

Αιμοσιδήρωση - Αποσιδήρωση

Β. ΣΕΪΤΑΝΙΔΗΣ

Α.Ε. Καθηγητής, Διευθυντής
Αιματολογικής Κλινικής Νοσοκομείου
«Υγεία»

Με τον όρο αιμοσιδήρωση εννοούμε την υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο σε τέτοιο βαθμό, ώστε να υπερβαίνει τις δυνατότητες των ρυθμιστικών μηχανισμών να διαχειρίζονται με ασφάλεια την περίσσεια του σιδήρου. Η υπέρβαση αυτή των δυνατοτήτων του οργανισμού έχει σαν αποτέλεσμα την ανεξέλεγκτη παρουσία σιδήρου και την εναπόθεσή του σε διάφορα παρεγχυματικά όργανα (π.χ. καρδιά, ήπαρ, ενδοκρινείς αδένες κ.λπ.) με αποτέλεσμα τις ήπιες ή σοβαρές διαταραχές στη λειτουργία τους.

Οι διαταραχές του μεταβολισμού του σιδήρου που οδηγούν σε υπερφόρτωση είναι διαφόρου αιτιολογίας. Στην ανασκόπηση αυτή δε θα αναφερθούμε στην πρωτογενή διαταραχή στο μεταβολισμό του σιδήρου που οφείλεται σε γενετικά αίτια (αιμοχρωμάτωση) και προκαλείται από αυξημένη απορρόφηση σιδήρου στο έντερο αλλά στη δευτεροπαθή, επίκτητη υπερφόρτωση, που οφείλεται κυρίως σε πολλαπλές μεταγγίσεις, στις οποίες αναγκάζομαστε να καταφεύγουμε προκειμένου να αντιμετωπίσουμε την αναιμία που προκαλούν διάφορες κληρονομικές ή επίκτητες καταστάσεις (π.χ. μεσογειακή αναιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο κ.λπ.).

Το πρόβλημα της υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο από πολλαπλές μεταγγίσεις αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία πριν από 40 και πλέον χρόνια. Έγινε όμως πιο ορατό και οξύ στις αρχές της δεκαετίας του '70 όταν άρχισε να καθιερώνεται το καθεστώς των «υπερμεταγγίσεων» σε παιδιά με μεσογειακή αναιμία. Με το πρόγραμμα αυτό που στόχευε στη διατήρη-

ση της αιμοσφαιρίνης επάνω από τα 13gr, έγινε προσπάθεια να κατασταλεί η «θαλασσαιμική ερυθροποίηση» και να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες συνέπειες που αυτή συνεπάγεται (οστικές παραμορφώσεις, διαταραχές στην ανάπτυξη, κ.λπ.). Λίγα χρόνια αργότερα και ακριβώς λόγω των συνεπειών που υπήρξαν με την τακτική των υπερμεταγγίσεων, το πρόγραμμα αυτό τροποποιήθηκε και ο στόχος έγινε πλέον η αιμοσφαιρίνη να διατηρείται γύρω στα 11gr. Και με το πρόγραμμα όμως αυτό, που είναι σαφώς λιγότερο επιθετικό ως προς το ρυθμό μεταγγίσεων, το πρόβλημα της υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο φάνηκε να είναι αναπόφευκτο, αν δε λαμβάνονται συγκεκριμένα μέτρα αντιμετώπισής του.

Με τον όρο αποσιδήρωση εννοούμε τη διαδικασία απομάκρυνσης της περίσσειας σιδήρου από τον οργανισμό. Στην προκειμένη περίπτωση, της δευτερογενούς αιμοσιδήρωσης από πολλαπλές μεταγγίσεις, η διαδικασία αποσιδήρωσης συνεπάγεται αποκλειστικά τη χρησιμοποίηση φαρμακευτικών ουσιών, αφού οι αφαιμάξεις, που χρησιμοποιούνται στις περιπτώσεις πρω-

τογενούς αιμοχρωμάτωσης, εκ των πραγμάτων δεν έχουν θέση.

Η αποσιδήρωση είναι από βιολογικής πλευράς μια εξαιρετικά ενδιαφέρουσα παρέμβαση, που έχει σκοπό να απομακρύνει από τον οργανισμό ένα ιδιαίτερα πολύτιμο γιαυτόν στοιχείο όπως είναι ο σίδηρος.

