea studiilor (17).

CONCLUZII

În studiul nostru, inițierea precoce a eritropoietinei (EPO) la vârsta mai mică de 8 zile a redus necesitatea transfuziilor cu 0,5 transfuzii/pacient. Volumul total (ml/kg/pacient) de sânge transfuzat a fost redus cu 18 ml. Administrarea precoce a eritropoietinei (EPO) poate reduce numărul de transfuzii cu una sau mai multe transfuzii/pacient, volumul de concentrat eritrocitar transfuzat scade, de asemenea și numărul de donatori/pacient. Deși semnificative din punct de vedere statistic, aceste reduceri au o importanță clinică limitată.

În studiul nostru, ca și în actualizările curente ale metaanalizelor pentru administrarea precoce a EPO, cu dovezi de înaltă calitate conform GRADE, nu se observă o creștere semnificativă a ratei de retinopatie (ROP) (stadiul ≥ 3). Deși rezultatele din metaanalizele recente au arătat o calitate moderată a dovezilor conform cărora EPO reduce hemoragia intraventriculară (HIV), leucomalacia periventriculară (LPV) și EUN, rezultatele din studiul nostru nu au dovedit acest lucru.

BIBLIOGRAFIE

1. Kotto-Kome AC, Garcia MG, Calhoun DA, Christensen RD. Effect of beginning recombinant erythropoietin treatment within the first week of life, among very-low-birth-weight neonates, on "early" and "late" erythrocyte transfusions a meta-analysis. *Journal of Perinatology* 2004; 24(1): 24-9.
2. Garcia MG, Hutson AD, Christensen RD. Effect of recombinant erythropoietin on "late" transfusion in the neonatal intensive care unit: A meta-analysis. *Journal of Perinatology* 2002;22(2);108-11.
3. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Up-Date 2017, Issue 4. Art. No.: CD004863.
4. Juul S. Neuroprotective role of erythropoietin in neonates. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2012; 25 (Suppl 4):105-7.
5. Jakab A., Ruegger C., Bucher HU, Makki M, Huppi PS, Hagmann C, Swis EPO Neuroprotection Trial Group Network based statistics reveals trophic and neuroprotective effect of early high dose erythropoietin on brain connectivity in very preterm infants. *Neuroimag. Clin* 2019; 22: 101806 Epub 2019 Apr 1.
6. Ohlsson, Aher SM, Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12 ;(9): CD004863.
7. Fierson WM. American Academy of Pediatrics Section on O, American Academy of O, American Association for Pediatric O, Strabismus, American Association of Certified O. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2013; 131:189-95.
8. Robert D. Christensen, MD, Erick Henry, MPH, Jeff Jopling, BS, and Susan E. Wiedmeier, MD The CBC: Reference Ranges for Neonates, *Seminars in Perinatology*, 2009 Elsevier.
9. Lust C, Vesouli Z, Jackups R, Liao S, Rao R, Malthur AM, Early red cell transfusion is associated with development of severe retinopathy of prematurity. *J Perinatol.* 2019, Mar, 39(3):393-400.
10. Howarth C, Banerjee I, Aladangady N, Red blood cell transfusions in preterm infants: current evidence and controversies. *Neonatology* 2018; 114:7-16.
11. Wang Y, Chan O, Chiang M, Yang P. Red Blood Cell Transfusion and Clinical Outcomes in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants. *Pediatr Neonatol.* 2017; 58(3):216. Epub 2016 Jul 5.
12. Dani C, Poggi C, Gozzini E, Leonardi V, Sereni A, Abbate R, Gori AM: Red blood cell transfusions can induce proinflammatory cytokines in preterm infants. *Transfusion* 2017; 57: 1304-1310.
13. Song J, Sun H, Xu F, Kang W. Recombinant human erythropoietin improves neurological outcomes in very preterm infants. *Ann Neurol.* 2016 Jul;80(1):24-34.
14. J. Blau, JM Calo, D Dozor, M Sutton, G Alpan, EF La Gamma. Transfusion-related acute gut injury: Necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *J Pediatr*, 158 (2011), pp. 403-409.
15. MB Wallenstein, YH Arain, KL Birnie, J Andrews, JP Palma, WE Benitz et al. Red blood cell transfusion is not associated with necrotizing enterocolitis: A review of consecutive transfusions in a tertiary neonatal intensive care unit. *J Pediatr*, 165 (2014), pp. 678-682.
16. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, Easley KA, Josephson CD. Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants. *JAMA* 2016; 315: 889-897.
17. Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2.