

D. Pacík, V. Vít, J. Doležel, B. Stibor,
I. Čundrlé

Urologická klinika FN Brno-Bohunice,
přednosta: doc. MUDr. Dalibor Pacík

ARO FN Brno-Bohunice,
přednosta: doc. MUDr. Ivan Čundrlé, CSc.

POUŽITÍ ERYTROPOETINU U RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIE

KLÍČOVÁ SLOVA:

Radikální prostatektomie
Krevní ztráty
Metody krevní péče
Erythropoetin

SOUHRN:

Radikální prostatektomie patří k operačním výkonům spojeným s možnou krevní ztrátou. Ve snaze co nejvíce minimalizovat riziko podání alogenní krve byla k již standardním metodám krevní péče, jako je předoperační autologní krevní dárce (PAD) a akutní izovolemická hemodiluce (AHD), připojena i podpora tvorby červené krevní řady aplikací erythropoetinu alfa. Cílem studie bylo zjistit změny hodnot červené krevní řady při použití výše uvedených metod krevní péče, toleranci erythropoetinu a snížit nevýhody a eventuelní rizika standardních metod krevní péče.

KEY WORDS:

Radical prostatectomy
Blood loss
Blood care methods
Erythropoetin

SUMMARY:

THE ERYTHROPOETIN USE IN RADICAL PROSTATECTOMY

The radical prostatectomy belongs to surgical therapy with potential blood loss. The tension towards the minimalisation of risk of alogenuous blood application leads to expansion of standardised blood care methods, including preoperative autologous blood donorship (PAD) and acute isovolemic hemodilution (AHD), by the method of red cells production support using erythropoetin alpha. The aim of our study was to evaluate the changes in red blood cells count using the methods of blood treatment mentioned above and to assess the erythropoetin toleration and to reduce the disadvantages and potential risks of standard blood treatment methods.

ÚVOD:

Jednou z možných metod terapie lokalizovaného karcinomu prostaty je radikální retropubická prostatektomie (RAPE). Jde o operační výkon, kde i přes veškeré snahy o snížení krevních ztrát tyto nemůžeme zcela vyloučit a právě intraoperační krvácení s následnou potřebou transfuze krevních derivátů představuje jednu z nejčastějších morbidit RAPE.

Zdokonalování chirurgických technik, jakož i větší zkušenosti s operačním postupem snížily morbiditu všech aspektů operace, včetně potřeby krevních transfuzí. Lepší porozumění anatomii prostaty a jejímu krevnímu zásobení umožnilo chirurgické techniky, které se snaží také minimalizovat krevní ztráty (1, 2).

Ve snaze vyhnout se rizikům spojeným s podáváním alogenní krve (m.j. přenos infekcí vč. hepatitidy a HIV) byly a jsou hledány alternativy řešící nutnost podání krevních derivátů při současně

minimalizaci biologických rizik a v neposlední řadě i snižování nákladů.

Za dnes již standardní jsou považovány metody předoperačního autologního krevního dárce a akutní izovolemické hemodiluce. K nim dále přistupuje i možnost podání endogenního erythropoetinu usnadňující darování autologní krve stimulací erythropoezy a vytvářející lepší výchozí pozici pro akutní izo-volemickou hemodiluci (3, 4).

SOUBOR A METODY:

Do studie jsme zahrnuli 10 pacientů s diagnózou karcinomu prostaty, kteří byli indikováni k provedení RAPE v celkové anestézii. Všichni pacienti museli splňovat kritérium biopsicky prokázaného a klinicky lokalizovaného karcinomu prostaty.

Tyto pacienty jsme zařadili do programu předoperačního darování autologní krve tak, aby podstoupili odběr 4 transfuzních jednotek v průběhu 14 dnů před plánovaným výkonem, pokud byla hladina hemoglobinu vyšší než 110 g/l.

Po každém odběru autotransfuze byl s.c. aplikován erytropoetin v dávce 100 IU/kg t. hm., což je minimální dávka s již prokázanými účinky na stimulaci erytropoezy (5). Celková podaná dávka činila 400 IU/kg t. hm. V den výkonu byla provedena akutní izovolemická hemodiluce s cílovým hematokritem 0,30 a krevní ztráty byly hrazeny při poklesu intraoperačního hematokritu pod 0,25 pomocí autologní krve získané hemodilucí či předoperačním odběrem a v případě nezbytnosti krví alogenní.