Πράγματι ο σίδηρος είναι ένα μέταλλο τελείως απαραίτητο για τη ζωή, αφού έχει κομβικό ρόλο σε διάφορες βιολογικές διεργασίες, όπως είναι η μεταφορά οξυγόνου, η σύνθεση ενζύμων και η συμμετοχή του στη σύνθεση DNA. Το στοιχείο-κλειδί για την κατανόηση της αντιφατικής εκ πρώτης όψεως ανάγκης αποσιδήρωσης είναι ότι ο οργανισμός δεν έχει τη δυνατότητα ρύθμισης του μεταβολισμού του σιδήρου παρά μόνο με μηχανισμούς, που σχετίζονται με την απορρόφησή του στο έντερο. Ο οργανισμός στερείται παντελώς δυνατότητας ρύθμισης του ποσού του σιδήρου που χρειάζεται με μηχανισμούς απέκκρισης. Εάν με ιατρογενή παρέμβαση παρακάμπνουν οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί απορρόφησης του σιδήρου από το έντερο, όπως γίνεται με τη μετάγγιση αίματος, η θρόα εισαγωγή σιδήρου (κάθε μο-

▶ νάδα αίματος συνεπάγεται την παρεντερική χορήγηση 200-250mg σιδήρου) παραμένει εγκλωβισμένη στον οργανισμό χωρίς καμία δυνατότητα απομάκρυνσής της, με τους υπάρχοντες φυσιολογικούς μηχανισμούς. Οι πολλαπλές μεταγγίσεις βέβαια μεγεθύνουν το πρόβλημα, αφού συσσωρεύουν μεγάλες ποσότητες σιδήρου εντός του οργανισμού, οι οποίες όχι μόνο δε χρησιμεύουν σε τίποτα, αλλά είναι ιδιαίτερα επιβλαβείς για πολλά ζωτικά όργανα.

Οι βιολογικές συνέπειες της υπερφόρτωσης με σίδηρο είναι πολλαπλές, σοβαρές, και τα τελευταία χρόνια έχει γίνει σημαντική πρόοδος στην έγκαιρη διάγνωσή τους, στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται, στη λήψη μέτρων για την πρόληψή τους και σε κάποιο βαθμό στη θεραπεία τους. Η σχετική βιβλιογραφία είναι εκτεταμένη και η Ελληνική συνεισφορά σε αυτή είναι πολύ σημαντική.

Η υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο στη δευτερογενή αιμοσιδήρωση παρατηρείται κυρίως στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία που μεταγγίζονται από νεαρή ηλικία, αλλά τα τελευταία χρόνια και σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ) «καλής» πρόγνωσης. Η ανασκόπηση αυτή περιορίζεται στην αιμοσιδήρωση στους ασθενείς με ΜΔΣ. Στο επόμενο τεύχος, που γράφεται από συναδέλφους, που ασχολούνται ιδιαίτερα με τη μεσογειακή αναιμία, το πρόβλημα της υπερφόρτωσης με σίδηρο θα αναφερθεί επίσης και θα περιγραφούν οι ιδιαιτερότητες που παρουσιάζονται στους ασθενείς αυτούς.

Υπερφόρτωση με σίδηρο και παρεγχυματικά όργανα

Όταν η περίσσεια σιδήρου υπερβεί τις δυνατότητες του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος να τη διαχειριστεί [υπερβαίνει τη «χωρητικότητα» της τρανσφερίνης να τον δεσμεύει. Ο μη δεσμευμένος με τρανσφερίνη σίδηρος (NTBI) συνδέεται με οξυγόνο και σχηματίζει ρίζες υδροξυλίου. Αυτές οι ρίζες είναι τοξικές και καταστρεπτικές για τη μεμβράνη των κυττάρων

και για τις πρωτεΐνες και το DNA εντός αυτών] τότε εναποτίθεται σε επιθηλιακά κύτταρα διαφόρων παρεγχυματικών οργάνων και στα κύτταρα του καρδιακού μυός προκαλώντας διάφορες δυσλειτουργίες των οργάνων αυτών με δυσμενή πρόγνωση, αν δεν αντιμετωπισθούν έγκαιρα και αποτελεσματικά.

Οι πληροφορίες που έχουμε, όσον αφορά στον αντίκτυπο της υπερφόρτωσης με σίδηρο στη νοσηρότητα και θνησιμότητα, προέρχονται από πολυμεταγγισμένους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία στους οποίους το πρό-



βλημα έγινε εμφανές πριν από πολλά χρόνια και έχει συσσωρευθεί σημαντική εμπειρία σχετικά.

