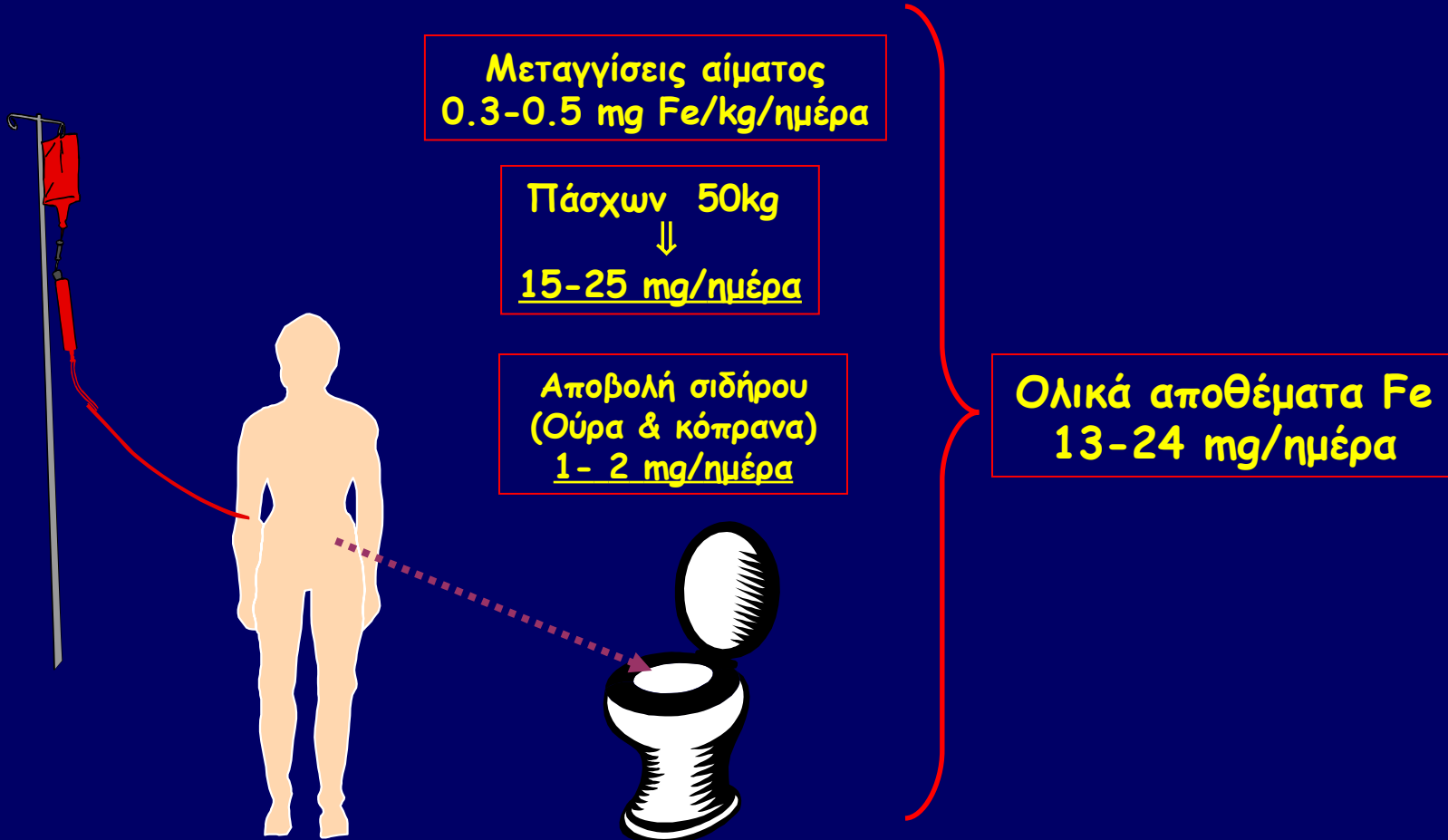


ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ
ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ
ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗΣ

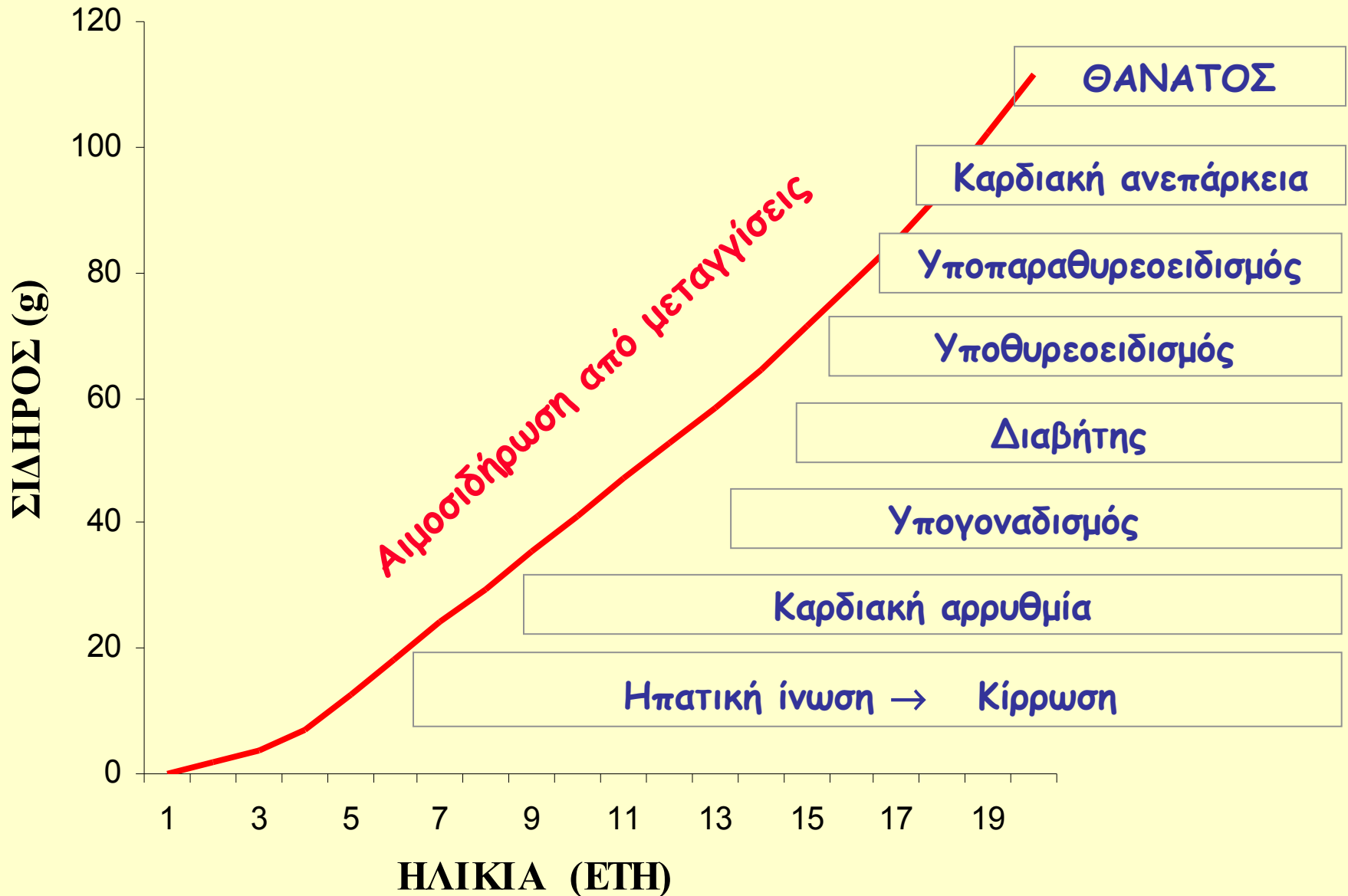
ΒΑΣΙΛΗΣ ΛΑΔΗΣ

Θεσσαλονίκη, 13 - 15 Μαΐου 2005

ΑΠΟΘΕΜΑΤΑ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΕ ΜΕΤΑΓΓΙΖΟΜΕΝΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΜΕ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ



