

Θεραπεία της μεσογειακής αναιμίας

Χρήστος Καπάμης

Ομότ. Καθηγητής Παιδιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θεραπεία της μεσογειακής αναιμίας βασίζεται κυρίως στην παθογένειά της και στοχεύει στην αντιμετώπιση και τον έλεγχο αφενός των βασικών συμπτωμάτων της νόσου –αναιμία, έντονες οστικές αλλοιώσεις, αναστολή της ανάπτυξης, υπερσπληνισμός– και αφετέρου των επιπλοκών της νόσου και της θεραπείας, με πιο σοβαρή επιπλοκή την αιμοσιδήρωση. Στον πίνακα 1 αναγράφονται οι στόχοι της θεραπευτικής αγωγής και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την υλοποίησή τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Θεραπευτική Αντιμετώπιση Μεσογειακής Αναιμίας. Στόχοι και μέθοδοι

ΣΤΟΧΟΙ	ΜΕΘΟΔΟΙ
I. ΠΡΟΛΗΨΗ και ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
A) Κλινικών Εκδηλώσεων	
▸ Αναιμία	Μεταγγίσεις
▸ Οστικές Αλλοιώσεις	Μεταγγίσεις
▸ Καθυστέρωση Αύξησης	Μεταγγίσεις

▸ Υπερσπληνισμός ▸ Ψυχολογικές Διαταραχές	Μεταγγίσεις + Σπληνεκτομή Ψυχολογική Στήριξη
B) Επιπλοκών Νόσου-Θεραπείας	
▸ Αιμοσιδήρωση ▸ Ενδοκρινοπάθειες ▸ Μυοκαρδιοπάθεια ▸ Ηπατοπάθεια ▸ Λοιμώξεις ▸ Άλλες	Αποσιδήρωση Ειδική θεραπευτική και προληπτική αγωγή και παρακολούθηση
II. ΡΙΖΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
▸ Μεταμόσχευση Μυελού οστών ▸ Γονιδιακή θεραπεία	

Όπως φαίνεται από τον πίνακα, η πρόληψη και η αντιμετώπιση των βασικών κλινικών συμπτωμάτων της νόσου –αναιμία, αναστολή της σωματικής αύξησης, οστικές αλλοιώσεις– ακόμη και η πρόληψη του υπερσπληνισμού καλύπτονται με τις μεταγγίσεις: ο υπερσπληνισμός με τη σπληνεκτομή και η πιο σοβαρή επιπλοκή της νόσου και της θεραπείας με μεταγγίσεις· η αιμοσιδήρωση με εντατική και συνεχή αποσιδήρωση.

Ειδικές θεραπευτικές και προληπτικές προσελάσεις χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και την αντιμετώπιση σειράς ειδικών επιπλοκών που μπορεί να παρουσιασθούν στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία. Οι επιπλοκές αυτές μπορεί να σχετίζονται με τη νόσο, τις μεταγγίσεις ή την αποσιδήρωση.

Εκτός από την κλασική θεραπεία, γίνονται συστηματικές προσπάθειες για τη ριζική θεραπεία της νόσου. Προς το παρόν, η μόνη ριζική θεραπεία που εφαρμόζεται είναι η μεταμόσχευση μυελού των οστών από απόλυτα συμβατό συγγενή δότη. Σε επιλεγμένους ασθενείς η επιτυχία της μεταμόσχευσης φθάνει το 85-90%. Δυστυχώς, όμως, η μεταμόσχευση μυελού των οστών δεν μπορεί να εφαρμοσθεί, παρά το μικρό ποσοστό ασθενών (γύρω στο 20-25%) για τους οποίους υπάρχει απόλυτα συμβατός συγγενής δότης.

Μελλοντικά οι ελπίδες για ριζική θεραπεία έχουν εστιασθεί στη γονιδιακή θεραπεία, για την οποία γίνονται συντονισμένες και εκτεταμένες προσπάθειες.

