

Challenges in neonatal hematology

Jana Lozar Krivec

Izvleček

Čeprav je etiologija pogostih neonatalnih hematoloških bolezni znana že desetletja, se pri kliničnem delu še vedno soočamo z vprašanjem o najučinkovitejšem zdravljenju. Kdaj in komu transfundirati eritrocite, trombocite in plazmo, kako voditi in zdraviti aloimunske hematološke bolezni pri plodu in novorojenčku, kako zdraviti anemijo pri nedonošenčku ter kako predvideti hemolitično dogajanje pri plodu in novorojenčku so vprašanja, o katerih se neonatologi odločamo pri posameznem bolniku, obravnavamo pa jih v kvalitativnih, randomiziranih in multicentričnih raziskavah. V prispevku so predstavljeni nekateri izzivi transfuzijskega zdravljenja, napovedovanja izida pri hemolitični bolezni ploda in novorojenčka ter pri obravnavi aloimunskih bolezni, značilnih za obdobje novorojenčka.

Ključne besede: anemija, trombocitopenija, hemoliza, hemolitična bolezen ploda in novorojenčka, aloimunska trombocitopenija ploda in novorojenčka.

Abstract

Although the aetiology of the most common haematological disorders of the newborn has been known for decades, the question of the most optimal treatment is still a challenge in clinical practice. Questions such as when and to whom to transfuse erythrocytes, platelets and plasma, how to manage and treat alloimmune haematological disorders in the fetus and neonate, how to treat anaemia in the preterm infant, and how to predict haemolytic events in the fetus and neonate are all questions that we as neonatologists need to address in high quality, randomised, multicentre research. This article discusses some of the challenges of transfusion management, the prediction of haemolytic events in haemolytic diseases of the fetus and neonate, and neonatal alloimmune diseases.

Key words: anemia, thrombocytopenia, hemolysis, hemolytic disease of the fetus and newborn, alloimmune thrombocytopenia of the fetus and newborn.

Uvod

V neonatalnem obdobju so hematološki problemi, kot so zlatenica, anemija, policitemija in trombocitopenija, pogosti. Čeprav sta etiologija in zdravljenje omenjenih stanj znana že dolgo, saj začetki neonatalne hematologije sovpadajo z začetki pediatrične hematologije, ko je dr. Louis K. Daimond (1902–1999) s sodelavci raziskal in objavil povezavo med RhD neskladjem ploda in matere ter neonatalno eritroblastozo (1), pa je randomiziranih kontroliranih raziskav (RCT), ki bi obravnavale vse vidike zdravljenja hematoloških problemov novorojenčka, malo.

Klinični oddelek za neonatologijo je od svoje ustanovitve dalje sledil mednarodnim smernicam zdravljenja hematoloških bolezni in v času svojega obstoja izvajal številne raziskave s področja neonatalne hematologije. Izmenjalna transfuzija (IT) je bila do 70. let prejšnjega stoletja, ko se je pod okriljem dr. Marije Erjavce Bren v slovenski prostor uvedla fototerapija, edina možnost zdravljenja hude zlatenice. Na področju raziskovanja etiologije zlatenice, ki je pogosto znak hematoloških bolezni, je bila dejavna prof. Zora Konjajev, ki je poleg prirojene okužbe z virusom citomegalije proučevala tudi glukoza-6-fosfat dehidrogenazno pomanjkanje (1). Raziskovanje na področju zlatenice sta nadaljevala dr. Borut Bratanič, ki je preučeval vezavo bilirubina in vpliv bilirubina na celično membrano, ter prof. Darja Paro-Panjan, kot mentorica raziskave doc. Gregorja Nosana in doc. Jane Lozar Krivec o različnih vidikih hemolize pri novorojenčku (2–4).

Danes so raziskovalni naporji na področju neonatalne hematologije usmerjeni predvsem k preprečevanju bolezni in izboljšanju izida zdravljenja. Veliko ukrepov in oblik zdravljenja se je preneslo iz prakse otroške hematologije. Upravičeno pa se zastavlja vprašanje, ali so te terapije ustrezne za krhko populacijo novorojenčkov. Tudi transfuzijsko zdravljenje mora slediti osnov-

nemu Hipokratovemu načelu *primum nil nocere*. Zato so trenutno raziskovalni naporji usmerjeni v proučevanje, kdaj in komu transfundirati eritrocite, trombocite in plazmo odraslega dajalca, da ne porušimo krhke homeostaze novorojenčkove krvi, hkrati pa preprečimo škodljive posledice anemije in krvavitve. Enako pomembne so tudi raziskave strategij preprečevanja nastanka anemije in zdravljenja aloimunih bolezni.