Αιμοσιδήρωση από μεταγγίσεις σε άτομα με Μεσογειακή Αναιμία χωρίς αποσιδήρωση



Αιμοσιδήρωση των ιστών σε άτομα με Μεσογειακή Αναιμία

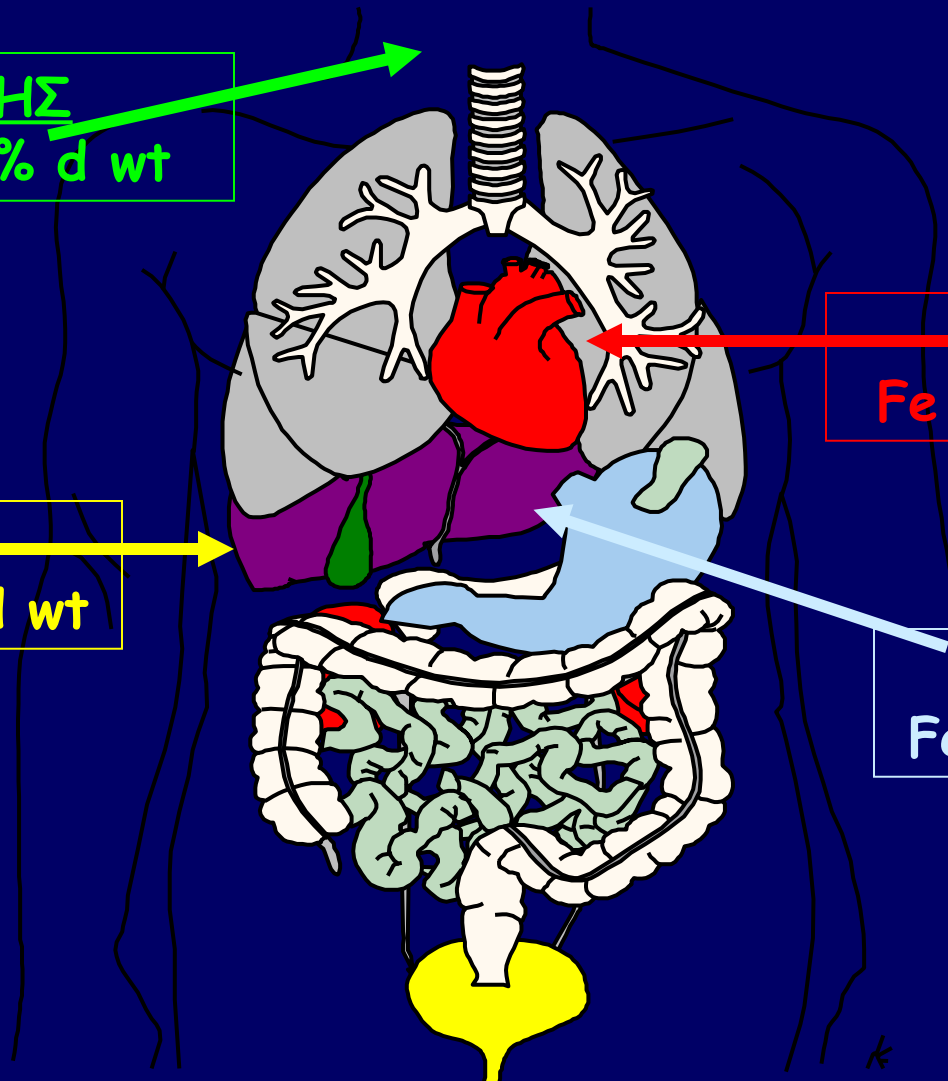
ΘΥΡΟΕΙΔΗΣ
Fe = 1.6 - 6.8% d wt

ΗΠΑΡ
Fe = 3.7-6.8% d wt

ΚΑΡΔΙΑ
Fe = 0.6 -1.3% d wt

ΠΑΓΚΡΕΑΣ
Fe = 1.4-3.9% d wt

Adapted from
Modell &
Berdoukas, 1984



Ο τελικός στόχος ενός χηλικού παράγοντα είναι η αποβολή της περίσσειας του σιδήρου:

- Προλαμβάνοντας την εναπόθεση στα ζωτικά όργανα
- Αποκαθιστώντας τη λειτουργικότητα
- Αποτρέποντας τον πρόωρο θάνατο

Δυσκολίες στην Εκτίμηση της Συνολικής Επίπτωσης του Σιδήρου στον Οργανισμό

Η συσσώρευση σιδήρου διαφέρει μεταξύ των οργάνων:

Το ήπαρ, οι μύες και ο σπλήνας αποτελούν τα κύρια σημεία αποθήκευσης για τον σίδηρο σε καταστάσεις αιμοσιδήρωσης.

Η ευαισθησία στην τοξικότητα του σιδήρου διαφέρει μεταξύ των οργάνων:

Η καρδιά και οι ενδοκρινείς αδένες είναι τα πλέον ευαίσθητα όργανα της τοξικότητας του σιδήρου.

Μέθοδοι για τον προσδιορισμό των αποθεμάτων σιδήρου του σώματος

Άμεσες μέθοδοι

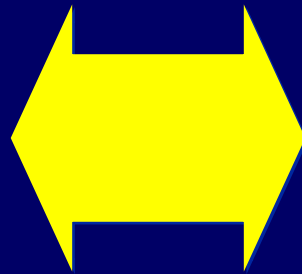
- Φασματομετρία ατομικής απορρόφησης (βιοψία ήπατος) [mg/g_{d.w.}]

Έμμεσες μέθοδοι

- Φερριτίνη Ορού
- Απέκκριση Σιδήρου Ούρων
- Υπολογιστική τομογραφία
- Βιομαγνητική μέθοδος (SQUID) [mg/g_{w.w.}]
- Μαγνητικός Συντονισμός (MRI)

Κατά προσέγγιση αντιστοιχία

Φερριτίνη ορού
1 $\mu\text{g}/\text{L}$



Φορτίο σιδήρου
8-10mg Fe

ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ ΟΡΟΥ

Φερριτίνη αυξημένη σε:

- Ηπατίτιδα
- Λοιμώξεις
- Φλεγμονές
- Αιμόλυση
- Αιμοχρωμάτωση

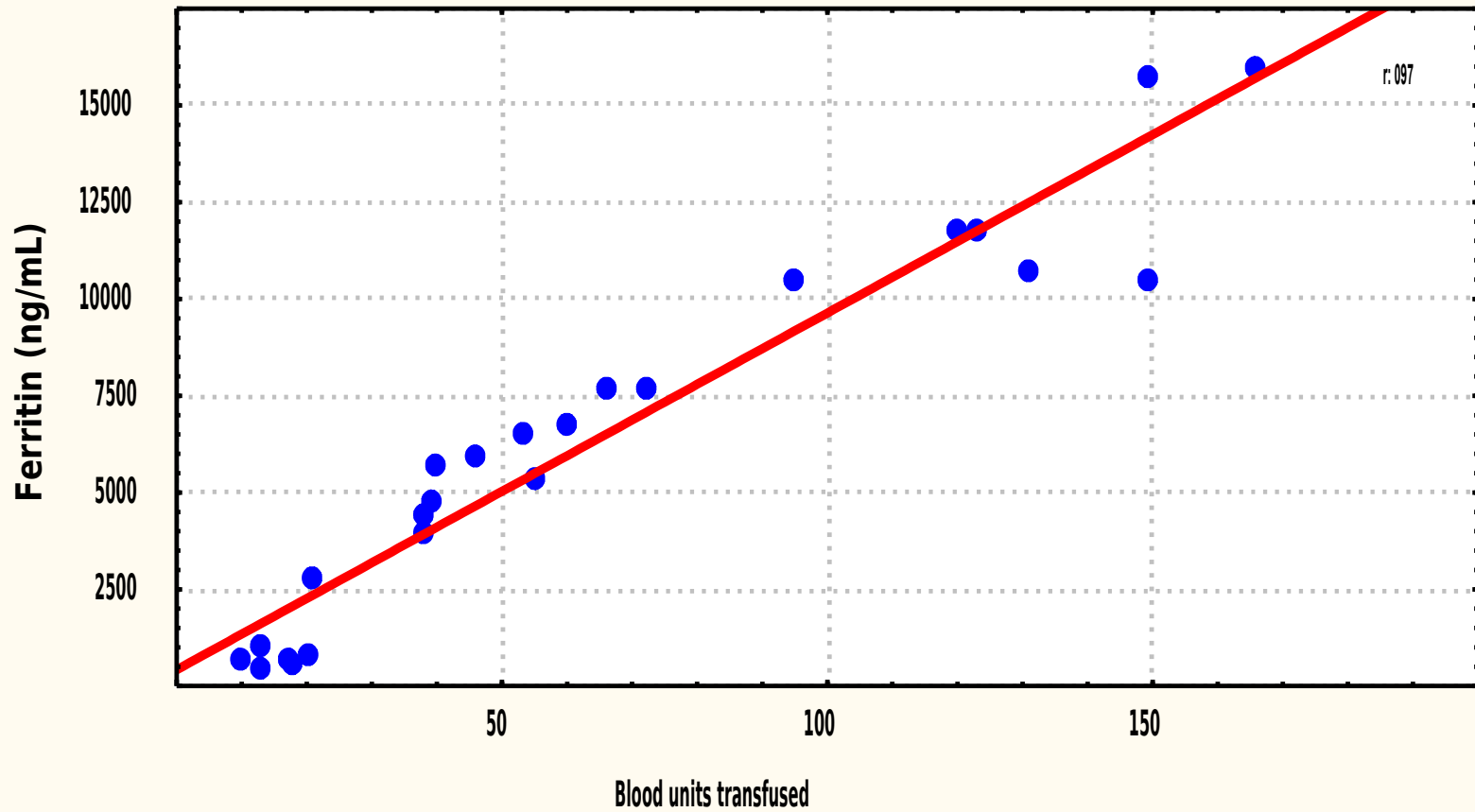
Φερριτίνη ελαττωμένη σε:

- Έλλειψη Vit-C
- Σιδηροπενία

RELATIONSHIP BETWEEN SERUM FERRITIN AND NUMBER OF UNITS OF BLOOD TRANSFUSED

(Adapted from: "Iron overload and chelation in thalassemia")