Παρά τις σημαντικές προόδους, η κλινική εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας παραμένει ακόμη ανέφικτη. Σήμερα οι άμεσοι κύριοι στόχοι της θεραπείας καλύπτονται με τις μεταγγίσεις, τη σπληνεκτομή και την αποσιδήρωση. Η θεραπεία με μεταγγίσεις είναι αρκετά γνωστή κι έτσι θα αναφερθούμε συνοπτικά σε αυτήν. Πιο εκτεταμένα, θα εξετάσουμε την αποσιδήρωση στην οποία υπάρχουν εξελίξεις και βελτιώσεις, χωρίς όμως τα αποτελέσματα να είναι ακόμα απόλυτα ικανοποιητικά.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ

Για τη θεραπεία με μεταγγίσεις προτάθηκαν διάφορα σχήματα, τα οποία διαφέρουν κυρίως στα προ της μετάγγισης επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb) αλλά και στη μέση τιμή Hb στα μεταξύ των μεταγγίσεων διαστήματα. Σήμερα όλοι συμφωνούν πως το πιο ιδανικό σχήμα που επιτρέπει φυσιολογική ανάπτυξη και καλή ποιότητα ζωής είναι η διατήρηση των επιπέδων Hb πριν από τη μετάγγιση γύρω στα 10g/dl.

Η συστηματική εφαρμογή των συχνών μεταγγίσεων είχε ως αποτέλεσμα:

- ▶ Τη φυσιολογική ανάπτυξη, τουλάχιστον στην πρώτη δεκαετία της ζωής.
- ▶ Τον περιορισμό των οστικών αλλοιώσεων.
- ▶ Τον περιορισμό της συχνότητας και της έντασης του υπερσπληνισμού.
- ▶ Τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ

Το τίμημα για τα ευεργετικά αποτελέσματα των συχνών μεταγγίσεων στους πάσχοντες από μεσογειακή αναιμία εμφανίζεται στη δεύτερη δεκαετία της ζωής και οφείλεται στην τοξική επίδραση του σιδήρου που αθροίζεται με τις μεταγγίσεις.

Οι τοξικές επιπτώσεις του σιδήρου εκδηλώνονται στους ασθενείς με:

- ▶ Καθυστέρνηση του ρυθμού σωματικής αύξησης και γενετικής ωρίμανσης.
- ▶ Επιπτώσεις από την καρδιά, το ήπαρ και τους ενδοκρινείς αδένες.

Γι' αυτό και τα τελευταία 25 χρόνια γίνεται έντονη προσπάθεια να διατηρηθούν τα αποθέματα σιδήρου των ασθενών σε χαμηλά μη τοξικά επίπεδα.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ

Για τη διατήρηση χαμηλών αποθεμάτων Fe σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς, οι προσπάθειες κατευθύνονται προς δύο άξονες:

1. Στην ελαχιστοποίηση του ποσού του προσφερόμενου Fe μέσω μεταγγίσεων και πιθανώς μέσω της τροφής.
2. Στην αύξηση του αποβαλλομένου αποθεματικού σιδήρου.

Η ελαχιστοποίηση του προσφερομένου με τις μεταγγίσεις σιδήρου επιτυγχάνεται με:

- α. Την επιλογή του ιδανικού σχήματος μεταγγίσεων.
- β. Την εφαρμογή μεθόδων που αυξάνουν την επιβίωση των μεταγγιζόμενων ερυθρών.
- γ. Την άμεση αντιμετώπιση των αιτιών που μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της κατανάλωσης αίματος στους ασθενείς.

Το ιδανικότερο σχήμα είναι οι συχνές μεταγγίσεις με στόχο τη διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα πάνω από 9-10g/dl. Οι υπερμεταγγίσεις για τη διατήρηση της Hb πάνω από 11-12g/dl συνοδεύονται από αύξηση του φορτίου Fe.

Για τη μείωση του συνολικού όγκου των μεταγγίσεων ερυθρών προτάθηκε η χορήγηση ερυθρών με αυξημένη επιβίωση. Τέτοια παρασκευάσματα θεωρούνται το πρόσφατο αίμα και τα νεοκύτταρα. Ο διαχωρισμός και η παρασκευή νεοκυττάρων παρουσιάζουν δυσκολίες, που σχετίζονται κυρίως με το κόστος και την ανάγκη μεγάλου ποσού αίματος για τον διαχωρισμό των νεοκυττάρων.