Transfuzijsko zdravljenje

V neonatalnem obdobju je transfuzijsko zdravljenje anemije odvisno od številnih dejavnikov. Poleg koncentracije hemoglobina je pomembno splošno klinično stanje novorojenčka in etiologija anemije, klinični znaki anemije, odgovor na predhodne transfuzije in pridružene bolezni, kot so npr. prirojena srčna napaka in težave dihanja (5). Indikacija za transfuzijo koncentriranih eritrocitov (TKE) so poleg anemije lahko tudi akutna izguba krvi, hipotenzija, hipovolemija ali želja po izboljšanju oksidativne zmogljivosti pri novorojenčkih z odpovedjo dihal (6).

V letih 2019 in 2020 so bili objavljene izsledki dveh veliki RCT, ki sta preučevali vpliv TKE na smrtnost in nevrokognitivni izid nedonošenih novorojenčkov pri korigirani starosti 2 leti. Preučevali so razliko med t. i. liberalno (visoko) in t. i. restriktivno (nizko) mejno vrednostjo hemoglobina kot indikacijo za TKE (7, 8). Raziskavi nista dokazali razlik v izidu, kar je potrdil tudi sistematski pregled z metaanalizo 6 RCT (9).

Transfuzijske prakse je preučevala evropska raziskava, ki je vključila 343 neonatalnih intenzivnih enot (NICU), tudi enote iz Slovenije. Velik delež, kar 70 % NICU, je v času raziskave upoštevalo kot indikacijo TKE vrednosti hemoglobina nad restriktivno mejno vrednostjo, 22 % pa pod restriktivno mejno vrednostjo (10). To kaže, da se

v večini enot še ni uveljavila restriktivna transfuzijska klinična praksa. Dodatno so ugotovili, da so med NICU precejšnje razlike tudi v količini, trajanju in hitrosti transfundiranih krvnih pripravkov (10). Razlogi za dajanje TKE pri vrednostih hemoglobina nad restriktivno mejo, ki je bila dokazana kot varna, niso znani. Vsekakor pa bi bil možen argument pomanjkanje rezultatov dolgoročnega spremljanja vključenih novorojenčkov. Znano je namreč, da lahko manjše odstopi v nevrokognitivnem razvoju zaznamo šele pri višji starosti otrok. Nasprotno pa je kar nekaj argumentov proti TKE pri liberalni mejni vrednosti hemoglobina. V opravljenih RCT namreč niso dokazali kliničnih prednosti takšne klinične prakse, poleg tega pa izsledki nekaterih opazovalnih študij poročajo o potencialni, s transfuzijo povzročeni škodi, kot npr. slabši nevrokognitivni izid (11, 12), večja verjetnost nekrotizirajočega enterokolitisa (13) in retinopatije nedonošenčkov (14).

V juniju 2024 je skupina strokovnjakov, vključenih v Neonatalno transfuzijsko mrežo (angl. *Neonatal transfusion network*), na podlagi rezultatov 6 RCT, ki so preučevale sicer nekoliko različne liberalne in restriktivne mejne vrednosti hemoglobina za TKE, oblikovala in objavila priporočila za TKE pri nedonošenih novorojenčkih. Priporočene mejne vrednosti hemoglobina se razlikujejo glede na starost po rojstvu in dihalno podporo, ki jo potrebuje novorojenček. Mejne vrednosti za novorojenčke, ki potrebujejo dihalno podporo, so v 1., 2. in ≥ 3 . tednu 110, 100 in 90 g/L, za novorojenčke z minimalno ali brez dihalne podpore pa 100, 85 in 70 g/L (15).

Enako pomembne kot zdravljenje anemije s TKE so tudi strategije za zmanjševanje potrebe po TKE, ki so bile v raziskavah dokazano učinkovite. Mednje prištevamo odloženo pretisnjenje popkovine, restriktivni pristop k odvzemu krvi za laboratorijske preiskave, analize iz popkovnične krvi in prilagojene laboratorijske metode

za analizo iz majhne količine krvi ter metode neinvazivnega spremljanja pO_2 , pCO_2 in bilirubina. Zdravljenje z rekombinantnim eritropoetinom (EPO) pa je kljub večkrat dokazanemu učinku na povečanje eritropoeze pri nedonošenčkih še vedno kontroveržno, saj si izsledki RCT niso enotni. Medtem ko je Ohls s sodelavci dokazal zmanjšanje števila in volumna TKE in boljši kognitivni izid pri 18–22 mesecih pri nedonošenčkih, zdravljenjih z EPO (16, 17), multicentrična raziskava iz leta 2020 ni dokazala razlik v smrtnosti ali hudi nevrorazvojni prizadetosti pri 2 letih med nedonošenčki, ki so prejeli placebo ali EPO (18).

