

Martina Klipp

Dr. med.

Therapie der Frühgeborenenanämie mit Erythropoietin

Untersuchung hämatologischer und hämorheologischer Parameter sowie der zerebralen Oxygenierung mittels Nahinfrarotspektroskopie

Geboren am 25.06.1970 in Minden

Staatsexamen am 31.10.2003 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Otwin Linderkamp

Fragestellung

Rekombinantes humanes Erythropoietin (rh-Epo) wird zur Behandlung der Frühgeborenenanämie eingesetzt. Innerhalb dieser klinischen Studie sollten Veränderungen hämatologischer, hämorheologischer und klinischer Parameter sowie der regionalen zerebralen Oxygenierung unter Erythropoietintherapie bei Frühgeborenen untersucht werden. Zudem wurde der frühe Therapiebeginn mit rh-Epo (ab der 1. Lebenswoche) mit dem späten Beginn (nach der 4. Lebenswoche) verglichen. Des Weiteren sollte ermittelt werden, ob durch den Einsatz von rh-Epo der Transfusionsbedarf bei Frühgeborenen gesenkt werden kann.

Patienten und Methoden

An der Studie nahmen 30 Frühgeborene teil, die zwischen September 2000 und Februar 2002 auf der Frühgeborenen-Intensivpflegestation der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg betreut wurden. Ihr Gestationsalter lag zwischen 25+0 und 31+5 Schwangerschaftswochen und ihr Geburtsgewicht zwischen 620 und 1600 g.

Die Frühgeborenen wurden postnatal in drei Studiengruppen randomisiert. Die Kinder der Gruppe A erhielten ab dem 5. Lebenstag (frühe Gabe), die der Gruppe B ab dem 28. Lebenstag (späte Gabe) rh-Epo. Die Kontrollgruppe C wurde ohne rh-Epo behandelt. Eine orale Eisensubstitution (3-6 mg/kg/Tag) wurde in der Gruppe A ab dem 14., in der Gruppe B ab dem 28. Lebenstag begonnen. Die Kinder der Kontrollgruppe erhielten eine orale Eisengabe bei einem Ferritinspiegel unter 100 µg/l. Die Applikation von Bluttransfusionen erfolgte bei allen Frühgeborenen nach den aktuellen Transfusionsleitlinien der Neonatologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Heidelberg.

Die hämatologischen und hämorheologischen Untersuchungen fanden an den Lebenstagen 5, 14, 28, 42 und 63 statt. Neben dem Blutbild wurden Retikulozytenanzahl, Ferritin, Gesamteiweiß und Harnstoff bestimmt.

Als hämorheologische Parameter wurden die Erythrozytenverformbarkeit mit dem Rheodyn

SSD (Myrenne, Roetgen, Deutschland) und die Erythrozytenaggregation mit dem Aggregometer Modell A2 (Myrenne, Roetgen, Deutschland) gemessen.

Die Untersuchung der zerebralen Oxygenierung erfolgte mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) mit dem CRITIKON® Cerebral RedOx Monitor Modell 2020 (Johnson & Johnson Medical U.S.). Sie ermöglicht die Messung von oxygeniertem Hämoglobin (O₂Hb) und desoxygeniertem Hämoglobin (HHb) im zerebralen Gewebe. Aus den beiden Parametern berechnet der NIRS-Monitor das Gesamthämoglobin (tHb) und die regionale Sauerstoffsättigung (rSat). Während der NIRS-Messungen wurden Herz- und Atemfrequenz, transkutane periphere Sauerstoffsättigung und der arterielle Blutdruck handschriftlich aufgezeichnet.

Für jedes Frühgeborene wurden die wöchentliche Gewichtszunahme, Blutentnahmemengen, Intensivpflege- und Klinikaufenthaltsdauer und auftretende Erkrankungen dokumentiert.

Der Transfusionsbedarf der Frühgeborenen wurde anhand der Transfusionsanzahl und dem Transfusionsvolumen ermittelt.

Ergebnisse

Die frühbehandelte Gruppe A zeigte im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen signifikant höhere Werte für Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozyten am 28. und 42. Lebenstag. Die spätbehandelte Gruppe B zeigte ähnliche Ergebnisse zum Ende der Studie, am 63. Lebenstag. Die Retikulozyten lagen in der frühbehandelten Gruppe A am 14. und 28. Lebenstag signifikant höher, der Ferritinspiegel im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen lag bis zum 42. Lebenstag niedriger.

Die Erythrozytenverformbarkeit verbesserte sich unter Erythropoietintherapie, welches an der signifikant stärkeren Verformbarkeit in der frühbehandelten Gruppe A zu erkennen war. Die Erythrozytenaggregation war in der Gruppe A am 63. Lebenstag signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Die zerebrale Oxygenierung war in der frühbehandelten Gruppe A tendenziell höher. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich nicht.

Die Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich der Blutentnahmemengen, Intensivpflege- und Klinikaufenthaltsdauer und Erkrankungen. Gruppe A zeigte eine höhere Gewichtszunahme in der zweiten Lebenswoche.

Der Transfusionsbedarf war im ersten Lebensmonat in der frühbehandelten Gruppe A, im zweiten Lebensmonat in der spätbehandelten Gruppe B am geringsten. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Unerwünschte Wirkungen durch das rh-Epo traten nicht auf.

Schlussfolgerung

Die frühe Gabe des rh-Epo, ab dem 5. Lebenstag, führt bei Frühgeborenen mit einem sehr geringen Geburtsgewicht und Gestationsalter zu einer deutlich gesteigerten Erythropoiese und damit zu einer Abschwächung der Frühgeborenenanämie. Durch die Erhöhung der Erythrozy-

tenverformbarkeit unter rh-Epo kann auf eine Verbesserung der Mikrozirkulation des Blutes geschlossen werden.

Der Einsatz von rh-Epo ab der ersten Lebenswoche ist empfehlenswert und kann als sinnvoller Baustein in der Prophylaxe und der Behandlung der Frühgeborenenanämie angesehen werden.