Η εμπειρία μας από τη μακροχρόνια θεραπεία 18 ασθενών με μεταγγίσεις νεοκυττάρων έδειξε ότι η μετάγγιση με νεοκύτταρα μπορεί να μειώσει τις επήψεις ανάγκες σε αίμα κατά 15-35%. Αύξηση του προσφερομένου Fe με τις

μεταγγίσεις παρατηρείται σε περιπτώσεις αύξησης της ετήσιας κατανάλωσης αίματος. Οι αιτίες που προκαλούν αύξηση της κατανάλωσης είναι:

- α. Η εμφάνιση υπεροπληνισμού. Στην περίπτωση αυτή η αύξηση της κατανάλωσης εγκαθίσταται βαθμιαία.
- β. Η εμφάνιση αυτό- και αλλό-ανοσοποίησης σε κοινά και σπάνια ερυθροκυτταρικά αντιγόνα. Στην περίπτωση της ανοσοποίησης, η αύξηση των αναγκών σε αίμα είναι απότομη και η ανίχνευση αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων θετική.

Οι ασθενείς με αύξηση των αναγκών σε αίμα χρειάζονται άμεση αντιμετώπιση ώστε να περιορισθεί η προσφορά αυξημένων ποσών σιδήρου που επιβαρύνουν τα ολικά αποθέματα. Δυσκολότερη είναι η θεραπευτική αντιμετώπιση της αλλοανοσοποίησης. Υπάρχει απόλυτη ανάγκη ταυτοποίησης των αντισωμάτων και αναζήτησης απόλυτα συμβατού αίματος για τις μεταγγίσεις. Παράλληλα, σε πολλές περιπτώσεις αυτοανοσοποίησης είναι αναγκαία η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, συνήθως κορτικοστεροειδών, των οποίων η δόση εξατομικεύεται. Σε ανθεκτικούς στα κορτικοστεροειδή ασθενείς χρησιμοποιούνται και άλλα ανοσοκατασταλτικά, όπως η αζοθιοπρίνη και η κυκλοσπορίνη.

ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ

Ο μόνος τρόπος για τη μείωση του αποθεματικού σιδήρου που προσλαμβάνεται με τις μεταγγίσεις στους πάσχοντες από μεσογειακή αναιμία είναι η αποβολή του. Δυστυχώς δεν υπάρχουν φυσιολογικοί μηχανισμοί για την αποβολή Fe κι έτσι ο μόνος τρόπος θεραπείας είναι η χρήση χηλικών ενώσεων. Η θεραπεία αυτή μαζί με τις μεταγγίσεις αποτελούν τα βασικά σκέλη της θεραπευτικής αντιμετώπισης της μεσογειακής αναιμίας.

Η μόνη χηλική ουσία που έχει εφαρμοσθεί για μακρό χρονικό διάστημα είναι η Desferrioxamine ή Desferal (DFO). Με τη μακροχρόνια χρήση της έχουν καθορισθεί οι ενδείξεις και οι αντενδείξεις της και έχουν αξιολογηθεί τα θεραπευτικά της αποτελέσματα σε μεγάλες σειρές ασθενών. Η DFO είναι γνωστή από το 1960, οπότε και χρησιμοποιήθηκε για κλινικές μελέτες. Η συστη-

ματική όμως εφαρμογή της στη θεραπεία και την πρόληψη της αιμοσιδήρωσης στη μεσογειακή αναιμία ξεκίνησε μετά το 1974, όταν ο Barry και οι συνεργάτες του έδειξαν πως η ημερήσια ενδομυϊκή χορήγηση 0,5-1g DFO για δύο χρόνια σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση κατά πρώτον του σιδήρου και της φερριτίνης του οργάνου, κατά δεύτερον των αποθεμάτων σιδήρου του ήπατος και, τέλος, τη μείωση ή την αναστολή της εξέλιξης της ίνωσης του ήπατος. Τα ευρήματα αυτά βεβαιώθηκαν και σε άλλες μελέτες, ενώ παράλληλα διερευνήθηκαν και άλλοι τρόποι χορήγησης του φαρμάκου για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας.