Čeprav se indikacija za transfuzijo trombocitov (TT) pogosto določi na osnovi znižanega števila trombocitov, je osnovni namen TT preprečevanje in zdravljenje krvavitv pri novorojenčku. Medtem ko je incidenca trombocitopenije pri zdravih 1–2 % in pri bolnih novorojenčkih 20–35 % (6), pa je incidenca krvavitv pri novorojenčkih s trombocitopenijo odvisna od gestacijske starosti (GS). Visoka incidenca, ki znaša 63 % je pri $GS < 28$ tednov, nekoliko nižja, tj. 14 %, pa je pri $GS > 28$ tednov (19). Pri oceni nevarnosti krvavitve pri novorojenčkih s trombocitopenijo se poleg tega soočamo s številnimi problemi. Funkcija neonatalnih trombocitov se namreč razlikuje od trombocitov odraslih, na osnovi katerih so oblikovani testi hemostaze (6); poleg tega pa pogosto tudi ni korelacije med številom trombocitov in tveganjem za krvavitve (20).

Leta 2019 so bili objavljeni presenetljivi rezultati raziskave PlaNet-2/MATISSE RCT, v kateri so primerjali izid pri nedonošenčkih z $GS < 34$ tedni, ki so prejeli TT pri liberalni ($50 \times 10^9/L$) ali pri restriktivni ($25 \times 10^9/L$) mejni vrednosti trombocitov. Izkazalo se je, da je bil pri novorojenčkih, ki so prejeli TT pri liberalni vrednosti, slabši izid, višja smrtnost in višji delež hujših krvavitv (26 % vs. 19 %), in sicer neodvisno od drugih dejavnikov tveganja (21, 22). Negativne učinke TT lahko pojasni-

mo s pomembno vlogo trombocitov pri vnetnem in imunoregulatornem odzivu, z razlikami med odraslimi in novorojenčkovimi trombociti ter z volumnom posredovanimi učinki med TT (6). Evropska raziskava, ki je po objavi navedenih rezultatov preučevala transfuzijsko prakso v 343 NICU, je pokazala presenetljive rezultate; ugotovljeno je bilo, da v 57 % NICU odredijo TT pri vrednostih trombocitov nad $25 \times 10^9/L$ pri stabilnem stanju novorojenčkov, ki ne krvavijo (10). To kaže na potrebo, da se sprejmejo mednarodna strokovna priporočila tudi na področju TT.

Za transfuzijo plazme (TP) se pri novorojenčkih pogosto odločajo neustrezno. Glede na trenutno dostopno znanje se TP ne priporoča zgolj za korekcijo testov koagulacije ali kot tekočinsko zdravljenje, pri novorojenčku, ki ne krvavi (6, 10). Novejših raziskav o indikacijah za TP pri novorojenčkih ni, obstajajo pa številne klinične okoliščine, ko je TP potrebna zaradi koagulopatije ob sepsi, diseminirani intravaskularni koagulaciji (DIK), pri jetrni odpovedi, prirojenem ali pridobljenem pomanjkanju vitamina K, travmi ali diluciji krvi po masivnih transfuzijah (6). Evropska raziskava o transfuzijski praksi je pokazala, da 39 % NICU uporablja TP pri koagulopatiji brez krvavitv, 25 % pa tudi za zdravljenje hipotenzije. Vse to nakazuje, da so potrebne dodatne raziskave o indikacijah in varnosti TP (10).

Napovedovanje stopnje hemolize pri hemolitični bolezni ploda in novorojenčka

Rutinsko prenatalno določanje krvne skupine nosečnice in indirektnega Coombsovega testa (ICT) je v prvi vrsti usmerjeno v preprečevanje senzibilizacije RhD negativnih nosečnic, ki nosijo RhD pozitiven plod. Z določanjem ICT pa ne zaznamo samo anti-D protiteles, ampak tudi druga protitelesa, ki lahko

povzročijo hemolitično bolezen ploda in novorojenčka (HBPN). Priporoča se, da se nosečnosti, pri katerih se lahko razvije HBPN, vodi v perinatalnem centru, kjer so perinatologi veščji vodenja in zdravljenja nosečnosti z visokim tveganjem in lahko izvedejo intrauterino transfuzijo (IUT) plodu (23). Napovedovanje verjetnosti hemolitičnega dogajanja je zato ključnega pomena za pravočasno usmeritev nosečnic v ustrezen center.

Pri napovedovanju verjetnosti hemolize pri plodu si pomagamo s titrom eritrocitnih protiteles pri senzibilizirani nosečnici in z določanjem aktivnosti oz. agresivnosti eritrocitnih protiteles z laboratorijskim testom ADCC (angl. *antibody dependent cellular cytotoxicity*). Večina evropskih laboratorijev za kritično vrednost upošteva titer protiteles med 8 in 32 v primeru anti-D protiteles, za neanti-D protitelesa pa titer > 32 (izjema so protitelesa anti-K). Ob prisotnosti anti-K protiteles pa se lahko razvije huda oblika HBPN tudi pri zelo nizkih titrih protiteles. Laboratorijska preiskava ADCC, ki jo za nosečnice iz Slovenije izvaja specializirani nizozemski laboratorij, izboljša diagnostično natančnost seroloških testov, saj ima boljšo specifičnost od titra protiteles pri identifikaciji nosečnic z visokim tveganjem. Titer neanti-D protiteles ≥ 16 in $ADCC \geq 30$ % pomeni, da je nosečnost visoko ogrožena za razvoj HBPN. Zato se svetuje poostreno spremljanje nosečnice. V primeru anti-D protiteles pa je vodenje odvisno predvsem od vrednosti ADCC. Za nosečnice z vrednostjo ADCC 30–50 % se svetuje usmeritev v specializirane centre in redno spremljanje tako laboratorijskih testov kot tudi samega ploda (24). Pri vrednostih ADCC nad 80 % je bil v raziskavi Oepkesa s sodelavci delež hude anemije ploda 43 % (25).