Před každým odběrem autotransfuze byly kromě krevního obrazu hodnoceny i hladiny transferinu, feritinu a sérového železa. Po celou dobu odběrů autologní krve byli všichni pacienti suplementováni p.o. železem (Ferronat ret 2x1 tbl).

VÝSLEDKY:

Všichni pacienti byli schopni odběru plánovaných 4 transfuzních jednotek autologní krve v období 2 týdnů před výkonem, přičemž průměrná hladina hemoglobinu se během této doby snížila ze 144 ± 11,9 g/l na 130 ± 9,83 g/l (pokles průměrné hodnoty o 9,7 %), hladina hematokritu z 0,418 ± 0,0349 na 0,378 ± 0,0276 (pokles o 9,6 %) a množství erytrocytů ze 4,66 ± 0,372 na 4,14 ± 0,284 x 10¹²/l (pokles o 11,2 %), (viz tabulka č. 1).

		1.	2.	3.	4.	preop		operace		poop.
							po hd.	min.	poop.	
RBC	Průměr	4,66	4,34	4,33	4,23	4,14	3,26	2,94	3,75	3,58
(erytrocyty)	Směr.odch.	0,372	0,318	0,304	0,312	0,284	0,191	0,260	0,414	0,332
HGB	Průměr	144	135	135	132	130	104	91,4	116	111
(hemoglob.)	Směr.odch.	11,9	9,87	9,42	9,68	9,83	6,83	7,80	13,0	11,7
HCT	Průměr	41,8	39,0	39,2	38,3	37,8	30,0	26,9	34,1	32,6
(hematokr.)	Směr.odch.	3,49	2,85	2,50	2,71	2,76	1,87	2,31	3,64	2,96

Tabulka č. 1: Hodnoty krevního obrazu v perioperačním období

Vysvětlivky:

- 1., 2., 3., 4. - hodnoty před odběrem jednotlivých autotransfuzí
- preop. - aktuální předoperační hodnota v předvečer výkonu
- po hd. - hodnota po provedení akutní izovolemické hemodiluce
- min. - "minimální" hodnota těsně před podáním první krve
- poop. - hodnota těsně po operaci
- poop. - hodnota 1. pooperační den

		Datum operace	Krevní ztráty	TBBV	Objem diluce	Autolog-ní k.	Alogen-ní k.	Celkem podáno
			(ml)	(%)	(ml)	(ml)	(ml)	(ml)
1.	A.M.	12.1.	2 800	56,07	891	1 770	0	2 661
2.	Z.K.	22.1.	4 600	75,36	1 034	1 740	880	3 654
3.	H.A.	20.2.	750	13,67	1 611	0	0	1 611
4.	Š.J.	2.3.	1 500	29,14	1 019	890	0	1 909
5.	B.J.	12.3.	1 300	24,40	1 036	900	0	1 936
6.	P.O.	16.4.	3 650	67,06	1 162	1 750	580	3 492
7.	M.P.	7.5.	1 300	25,02	1 318	440	0	1 758
8.	N.J.	12.6.	200	4,16	1 075	0	0	1 075
9.	K.M.	5.11.	1 500	27,13	331	1 750	0	2 081
10.	D.J.	6.11.	800	16,02	1 078	880	0	1 958
	Průměr	10	1 840 ml	33,80%	1 056 ml	1 101 ml	146 ml	2 214 ml
	Směr. odch.	pacientů	+ 1 326	+ 22,72	+ 307	+ 716	+ 300	+ 776

Tabulka č. 2

Dosažená předoperační hodnota hematokritu umožňovala provedení hemodiluce s průměrným odebraným množstvím krve 1056 ± 307 ml. Průměrná celková krevní ztráta u provedených operací činila 1840 ± 1326 ml, což představovalo 33,8 ± 22,72 % celkového krevního oběhu (minimum 200 ml - t.j. 4,18 %, maximum 4600 ml - t.j. 75,36 %).

Pacientům bylo v průběhu výkonu aplikováno průměrně 1101 ± 716 ml autologní krve získané autotransfuzemi a všechna krev získaná izovolemickou hemodilucí. Dvěma pacientům s nejvyšší krevní ztrátou (4600 ml a 3650 ml) byla podána i krev alogenní (3, resp. 2 erytrocytární koncentráty, tj. 880 ml a 580 ml), průměrně tedy 146 ± 300 ml alogenní krve. Celkem bylo podáno 2214 ± 776 ml krve a krevních derivátů (viz tabulka č. 2).

