

# Administrarea precoce a eritropoietinei la prematurii cu greutate foarte mică la naștere

Mihaela Demetrian<sup>1</sup>, Andreea Avramescu<sup>1</sup>, Roxana Iliescu<sup>1</sup>, Andra Pîrnuță<sup>1</sup>,  
Alecsandra-Ana Irimie<sup>2</sup>, Vlad Dima<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Filantropia”, București, România

<sup>2</sup>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 prematurii cu vârsta de gestație  $\leq 30$  săptămâni și greutate  $\leq 1.250$  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  $1,1 \pm 0,7$  la grupul EPO versus  $1,5 \pm 1,2$  la grupul de control,  $p = 0,25$ . Au existat diferențe semnificative statistic între mediana volumului de sânge transfuzat între cele două grupuri:  $35,4 \pm 19,3$  ml la grupul EPO versus  $53,5 \pm 23,8$  ml la grupul de control,  $p = 0,045$ . Nu a existat o influență a administrării EPO asupra apariției hemoragiilor cerebrale ( $X^2 = 0,86$ ,  $p = 0,38$ ), asupra mucoasei intestinale ( $X^2 = 2,89$ ,  $p = 1,23$ ) sau a țesutului pulmonar ( $X^2 = 0,7$ ,  $p = 1$ ). Administrarea EPO nu a influențat incidența retinopatiei de prematuritate ( $X^2 = 0,42$ ,  $p = 0,59$ ).

**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 prematurii oferă o motivație pentru utilizarea EPO pentru a preveni sau a trata anemia. Pentru o mai bună documentare, am accesat Cochrane Database of Systema-

Corresponding author:

Dr. Mihaela Demetrian

E-mail: mdemetrian@yahoo.com

Article History:

Received: 2 August 2019

Accepted: 17 August 2019





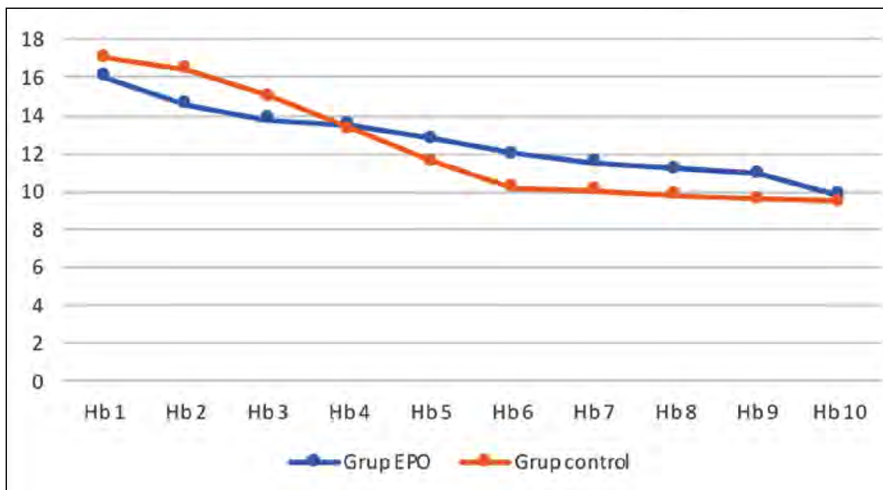


FIGURA 1. Curbele de hemoglobină la cele două grupuri

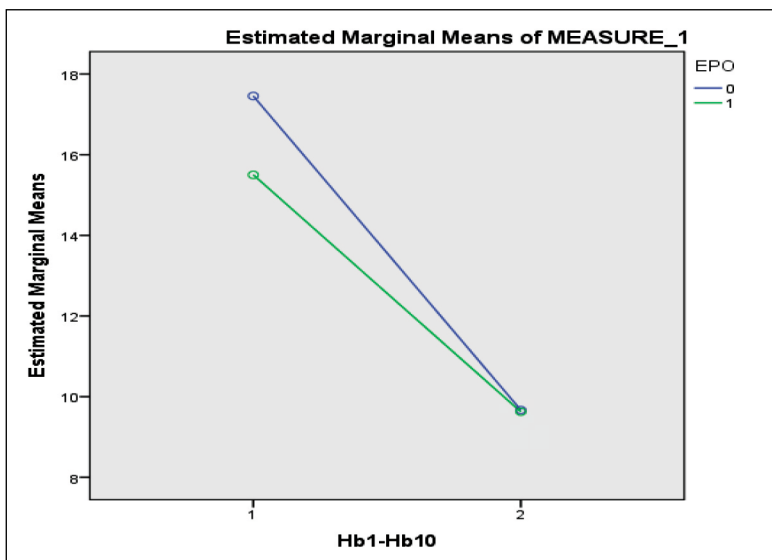


FIGURA 2. Split-plot Anova – Variațiile hemoglobinei la cele două grupuri

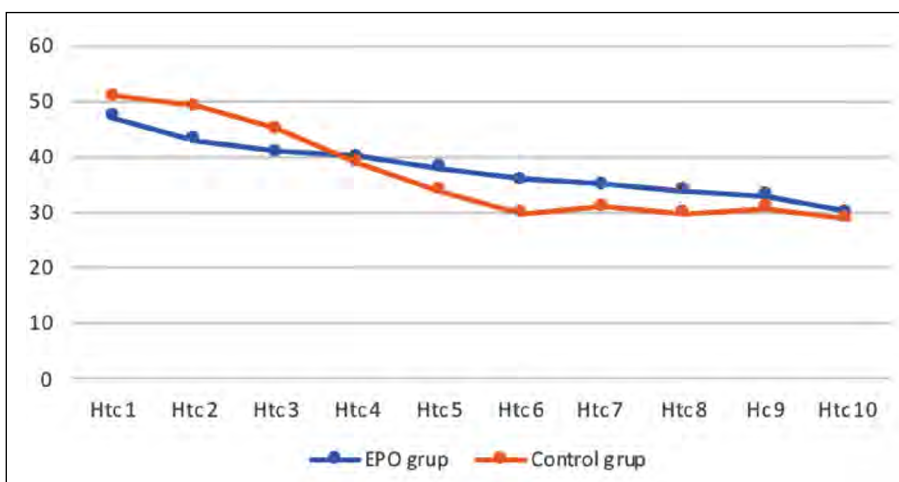


FIGURA 3. Curbele hematocritului la cele două grupuri



**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  $\geq 3$ ). 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.