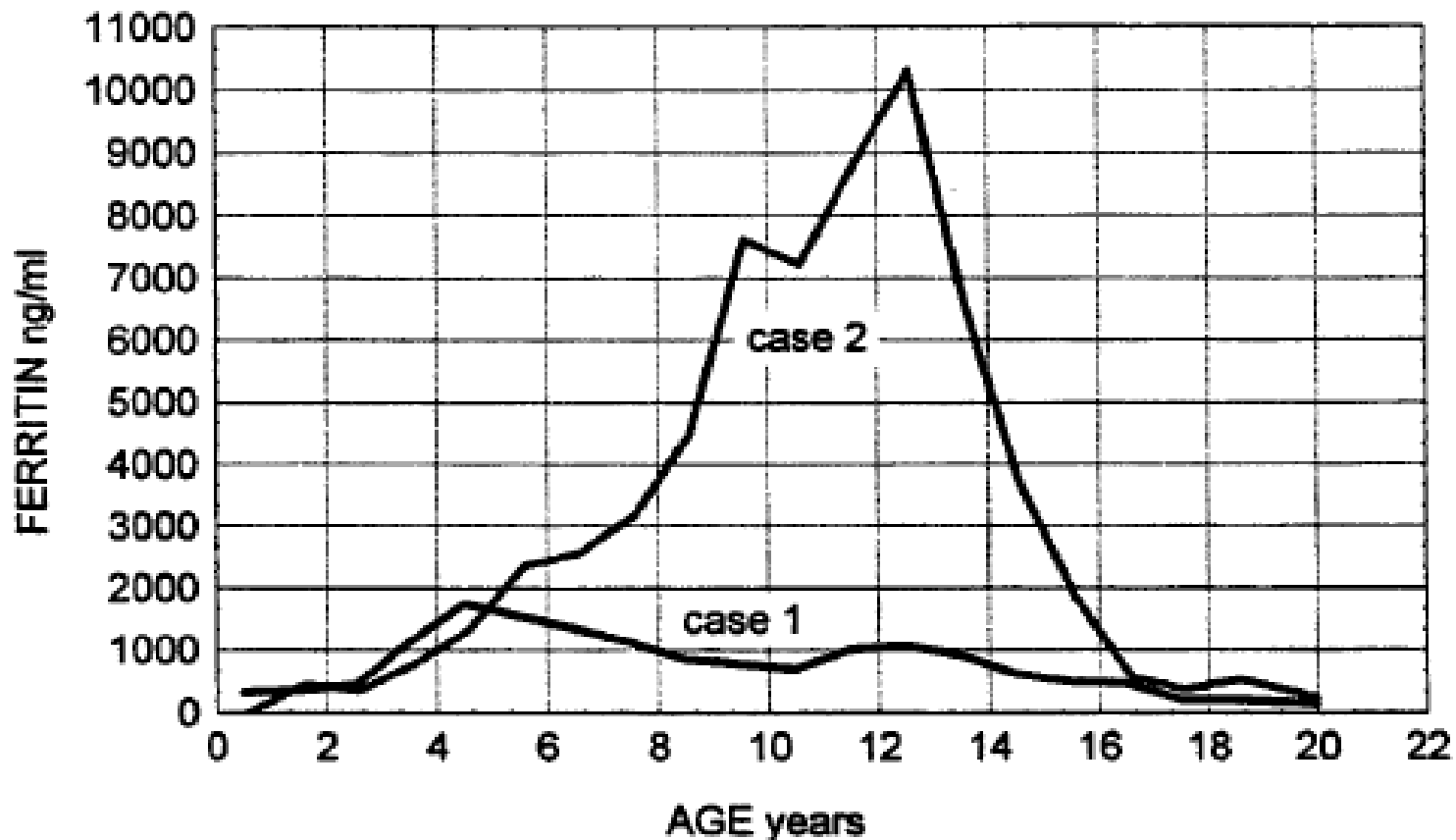
Kattamis C. ed. Hans Huber Publishers, 1987)



Long-Term Iron-Chelating Therapy

Gabutti/Piga

Acta Haematol 1996;95:26-36

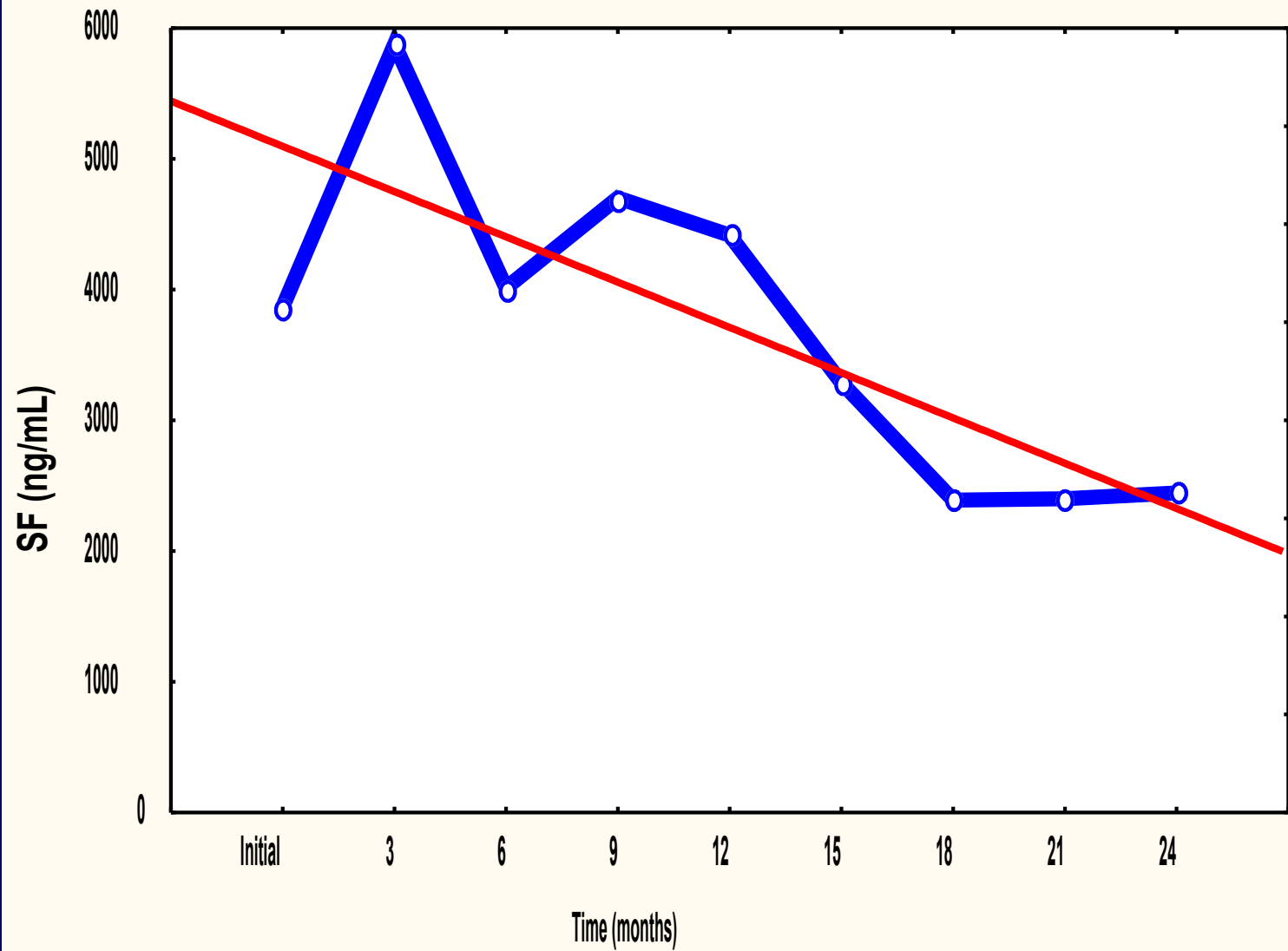


Ferritin patterns in two cases of transfusion-dependent β -thalassaemia.