Για τους ασθενείς με ΜΔΣ, αν και η σχετική βιβλιογραφία είναι περιορισμένη, τα τελευταία χρόνια το θέμα της υπερφόρτωσης με σίδηρο έχει γίνει αντικείμενο εντατικής έρευνας και πολλών συζητήσεων στα διάφορα διεθνή συνέδρια. Για τους ασθενείς αυτούς, η εντύπωση είναι πως ισχύει ό,τι ισχύει για τους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία, με κάποιες όμως διαφορές που ενδεχομένως έχουν μεγάλη κλινική σημασία. Πιο κάτω καταγράφονται οι δι-

αφορές ως προς την υπερφόρτωση με σίδηρο μεταξύ ασθενών με μεσογειακή αναιμία και ασθενών με ΜΔΣ.

Οι ασθενείς με ΜΔΣ είναι συνήθως πολύ μεγαλύτερης ηλικίας από ότι οι ασθενείς με μεσογειακή αναιμία και είναι πολύ πιθανό να συνυπάρχουν σε αυτούς άλλες παθολογικές καταστάσεις στο ήπαρ, στην καρδιά ή το πάγκρεας, οι οποίες ενδεχομένως δρουν συνεργικά με τις διαταραχές, που προκαλεί η υπερφόρτωση με σίδηρο στα όργανα αυτά.

Υπάρχει διαφορά ως προς το ρυθμό της απόπτωσης που είναι εγγενές στοιχείο στους ασθενείς με ΜΔΣ. Υποστηρίζεται δηλαδή ότι η υπερφόρτωση με σίδηρο επιτείνει τους μηχανισμούς απόπτωσης στα ΜΔΣ, προκαλώντας πολλαπλές διαταραχές στα μιτοχόνδρια των ερυθροβλαστών.

Στα ΜΔΣ υπάρχει αυξημένη παραγωγή ανασταλτικών προς την ερυθροποίηση κυττοκινών (π.χ. TNFα) που δεν υπάρχει στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία.

Έχει βρεθεί ότι στους ασθενείς με ΜΔΣ υπάρχει αυξημένη συχνότητα (σε σχέση με το γενικό πληθυσμό) παρουσίας μετάλλαξης του γονιδίου HFE. Ως γνωστό, η μετάλλαξη αυτή είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη της πρωτοπαθούς υπερφόρτωσης με σίδηρο που παρατηρείται στους ασθενείς με κληρονομική αιμοχρωμάτωση (ΗΗ).

Εκτίμηση του φορτίου σε σίδηρο

Οι διαταραχές που προκαλούνται στα διάφορα όργανα του σώματος από την υπερφόρτωση με σίδηρο μπορούν σε σημαντικό βαθμό να προληφθούν και να αναστραφούν με τις σύγχρονες δυνατότητες της θεραπευτικής.

Για την αντιμετώπιση όμως και την πρόληψη των βλαβών που προκαλεί η περίσσεια σιδήρου είναι πολύ σημαντικό να υπάρχει αφενός μεν ακριβής εκτίμηση του φορτίου σε σίδηρο γενικά στον οργανισμό, αφετέρου δε γνώση της κατανομής του φορτίου αυτού στο ΔΕΣ και στα παρεγχυματικά όργανα. Η εκτίμηση του φορτίου σε σίδηρο μπορεί να γίνει με συνδυασμό μεθόδων που υπολογίζουν την περίσσεια σιδήρου με άμεσο ή έμμε-

σο τρόπο, όπως και την κατανομή του στα διάφορα όργανα.

Το ήπαρ είναι το όργανο που κατεξοχήν δέχεται το μεγαλύτερο φορτίο σε σίδηρο (περίπου το 70%) αφού κατέχει πρωτεύουσα θέση στην αποθήκευση του σιδήρου και γενικότερα στο μεταβολισμό του.

