

Anne-Ulrike Holzwarth

Dr. med.

## **Erythropoietin als Therapeutikum der Frühgeborenenanämie - Auswirkungen auf Hämatologie, Hämorheologie und zerebrale Blutflussgeschwindigkeit**

Geboren am 13.01.1976 in Heilbronn

Reifeprüfung am 23.06.1995 in Heilbronn

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1997 bis WS 2003

Physikum am 06.04.1999 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heilbronn

Staatsexamen am 18.11.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. O. Linderkamp

**Ziel** der im Folgenden beschriebenen Heidelberger Erythropoietin-Studie war es, die Auswirkungen von Erythropoietin auf Hämatologie, Hämorheologie und zerebrale Blutflussgeschwindigkeit bzw. zerebrale Oxygenierung im Rahmen einer Doppeldoktorarbeit zu untersuchen. Dabei wurde die prophylaktische Erythropoietin-Therapie ab dem 5. Lebenstag der therapeutischen ab dem 28. Lebenstag sowie der Anämietherapie ohne Erythropoietin gegenübergestellt.

Im Rahmen einer kontrollierten klinischen Therapiestudie wurden in der Zeit von September 2000 bis Februar 2002 dreißig Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 24 + 0 bis 31 + 6 Schwangerschaftswochen per Randomisierung in drei Gruppen eingeteilt.

Die **frühbehandelte Gruppe** (= Gruppe A) erhielt Erythropoietin ab dem 5. sowie Eisen ab dem 14. Lebenstag. Sie bestand aus neun Frühgeborenen

(Geburtsgewicht: 620 bis 1520 g, Gestationsalter: 25 + 3 bis 30 + 5 Schwangerschaftswochen).

Die **spätbehandelte Gruppe** (= Gruppe B) erhielt Erythropoietin und Eisen ab dem 28. Lebenstag. Sie setzte sich aus elf Frühgeborenen zusammen

(Geburtsgewicht: 670 bis 1600 g, Gestationsalter: 25 + 0 bis 31 + 0 Schwangerschaftswochen).

Die **Kontrollgruppe** (= Gruppe C) wurde ohne Erythropoietin behandelt und erhielt Eisen bei Bedarf. Sie bestand aus zehn Frühgeborenen

(Geburtsgewicht: 590 bis 1555 g, Gestationsalter: 25 + 3 bis 31 + 5 Schwangerschaftswochen).

Rekombinantes humanes Erythropoietin (Neorecormon<sup>®</sup>) wurde in einer Dosierung von 250 IE/kgKG subkutan dreimal pro Woche über insgesamt 15 Gaben verabreicht, Eisen in einer Dosierung von 3mg/kg/Tag angepasst an den Ferritinwert. Transfundiert wurden die Studienteilnehmer gemäß den Transfusionsrichtlinien der Universitätskinderklinik Heidelberg.

Folgende **hämatologischen Parameter** wurden ermittelt: Hämoglobinkonzentration, Hämatokritwert, Retikulozyten, Ferritin, absolute Erythrozytenzahl, MCV, MCHC, Leukozyten, Thrombozyten, Gesamteiweiß, Harnstoff und Blutgase.

Zusätzlich wurde die **Erythrozytenaggregation** mit dem Mini-Erythrozyten-Aggregometer MA 2 bestimmt und die **Erythrozytenverformbarkeit** mit dem Laser-Scherstress-Diffraktometer Rheodyn SSD gemessen.

Die **zerebrale Blutflussgeschwindigkeit** wurde mittels transkranieller Dopplersonographie mit dem Gerät Multi-Dop T, Version 7.50 und einer 2 MHz Knopfsonde in der Arteria cerebri media kontinuierlich über 10 Minuten gemessen. Parallel zu den dopplersonographischen Messungen wurden Herzfrequenz, Atemfrequenz, periphere arterielle Sauerstoffsättigung, systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck bestimmt.

Im Rahmen einer zweiten Dissertation wurde von Martina Klipp zusätzlich die zerebrale Oxygenierung mittels Nahinfrarotspektroskopie gemessen.

Außerdem wurden folgende klinische Verlaufparameter bestimmt: Transfusionsbedarf, kumulativer diagnostischer Blutverlust, Gewichtsentwicklung und Liegedauer, Erkrankungen, Beatmungsdauer (incl. CPAP) und medikamentöse Therapie.

Zu Studienbeginn sowie im Verlauf waren keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Gruppengröße und Gruppenzusammensetzung, Geburtsgewicht, Gestationsalter, Erkrankungen oder kumulativer diagnostischer Blutentnahmemenge zwischen den drei Untersuchungsgruppen auszumachen. Bei den ersten hämatologischen und hämorheologischen Messungen am 5. Lebenstag bzw. den ersten dopplersonographischen Messungen am 14. Lebenstag ergaben sich ebenfalls keine signifikanten gruppenspezifischen Unterschiede.