Από τους διάφορους τρόπους χορήγησης, σήμερα χρησιμοποιείται κυρίως η στάγδην υποδόρεια έγχυση με ειδική αντλία και σε βαρείς αιμοσιδήρωση ή ενδοφλέβια έγχυση μεγάλων δόσεων φαρμάκου. Η αποτελεσματικότητα της αποσιδήρωσης με DFO εξαρτάται από μια σειρά παραγόντων, με σημαντικότερους τους εξής:

- α. *Οδός χορήγησης.* Με την ίδια δόση φαρμάκου αποβάλλεται μεγαλύτερη ποσότητα σιδήρου σε στάγδην ενδοφλέβια έγχυση, σε σύγκριση με την υποδόρεια στάγδην έγχυση, η οποία με τη σειρά της πλεονεκτεί της ενδομυϊκής. Η υποδόρεια έγχυση για 8-12 ώρες φαίνεται εξίσου αποτελεσματική στην απέκκριση Fe με εκείνη των 24ώρων.
- β. *Ατομικές διαφορές ημερήσιας αποβολής Fe από τα ούρα.* Ασθενείς με τα ίδια αποθέματα απεκκρίνουν διαφορετικά ποσά σιδήρου με την ίδια δόση φαρμάκου. Ακόμα και το ίδιο άτομο δεν απεκκρίνει τα ίδια ποσά κάθε μέρα. Γι' αυτό και στην παρακολούθηση του ισοζυγίου του σιδήρου χρησιμοποιείται ο μέσος όρος αποβολής τριών τουλάχιστον μετρήσεων.
- γ. *Βαθμός Αιμοσιδήρωσης.* Παρά την ύπαρξη ατομικών διαφορών, το ποσό του αποβαλλόμενου σιδήρου είναι ανάλογο με τον βαθμό της αιμοσιδήρωσης.
- δ. *Δόση φαρμάκου - Διάρκεια Θεραπείας.* Μέχρι ένα ορισμένο σημείο υπάρχει συσχέτιση της αποβολής του σιδήρου με τη δόση του φαρμάκου, ενώ η μακροχρόνια θεραπεία συνοδεύεται συνήθως και από ελάττωση του απεκκρινόμενου Fe.

ε. *Βιταμίνη C*. Η αιμοσιδήρωση συνοδεύεται από έλλειψη βιταμίνης C. Στις περιπτώσεις αυτές η αναπλήρωση της βιταμίνης C αυξάνει την απέκκριση σιδήρου. Ασθενείς με χαμηλά αποθέματα σιδήρου, φυσιολογική βιταμίνη C λεμφοκυττάρων και επαρκή ημερήσια λήψη βιταμίνης C (περίπου 100 mg) από τις τροφές δεν φαίνεται να χρειάζονται επιπρόσθετη χορήγηση βιταμίνης C.

στ. *Συμπληρωματικά Πρακτικά Σημεία Αποσιδήρωσης*. Εκτεταμένη συζήτηση γίνεται για τον ιδανικό χρόνο έναρξης της αποσιδήρωσης, όπως και για τη δόση του φαρμάκου, ώστε να αποφευχθούν πιθανές τοξικές επιδράσεις στα οστά ή και αναστολή της αύξησης. Η αποσιδήρωση συνιστάται να αρχίζει μετά από τη μετάγγιση 10 μονάδων αίματος, με μικρές ποσότητες DFO (20-25 mg/kg) δύο φορές την εβδομάδα και προοδευτική αύξηση του αριθμού των δόσεων ανά εβδομάδα. Ως καθοδηγητικοί δείκτες χρησιμοποιούνται από τους περισσότερους η φερριτίνη του ορού και η απέκκριση Fe από τα ούρα.

Για την ιδανική ρύθμιση και παρακολούθηση της αποσιδήρωσης είναι απαραίτητη η μέτρηση των ολικών αποθεμάτων σιδήρου. Για την ακριβή εκτίμηση των αποθεμάτων σιδήρου σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία έχει προταθεί σειρά μεθόδων, καμία όμως δεν είναι ιδανική. Οι μέθοδοι αυτές είναι:

α. *Υπολογισμός του Fe από τις μεταγγίσεις*. Προϋποθέτει την ακριβή καταγραφή του ολικού ποσού των συμπεπυκνωμένων ερυθρών που χορηγούνται σε κάθε μετάγγιση κατά τη διάρκεια του χρόνου και υπολογίζεται με την εξίσωση:

$$\text{mg/Fe: } \frac{\text{Ολικό ποσό αίματος (ml)} \times \text{Hct} \times 1.16}{100}$$

β. *Φερριτίνη ορού πλάσματος*. Ο προσδιορισμός της φερριτίνης είναι ο δείκτης που, παρά τα μειονεκτήματά του, χρησιμοποιείται ευρύτατα για την εκτίμηση των ολικών αποθεμάτων σιδήρου. Η συσχέτιση της τιμής της φερριτίνης με τα αποθέματα έχει επιβεβαιωθεί από αρκετές μελέτες. Στην αξιολόγηση των μετρήσεων της φερριτίνης χρειάζεται να υπολογί-