Pri nosečnici, ki jo po vrednostih seroloških testov opredelimo kot visoko ogroženo za razvoj HBPN, je poleg rednega spremljanja dinamike vrednosti titra in agresivnosti protiteles potrebno tudi redno spremljanje v ambulantni za

nosečnosti s tveganjem. V Sloveniji je to običajno na Ginekološki kliniki v Ljubljani, kjer lahko izvedejo tudi IUT (23, 26). Za ugotavljanje anemije pri plodu se svetuje serijsko pregledovanje ploda z ultrazvočno (UZ) in dopplersko UZ preiskavo. Najboljši napovednik anemije je meritev največje hitrost pretoka krvi skozi srednjo možgansko arterijo (MCA-PSV) pri plodu z dopplerskim UZ. Hitrost krvi 1.5 nad povprečno vrednostjo za GS ima visoko napovedno vrednost za anemijo (26). V multicentrični mednarodni raziskavi je bila občutljivost meritve MCA-PSV z dopplerskim UZ za napoved anemije ploda pri senzibiliziranih nosečnicah 88 %, specifičnost 82 %, natančnost pa 85 % (95 % IZ, 78–93 %, 73–89 % in 79–90 %) (27).

Danes je najpogostejša HBPN zaradi neskladja v ABO krvnih skupinah, ko ima mati krvno skupino O, otrok pa krvno skupino A ali B. Čeprav je tako neskladje prisotno pri približno 15 % nosečnosti, ima le pri 1/3 otrok krvne skupine A ali B, rojenih materam krvne skupine O, pozitiven direkten Coombsov test (DCT), od tega jih 15–50 % razvije pomembno izraženo zlatenico (28); napovedovanjem kateri od teh novorojenčkov pa bo razvil pomembno izraženo zlatenico, ki se običajno razvije v prvih 24 urah življenja, pa je zahtevno.

Novejše raziskave ponujajo možnost napovedovanja resnosti HBPN v primeru ABO neskladja z določanjem titra protiteles pri materi. Visoke vrednosti anti-A/B protiteles ali porast titra protiteles med nosečnostjo napoveduje hemolizo pri novorojenčku v primeru ABO neskladja med materjo in novorojenčkom. Vrednost protiteles v času rojstva ima negativno napovedno vrednost 0,93 in pozitivno napovedno vrednost 0,73 za potrebnost fototerapije (29).

Pri hemolizi se med razgradnjo hemoglobina sprosti hem, ki razpade na bilirubin in ogljikov monoksid (CO). CO se, vezan na hemoglobin v obliki karboksihemoglobina (COHb), premakne do pljuč, kjer se izloči iz telesa. Meritev

CO v izdihanem zraku (ETCO) ali COHb v krvi sta dodatni možnosti za testiranje, s pomočjo katerega lahko odkrijemo novorojenčke, pri katerih poteka povečana razgradnja hemoglobina. Otroci s hemolitičnim dogajanjem imajo namreč precej višjo vrednost ETCO od otrok brez hemolize. Vrednost ETCO nad 2 ppm pomeni povečano verjetnost za hemolizo (30). Primerjava DCT z ETCO za napoved hemolize je pokazala, da pozitivni DCT ne prepozna skoraj polovice otrok s hemolizo v primerjavi z ETCO (31). Otroci s pozitivnim DCT imajo po drugi strani pomembno hemolizo le v 27–53 % (31, 32). Povišana vrednost retikulocitov je tudi eden od pomembnih, vendar nespecifičnih laboratorijskih kazalnikov hemolize pri novorojenčku. Raziskava Javiera s sodelavci je pokazala, da vrednosti ETCO dobro korelirajo z vrednostjo retikulocitov pri novorojenčkih s pozitivnim DCT, vrednosti ETCO > 2,5 ppm pa napovedo pomembno povišane vrednosti retikulocitov pri 90 % novorojenčkih s pozitivnim DCT (33).