Bei den **hämatologischen Untersuchungen** war in den folgenden Wochen unter Erythropoietin-Therapie sowohl bei den Früh- als auch bei den Spätbehandelten ein signifikant verminderter Abfall der Hämoglobin- und Hämatokritwerte sowie der absoluten Erythrozytenzahl zu beobachten. Zusätzlich waren in der frühbehandelten Gruppe die Retikulozyten an den Lebenstagen 14 und 28 signifikant höher als in den Vergleichsgruppen.

Die **hämorheologischen Untersuchungen** ergaben eine verbesserte Erythrozytenverformbarkeit unter Erythropoietin-Therapie, in der frühbehandelten Gruppe an den Lebenstagen 28 und 42, in der spätbehandelten Gruppe am 63. Lebenstag.

Das Aggregationsverhalten der Erythrozyten dagegen war nicht messbar beeinflusst.

Die **zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (CBFV)** stieg in allen drei Beobachtungsgruppen mit zunehmendem Lebensalter an. In den Erythropoietin-Therapiegruppen war die CBFV im Behandlungszeitraum tendenziell niedriger, bei den Frühbehandelten am 14. und 28. Lebenstag, bei den Spätbehandelten am 42. und 63. Lebenstag.

In Bezug auf **Herzfrequenz, Atemfrequenz und periphere arterielle Sauerstoffsättigung** ergaben sich keine signifikanten gruppenspezifischen Unterschiede. Auch bezüglich des Blutdrucks lagen abgesehen vom 63. Lebenstag (signifikant höherer Blutdruck in Gruppe B) keine signifikanten Unterschiede vor.

Hinsichtlich der **allgemeinen Entwicklung** der Frühgeborenen war zu beobachten, dass die ab dem 5. Lebenstag mit Erythropoietin behandelten Frühgeborenen am schnellsten an Gewicht zunahmen. Auch blieben sie sowohl auf Intensiv- als auch auf Normalstation kürzer als die Frühgeborenen der Vergleichsgruppen.

Im Gruppenvergleich benötigten die Frühbehandelten die geringste Transfusionsmenge.

Die **Verträglichkeit** des rekombinanten Erythropoietin war durchweg gut, es wurden keine schwerwiegenden lokalen oder systemischen Nebenwirkungen beobachtet.

Unter Erythropoietin-Therapie war eine vom Behandlungsbeginn unabhängige Stimulation der Erythropoese zu beobachten.

Die Erythrozytenverformbarkeit war unter Erythropoietin-Therapie verbessert, vermutlich auf Grund des höheren Prozentsatzes an jungen, besser verformbaren Zellen.

Unter Erythropoietin-Therapie war die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit bedingt durch erhöhte Hämatokrit- und Hämoglobinwerte tendenziell erniedrigt.

Bei der gruppenübergreifenden Betrachtung von Transfusionshäufigkeit und -menge fiel auf, dass den Frühgeborenen im ersten Lebensmonat deutlich mehr Blut transfundiert wurde als im zweiten. Dies hing unter anderem damit zusammen, dass die diagnostischen Blutentnahmemengen im ersten Lebensmonat deutlich höher lagen als im zweiten. Auf Grund des unter anderem durch diagnostische Blutentnahmen erhöhten Anämierisikos innerhalb der ersten Lebenstage und Wochen scheint es sinnvoll mit Erythropoietin-Therapie so früh wie möglich zu beginnen. Dafür sprechen auch die durchweg gute Verträglichkeit des Medikaments, die Verringerung der Transfusionshäufigkeit und -menge sowie die positive Gewichtsentwicklung und die frühere Entlassung aus der Klinik.

Dabei sollte **Erythropoietin als Teil eines Gesamtkonzeptes** eingesetzt werden.

Weitere Ansatzpunkte dieses Gesamtkonzeptes sind die plazentofetale Transfusion durch verzögertes Abnabeln, die Verringerung des diagnostischen Blutverlustes durch strenge Indikationsstellung und exakte Dokumentation der Blutentnahmemenge, die Erarbeitung strikter Transfusionsrichtlinien, der Gebrauch und die Verbesserung von Mikrolabormethoden, die Weiterentwicklung nicht invasiver Monitoringmethoden sowie die optimale Ernährung und Eisenzufuhr zur Verbesserung von Wachstum und Hämatopoese.

Mit Hilfe dieses Gesamtkonzeptes könnte es gelingen, die Transfusionshäufigkeit und -mengen bei Frühgeborenen ohne Nachteile weiter zu reduzieren.