Průměrná hodnota hemoglobinu první pooperační den činila 116 ± 13 g/l, hematokritu 0,341 ± 0,0364 a erytrocytů 3,75 ± 0,414 x 10¹²/l (viz tabulka č. 1).

DISKUSE:

Autologní krevní transfuze se stala celosvětově zavedeným postupem, představujícím nejbezpečnější typ krevní transfuze a velmi snižujícím riziko aloimunitace, imunosuprese a potenciální přenos fatálních infekčních chorob (Riziko přenosu viru HIV krevními převody je při současných postupech odhadováno mezi 1 : 100 000 až 1 : 1 000 000. Míra přenosu hepatitidy B se snížila na 1 : 3 000 000, největší riziko je pro přenos hepatitidy C, které je odhadováno na jednoho z 3000 až 100 000 pacientů, kteří přijali krevní převod. Nejbezprostřednější riziko - fatální hemolytická transfuzní reakce je díky stávající metodologii krevních převodů vzácná). (6, 7, 8, 9, 10, 11).

Množství krve darované pro autologní použití však není vždy dostatečné a může být limitováno časem dostupným před výkonem (mnohdy 2 týdny nebo méně) a inadekvátní odpovědí endogenního erytropoetinu. Tato omezení mohou být zmírněna použitím rekombinantního humánního erytropoetinu jako součásti programu předoperačního darování autologní krve (12). Kandidátem pro darování autologní krve je každý pacient před elektivním výkonem, pro kterého je požadován krevní převod. Nicméně 10 - 20 % pacientů, kteří si před výkonem darovali autologní krev, muselo přijmout krev alogenní.

Nejvýznamnějším předoperačním ukazatelem potřeby peroperační transfuze alogenní krve je anemie při prvním odběru autologní krve. Pacienti, kteří mohou mít největší užitek z erythropoetinu

léčby jsou ti, jejichž iniciační hematokrit je 0,33 až 0,39 a jejichž předpokládané chirurgické krevní ztráty jsou mezi 1000 – 3000 ml krve (13, 14, 15, 16, 17).

Akutní izovolemická hemodiluce je alternativní metodou peroperačního získávání autologní krve. Tato technika znamená odebrání čerstvé plné krve a současnou infuzi krystaloidů a koloidů těsně před výkonem a krevní ztrátou. Krev je uschována ve standardních krevních vacích obsahujících antikoagulační, skladována za pokojové teploty a reinfundována po skončení největších krevních ztrát, eventuálně dříve, je-li potřeba. Principem užití hemodiluce je ten fakt, že ztráta červených krvinek je nižší, má-li krev ztracená během chirurgického výkonu nižší hematokrit. Jelikož krev odebraná těsně před výkonem je reinfundována ještě na operačním sále, jsou náklady mnohem nižší, než náklady spojené s dříve darovanou autologní krví (18, 19, 20).

Nejefektivnějším přístupem k minimalizování expozice alogenní krvi se zdá být kombinace předoperačního podávání erytropoetinu s cenově efektivním získáním autologní krve takovými metodami, jako je akutní izovolemická hemodiluce (21, 22).

Nejdůležitější determinantou rizika expozice alogenní krvi je přítomnost anémie při prvním odběru, zvláště u pacientů s požadovanými čtyřmi a více předoperačními odběry. Studie hladin endogenního erytropoetinu v krvi autologních dárců zjistily, že podávání lidského rekombinantního erytropoetinu v předoperačním období by mohlo upravit nebo předejít anemii těchto pacientů a zvýšit počet transfuzních jednotek, jež mohou být před chirurgickým výkonem odebrány.

Inadekvátní odpověď endogenního erytropoetinu na ztrátovou anemii, vzniklou u některých pacientů darujících jednu transfuzní jednotku jedenkrát týdně, naznačovala, že terapie erytropoetinem by mohla usnadnit darování autologní krve zvýšením kompenzační erytropoezy. To bylo poté potvrzeno v randomizované, kontrolované studii, srovnávající léčbu erytropoetinem s progresivním autologním dárcovstvím (až 6 transfuzních jednotek během 3 předoperačních týdnů) u pacientů podstupujících ortopedický výkon (12).

Je nutné stanovit optimální režim podávání erytropoetinu pro co nejefektivnější zkvalitnění autologního krevního dárcovství s co nejnižšími náklady, což je částečně určeno dávkou.