ζουμε τις καταστάσεις που μπορούν να επηρεάσουν τις τιμές της. Αυξημένες συνήθως τιμές απαντώνται σε ανεπάρκεια βιταμίνης C, οξείες και χρόνιες φλεγμονές, χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, πυρετό, οξεία και χρόνια ηπατίτιδα, αιμόλυση και μη αποδοτική ερυθροποίηση. Σε περίπτωση συνύπαρξης των καταστάσεων αυτών, η βιοψία ήπατος και η μέτρηση του Fe αποτελεί καλύτερο δείκτη εκτίμησης των αποθεμάτων του Fe, ενώ ο σιδηρός ορού, η τρανσφερίνη, το ποσοστό κορεσμού και οι υποδοχείς της τρανσφερίνης είναι βοηθητικοί δείκτες.

γ. *Βιοψία Ήπατος*. Η βιοψία ήπατος είναι η πιο ακριβής και άμεση μέθοδος υπολογισμού του ολικού σιδήρου του οργανισμού. Η βιοψία επιπρέπει την ακριβή εκτίμηση των ολικών αποθεμάτων σιδήρου, της κατανομής του στα ηπατοκύτταρα και στα κύτταρα Kupffer, μαζί με την παράλληλη εκτίμηση της παρουσίας και της έκτασης ιστολογικών βλαβών, όπως φλεγμονής, ίνωσης και κίρρωσης.

δ. *Απεικονιστικές Μέθοδοι Εκτίμησης Fe*. Διάφορες απεικονιστικές τεχνικές έχουν προταθεί για την εκτίμηση των αποθεμάτων του σιδήρου κυρίως στο ήπαρ και τελευταία στην καρδιά και την υπόφυση. Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, κυρίως με τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας, η μέθοδος δεν έχει ακόμα προτυπωθεί ώστε η χρήση της να γενικευθεί και να αντικαταστήσει τη βιοψία του ήπατος.

Πιο αξιόπιστα θεωρούνται τα αποτελέσματα μέτρησης σιδήρου του ήπατος με μια νέα τεχνική μαγνητικής τομογραφίας, τη Superconducting Susceptometry (SQUID). Προς το παρόν χρησιμοποιείται σε τρία μόνο κέντρα, δύο στην Ευρώπη και ένα στην Αμερική, για κλινικούς-ερευνητικούς σκοπούς.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ DFO

Στη θεραπεία με DFO, εκτός από τις τοπικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν και σοβαρές παρενέργειες, ευτυχώς σπάνιες. Οι παρενέργειες αυτές σχετίζονται με διαταραχές στην όραση (περιορισμός οπτικού πεδίου) και την ακοή, αισθητικές διαταραχές (παραίσθησία - αδυναμία μυϊκή) και πνευμονικές βλάβες.

βες. Στην πλειονότητά τους οι τοξικές αυτές επιδράσεις είναι αναστρέψιμες, με εξαίρεση την τοξική επίδραση της DFO στα οστά που σχετίζεται με δυσπλασία του χόνδρου των μακρών οστών και της σπονδυλικής στήλης, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της ανάπτυξης. Η τοξική επίδραση στα σώματα των σπονδύλων προκαλεί χαρακτηριστική μείωση του ύψους σε καθιστή θέση.

Για την ελαχιστοποίηση της εμφάνισης σοβαρών παρενεργειών χρειάζεται ακριβής και συστηματική παρακολούθηση και ρύθμιση της αποσιδήρωσης, ώστε να υπάρχει ισορροπία μεταξύ της αποτελεσματικής θεραπείας και της αποφυγής παρενεργειών. Ο καθορισμός των μη τοξικών επιπέδων Fe είναι δύσκολος. Ωστόσο έχουν γίνει προσπάθειες καθορισμού ορισμένων κανόνων με πρότυπο την αιμοχρωμάτωση. Με βάση τα δεδομένα αυτά, στόχος της αποσιδήρωσης θεωρείται η διατήρηση ενός ασφαλιστικού επιπέδου αποθεματικού σιδήρου, που αντιστοιχεί σε 18-38 μmol Fe ανά γραμμάριο νεφρού ήπατος (3,2-7mg Fe ανά γραμμάριο ξηρού ηπατικού ιστού) και φερριτίνη ορού <2.500 ng/ml. Ασθενείς με μεγαλύτερα από 80 μmol Fe ανά γραμμάριο ήπατος (ή 15 mg Fe ανά γραμμάριο ξηρού ιστού) διατρέχουν τον κίνδυνο γενικών εκδηλώσεων.