Podobno so tudi vrednosti pri COHb v krvi statistično pomembno višje novorojenčkih s hemolizo, ki imajo zlatenico, v primerjavi z novorojenčki brez hemolize ali zlatenice. Pri novorojenčkih z ABO HBPN je bila mediana vrednost HbCO statistično pomembno višja kot pri zdravih novorojenčkih brez zlatenice (2,4 % vs 1,3 %, $p < 0,0005$). Razmejitvena vrednost COHb 1,7 % je imela občutljivost 72 % in specifičnost 97 % za potrditev hemolize pri ABO HBPN (34). Enaka razmejitvena vrednost je bila potrjena tudi v raziskavi, pri kateri smo vrednosti COHb primerjali med novorojenčki s hemolizo, sepso in dihalno stisko (35). Tudi v raziskavi, kjer so primerjali vrednosti COHb med novorojenčkih s hemolizo, ki je zahtevala intravensko zdravljenje z imunoglobulini ali izmenjalno transfuzijo (IT), in novorojenčki z zlatenico brez hemolize, se je COHb izkazal za odličen test za dokazovanje hemolize. Razmejitvena vrednost 2,2 % je imela občutljivost 80,8 % in specifičnost 95,5 % (36). Prednost določanja COHb pred meri-

tvijo ETCO je predvsem v dostopnosti preiskave. Za meritev COHb ne potrebujemo dodatnega laboratorijskega analizatorja ali aparata, saj se COHb določi z oksimetrom, ki je sestavni del plinskega analizatorja, določitev pa je možna tudi s t. i. analizatorji poin-of-care (POC).

Aloimunske bolezni novorojenčka

HBPN, aloimunska trombocitopenija ploda in novorojenčka (ATPN) in aloimunska nevtropenija so hematološke bolezni, ki jih povzročajo aloimunska protitelesa, ki nastanejo ob senzibilizaciji matere na eritrocitne, trombocitne ali nevtrofilne antigene, in ki prehajajo posteljico. Čeprav je vzrok za nastanek aloimunskih bolezni znan že več desetletij, se o najučinkovitejšem zdravljenju in preventivi strokovnjaki še vedno niso poenotili.

Velika retrospektivna mednarodna raziskava, v kateri je sodelovala tudi Slovenija, je pokazala precejšnje razlike v zdravljenju ATPN po rojstvu. 163 (42 %) od 389 novorojenčkov z ATPN ni prejelo nobene terapije po rojstvu, 207 (53 %) je prejelo TT, od tega 88 (43 %) HPA (angl. *human platelet antigene*) neskladne trombocite. Delež novorojenčkov, ki so prejeli HPA skladne trombocite, se je med državami zelo razlikoval: od 0 % (Slovenija) vse do 63 % (Norveška). Imunoglobuline intravensko je prejelo 110 (28 %) novorojenčkov, delež pa se je med državami precej razlikoval: od 12 % (Nizozemska) do 63 % (Združene države Amerike) (37). Raziskava je torej pokazala precejšnje razlike, kar pomeni, da še ni konsenza strokovnjakov o najučinkovitejšem zdravljenju ATPN.

ATPN najpogosteje povzroče anti-HPA-1a protitelesa. Tudi retrospektivni pregled bolnikov z ATPN v Sloveniji je pokazal, da so ATPN v 68 % povzročila protitelesa anti-HPA-1a (38). Delež nosečnic, ki so HPA-1a negativne in ki se lahko senzibilizirajo, pa je majhen,

2,3 %. Trenutno v svetu še ni uveljavljenega nacionalnega presejanja za ATPN. Zato se diagnoza ATPN pogosto postavi šele po rojstvu ob ugotovitvi trombocitopenije novorojenčka. V fazi kliničnega testiranja pa so hiperimuni anti-HPA-1a imunoglobulini (NAITgam), ki bi jih analogno, kot zaščitimo RhD negativne nosečnice z imunoglobulini anti-D, lahko uporabili za preprečevanje senzibilizacije HPA-1a negativnih nosečnic, ki nosijo HPA-1a pozitivni plod. V kolikor pa bi se profilaksa z anti-HPA-1a imunoglobulini izkazala za učinkovito, bi morali izboljšati prenatalno prepoznavanje ogroženosti za razvoj ATPN, saj je tvorba NAITgam iz seruma senzibiliziranih oseb omejena. Danes vemo, da se vse HPA-1a negativne nosečnice ne senzibilizirajo in ne razvijejo anti-HPA-1a protiteles. Tako se npr. nosečnice, ki so *HLA DRB3:01:02* negativne (72 %), zelo redko senzibilizirajo, v primeru senzibilizacije pa se le redko razvije huda ATPN. Novejše raziskave preučujejo načine, kako bi bolje prepoznali senzibilizirane nosečnice, pri katerih pa se lahko razvije pri plodu huda ATPN in krvavitev. Ker je stopnja ATPN lahko odvisna od titra protiteles anti-HPA-1a, na Norveškem za identifikacijo nosečnic z visokim tveganjem upoštevajo mejno vrednost protiteles 3 IU/ml. Intenzivno se preučuje tudi vpliv različnih podtipov protiteles anti-HPA-1a, saj nekateri podtipi učinkujejo na žilni endotel (podtip anti-av β 3), medtem ko drugi zavirajo tvorbo fibrinogena (anti-a11b β 3), kar najverjetneje prispeva k patogenezi možganske krvavitve v prekate (IVK). To pojasnjuje visok delež prav teh protiteles pri nosečnicah, ki so imele plod z IVK. Tudi glikozilacijski profil Fc regije anti-HPA-1a protiteles obeta možnost prepoznati nosečnice s tveganjem, saj je stopnja fukozilacije regije Fc obratno sorazmerna s stopnjo ATPN (39, 40).