Vzhledem k tomu, že cena Eprexu na jednoho pacienta v námi podávaném režimu je cca 10 000,-Kč (lékárna FN Brno-Bohunice), jedná se ve srovnání s náklady při podání alogenní či autologní krve (při průměrné potřebě podání krve v našem souboru 2214 ml) o postup jistě relativně nákladnější, pokud se týká absolutní ceny. Podání 2214 ml autologní krve představuje v současné době částku cca 3040,-Kč, při podání stejného množství krve alogenní (resuspendovaný erytrocytární koncentrát) je to cca 7530,-Kč. Otázkou ovšem zůstává fakt, nakolik jsme schopni vyčíslit ekonomiku eventuálních komplikací spojených s podáním alogenní krve a stranou nemůžeme ponechat ani skutečnost, že bez podání erytropoetinu by se nám zcela zjevně nepodařilo před operací odebrat požadovaný počet transfuzních jednotek, a tím by se automaticky zvýšila potřeba krve alogenní a tím i rizika.

Při kterémkoliv způsobu podávání je těžko odhadnutelná biologická dostupnost a farmakodynamický účinek hormonu v programu předoperačního krevního dárcovství. Při srovnatelných dávkách je poločas erytropoetinu 10x až 20x delší při podání sub-

kutánním než při intravenózním. Navíc absorpce po subkutánní dávce erytropoetinu je pomalá a zabezpečuje kontinuální uvolňování do extracelulární plazmy.

Výsledky studií ukazují, že dávky 60 IU/kg a menší, podávané podkožně dvakrát týdně jsou v tomto nasazení zcela neúčinné. Avšak dávka 100 IU erytropoetinu na kilogram váhy pacienta podávaná subkutánně dvakrát týdně účinně stimuluje erytropoezu, což se projeví menším poklesem hematokritu po odběrech autologní krve, vzestupem počtu retikulocytů, zvýšením cirkulujícího objemu červené řady a sběrem krevních jednotek s vyšší obsahem červených krvinek (5).

ZÁVĚR:

Všichni naši pacienti snášeli odběr čtyř transfuzních jednotek autologní krve v průběhu dvou týdnů s následnou aplikací erytropoetinu subjektivně velmi dobře.

Erytropoetin byl dobře tolerován, nebyly pozorovány žádné lokální ani systémové nežádoucí vedlejší účinky či komplikace. Průměrné hodnoty transferinu a sérového železa se v průběhu odebrání autotransfuzí a aplikace erytropoetinu držely v rozmezí normálních hodnot udávaných naší laboratoří, hodnoty feritinu byly nad normou. Vzhledem k relativně malému množství operací zahrnutých do naší studie jsme výsledky blíže statisticky nehodnotili. Ve sledování hodláme pokračovat dále s cílem provést srovnání s kontrolní skupinou pacientů s režimem podaného erytropoetinu a bez něj.

Podávání erytropoetinu může účinně facilitovat předoperační odběr autotransfuzí v poměrně krátkém časovém období. Jeho aplikací se může zabránit výraznému snížení hodnot červené krevní řady jako následku odebrání několika konzerv autologní krve v rychlém sledu. Uspokojivá hodnota hematokritu před samotným výkonem dále umožní odběr většího množství krve při akutní izovolemické hemodiluci. Tím se zvýší míra bezpečnosti pacienta vůči rizikům vyplývajícím z podání alogenní krve.

LITERATURA:

1. Walsh, P.C.: Anatomic radical retropubic prostatectomy. In: Campbell's Urology, Ed. Walsh, P.C. et al., 1998, s. 2565-2588
2. Smith, J.A., Bray, W.L.: Surgical techniques to minimize blood loss. Seminary Contemporary techniques of blood management in radical prostatectomy patients. Congress Societe Internationale d'Urologie, Montreal, September 7, 1997.
3. Monk, T.G., Goodnough, L.T., Brechner, M.E., Pulley, D.D., Colberg, J.W., Andriole, G.L., Catalona, W.J.: Acute normovolemic hemodilution can replace preoperative autologous blood Donation as a standard care for autologous blood procurement in radical prostatectomy. Anest. Analg., 85, 1997, s. 953-958.
4. Monk, T.G.: Improving the outcome of acute normovolemic hemodilution with epoetin alfa. Semin Hematol, 3, 1997, suppl 2, 48.
5. Sans, T., Bofill, C., Joven, J., Clivillé, X., Simó, J.M., Llobet, X., Però, A., Galbany, J.: Effectiveness of very low doses of subcutaneous recombinant human erythropoietin in facilitating autologous blood donation before orthopedic surgery. Transfusion, 36, 1996, s. 822-826.
6. Avall, A., Hyllner, M., Bengtson, J.P., Carlsson, L., Bengtson, A.: Postoperative inflammatory response after autologous and allogenic blood transfusion. Anesthesiology, 87, 1997, s. 511-516.
7. Goodnough, L.T., Grishaber, J.E., Birkmeyer, J.D., Monk, T.G., Catalona, W.J.: Efficacy and cost- effectiveness of autologous blood predeposit in patients undergoing radical prostatectomy procedures. Urology, 44, 1994, s. 226-231.
8. Toy, P.T.C.Y., Menozzi, D., Strauss, R.G., Stehling, L.C., Kruskall, M., a Ahn, D.K.: Efficacy of preoperative donation of blood for autologous use in radical prostatectomy. Transfusion, 33, 1993, s. 721-724.