Η τοξικότητα της DFO αυξάνει όσο τα αποθέματα Fe ελαττώνονται και η δόση της ενισχύεται. Για την αποφυγή τοξικών παρενεργειών χρειάζεται συνεπώς συστηματική και συνεχής αναπροσαρμογή των δόσεων. Για την αναπροσαρμογή της θεραπείας, μια και οι συχνές βιοψίες ήπατος δεν είναι εφικτές, έχει υπολογισθεί ένας δείκτης τοξικότητας της θεραπείας με βάση την τιμή της φερριτίνης και την ημερήσια δόση του φαρμάκου. Ο δείκτης τοξικότητας υπολογίζεται από το πηλίκο της ημερήσιας δόσης της DFO σε mg/Kg διά της τιμής της φερριτίνης και δεν πρέπει να υπερβαίνει το 0,025. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι διαφορές στη συχνότητα των τοξικών επιδράσεων της DFO που παρατηρήθηκαν σε διάφορες σειρές οφείλονται κυρίως στις μεγάλες δόσεις DFO σε σχέση με τα ολικά αποθέματα σιδήρου.

ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ

Η αναζήτηση χηλικών ουσιών που χορηγούνται από το στόμα για τη θεραπεία της αιμοσιδήρωσης ξεκίνησε πριν από πολλά χρόνια, όταν διαπιστώθηκαν

οι δυσκολίες στην εφαρμογή της υποδόριας χορήγησης DFO και το υψηλό της κόστος. Δεκάδες ουσιών έχουν μελετηθεί. Ελάχιστες από αυτές έχουν δοκιμασθεί κλινικά, και συγκεκριμένα η N,N α -bis(2-hydroxybenzyl) ethylenediamine-N,N α -diacetic acid (HBED), η pyridoxal isonicotinoyl hydrazone (PIH), η di-ethyl hydroxypyridinone (CP34), η 1,2-dimethyl-3-hydroxypyridin-4-one (deferiprone, L1) και πρόσφατα η ICL670 [4- 3,5-bis-(hydroxyphenyl)-1,2,4-triazol-1-yl -benzoic acid]]. Οι πρώτες τρεις ενώσεις δοκιμάστηκαν κλινικά σε περιορισμένης έκτασης μελέτες.

Μεγάλη συζήτηση γίνεται τα τελευταία χρόνια για την αποτελεσματικότητα του deferiprone ή L1. Το L1 πρωτοεμφανίστηκε το 1982, ως εναλλακτική θεραπεία της αιμοσιδήρωσης. Φαίνεται ότι κινητοποιεί Fe από τη φερριτίνη, την αιμοσιδηρίνη και την τρανσφερίνη. Οι κλινικές δοκιμές με την L1 προχώρησαν και προχωρούν με βραδύ ρυθμό γιατί δεν έχουν γίνει από την αρχή ακριβείς τοξικολογικές μελέτες σε πειραματόζωα. Οι βασικές παρενέργειες στα πειραματόζωα αφορούσαν σε μυελοτοξική δράση, κυρίως λευκοπενία, αναιμία και θρομβοπενία, υπερτροφία των επινεφριδίων, απλασία γονάδων και θύμου και σωματική καθυστέρηση.

Στις κλινικές δοκιμές στον άνθρωπο βασικές παρενέργειες είναι οι αρθραλγίες και η σοβαρή ακοκκιοκυτταραιμία. Παράλληλα διαπιστώθηκαν διαταραχές στο ανοσοποιητικό σύστημα, όπως εκδήλωση ερυθηματώδους λύκου και θάνατος από σπαιμία λόγω καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος. Παρατηρήθηκαν ακόμα δερματικές βλάβες με ψευδοαργυροπενία που υποχώρησαν με τη χορήγηση Zn, όπως και παροδική ή παρατενόμενη τρανσαμινασαιμία αλλά και πεπτικές διαταραχές, κυρίως έμετοι.