Za razliko od HBPN, pri kateri lahko s spremljanjem pretoka krvi skozi srednjo cerebralno arterijo pri plodu ocenimo stopnjo anemije, pa pri ATPN stopnje trombocitopenije ploda ni mogoče neinvazivno oceniti. ATPN

se razlikuje od HBPN tudi pri prenatalnem spremljanju in obravnavi. Pri HBPN lahko izvedemo IUT, pri ATPN pa nosečnico zdravimo s steroidi in imunoglobulini intravensko. V fazi raziskovanja učinkovitosti in varnosti pa so že inhibitorji neonatalnih Fc receptorjev (FcRn), ki blokirajo prenos materinih protiteles preko posteljice in skrajšajo življenjsko dobo imunoglobulinov G, s tem pa njihovo koncentracijo. Iz praktičnih razlogov se zdaj ta zdravila testirajo pri senzibiliziranih nosečnicah z ogroženostjo za razvoj HBPN. Če se izkažeta njihova učinkovitosti in varnost, pa jih bomo lahko uporabili tudi za preprečevanje ATPN (40).

Sistematski pregled raziskav, ki so poročale o postnatalni obravnavi HBPN, je pokazal, da je breme bolezni visoko. Delež otrok, ki so potrebovali IT, je bil 6 % (interkvartilni razpon [IQR]: 0,0–20,0) in 26,5 % (IQR: 18,0–42,9) pri RhD HBPN. TKE je potrebovalo 50 % (IQR: 25–56) pri pri HBPN, posredovani s protitelesi anti-Kell, in 60 % (IQR: 20–72) pri RhD HBPN. Neonatalna smrtnost je bila v primerih, ko je bila opravljena IUT, 1,2 % (IQR: 0–4,4) (41).

Obsežna retrospektivna mednarodna raziskava o spremljanju in zdravljenju HBPN, ki je vključila 31 centrov iz 22 držav, tudi iz Slovenije, je pokazala velike razlike v obravnavi prizadetih novorojenčkov po rojstvu. IT je bila izvedena pri 23,5 %, delež pa se je med centri zelo razlikoval, in sicer od 0 % do 78 %. Imunoglobuline intravensko je prejelo 24,6 %, delež pa se je med vključenimi centri gibal med 0 % in 100 %. Rezultati so pokazali povezavo med višjo GS ob rojstvu in znižanjem deleža opravljenih IT ter znižanjem deleža neugodnega kliničnega izida. Velike razlike v obravnavi med centri pomenijo odsotnost soglasja o najučinkovitejšem zdravljenju, čeprav posamezni rezultati nakazujejo potencialno pozitiven klinični učinek indukcije poroda ogroženih novorojenčkov po > 37 tednu GS (42).

Zaključek

Hematološka stanja, kot so anemija, zlatenica in trombocitopenija, so v neonatalnem obdobju pogosta. Čeprav so za nekatera med njimi, kot je na primer zlatenica, oblikovane in mednarodno sprejete smernice zdravljenja, pa je malo kvalitetnih podatkov za redkejšje probleme, kot so anemija nedonošenčka, krvavitev pri novorojenčku in aloimunske bolezni novorojenčka, na osnovi katerih bi oblikovali z dokazi podprte smernice. Zaradi relativne nizke incidence nekaterih bolezni bomo odgovore na nerešena hematološka vprašanja lahko dobili samo z združevanjem centrov iz različnih držav v večje mednarodne raziskave.