9. Toy, P.T.C.Y., Strauss, R., Stehling, L.C., et. al.: Predeposited autologous blood for elective surgery: a national multicentric study. *NEJM*, 316, 1987, s. 517-520.
10. Yamada, A.H., Lieskovsky, G., Skinner, D.G., Shulman, I., Groshen, S., Chen, S.C.: Impact of autologous blood transfusions on patients undergoing radical prostatectomy using hypotensive anesthesia.
11. Goodnough, L.T., Riddell, J., Kursh, F., Resnick, M.I.: Utilization and efficacy of autologous blood predeposit in radical prostatectomy with lymphadenectomy: Implications for blood conservation and physician education programs. *Urology*, 40, 1992, s. 201-205.
12. Milbrink, J., Birgerard, G., Danersund, A., Helmers, C., Nordstrom, L., Sandhagen, B.: Preoperative autologous donation of 6 units of blood during rh - EPO treatment. *Can J Anaesth*, 44, 1997, s. 1315-1318.
13. Kettelhack, C., Hones, C., Messinger, D., Schalg, P.M.: Randomized multicentre trial of the influence of recombinant human erythropoietin on intraoperative and post-operative need in anaemic patients undergoing right hemicolectomy for carcinoma. *British Journal of Surgery*, 85, 1998, s. 63-67.
14. Faris, P.M., Ritter, M.A., Abler, R.I.: The effects of recombinant human erythropoietin on perioperative transfusion requirements in patients having a major orthopaedic operation. The American Erythropoietin Study Group. *J. Bone Joint Surg Am*, 78 A, 1996, s. 62-72.
15. Goldberg, N.A., Mc Cutchen, J.W., Jove, M., Dicesare, P., Friedman, R.J., Pass, R., Gailfoyle, M., Frei, D., Young, D.: A safety and efficacy comparison study of two dosing regimens of Epoetin alfa in patients undergoing major orthopedic surgery. *Am J, Orthop*, 25, 1996, s. 544-552.
16. Canadian Orthopedic Perioperative Erythropoietin Study Group: Effectiveness of perioperative recombinant human erythropoietin in elective hip replacement. *Lancet*, 341, 1993, s. 1227-1232.
17. Goodnough, L.T., Mark, T.G., Andriole, G.L.: Erythropoietin Therapy. *NE JM*, 336, 1997, s. 933-938.
18. Lindahl, S. G.E.: Acute normovolemic haemodilution. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology*, 10, 1996, s. 717-723.
19. Zollinger, A., Hager, P., Singer, T., Friedl, H.P., Pasch, T., Spahn, D.R.: Extreme hemodilution due to massive blood loss in tumor surgery. *Anesthesiology*, 87, 1997, s. 985-987.
20. Monk, T.G., Goodnough, L.T., Birkmeyer, J.D., Brecher, M.E., Catalona, J.W.: Acute normovolemic hemodilution is a cost - effective alternative to preoperative autologous donation in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Transfusion*, 35, 1995, s. 559-565.
21. Monk, T.G., Goodnough, L.T., Andriole, G.L., Colberg, J.W., Lemon, D.J., Martin, K.J.: Preoperative recombinant human erythropoietin therapy enhances the efficacy of acute normovolemic hemodilution. *Anesth. Analg.*, 80, 1995, s. 320.
22. Monk, T. G.: Improving the outcome of acute normovolemic hemodilution with Epoetin Alfa. *Seminars in hematology*, 33, 1996, s. 48-52.