Η διαδερμική βιοψία ήπατος υπό υπερηχογραφική παρακολούθηση είναι η πιο αξιόπιστη άμεση μέθοδος μέτρησης του φορτίου σε σίδηρο στο όργανο αυτό (LIC). Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση του σιδήρου στο ήπαρ με το ολικό φορτίο σιδήρου στον οργανισμό. Η μόνη επιφύλαξη με τη βιοψία ήπατος που αναφέρεται, έχει σχέση με την πιθανότητα ύπαρξης ενδοηπατικών διαφορών ως προς την κατανομή του σιδήρου μέσα στο όργανο, ιδιαίτερα όταν υπάρχει το ενδεχόμενο ίνωσης ή κίρρωσης του ήπατος. Βέβαια η μέθοδος είναι επεμβατική και ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΜΔΣ που ενδεχομένως έχουν χαμηλά αιμοπετάλια μπορεί να δημιουργήσει αιμορραγικές επιπλοκές [η μέθοδος SQUID (Superconducting Quantum Interference Device) είναι μέθοδος μη επεμβατική, αλλά γίνεται σε πολύ λίγα κέντρα (4 ή 5) του εξωτερικού]. Όταν το LIC φτάσει στο 10-15mg/g/dw (γραμμάριο ξηρού ηπατικού ιστού) που αντιστοιχεί στις 40 περίπου μεταγγίσεις, η υπερφόρτωση με σίδηρο έχει φτάσει σε επίπεδα δυνητικά τοξικά.

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι μία καλή και μη επεμβατική μέθοδος εκτίμησης του σιδήρου στο ήπαρ, ιδιαίτερα όταν εφαρμόζεται η τεχνική T2 που έχει τη δυνατότητα ποσοτικού υπολογισμού του σιδήρου στους ιστούς. Σε αξιόπιστα εργαστήρια με σχετική εμπειρία στο θέμα αυτό η MRI δίνει αποτελέσματα που έχουν γραμμική συσχέτιση με τα αποτελέσματα άμεσης εκτίμησης του φορτίου σιδήρου στο ήπαρ (βιοψία).

Η μέτρηση της φερριτίνης στον ορό και του κορεσμού της τρανσφερίνης είναι εξαιρετικά χρήσιμες εξετάσεις. Είναι εύκολες, μη επεμβατικές, και γίνονται στα περισσότερα εργαστήρια. Η αξιοπιστία των μετρήσεων αυτών είναι σημαντική και υπάρχει καλή

Πίνακας 1. Οι ιδιότητες ενός ιδανικού χηλικού παράγοντα

1. Υψηλή δεσμευτική ικανότητα.
2. Βραδύ μεταβολισμό.
3. Καλή διαπερατότητα στους ιστούς και τα κύτταρα.
4. Να μην προκαλεί απλώς ανακατανομή του σιδήρου στο σώμα.
5. Να είναι ασφαλής, μη τοξικός.
6. Να προκαλεί αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου.
7. Να έχει χαμηλό κόστος.
8. Να χορηγείται από του στόματος.

Το ήπαρ είναι το όργανο που κατεξοχήν δέχεται το μεγαλύτερο φορτίο σε σίδηρο (περίπου το 70%) αφού κατέχει πρωτεύουσα θέση στην αποθήκευση του σιδήρου και γενικότερα στο μεταβολισμό του. Η διαδερμική βιοψία ήπατος υπό υπερηχογραφική παρακολούθηση είναι η πιο αξιόπιστη άμεση μέθοδος μέτρησης του φορτίου σε σίδηρο στο όργανο αυτό (LIC).

σχετικά συσχέτισή τους με αποθέματα σιδήρου στο σώμα. Θα πρέπει να αναφερθεί όμως ότι η τιμή της φερριτίνης επηρεάζεται από φλεγμονώδεις καταστάσεις και λοιμώξεις αφού είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης. Επίσης θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μέτρηση της τιμής της φερριτίνης είναι έμμεση μέθοδος υπολογισμού των αποθεμάτων σε σίδηρο, αφού αντιστοιχεί στο 1% μόνο των αποθεμάτων αυτών.

Η αξία της τιμής της φερριτίνης αυξάνεται όταν γίνονται διαδοχικές μετρήσεις στην παρακολούθηση του ασθενούς. Στο ΜΔΣ έχει βρεθεί παράλληλη καμπύλη της τιμής της φερριτίνης και

του ποσού του σιδήρου στο ήπαρ. Τιμές φερριτίνης μεγαλύτερες των 2000ng/ml θεωρούνται επικίνδυνες και θα πρέπει να ενεργοποιούνται οι θεραπευτικοί μηχανισμοί αποσιδήρωσης.

Για τη μέτρηση των αποθεμάτων του σιδήρου στην καρδιά, η άμεση μέτρησή τους με βιοψία παρόλο που είναι δυνατή σε πρακτικό επίπεδο είναι ανέφικτη. Η MRI με τεχνική T2 είναι πολύ χρήσιμη (έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ T2 και λειτουργίας της αριστερής κοιλίας).

