

**Για μία Σύγχρονη και
Επαρκή Θεραπεία
Αποσιδήρωσης**

Βασίλης Βερδούκας

Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας

Νοσοκομείο Παιδων «Αγία Σοφία»

ΑΘΗΝΑ

Στόχοι Επαρκούς Αποσιδήρωσης

Γενικά :

Η μείωση του φορτίου σιδήρου του οργανισμού και η διατήρησή του σε ασφαλή, μη τοξικά επίπεδα.

Ειδικότερα :

α) η πρόληψη και

β) η αποτελεσματική μείωση της σιδήρωσης ζωτικών οργάνων και **κυρίως της καρδιάς.**

Στόχοι Επαρκούς Αποσιδήρωσης

Επαρκής Αποσιδήρωση :

Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η συνεχής αξιολόγηση του βαθμού αιμοσιδήρωσης και της αποτελεσματικότητας της αποσιδήρωσης με παρακολούθηση:

α) της λειτουργίας των οργάνων, κυρίως της καρδιάς

και

β) του σιδήρου του οργανισμού γενικότερα.

**Επιπλοκές σε 718 ασθενείς με Μ. Α. που
γεννήθηκαν μεταξύ 1970 και 1987
(Μέσος όρος ηλικίας όταν έγινε η ανάλυση: 19 ετών)**

| | |
|-------------------------|---------------|
| Υποθυρεοειδισμός | 11.6% |
| Καρδιακή | 6.4% |
| Ανεπάρκεια | |
| Διαβήτης | 5.4% |
| Αρρυθμίες | 5.0% |
| Μόλυνση με HIV | 1.8% |
| Θρόμβωση | 1.1% |
| Υπογοναδισμός | 55.0%* |

*** από 578 ασθενείς οι οποίοι είχαν
φθάσει στην ηλικία της ήβης**

Διατομεακή Μελέτη σε 342 ασθενείς του Αρχείου του Δικτύου Κλινικών Ερευνών Μεσογειακής Αναιμίας με ανάδοχο τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (NIH)*

Προσαρμοσμένα από *Cunningham et al, Blood online Feb. 26, 2004 DOI 10.1182*

| Χαρακτηριστικά | Ηλικιακή ομάδα 16-24 yr (n=93) | 25+ yrs (n=129) |
|--|--------------------------------------|--------------------|
| Υπογοναδισμός (με ανάγκη φαρμακευτικής αγωγής) | 41% | 62% |
| Σακχαρώδης Διαβήτης | 9% | 21% |
| Διαταραχές Θυρεοειδούς | 8% | 17% |
| Υποπαραθυρεοειδισμός | 1% | 9% |
| Καρδιακές Διαταραχές (με ανάγκη φαρμακευτικής αγωγής) | 5% | 23% (30/128) |

Παράμετροι εκτίμησης Αιμοσιδήρωσης – Αποσιδήρωσης

1. Φερριτίνη ορού
2. Μέτρηση σιδήρου ήπατος
3. Εκτίμηση καρδιακής λειτουργίας
4. Μέτρηση σιδήρου καρδιάς MRI T2*
5. Μέτρηση αποβολής σιδήρου στα ούρα
6. Εκτίμηση κλινικών παραμέτρων – Ενδοκρινολογικά – Αύξηση
7. Μέτρηση NTBI / LPI

Συμπεράσματα για τη Φερριτίνη

- Η Φερριτίνη είναι χρήσιμη για ομάδες ασθενών και για κλινικές μελέτες.
- Είναι χρήσιμη για συγκεκριμένο ασθενή, όταν υπάρχουν συχνές μετρήσεις και για μεγάλο χρονικό διάστημα.
- Υπάρχει κάποια σχέση με τον σίδηρο της καρδιάς ή/και τον σίδηρο του ήπατος, χωρίς όμως απαραίτητα να συσχετίζεται υποχρεωτικά με το ένα ή με το άλλο.
- Μπορεί να είναι χρήσιμη για την ενθάρρυνση των ασθενών στη συνέχιση της αποσιδήρωσης.

Είναι επικίνδυνο να ελαττώσουμε την αποσιδήρωση με βάση τα χαμηλά επίπεδα φερριτίνης.

Συμπεράσματα για την εκτίμηση της σιδήρωσης του ήπατος

- Η εκτίμηση του σιδήρου του ήπατος είναι χρήσιμη για τον υπολογισμό του ολικού φορτίου σιδήρου του οργανισμού.
- Το SQUID είναι χρήσιμο, αλλά η πρόσβαση είναι πολύ περιορισμένη.
- Το MRI είναι πολύτιμο.
- Η βιοψία είναι χρήσιμη κυρίως για την εκτίμηση της ίνωσης.