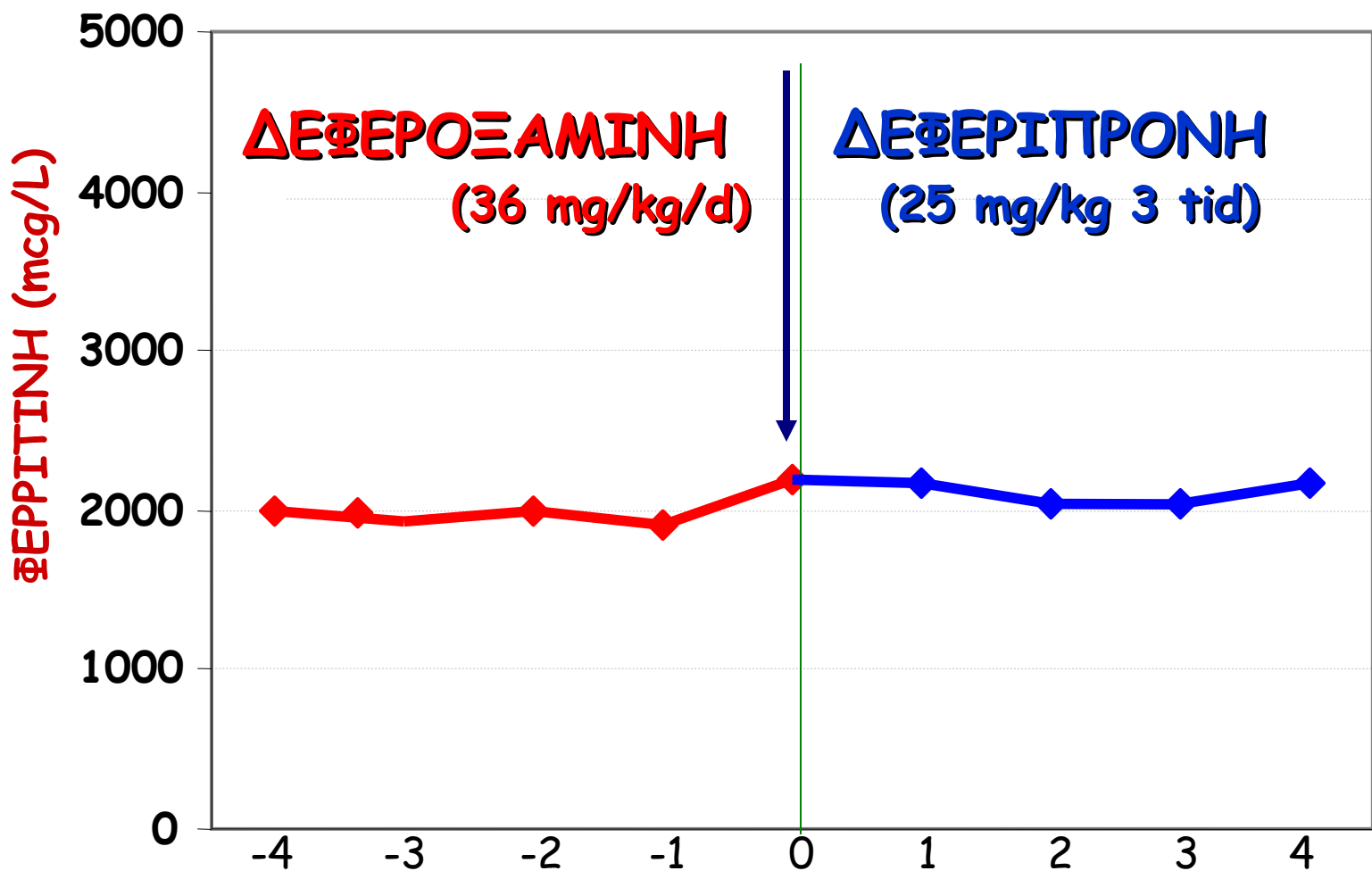
Case 1 = high compliance s.c. chelation

Case 2 = poor compliance with s.c. chelation until 13 years of age, then I.v. chelation until 16, followed by high compliance s.c. chelation

Patient 436: Sequential Serum Ferritin

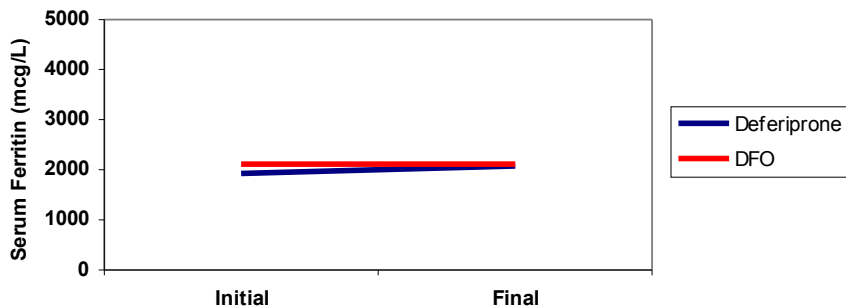


ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ (SD) ΦΕΡΡΙΤΙΝΗΣ ΣΕ 63 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ ΧΟΡΗΓΗΘΗΚΕ 4 ΧΡΟΝΙΑ ΔΕΦΕΡΟΞΑΜΙΝΗ & ΚΑΤΟΤΙΝ ΕΠΙΠΛΕΟΝ 4 ΧΡΟΝΙΑ ΔΕΦΕΡΙΤΡΟΝΗ .

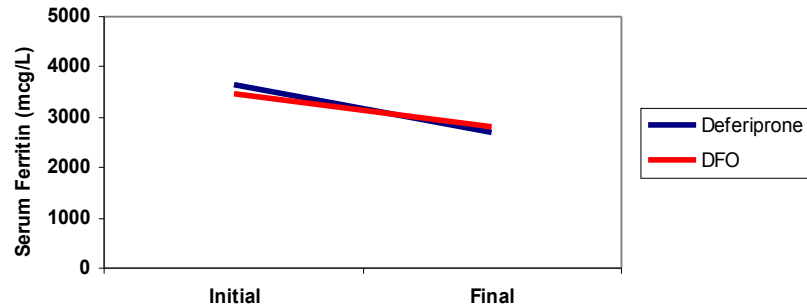


ΣΥΓΚΡΙΝΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ & DFO : ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΕ ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ

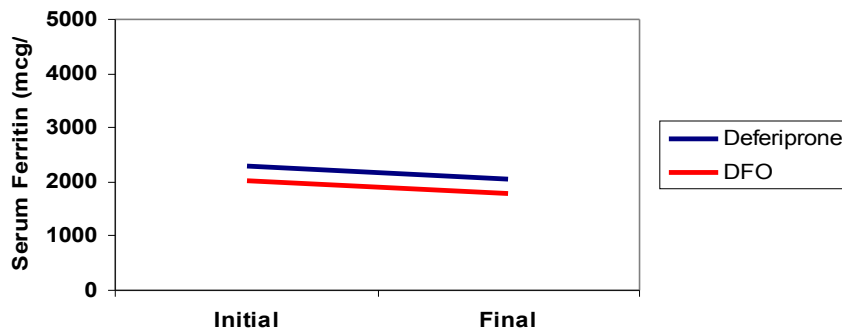
Olivieri et al, 1995



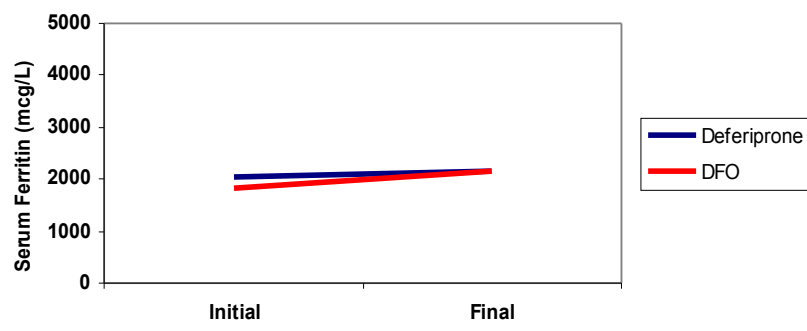
Taher et al 2001



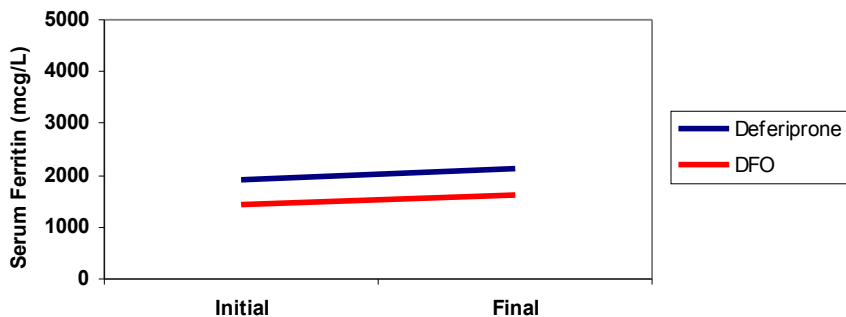
Maggio et al, 2002



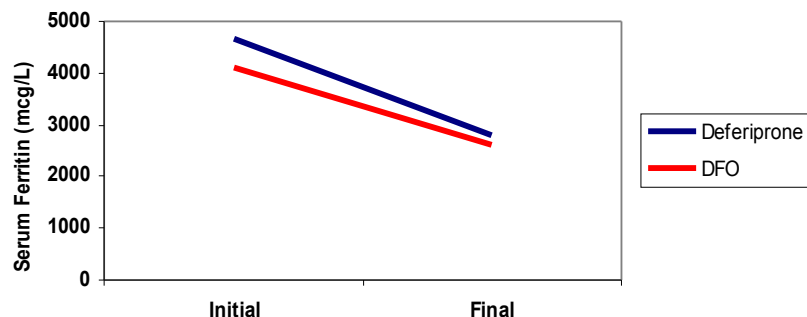
Piga et al, 2003



Fischer et al, 2003



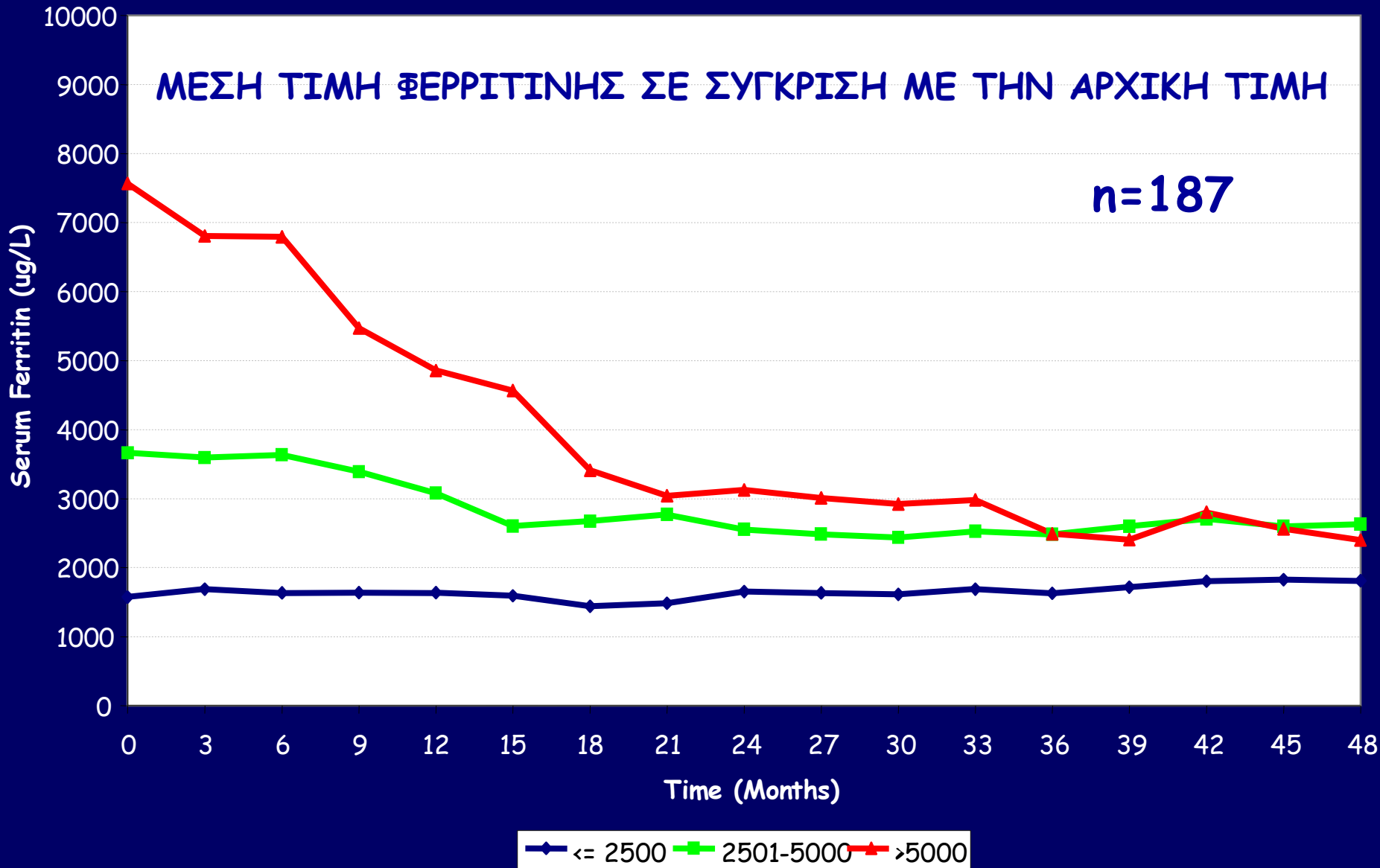
Peng et al, 2003



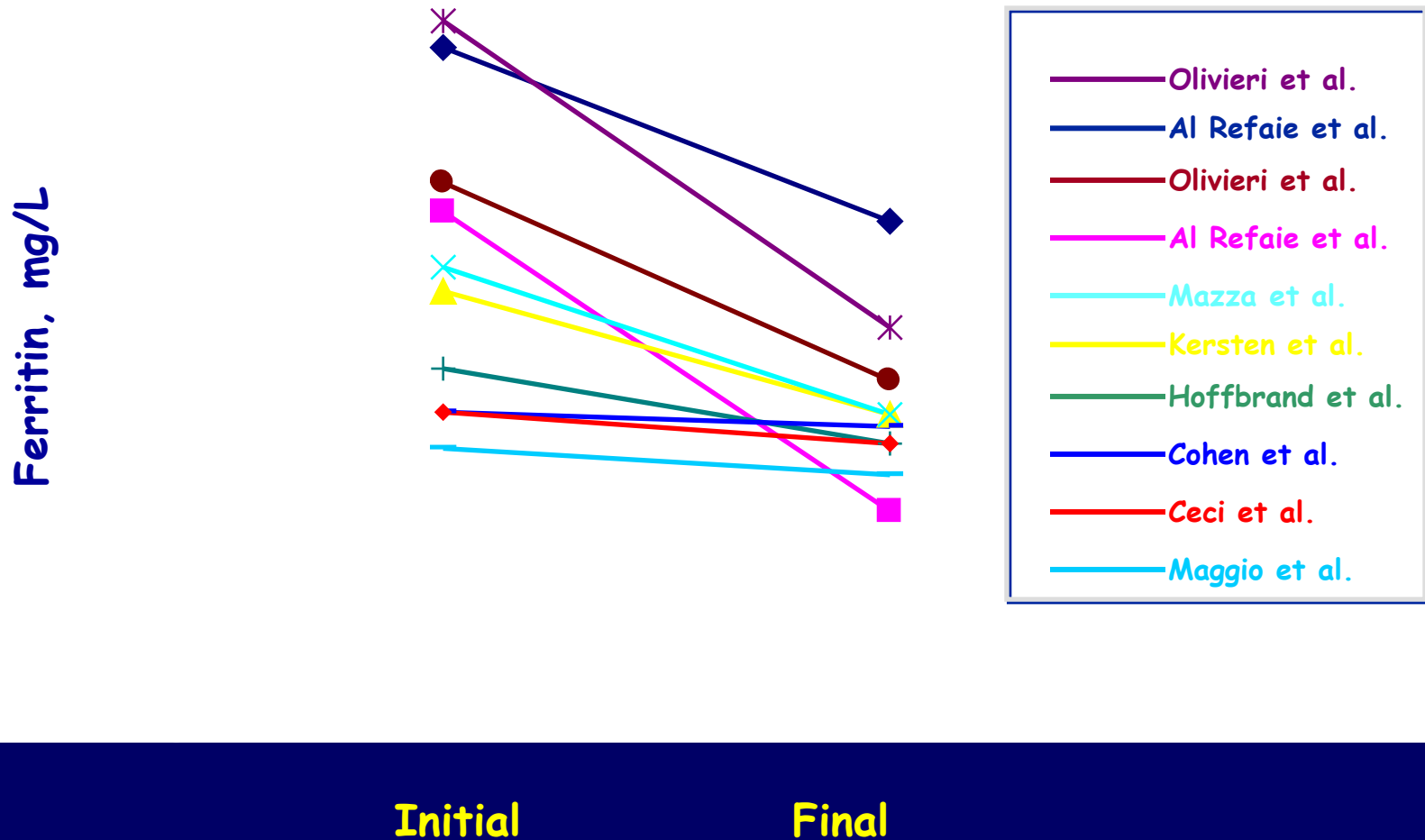
**ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗ
ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ FERRIPROX
ΑΡΟΦΑΡΜΑ STUDIES LA-02/LA-06**

ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ΦΕΡΡΙΤΙΝΗΣ ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΡΧΙΚΗ ΤΙΜΗ

n=187



ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗΣ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΦΕΡΡΙΤΙΝΗΣ ΟΡΟΥ



ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΑΠΟΘΗΚΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