Λόγω των ανεπιθύμητων παρενεργειών και των περιορισμένων, μη συστηματικών κλινικών μελετών, είχε εγκριθεί η κυκλοφορία της L1 (σκεύασμα Kefler της Εταιρείας Cipla) κατ' αρχάς στις Ινδίες και από έτους του σκευάσματος Feribrox της Εταιρείας Apotex στις χώρες της Ε.Ε., με βασική ένδειξη τη μονοθεραπεία σε επιλεγμένους ασθενείς με έντονες αντιδράσεις στην DFO.

Από τις κλινικές μελέτες που έχουν γίνει φαίνεται πως ημερήσια δόση

75mg/kg αποβάλλει ποσότητα Fe ανάλογη με εκείνη των 30-40mg/24ωρο DFO κι έτσι σε άτομα με ήπια αιμοσιδήρωση μπορεί να διατηρηθεί ο σίδηρος σε μη τοξικά επίπεδα. Δεν έχει όμως διευκρινισθεί αν η χορήγηση L1 μπορεί να αναστείλει την εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ και να προλάβει ή να επιβραδύνει την ίνωση του. Στην τελευταία πολυκεντρική μελέτη που έγινε στον Καναδά, την Αμερική και την Ιταλία υπήρξαν ενδείξεις ότι το φάρμακο δεν προφυλάσσει από τη σιδήρωση του ήπατος και ότι η ίνωση μπορεί να επιδεινωθεί. Αντίθετα, πρόδρομες πρόσφατες μελέτες υποδηλούν βελτίωση της σιδήρωσης της καρδιάς.

Έτσι, η ελπίδα για γρήγορη κυκλοφορία του L1 με στόχο τη θεραπεία της αιμοσιδήρωσης χάθηκε, αλλά νέες έρευνες αναμένεται να αρχίσουν σύντομα, ενώ η θεραπεία με DFO επιβάλλεται να συνεχισθεί εντατικά.

ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ DFO

Για καλύτερη συμμόρφωση και αποτελεσματικότητα στη θεραπεία με DFO δοκιμάζονται εναλλακτικές προς την υποδόραιο έγχυση DFO. Οι μέθοδοι αυτοί είναι:

1. Η ενδοφλέβια χορήγηση DFO με μόνιμο καθετήρα, κυρίως για εντατική αποσιδήρωση σε περιπτώσεις βαρείας αιμοσιδήρωσης, όπως και ενδοφλέβια χορήγηση με εβδομαδιαία αλλαγή της θέσης της έγχυσης.
2. Υποδόρειος ένεση DFO. Η συνολική ημερήσια δόση του φαρμάκου χορηγείται σε δύο δόσεις σε υποδόρεια ένεση. Η μέθοδος αυτή φαίνεται να έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την υποδόρεια στάγδην έγχυση με αντλία.
3. Συνδυασμός DFO και DFP. Οι κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η μονοθεραπεία με DFP υπολείπεται της DFO σε αποτελεσματικότητα και σε ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να επιτευχθεί αρνητικό ισοζύγιο. Διερευνάται σήμερα η πιθανότητα σύγχρονης χορήγησης των δύο φαρμάκων DFO και DFP. Αν τα πρόδρομα αποτελέσματα επιβεβαιωθούν, θα εγκατασταθεί μια καινούργια περίοδος κατά την οποία ο συνδυασμός

των δύο φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε αρνητικό ισοζύγιο Fe στην πλειονότητα των ασθενών. Χαρακτηριστικά είναι τα αποτελέσματα από τη συγκριτική μελέτη αποβολής Fe σε 56 ασθενείς με μεσογειακή αναιμία που υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία με DFO και DFP και σε συνδυασμένη θεραπεία στην κλινική μας. Το ποσοστό των πασχόντων με αρνητικό ισοζύγιο Fe με μονοθεραπεία τόσο με DFO όσο και DFP ήταν μικρό (15-20%), ενώ με τη συγχορήγηση DFO και DFP το ποσοστό των ασθενών με αρνητικό ισοζύγιο Fe αυξήθηκε σε 65%.