Θεραπεία της υπερφόρτωσης με σίδηρο - αποσιδήρωση

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι βλαπτικές επιπτώσεις της υπερφόρτωσης με σίδηρο συνεπεία πολλαπλών μεταγγίσεων, έχουν αναγνωρισθεί από 40 και πλέον έτη σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία και η ανάγκη πρόληψής τους έγινε αφορμή για εντατική έρευνα προκειμένου να ανακαλυφθούν μόρια που θα μπορούσαν αφενός μεν να κρατούν το σίδηρο δεσμευμένο, ώστε να μην είναι τοξικός, αφετέρου δε το μέγεθος τους να είναι αρκούντως μικρό ώστε να διευκολύνεται η απέκκριση του συμπλέγματος (μόριο-σίδηρος) από τους νεφρούς. Η desferrioxamine (DFO) ήταν το πρώτο τέτοιο μόριο που βρέθηκε με τις ιδιότητες αυτές πριν από 30 περίπου χρόνια. Η DFO πέρασε με επιτυχία τις εξετάσεις ασφαλείας στις διάφορες κλινικές μελέτες και πολύ γρήγορα ενσωματώθηκε στην κλασική θεραπεία της β-μεσογειακής αναιμίας. Η DFO είναι ένας χηλικός παράγοντας που δεσμεύει σε σχέση 1:1 το σίδηρο που αποβάλλεται ικανοποιητικά με τα ούρα και τη χολή, όταν βεβαίως λαμβάνεται η σωστή δόση του φαρμάκου προσαρμοσμένη στις φαρμακοκινητικές ιδιαιτερότητές του. Η DFO έχει πολύ κακή βιοδιαθεσιμότητα όταν χορηγείται από το στόμα (σε κλινικό επίπεδο είναι άνευ αξίας) και έτσι αναγκαστικά χορηγείται παρεντερικά σε υποδόρια ή ενδομυϊκή έγχυση. Η φαρμακοκινητική της (έχει πολύ μικρό χρόνο ημιζωής, 30 λεπτά), αναγκάζει επίσης τη βραδεία και παρατεταμένη χορήγησή της προκειμένου να διατηρούνται ικανοποιητικά τα επίπεδά της ▶

▶ στο αίμα ώστε να εξουδετερώνεται η τοξική δράση του σιδήρου που δεν είναι δεσμευμένος

Ένα πολύ αποτελεσματικό δοσολογικό σχήμα για την DFO ήταν και είναι η βραδεία έγχυση 8-12 ωρών για τουλάχιστον πέντε ημέρες την εβδομάδα. Ο τρόπος χορήγησης της DFO και η διάρκεια χορήγησης, όπως ήταν αναμενόμενο, δημιούργησε πολλά προβλήματα συμμόρφωσης, τα οποία σε ένα βαθμό εξουδετέρωσαν την αποτελεσματικότητα και τη θεραπευτική αξία του φαρμάκου. Επιπλέον, το κόστος του φαρμάκου αλλά και το κόστος της διαδικασίας χορήγησης του, ιδιαίτερα σε χώρες χαμηλής οικονομικής ανάπτυξης, μεγεθύνουν το πρόβλημα. Είναι χαρακτηριστικό ότι σε μία σχετική μελέτη αναφέρεται ότι από 72.000 ασθενείς με θαλασσαιμία που μεταγγίζονταν τακτικά, μόνο 25.000 είχαν θεραπεία αποσιδήρωσης με DFO.

Παρόλα αυτά, η DFO έχει προσφέρει σημαντική βοήθεια σε παιδιά με μεσογειακή αναιμία και παραμένει ακόμη και τώρα, μετά 30 χρόνια από την εισαγωγή της, ως φάρμακο αναφοράς στην αποσιδήρωση.

Οι δυσκολίες στη συμμόρφωση δημιούργησαν την ανάγκη για ανεύρεση χηλικού παράγοντα που μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος και να έχει καλή αποτελεσματικότητα και καλό προφίλ ασφαλείας. Στον πίνακα 1 δίνονται οι ιδιότητες ενός ιδανικού χηλικού παράγοντα:

Ο πρώτος χηλικός παράγοντας που χορηγείται από του στόματος και πήρε έγκριση κυκλοφορίας στην Ευρώπη ήταν η Deferiprone (L1). Οι κλινικές μελέτες έδειξαν καλή συμμόρφωση και καλή σχετικά αποτελεσματικότητα σε σημαντική αναλογία ασθενών με θαλασσαιμία, τουλάχιστον ανάλογη με αυτή της DFO. Ένα όμως σημαντικό ποσοστό ασθενών χρειάζεται επιπλέον αποσιδήρωση με συνδυασμό L1 και DFO. Το προφίλ ασφαλείας είναι επίσης καλό, αν και έχει αναφερθεί αναστρέψιμη αύξηση των ηπατικών ενζύμων σε μερικές κλινικές μελέτες. Σε μια μελέτη μάλιστα, αναφέρεται συσχέτιση της χορήγησης Deferiprone και επιτάχυνσης της ίνωσης του ήπατος. Η πλέ-