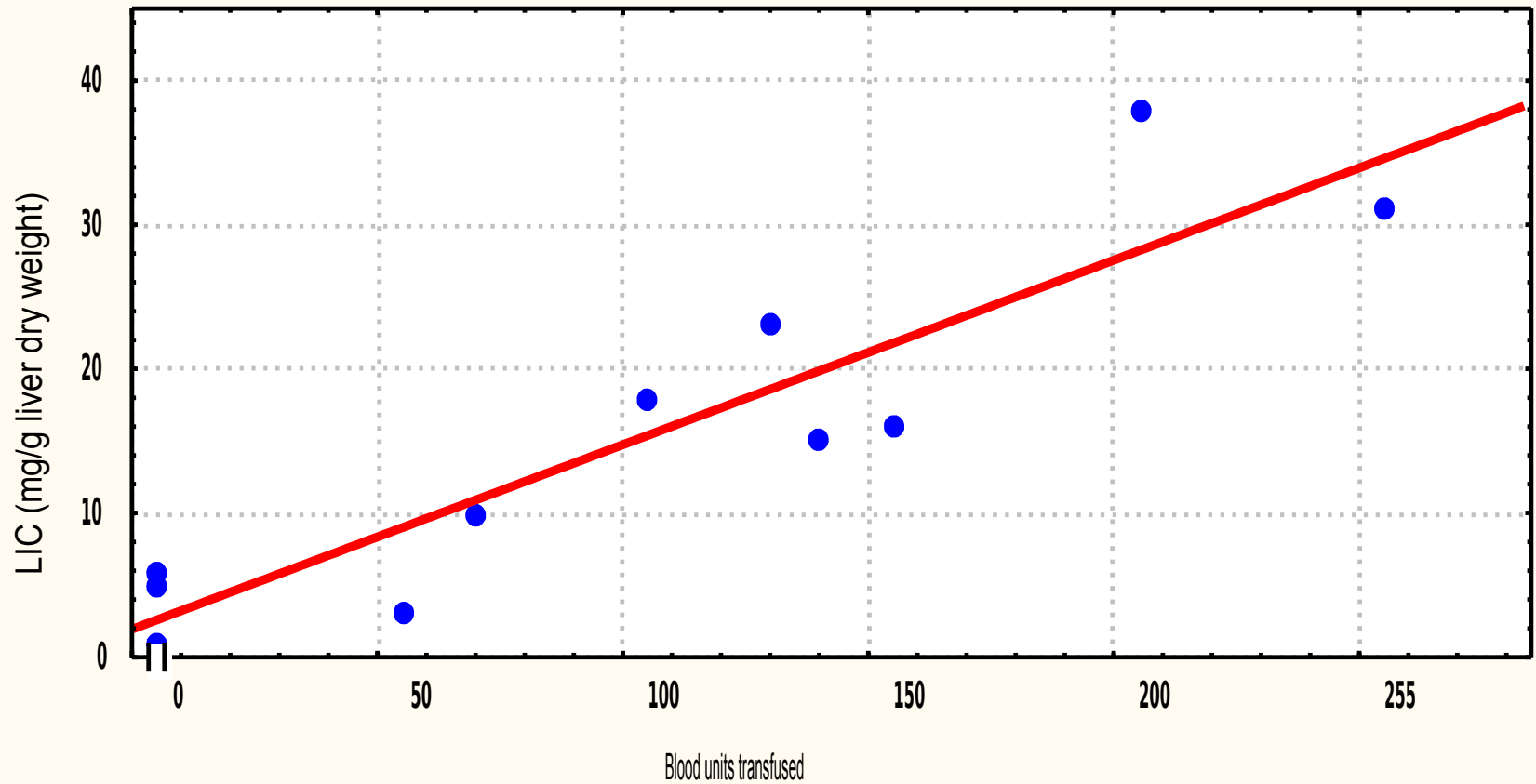


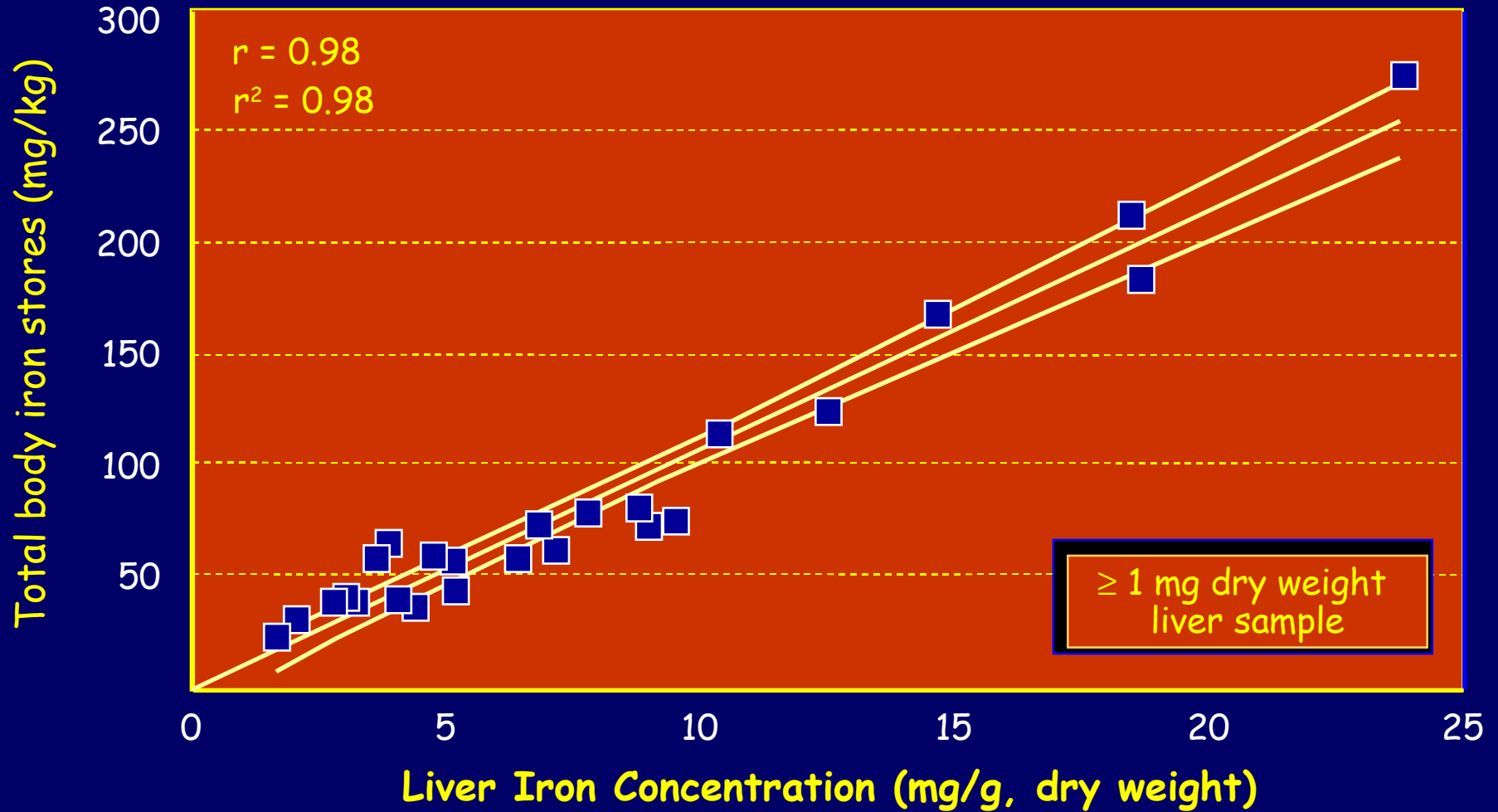
Adapted from B. Modell, 1976

RELATIONSHIP BETWEEN LIVER IRON CONCENTRATION AND NUMBER OF UNITS OF BLOOD TRANSFUSED

$r = .88$ $P < 0.001$

(Adapted from Cazzola et al. Scand J Haemat 1983;30:289)





Angelucci E, et al. *N Engl J Med*. 2000;343:327-331

Συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ (LIC)

- ◆ Βιοψία ήπατος

- Χημική ανάλυση
- Ιστολογική Εκτίμηση

- ◆ Biomagnetic Susceptometry (SQUID)

- ◆ Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Βιοψία ήπατος

ΥΠΕΡ

Ιστολογική Εξέταση

Εύκολος προσδιορισμός του σιδήρου ήπατος

Walker, 1971

Ομοιογενής κατανομή του σιδήρου

Bassett, 1986

Overmoyer, 1987

Bonkovsky, 1990

Tavill, 1991

ΚΑΤΑ

Αιματηρή

Κίνδυνος

Piccinino, 1986

Μη ομοιογενής κατανομή του σιδήρου

Kreeftenberg, 1984

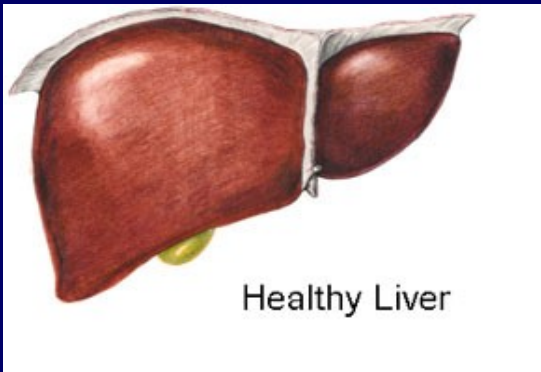
Searle, 1987

Van Deursen, 1988

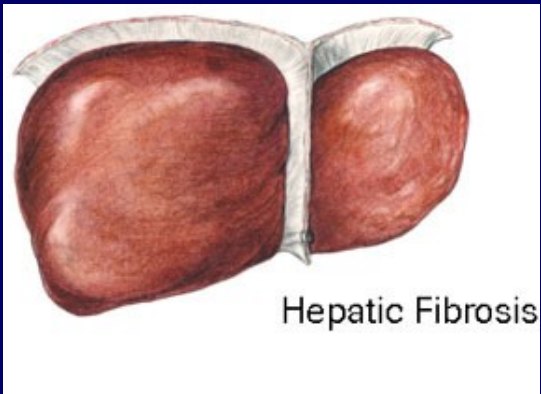
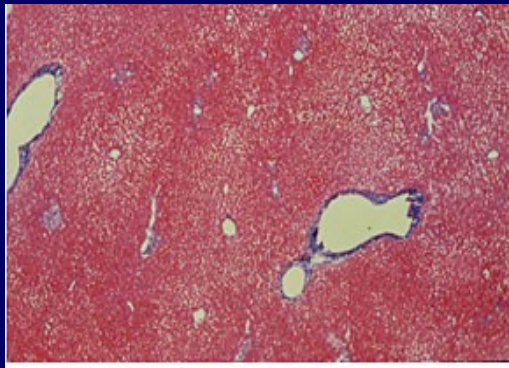
Van Deursen, 1989