4. Νέα σκευάσματα. Το ICL670 (bis-hydroxyphenyl-triazole) πρόκειται για ένα νέο σκεύασμα που χορηγείται από το στόμα, το οποίο παρασκευάστηκε από τη Novartis και βρίσκεται στη φάση II της κλινικής δοκιμής. Σε πειραματόζωα, η αποτελεσματικότητα του ICL670 στη διακίνηση και αποβολή Fe από τους ιστούς αποδείχθηκε 2-5 φορές μεγαλύτερη από το DFO και 5 φορές από την DFP. Αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά από τα κόπρανα κι έχει χρόνο ημίσειας ζωής από 12 μέχρι και 19 ώρες στις υψηλότερες δόσεις, γεγονός που επιτρέπει την εφάπαξ ημερήσια λήψη του φαρμάκου. Τα πρόδρομα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητά του στην απέκκριση σιδήρου σε σύγκριση με την υποδόρεια χορήγηση DFO. Κλινικές δοκιμές σε μικρό αριθμό ασθενών έδειξαν ότι δόσεις 20 και 40mg/Kg φαρμάκου συνοδεύονται με αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ ΜΕ DFO

Η αποτελεσματικότητα της αποσιδήρωσης με DFO είναι συνάρτηση της συμμόρφωσης των ασθενών στη συστηματική εφαρμογή της αποσιδήρωσης. Υπάρχουν αρκετοί λόγοι για την άρνηση των ασθενών να εφαρμόσουν τη μακροχρόνια συνεχή υποδόρεια έγχυση DFO. Εντούτοις, με συνεχή παρακολούθηση και συστηματική καθοδήγηση από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό και παράλληλη κοινωνική και ψυχολογική στήριξη, το ποσοστό των ασθενών που εφαρμόζουν συστηματικά την αποσιδήρωση αυξάνει σημαντικά.

Τα αποτελέσματα της μακροχρόνιας συστηματικής αποσιδήρωσης σε συνάρτηση με τις συχνές μεταγγίσεις σε πάσχοντες από μεσογειακή αναιμία αξιολογήθηκαν την τελευταία δεκαετία από διάφορες ομάδες. Σε όλες τις μελέτες παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας, σαφής αύξηση της επιβίωσης χωρίς επιπλοκές από την τοξική δράση του σιδήρου, με παράλληλη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Η αποτελεσματική αποσιδήρωση και η διατήρηση χαμηλών μη τοξικών αποθεμάτων σιδήρου έχει μειώσει σημαντικά τις επιπλοκές της αιμοσιδήρωσης, κυρίως δε τη μυοκαρδιοπάθεια, καθώς και τις επιπτώσεις στη σωματική αύξηση, τη γενετική ωρίμανση και τη συχνότητα και βαρύτητα των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης. Φαίνεται ακόμη πως τα χαμηλά αποθέματα σιδήρου ευνοούν τη θεραπευτική δράση της ιντερφερόνης α σε ασθενείς με ηπατίτιδα C.

Η πιο εντυπωσιακή όμως επίδραση αφορά στην επιβίωση. Πρόσφατες συγκριτικές μελέτες δείχνουν ότι τα καλύτερα αποτελέσματα παρουσιάζονται στις μονάδες συστηματικότερης θεραπείας κυρίως της αποσιδήρωσης. Ιδιαίτερα ικανοποιητικά είναι τα αποτελέσματα της επιβίωσης σε πάνω από 450 ασθενείς που κάνουν μετάγγιση στη μονάδα μας. Στη σειρά αυτή η πιθανότητα επιβίωσης στην ηλικία των 40 ετών πλησιάζει το 70%. Εντυπωσιακότερα είναι τα αποτελέσματα της συστηματικής αποσιδήρωσης όταν συγκρίνεται η επιβίωση των ασθενών με χαμηλή φερριτίνη ($<2.000\text{ng/ml}$) με την επιβίωση εκείνων που έχουν υψηλή φερριτίνη $>4.000\text{ng/ml}$. Στην ηλικία των 40 ετών η επιβίωση των ασθενών της πρώτης ομάδας αγγίζει το 90% και της δεύτερης ομάδας το 45%. Τα αποτελέσματα αυτά αποδεικνύουν την ανάγκη για αναζήτηση πιο αποτελεσματικών και εφαρμόσιμων μεθόδων αποσιδήρωσης. Η συνδυασμένη θεραπεία παρεντερικής και από του στόματος χορήγησης χηλικών ουσιών ίσως αποδειχθεί μια άμεσα εφαρμόσιμη και αποτελεσματική λύση.