ονόμως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί και σχετίζεται με την Deferiprone είναι η ακοκκιοκυταραιμία, που ευτυχώς παρατηρείται σε μικρό αριθμό ασθενών (λιγότερο του 1%). Επειδή ο χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) της Deferiprone είναι σχετικά μικρός (2-3 ώρες), χρειάζεται να χορηγείται σε τρεις δόσεις ημερησίως. Τα δεδομένα αυτά προέρχονται από την κλινική εμπειρία που έχουμε σχετικά με την αποσιδήρωση σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία.

Οι δυσκολίες στη συμμόρφωση στη DFO δημιούργησαν την ανάγκη για ανεύρεση χηλικού παράγοντα που μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος και να έχει καλή αποτελεσματικότητα και καλό προφίλ ασφαλείας.

Ένας νεότερος χηλικός παράγοντας που χορηγείται από του στόματος είναι το Deferasirox (ICL 670), που έχει το πλεονέκτημα να χορηγείται μία φορά την ημέρα. Αυτό έγινε αντιληπτό από τις μελέτες φαρμακοκινητικής και τις μελέτες φάσης Ι όταν διαπιστώθηκε ότι ο χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) του παράγοντα ήταν σχετικά μεγάλος (11-19 ώρες), γεγονός που του επιτρέπει να χορηγείται σε μία ημερήσια δόση. Στη μελέτη αυτή η μέγιστη χορηγηθείσα δόση ήταν 80mg/Kg/ημέρα.

Σε μελέτες φάσης ΙΙ σε 71 ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία έγινε συγκριτική μελέτη μεταξύ του νέου αυτού παράγοντα και της DFO για 12 μήνες. Η χορηγούμενη δόση ήταν 10-20mg/Kg/ημέρα και DFO 40mg/Kg/5 ημέρες την εβδομάδα. Η συγκέντρωση του σιδήρου στο ήπαρ (LIC) ήταν 8,5mg/g/dw και 7,9mg/g/dw για τους ασθενείς των δύο ομάδων αντίστοιχα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν ήταν περίπου οι ίδιες

και για τους δύο παράγοντες. Όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα, η LIC έπεσε στο 6,6ng/g/dw στην ομάδα του ICL 670 και 5,9ng/g/dw στην ομάδα της DFO.

Πρόσφατα, ήρθαν στη δημοσιότητα τα αποτελέσματα μιας πολύ ενδιαφέρουσας κλινικής μελέτης σχετικά με το Deferasirox (ICL670). Ήταν μία πολυκεντρική ανοιχτή συγκριτική μελέτη φάσης ΙΙΙ που συνέκρινε το Deferasirox με την κλασική αγωγή αποσιδήρωσης με DFO. Η σύγκριση αφορά τόσο στην ασφάλεια όσο και την αποτελεσματικότητα των δύο παραγόντων στην αποσιδήρωση, μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας σε 600 περίπου ασθενείς (παιδιατρικούς και ενήλικες) με β-μεσογειακή αναιμία που μεταγγίζονταν τακτικά και είχαν υπερφόρτωση με σίδηρο. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν και τέσσερα Ελληνικά κέντρα που έχουν τη σχετική εμπειρία νοσηλείας τέτοιων ασθενών.

Όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα, τα τελικά σημεία αξιολόγησης ήταν η διατήρηση ή μείωση του LIC (πρωτεύον) και η φερριτίνη του ορού και το ισοζύγιο σιδήρου (δευτερεύοντα). Και στις δύο ομάδες ασθενών παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του LIC, της φερριτίνης του ορού και μείωση στο καθαρό ισοζύγιο σιδήρου όταν όμως το LIC ήταν 7mg Fe/g ξηρού ηπατικού ιστού (dw) του σώματος ή υψηλότερη.