Literatura

1. Bratanič B, Konjajev Z. Kratek pregled razvoja klinične neonatologije na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana. Klinična neonatologija: 1953 – 2013. Ob 60. obletnici vzpostavitve Neonatalnega oddelka na Pediatrični kliniki. Ljubljana: Klinični oddelek za neonatologijo Pediatrična klinika, UKC Ljubljana in Društvo za pomoč hospitaliziranim novorojenčkom – Prvi koraki 2013: 7–22.
2. Bratanič B. Opredelitev sistema bilirubin, albumin in fibroblasti V-79 z elektronsko paramagnetno resonanco (doktorska disertacija). Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1999.
3. Nosan G. Vpliv izmenjalne transfuzije v obdobju novorojenčka na imunsko odzivnost in kasnejšo obolevnost (doktorska disertacija). Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2020.
4. Lozar Krivec K. Pomen določanja karboksihemoglobina z oksimetrijo za dokazovanje hemolize pri novorojenčkih (doktorska disertacija). Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2019.
5. The National Blood Authority's patient blood management guideline: Module 6 – neonatal and paediatrics. Dosegljivo na: <https://www.blood.gov.au/sites/default/files/documents/2024-04/Quick%20Reference%20Guide%20Neonatal%20and%20Paediatrics.pdf>
6. Zerra PE, Josephson CD. Transfusion in neonatal patients: review of evidence-based guidelines. Clin Lab Med 2021; 41: 15–34.
7. Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, Tan S, Schmidt B, Chaudhary AS et al. Higher or lower hemoglobin transfusion thresholds for preterm infants. N Engl J Med Overseas Ed 2020; 383: 2639–51.
8. Franz AR, Engel C, Bassler D, Rüdiger M, Thome UH, Maier RF et al. Effects of liberal vs restrictive transfusion thresholds on survival and neurocognitive outcomes in extremely low-birth-weight infants: the ETNO randomized clinical trial. JAMA 2020; 324: 560–70.
9. Wang P, Wang X, Deng H, Li L, Chong W, Hai Y, Zhang Y. Restrictive versus liberal transfusion thresholds in very low birth weight infants: a systematic review with meta-analysis. PLoS One 2021; 16: e0256810–4.