Faa, 1994

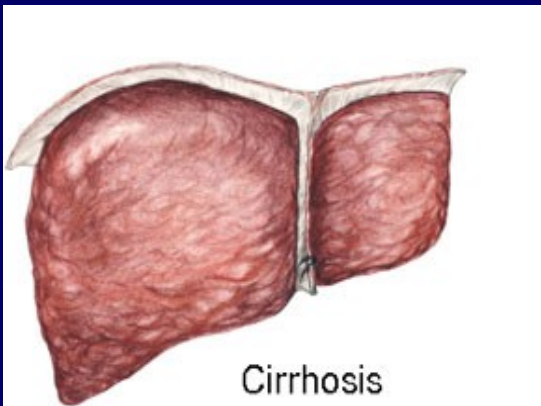
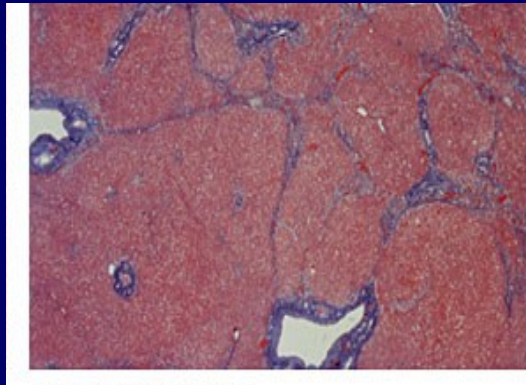
Ambu, 1995



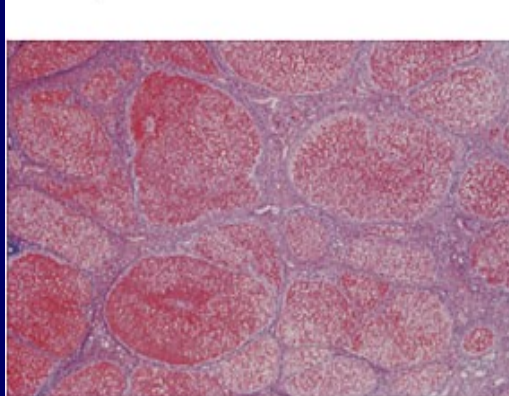
Healthy Liver



Hepatic Fibrosis



Cirrhosis



Άνιση
κατανομή
σιδήρου

Δειγματοληψία βιοψίας ήπατος

Surgical sample



Needle samples



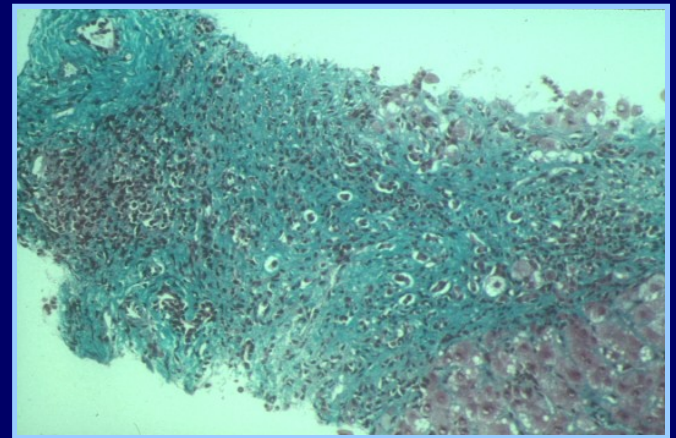
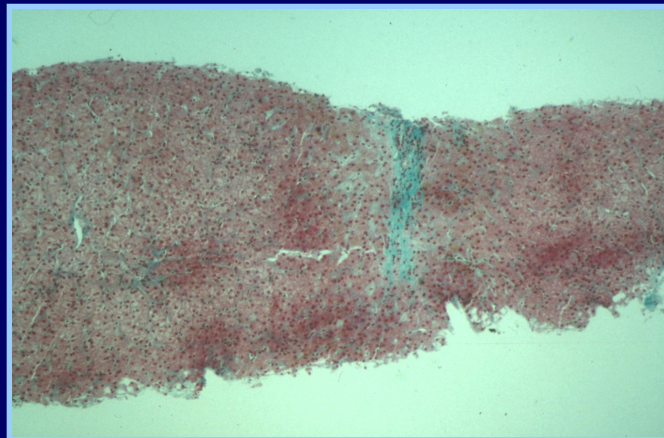
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ



ΙΝΩΣΗ



ΚΙΡΡΩΣΗ



Βιοψία Ήπατος: Ανομοιογενής Κατανομή Σιδήρου

Ambu et al. J Hepatol, 1995: 2 Thalassaemia livers
post mortem with multiple assessments of iron

◆ Ήπαρ #1

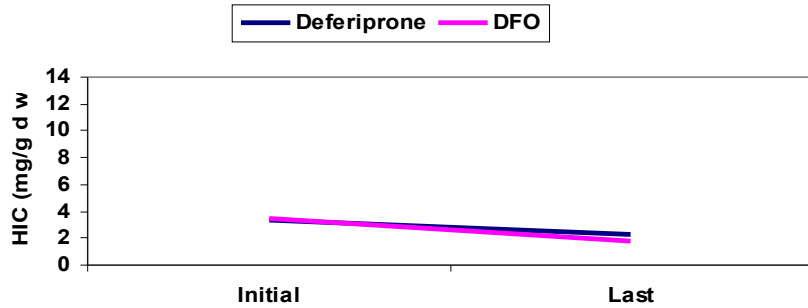
- Μέση τιμή: 20,631 mcg/g ξηρού βάρους
- Εύρος τιμών: 11,537 - 32,347 mcg/g ξηρού βάρους

◆ Ήπαρ #2

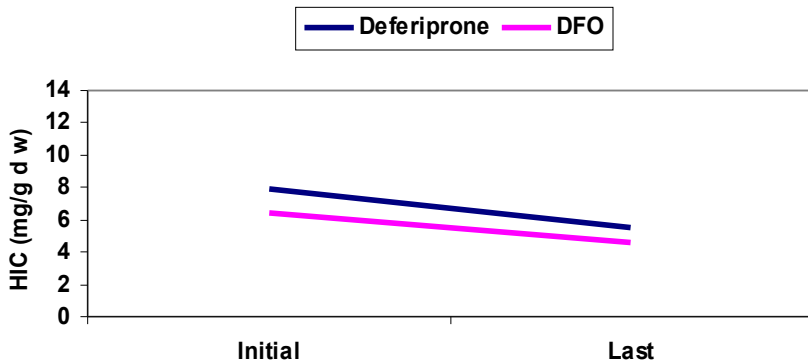
- Μέση τιμή: 13,901 mcg/g ξηρού βάρους
- Εύρος τιμών: 6,257 - 16,493 mcg/g ξηρού βάρους

ΣΥΓΚΡΙΝΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ & DFO: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΟ ΗΠΑΡ

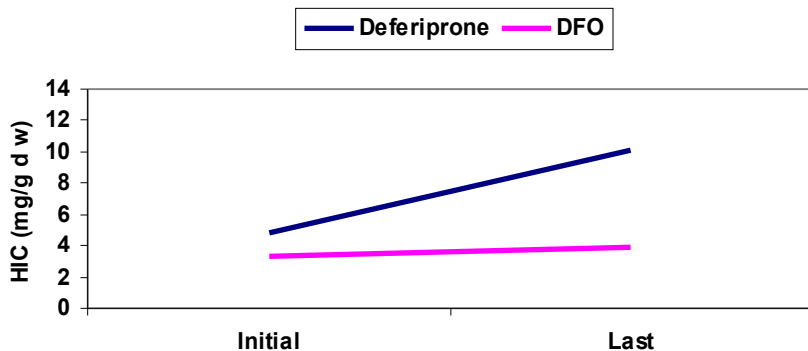
Maggio et al; 2002



Peng et al; 2003



Fischer et al; 2003



ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

Δεφεριπρόνη (N=21)	8,985 ± 1,694 ml
DFO (N=15)	8,380 ± 1,043 ml

ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

Δεφεριπρόνη (N=11)	Not Provided
DFO (N=10)	Not Provided

ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ

Δεφεριπρόνη (N=54)	24.4 ± 5.3 mg/day
DFO (N=51)	18.9 ± 4.7 mg/day

Μεθόδων Εκτίμησης της Αιμοσιδήρωσης

SQUID

(Superconducting Quantum Interface Device)

◆ Πλεονεκτήματα:

Μη-αιματηρή.

Εξειδίκευση για φερριτίνη και αιμοσιδηρίνη.