Όσον αφορά στην ασφάλεια, το Deferasirox αποδείχθηκε στη μελέτη αυτή πολύ καλά ανεκτό. Η απόσυρση από τη μελέτη ήταν η ίδια περίπου και για τα δύο φάρμακα (5,7% έναντι 4,1%). Σε καμία περίπτωση η διακοπή της θεραπείας δε σχετιζόταν με τη χορήγηση του φαρμάκου. Η πλέον συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια για το Deferasirox ήταν γαστρεντερικές διαταραχές σε ποσοστό 15,2%. Οι διαταραχές αυτές ήταν παροδικές (8 ημέρες ή λιγότερο) και σπανίως οδήγησαν σε προσαρμογή της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Δερματικό εξάνθημα αναφέρθηκε στο 10% των ασθενών.

Αποσιδήρωση σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Ο αριθμός των κλινικών μελετών ▶

▶ σχετικά με την αποσιδήρωση σε ασθενείς με ΜΔΣ είναι σχετικά περιορισμένοι. Υπάρχουν όμως συγκλίνουσες ενδείξεις ότι σε ορισμένες υποομάδες ασθενών με ΜΔΣ (RA ή RARS) η θεραπεία αποσιδήρωσης έχει πολύ θετικά αποτελέσματα. Είναι οι ασθενείς που ανήκουν σε ομάδες χαμηλού κινδύνου του IPSS και έχουν μεγάλη πιθανότητα επιβίωσης στα πέντε χρόνια και μεγάλη πιθανότητα να υπερφορτωθούν με σίδηρο από πολλαπλές μεταγίσεις.

Μια από τις πρώτες μελέτες που έγιναν σχετικά με την υπερφόρτωση με σίδηρο σε ασθενείς με ΜΔΣ ήταν στη Δανία το 1996 σε ασθενείς που είχαν πολλαπλές μεταγίσεις (μέσος όρος 90) και είχαν αυξημένη φερριτίνη, υψηλό σίδηρο στο ήπαρ όπως διαπιστώθηκε με MRI και φυσικά δυσπλασία του μυελού. Οι ασθενείς είχαν αποσιδήρωση με DFO για περίπου δύο χρόνια. Σε σημαντική αναλογία από τους ασθενείς αυτούς η αποσιδήρωση όχι μόνο βελτίωσε τις παραμέτρους της υπερφόρτωσης με σίδηρο, αλλά και αύξησε τις τιμές της αιμοσφαιρίνης (με δραματική μείωση στην ανάγκη μεταγίσεως) όπως και τον αριθμό των λευκών ή των αιμοπεταλίων. Το συμπέρασμα των ερευνητών σε αυτή τη μελέτη ήταν ότι αποτελεσματική αποσιδήρωση ανακουφίζει την αιμοποίηση στους ασθενείς με ΜΔΣ, απαλλάσσοντας το μυελό από την επιπλέον τοξική δράση του μη δεσμευμένου σιδήρου (NTBI).

Το Μάιο του 2005 έγινε συνέδριο για τα ΜΔΣ στο Nagasaki της Ιαπωνίας. Στο συνέδριο αυτό έγινε και μία ειδική συνεδρίαση για την αποσιδήρωση στα ΜΔΣ και παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα σε μία ανακοίνωση συμφωνίας (consensus statement on iron overload in MDS). Τα συμπεράσματα αυτής της συνάντησης συμφωνίας παρουσιάζονται συνοπτικά πιο κάτω.

1. Οι κλινικές συνέπειες της ανεπαρκούς θεραπείας της υπερφόρτωσης με σίδηρο σε ασθενείς με ΜΔΣ είναι δυνητικά σοβαρές επιπλοκές από την καρδιά, το ήπαρ και τους ενδοκρινείς αδένες.
2. Ο στόχος της κλινικής θεραπείας στους ασθενείς με ΜΔΣ και υπερφόρτωση με σίδηρο είναι η πρόληψη

και η θεραπεία των επιπλοκών που προκαλεί η υπερφόρτωση αυτή και η βελτίωση έτσι του προσδόκιμου επιβίωσης.