Ο βαθμός σιδήρωσης του ήπατος
δεν συσχετίζεται με το βαθμό σιδήρωσης
του μυοκαρδίου.

ΣΙΔΗΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

- ΑΠΟΔΕΚΤΟ $T2^* > 5.5\text{msec}$
- ΕΛΑΦΡΑ ΣΙΔΗΡΩΣΗ $T2^* = 2.8-5.5\text{msec}$
- ΜΕΤΡΙΑ ΣΙΔΗΡΩΣΗ $T2^* = 1-2.8\text{msec}^{++}$
- ΒΑΡΙΑ ΣΙΔΗΡΩΣΗ $T2^* < 1\text{msec}^{++}$ (*Anderson 2002*)

$^{++}$ ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ

Συμπεράσματα για την σιδήρωση και λειτουργία της καρδιάς

- Η Καρδιακή Εκτίμηση (EF) σε ηρεμία & κόπωση με τη χρήση Ραδιοϊσοτόπων (MUGA) είναι χρήσιμη για την ανίχνευση πρώιμης καρδιακής βλάβης, αλλά δεν είναι παντού διαθέσιμη.
- Το MRI T2* είναι η πιο αξιόπιστη μέθοδος αξιολόγησης της σιδήρωσης του μυοκαρδίου και του σχετιζόμενου κινδύνου εμφάνισης καρδιολογικού προβλήματος.
- Το ECHO είναι χρήσιμο, αλλά δεν καθορίζει έγκαιρα τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιακής βλάβης.

Αναμένονται μελέτες οι οποίες θα διευκρινίσουν πρώιμους δείκτες καρδιακού κινδύνου.

ΣΙΔΗΡΩΣΗ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

- ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ $T2^* > 20\text{msec}$
- ΕΛΑΦΡΑ ΣΙΔΗΡΩΣΗ $T2^* = 14-20\text{msec}^{++}$
- ΜΕΤΡΙΑ ΣΙΔΗΡΩΣΗ $T2^* = 8-14\text{msec}^{++}$
- ΒΑΡΙΑ ΣΙΔΗΡΩΣΗ $T2^* < 8\text{msec}^{++}$ (*Anderson*)

ΕΚΔΗΛΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ⁺⁺

⁺⁺ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ

Πότε η θεραπεία με Δεφεροξαμίνη είναι ανεπαρκής ή αντενδείκνυται;

Αναποτελεσματική

Καρδιολογικό πρόβλημα

Πρωτοεμφανιζόμενο

Υπαρκτό, επιδεινούμενο ή χωρίς βελτίωση

MRI T2* <20 ms

Σταθερά μεγάλο ή αυξανόμενο φορτίο σιδήρου
(LIC >7mg/g dw & φερριτίνη >2500)

Δυσανεξία

Σοβαρές τοπικές αντιδράσεις

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κακή αποδοχή / συμμόρφωση στη θεραπεία

Πότε η θεραπεία με Δεφεριπρόνη είναι ανεπαρκής ή αντενδύκνεται

Αναποτελεσματική μετά από κάποιο σημαντικό χρονικό διάστημα

Καρδιολογικό πρόβλημα*

Υπαρκτό, επιδεινούμενο ή χωρίς βελτίωση καρδιακό πρόβλημα*

MRI T2* <20 ms

Μεγάλο φορτίο σιδήρου μετά από κάποιο σημαντικό χρονικό διάστημα

(LIC >15mg / g dw ή φερριτίνη >3000) σταθερό ή αυξανόμενο*

Δυσανεξία

Ακοκκιοκυτταραιμία

Σοβαρή αρθροπάθεια

Σοβαρή τρανσαμινασαιμία η οποία δεν αναστρέφεται

Κακή αποδοχή / συμμόρφωση στη θεραπεία

*ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ

ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗΣ & ΔΕΦΕΡΟΞΑΜΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΒΟΛΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΣΣΕΙΑΣ ΣΙΔΗΡΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΜΕΙΖΟΝΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

LA 16-0102

- Το 2001 στην Catania, παρουσιάστηκαν στοιχεία από το Νοσοκομείο Brompton, London που έδειξαν ότι η εκτίμηση της σιδήρωσης του μυοκαρδίου μπορούσε να γίνει με την τεχνική του T2*.
- Παράλληλα, φάνηκαν αρχικά δεδομένα ότι η δεφεριπρόνη ήταν περισσότερο αποτελεσματική από την δεφεροξαμίνη στην απομάκρυνση σιδήρου από το μυοκάρδιο.
- Τα δεδομένα αυτά οδήγησαν στην έναρξη του σχεδιασμού και υλοποίησης της pivotal κλινικής μελέτης LA-16-0102. Η μελέτη διεξήχθη κάτω από αυστηρούς κανονισμούς όπως αυτοί καθορίζονται από την Καλή Κλινική Πρακτική (Good Clinical Practice guidelines).

ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ
ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗΣ & ΔΕΦΕΡΟΞΑΜΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΒΟΛΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΣΣΕΙΑΣ
ΣΙΔΗΡΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΜΕΙΖΟΝΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ
ΑΝΑΙΜΙΑ

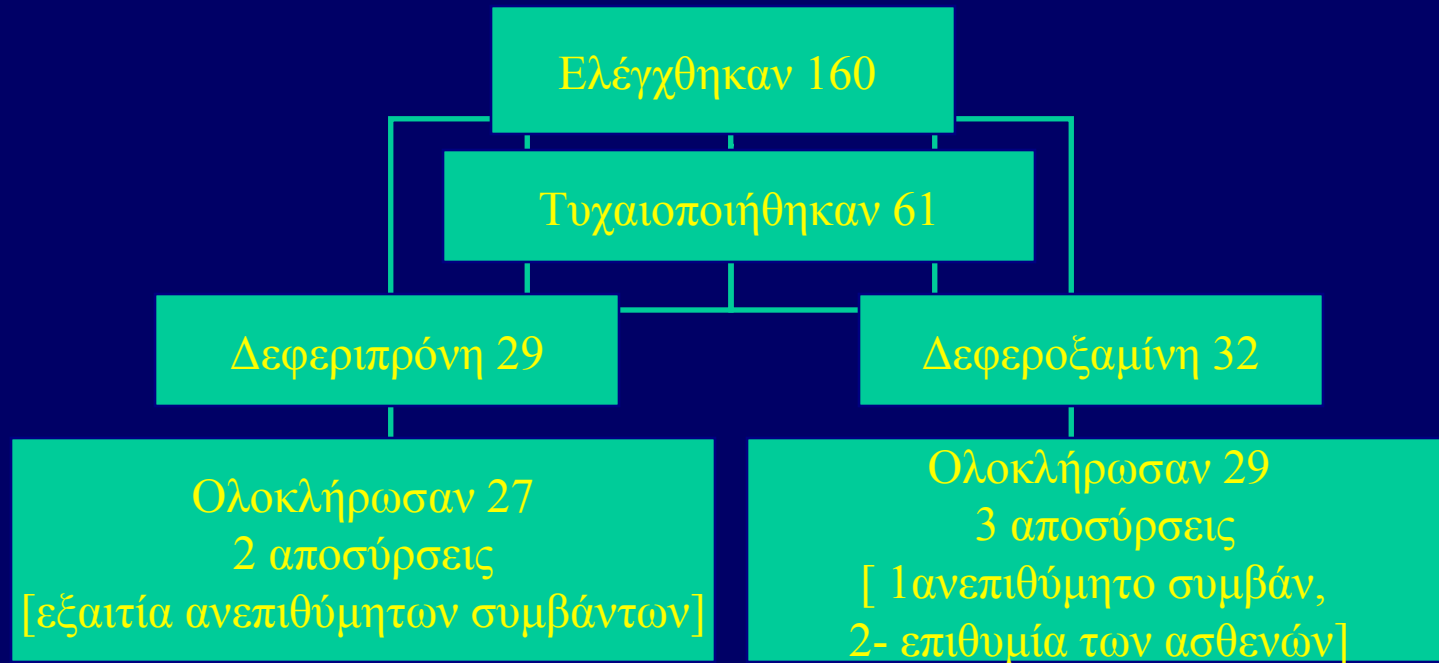
LA 16-0102

Σημαντικά Κριτήρια Εισαγωγής

- Ηλικία: 18-37 ετών
- Μεταγγισιοεξαρτώμενη Μεσογειακή Αναιμία
- T2* Μυοκαρδίου: 8-20ms
- Αποσιδήρωση
Έπρεπε να ήταν μονοθεραπεία Δεφεροξαμίνης
τα τελευταία 5 χρόνια.