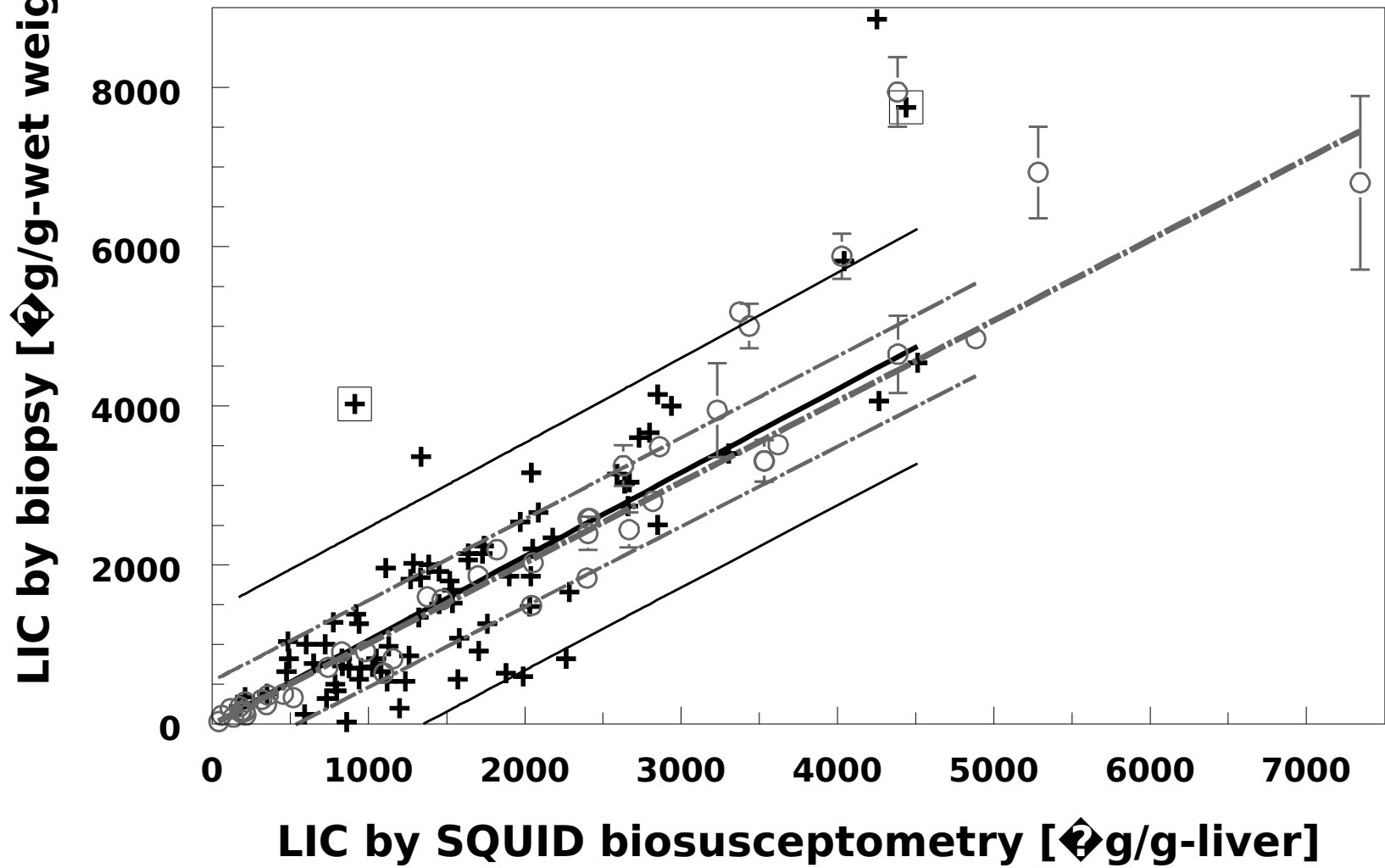
Μέσες τιμές σιδήρου πάνω από ~ 100ml περιοχής.

◆ Μειονεκτήματα:

Ιδιαίτερα δαπανηρή.

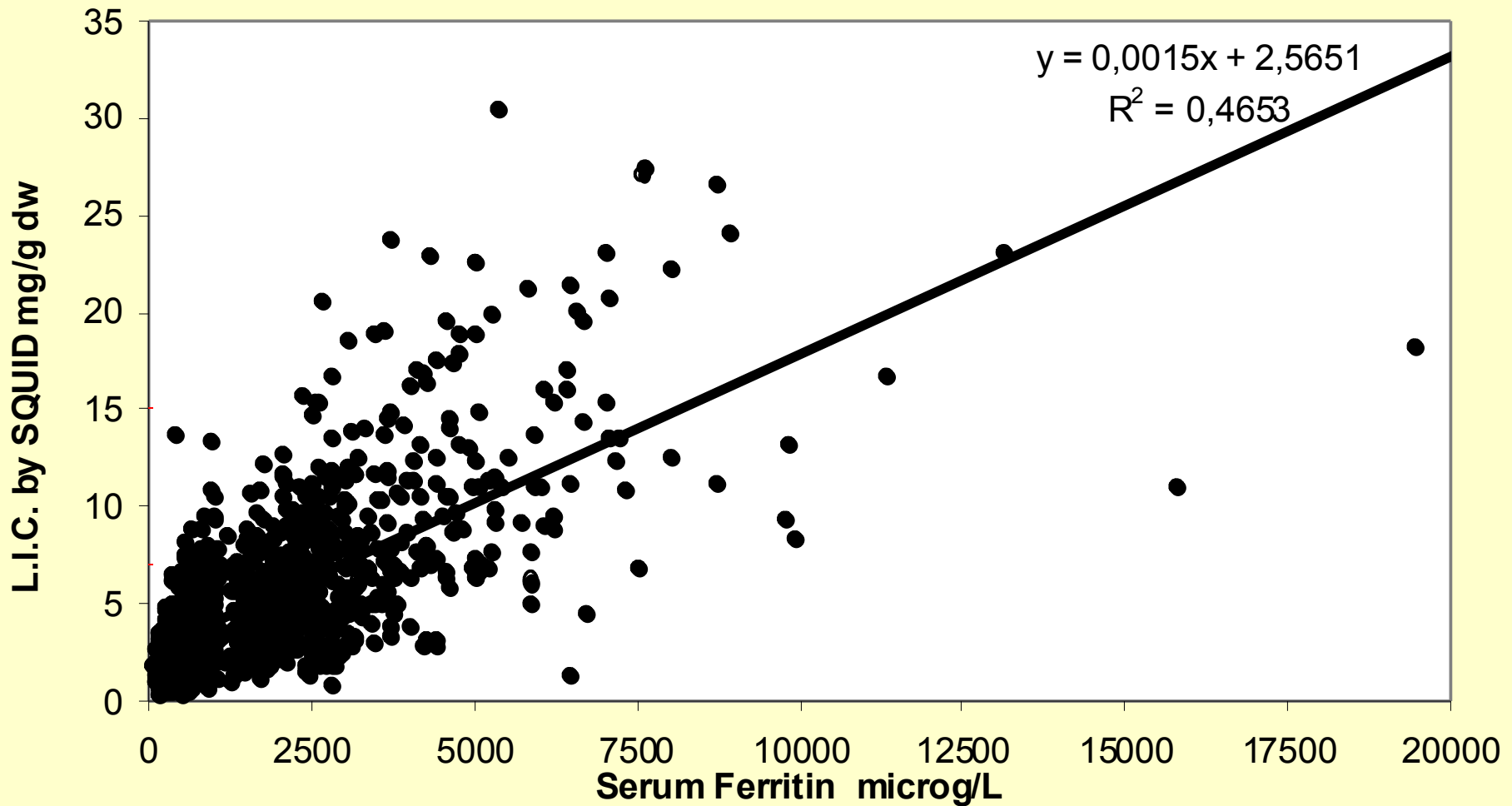
Μόνο σε 4 κέντρα παγκοσμίως.

Liver Iron Concentration (LIC) in Patients with Thalassemia major (crosses) and Genetic Hemochromatosis (circles) from Chemical Quantitation in Biopsies and Biomagnetic Measurements (Fischer; SOSTE 2000)



Linear Regression with 95% Prediction Range, Regression Coefficient $a = 1.05 \pm 0.05$, and Coefficient of Determination $R^2 = 0.63$ for Thalassemia major (solid lines) and $a = 1.01 \pm 0.02$, $R^2 = 0.96$ for Hemochromatosis Patients (dash-dot lines).

Liver Iron Concentration vs Serum Ferritin in 1053 pts with Thalassemia Major on Iron Chelation



ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ & ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗΣ

- ◆ Η φερριτίνη ορού αποτελεί χρήσιμη και αποδεκτή μέθοδο παρακολούθησης των διακυμάνσεων του σιδήρου του οργανισμού με την προϋπόθεση αξιολόγησης των αποτελεσμάτων επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.
- ◆ Η μέτρηση του σιδήρου σε ένα δείγμα ήπατος μπορεί να μην αντανakλά τη μέση Συγκέντρωση Σιδήρου Ήπατος (LIC).
- ◆ Για τη ρύθμιση της θεραπείας αποσιδήρωσης είναι χρήσιμο να λαμβάνονται υπ' όψιν τα αποτελέσματα των τιμών του σιδήρου με περισσότερες από μία μεθόδους.
- ◆ Η Δεφεριπρόνη απομακρύνει συγκρίσιμη με τη Δεσφερριοξαμίνη ποσότητα σιδήρου από τον οργανισμό, όπως εκτιμάται από την φερριτίνη ορού και την συγκέντρωση του σιδήρου στο ήπαρ.