10. Scrivens A, Reibel NJ, Heeger L, Stanworth S, Lopriore E, New HV et al. Survey of transfusion practices in preterm infants in Europe. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2023; 108(4): 360–6.
11. Fontana C, Raffaelli G, Pesenti N, Boggini T, Cortesi V, Manzoni F et al. Red blood cell transfusions in preterm newborns and neurodevelopmental outcomes at 2 and 5 years of age. Blood Transfus 2022; 20(1): 40–9.
12. Benavides A, Conrad AL, Brumbaugh JE, Magnotta V, Bell EF, Nopoulos P. Long-term outcome of brain structure in female preterm infants: possible associations of liberal versus restrictive red blood cell transfusions. J Matern Fetal Neonatal Med 2021; 34(20): 3292–9.
13. Rose AT, Saroha V, Patel RM. transfusion-related gut injury and necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol 2020; 47(2): 399–412.
14. Glaser K, Härtel C, Dammann O, Herting E, Andres O, Speer CP et al. Erythrocyte transfusions are associated with retinopathy of prematurity in extremely low gestational age newborns. Acta Paediatr 2023; 112(12): 2507–15.
15. Deschmann E, Dame C, Sola-Visner MC, Fustolo-Gunnink SF, Guyatt GH, Patel RM et al. Clinical practice guideline for red blood cell transfusion thresholds in very preterm neonates. JAMA Netw Open 2024; 7(6): e2417431.
16. Ohls RK, Christensen RD, Kamath-Rayne BD, Rosenberg A, Wiedmeier SE, Roohi M et al. A randomized, masked, placebo-controlled study of darbepoetin alfa in preterm infants. Pediatrics 2013; 132(1): e119–27.
17. Ohls RK, Kamath-Rayne BD, Christensen RD, Wiedmeier SE, Rosenberg A, Fuller J et al. Cognitive outcomes of preterm infants randomized to darbepoetin, erythropoietin, or placebo. Pediatrics 2014; 133(6): 1023–30.
18. Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, Mayock DE, Courtney SE, Robinson T et al. A randomized trial of erythropoietin for neuroprotection in preterm infants. New Engl J Med 2020; 82(3): 233–43.
19. Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, Ballard S, Choo L, Morris T et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. Pediatrics 2009; 124(5): e826–34.
20. Muthukumar P, Venkatesh V, Curley A, Kahan BC, Choo L, Ballard S et al. Severe thrombocytopenia and patterns of bleeding in neonates: results from a prospective observational study and implications for use of platelet transfusions. Transfus Med 2012; 22(5): 338–43.
21. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, Fustolo-Gunnink SF, Venkatesh V, Hudson C et al. randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. New Engl J Med 2019; 380(3): 242–51.
22. Fustolo-Gunnink SF, Fijnvandraat K, van Klaveren D, Stanworth SJ, Curley A, Onland W et al. Preterm neonates benefit from low prophylactic platelet transfusion threshold despite varying risk of bleeding or death. Blood 2019; 134(26): 2354–60.
23. Železnik K, Dovč-Drnovšek T, Rožman P, Bricl I. Preventiva in diagnostika hemolitične bolezni ploda in novorojenčka. Zdrav Vestn 2012; 81 Suppl 2: 312–21.
24. de Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM, van der Schoot CE. Haemolytic disease of the fetus and newborn. Vox Sang 2015; 109(2): 99–113.
25. Oepkes D, van Kamp IL, Simon MJ, Mesman J, Overbeeke MA, Kanhai HH. Clinical value of an antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity assay in the management of Rh D alloimmunization. Am J Obstet Gynecol 2001; 184(5): 1015–20.
26. Hrašovec-Lampret A, Hrašovec V, Pušenjak S, Premru-Sršen T, Bricl I. Vodenje nosečnice z multiplimi eritrocitnimi aloprotitelesi - prikaz primera. Zdrav Vestn 2012; 81 Suppl 2: 322–30.
27. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. N Engl J Med 2006; 355: 156–64.
28. Lozar Krivec J, Vidaković M, Soltirovska Šalamon A. Haemolytic disease of the foetus and newborn: review article and a retrospective analysis of patients hospitalised at a tertiary neonatal centre during 2007–2016. Zdrav Vestn 2018; 87(9–10): 405–16.
29. Krog GR, Donneborg ML, Hansen BM, Lorenzen H, Clausen FB, Jensen KV et al. Prediction of ABO hemolytic disease of the newborn using pre- and perinatal quantification of maternal anti-A/anti-B IgG titer. Pediatr Res 2021; 90(1): 74–81.
30. Christensen RD, Malleske DT, Lambert DK, Baer VL, Prchal JT, Denson LE et al. Measuring End-Tidal Carbon Monoxide of Jaundiced Neonates in the Birth Hospital to Identify Those with Hemolysis. Neonatology 2016; 109(1): 1–5.
31. Herschel M, Karrison T, Wen M, Caldarelli L, Baron B. Evaluation of the direct antiglobin (Coombs' test) for identifying newborns at risk for haemolysis as determined by end-tidal carbon monoxide concentration (ETCOC) and comparison of the Coombs test with ETCOC for detecting significant jaundice. J Perinatol 2002; 22: 341–7.
32. Elsaie AL, Taleb M, Nicosia A, Zangaladze A, Pease ME, Newton K et al. Comparison of end-tidal carbon monoxide measurements with direct antiglobulin tests in the management of neonatal hyperbilirubinemia. J Perinatol 2020; 40(10): 1513–7.
33. Javier MC, Krauss A, Nesin M. Corrected end-tidal carbon monoxide closely correlates with the corrected reticulocyte count in Coomb's test-positive term neonates. Pediatrics 2003; 112: 1333–7.
34. Lozar-Krivec J, Bratanic B, Paro-Panjan D. The role of carboxyhemoglobin measured with CO-oximetry in the detection of hemolysis in newborns with ABO alloimmunization. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 29(3): 452–6.
35. Lozar Krivec J, Lozar Manfreda K, Paro-Panjan D. Clinical factors influencing endogenous carbon monoxide production and carboxyhemoglobin levels in neonates. J Pediatr Hematol Oncol 2022; 44(1): e84–e90.
36. Karabulut B, Arcagok BC. A Neglected and promising predictor of severe hyperbilirubinemia due to hemolysis: carboxyhemoglobin. Fetal Pediatr Pathol 2020; 39(2): 124–31.
37. de Vos TW, Winkelhorst D, Árnadóttir V, van der Bom JG, Canals Surís C, Caram-Deelder C et al. Postnatal treatment for children with fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Haematol 2022; 9(11): e844–53.
38. Lozar Krivec J, Tanasič T, Đorđević J, Fidler P, Štucin Gantar I, Trojner Bregar A et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: review article and retrospective analysis of clinical and laboratory characteristics of patients in Slovenia between 1996 and 2016. Zdrav Vestn 2019; 88(3–4): 125–42.
39. Kjeldsen-Kragh J, Bengtsson J. Fetal and Neonatal alloimmune thrombocytopenia-new prospects for fetal risk assessment of HPA-1a-negative pregnant women. Transfus Med Rev 2020; 34(4): 270–6.
40. Bussell JB, Vander Haar EL, Berkowitz RL. New developments in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Am J Obstet Gynecol 2021; 225(2): 120–7.
41. de Winter DP, Kaminski A, Tjoa ML, Oepkes D, Lopriore E. Hemolytic disease of the fetus and newborn: rapid review of postnatal care and outcomes. BMC Pregnancy Childbirth 2023; 23(1): 738.
42. de Winter D, Verweij J, Debeer A, Devlieger R, Lewi L, Verbeek S, Jouannic JM et al. Postnatal management and outcome in hemolytic disease of the fetus and newborn: results from 1855 cases in an international registry. Lancet Haematol; 2024 (v tisku).

doc. dr. Jana Lozar Krivec, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)

Klinični oddelek za neonatologijo

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana,

Slovenija

e-naslov: jana.lozarkrivec@kclj.si

prispelo / *received*: 28. 6. 2024

sprejeto / *accepted*: 30. 6. 2024

Lozar Krivec J. Izizvi v neonatalni hematologiji. Slov Pediatr 2024; 31(3): 124–129. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2024-3-04>.