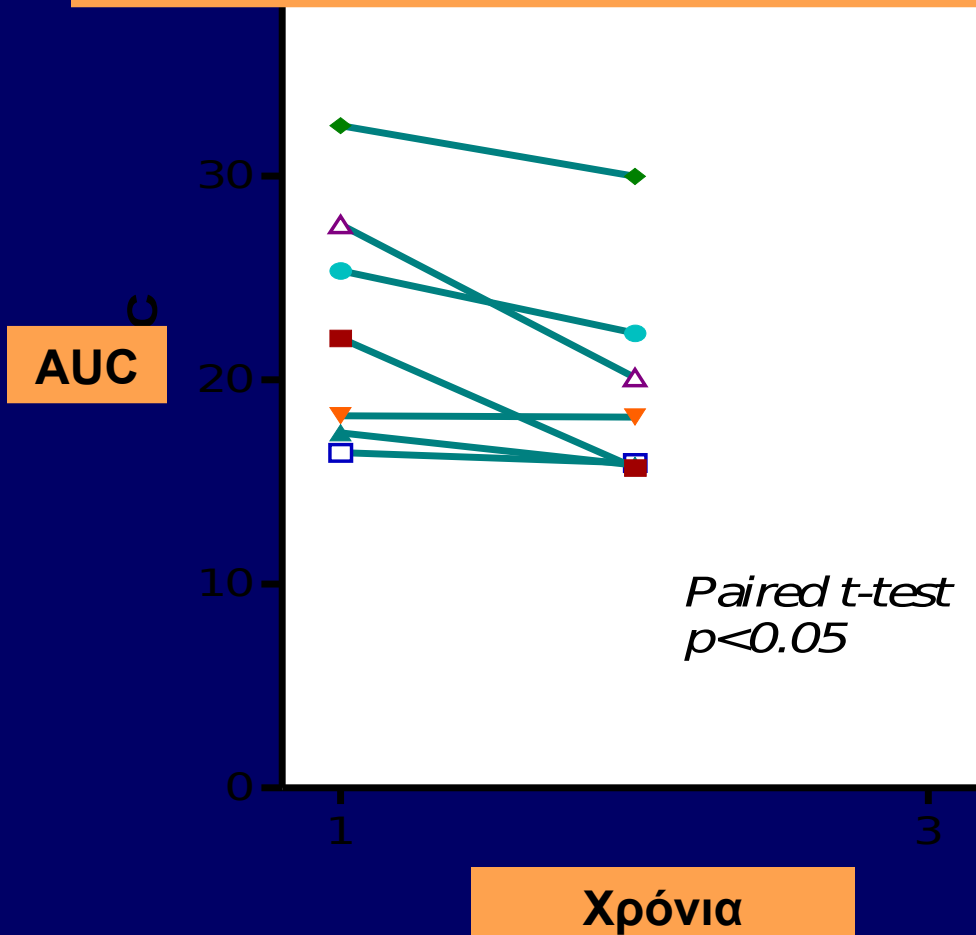
**ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΤΗΣ ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗΣ ΚΑΙ ΔΕΦΕΡΟΞΑΜΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΒΟΛΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΣΣΕΙΑΣ ΣΙΔΗΡΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΜΕΙΖΟΝΑ
ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ – LA 16-0102**

4 Κέντρα – 2 στην Αθήνα & 2 στην Ιταλία



Μεταβολές του εμβαδού κάτω από την καμπύλη (AUC) της γλυκόζης με συνδυαστική θεραπεία

DFP +DFO



Farmaki K, et al,
General Hospital of Corinth

Σχεδιασμός σχήματος αποσιδήρωσης

Αν δεν υπάρχει δυνατότητα MRI

• Εκτίμηση φορτίου σιδήρου

- ετήσια κατανάλωση αίματος & τυχόν ύπαρξη υπερσπληνισμού

• «Ιστορικό» αποσιδήρωσης:

- Ηλικία έναρξης αποσιδήρωσης / μεταγγίσεων
- Θεραπευτικό σχήμα αποσιδήρωσης
- Συμμόρφωση (compliance) στη θεραπεία αποσιδήρωσης

• Φερριτίνη ορού

- κατά την έναρξη / μέγιστη & ελάχιστη τιμή / μέσος όρος διά βίου
- μετρήσεις φερριτίνης ανά 3 – 6 μήνες
- αξιολόγηση της τάσης για μείωση ή αύξηση

Σχεδιασμός σχήματος αποσιδήρωσης

Αν δεν υπάρχει δυνατότητα MRI

- Μέτρηση αποβολής σιδήρου ούρων 24ώρου
- Μέτρηση σιδήρου ήπατος LIC

**Προσοχή!! Η φερριτίνη και η Συγκέντρωση Σιδήρου
Ήπατος δεν μπορούν μεμονωμένα να
χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της σιδήρωσης
του μυοκαρδίου.**

Σχεδιασμός σχήματος αποσιδήρωσης

Αν δεν υπάρχει δυνατότητα MRI

- Αν εκτιμήσετε ότι ο ασθενής έχει μεγάλο φορτίο σιδήρου:

Προτείνεται η συγχορήγηση δεφεροξαμίνης & δεφεριπρόνης.