3. Η κλινική θεραπεία κατά πάσα πιθανότητα είναι κλινικά σημαντική σε μια υποομάδα ασθενών με ΜΔΣ.
4. Τα αποθέματα σε σίδηρο θα πρέπει να υπολογίζονται κατά τη διάγνωση του ΜΔΣ, και μετά κατά τακτικά χρονικά διαστήματα, ανάλογα με το ρυθμό μεταγίσεων.
5. Τα μέσα δια των οποίων θα πρέπει να γίνεται η διάγνωση και η παρακολούθηση της υπερφόρτωσης με σίδηρο είναι η φερριτίνη του ορού, ο κορεσμός της τρανσφερίνης και η μαγνητική τομογραφία ήπατος.
6. Η υπερφόρτωση με σίδηρο θα πρέπει να παρακολουθείται ανά τρεις μήνες στους ασθενείς που μεταγίζονται τακτικά.
7. Εναρξη της θεραπείας αποσιδήρωσης στους ασθενείς με ΜΔΣ θα πρέπει να γίνεται όταν τα επίπεδα της φερριτίνης στον ορό φθάσουν στα 1000 – 2000 ng/ml ανάλογα με τον ρυθμό μεταγίσεων.
8. Η θεραπεία αποσιδήρωσης θα πρέπει να συνεχίζεται όσο διάστημα η υπερφόρτωση με σίδηρο θεωρείται κλινικά σημαντική.
9. Οι ασθενείς με ΜΔΣ που πιθανόν να ωφεληθούν από την θεραπεία αποσιδήρωσης είναι:
 - α. Ασθενείς εξαρτημένοι από μεταγίσεις.
 - β. Ασθενείς με επίπεδα φερριτίνης ορού > 1000-2000ng/mL ή άλλες ενδείξεις σημαντικής υπερφόρτωσης των ιστών με σίδηρο.
 - γ. Ασθενείς με ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου. IPSS χαμηλού ή ενδιάμεσου I WHO RA, RARS και 5q⁻.
 - δ. Ασθενείς με τεκμηριωμένο ΜΔΣ σταθερής κατάστασης.
 - ε. Ασθενείς που είναι ελεύθεροι άλλης συνυπάρχουσας νόσου που επιβαρύνει την πρόγνωση.
 - στ. Ασθενείς που είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων.

Παρόμοιες είναι και οι κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN (National Compre-

hensive Cancer Network) που δημοσιεύτηκαν στο αντίστοιχο περιοδικό τον Ιανουάριο του 2006. Η ομάδα εργασίας (Myelodysplastic Syndromes Clinical Practice Guidelines panel) συνιστά την αποσιδήρωση με κηλικούς παράγοντες στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου που έχουν λάβει ή προβλέπεται να λάβουν 20-40 μονάδες αίματος ή περισσότερο (≥ 5 -10g σιδήρου), ιδιαίτερα σε εκείνους που υπάρχει ένδειξη δυσλειτουργίας οργάνων όπως καρδιά, ήπαρ ή ενδοκρινείς αδένες. Αντίθετα, για τους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου –2 και υψηλού IPSS η αποσιδήρωση δεν προσφέρει τίποτα αφού η φυσική εξέλιξη της νόσου στις ομάδες αυτές δημιουργεί άλλες προτεραιότητες στην αντιμετώπισή τους.

Βιβλιογραφία

1. Greenberg PL, Baer MR, Bennett JM et al. Myelodysplastic syndromes clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4:58-77.
2. Bowen D, Culligan D, Jowitt S et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003; 120:187-200.
3. Cortezzi A, Cattaneo C, Cristiani S et al. Non-transferrin-bound iron in myelodysplastic syndromes: a marker of ineffective erythropoiesis? *Haematol J* 2000; 1:153-158.
4. Porter J. Pathophysiology of iron overload. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(Suppl. 1): 7-12.
5. Jensen PD. Evaluation of iron overload. *Br J Haematol* 2004; 124:697-711.
6. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload in patients with beta thalassaemia and sickle cell diseases. *Br J Haematol* 2004; 126:736-742.
7. Gattermann N. Clinical consequences of iron overload in myelodysplastic syndromes and treatment with chelators. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(Suppl. 1): 13-17.
8. Brittenham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood* 2003; 101:15-19.
9. Wood JC, Otto-Duessel M, Aguilar M et al. Cardiac MRI (T2, T2*) predicts cardiac iron in the gerbil model of iron cardiomyopathy. *Blood* 2004; 104(11): abst 376.
10. Gattermann N, Porter J, Lopes LF, et al. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(Suppl.1):18-25.
11. Maria Domenica Cappellini, Alan Cohen, Antonio Piga, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with b-thalassemia. *Blood*, 1 May 2006; 107, No 9.
12. Cohen AR, Galanello R, Piga A, et al. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003; 102:1583-1587.
13. Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. The role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood*. 2003; 102:17-24.
14. Maggio A, D'Amico G, Morabito A, et al. Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28:196-208.
15. Britton RS, Leicester KL, Bacon BR, Iron toxicity and chelation therapy. *Int J Hematol*. 2002; 76:219-228. ■