- Αν εκτιμήσετε ότι ο ασθενής έχει ελαφρό ή μέτριο φορτίο σιδήρου, λαμβάνοντας υπόψη πρόσφατα αποτελέσματα σύγκρισης δεφεροξαμίνης – δεφεριπρόνης (LA 16-0102), ΚΑΙ δεδομένα που θα παρουσιαστούν μέχρι το τέλος αυτής της ομιλίας:

Προτείνεται η μονοθεραπεία με δεφεριπρόνη

Πιθανές Προτάσεις Σχημάτων Αποσιδήρωσης

Αν υπάρχει δυνατότητα MRI

- $T2^* > 20\text{msec}$ – ΔΕΝ υπάρχει άμεση ανάγκη για αλλαγή στη θεραπεία εκτός κι αν η συμμόρφωση αρχίζει να αποτελεί πρόβλημα.

ΤΟΤΕ να χρησιμοποιηθεί ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ.

- $T2^*: 10-20\text{msec}$: να χρησιμοποιηθεί ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ.

Να εξετάσετε το ενδεχόμενο να προσθέσετε και Δεφεροξαμίνη 3-5 ημέρες την εβδομάδα.

- $T2^* \leq 10\text{msec}$ και/ή ΕΚΔΗΛΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ

ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ: ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ με

Δεφεριπρόνη & Δεφεροξαμίνη 7 ημέρες την εβδομάδα.

ΠΙΘΑΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΕ ΑΚΟΚΚΙΚΟΚΥΤΤΑΡΡΑΙΜΙΑ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗ ΣΕ ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ

- ΣΥΝΗΘΩΣ ΔΕΝ ΣΥΝΙΣΤΑΤΑΙ ΕΠΑΝΑΠΡΟΚΛΗΣΗ
- ΑΝ ΟΜΩΣ ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΛΛΗΣ ΑΙΤΙΑΣ, π.χ. **Τεκμηριωμένη λοίμωξη Parvo ή CMV**, ΜΟΝΟ ΤΟΤΕ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΓΙΝΕΙ ΕΠΑΝΑΠΡΟΚΛΗΣΗ.
- ΑΝ ΔΟΘΕΙ ΠΑΛΙ, τότε αρχικά, να ελέγχετε το CBC κάθε 2η-3η μέρα **ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ** για ένα μήνα.

ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΗΠΑΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

ΠΟΛΥ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΟΥΜΕ ΟΤΙ

- Ο Wanless ,μετά από μακροχρόνια χρήση Δεφεριπρόνης, έδειξε αύξηση στην διαβάθμιση της ηπατικής ίνωσης κατά **0.1 μονάδα/χρόνο** σε ασθενείς HCV+.
- Είναι γνωστό όμως ότι, σε ασθενείς HCV+, αναμένεται αύξηση στην διαβάθμιση της ηπατικής ίνωσης κατά **0.3 μονάδες/χρόνο** (*Poynard, 1997*).

ΑΡΑ, Η ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ ΜΠΟΡΕΙ ΣΤΗΝ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΝΑ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΕΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ!!

ΠΙΘΑΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΥΞΗΜΕΝΩΝ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΕΙΤΑΙ ΝΑ Ή ΗΔΗ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ

- Να αναμένετε μια αρχική μικρή αύξηση στα επίπεδα των ενζύμων, κυρίως σε ασθενείς HCV+. Να ελέγχετε ΚΑΘΕ μήνα.

- ΔΙΛΗΜΜΑ

ΝΑ ΔΙΝΕΤΕ ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΨΗΛΑ ΗΠΑΤΙΚΑ ΕΝΖΥΜΑ;

ΝΑΙ ΜΕ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΨΗΛΗ ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΩΣΗ ΕΙΝΑΙ ΠΡΟΤΙΜΟΤΕΡΟ ΝΑ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΕΤΑΙ Ο ΣΙΔΗΡΟΣ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ INF.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- **ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΕ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΣΗΜΕΡΑ ΔΙΑΘΕΣΙΜΕΣ-MRI.**
- **ΝΑ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΕΤΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩΝΤΑΣ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΔΙΑΘΕΣΙΜΕΣ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ.**
- **ΤΟ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΕΡΟ ΑΠ'ΟΛΑ ΕΙΝΑΙ Η ΠΡΟΣΩΠΙΚΗ ΣΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΡΙΣΗ ΚΑΙ ΟΙ ΕΠΙΘΥΜΙΕΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΑΣ.**