

ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ

Επιμέλεια κειμένου: Αντώνης Καττάμης

ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΩΣΗ – ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Αιμοσιδήρωση

Η αιμοσιδήρωση στην θαλασσαιμία είναι αποτέλεσμα αυξημένης πρόσληψης σιδήρου είτε λόγω των μεταγγίσεων ή/και λόγω αυξημένης απορρόφησης σιδήρου από το πεπτικό σύστημα. Οι μεταγγίσεις αποτελούν την κύρια αιτία αιμοσιδήρωσης στην μείζονα θαλασσαιμία ενώ η αυξημένη απορρόφηση σιδήρου είναι η κύρια αιτία στην ενδιάμεση θαλασσαιμία στην οποία δεν υπάρχουν τακτικές μεταγγίσεις. Αυτό συμβαίνει γιατί ο άνθρωπος δεν διαθέτει μηχανισμό αποβολής της περίσσειας σιδήρου. Για τον σκοπό αυτό πρέπει να γίνεται θεραπεία αποσιδήρωσης.

Η περίσσεια σιδήρου είναι τοξική, μια και ο σίδηρος εναποτίθεται στα διάφορα όργανα του οργανισμού δημιουργώντας δυσλειτουργία στα όργανα αυτά (κυρίως ήπαρ, καρδιά, ενδοκρινείς αδένες). Η εναπόθεση αυτή δεν είναι ομοιογενής. Σε μερικά όργανα εναποτίθεται ο σίδηρος σε μεγαλύτερη ποσότητα σε σχέση με άλλα. Η σειρά εναπόθεσης επίσης είναι διαφορετική. Τις περισσότερες φορές το ήπαρ είναι το πρώτο όργανο που συγκεντρώνει την περίσσεια σιδήρου. Η ευαισθησία του κάθε οργάνου στην περίσσεια σιδήρου ποικίλλει.

Καρδιά

Η εναπόθεση σιδήρου στα κύτταρα της καρδιάς (μυοκάρδιο) οδηγεί σταδιακά σε υπερτροφία, διάταση της καρδιάς, εκφύλιση των ινών του καρδιακού μυός και μερικές φορές σε ίνωση της καρδιάς.

Το αποτέλεσμα της χρόνιας αιμοσιδήρωσης της καρδιάς είναι η καρδιακή ανεπάρκεια που αποτελεί το 70% των αιτιών θανάτου σε πάσχοντες από θαλασσαιμία. Άλλη εκδήλωση καρδιακής προσβολής από αιμοσιδήρωση αποτελούν οι αρρυθμίες οι οποίες μπορεί να επιταχύνουν την πορεία προς καρδιακή ανεπάρκεια ή να επιβαρύνουν περισσότερο την ήδη υπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια. Επίσης εναπόθεση περίσσειας σιδήρου έχουμε και στο περικάρδιο με αποτέλεσμα την εκδήλωση περικαρδίτιδας.

Πάσχοντες που μεταγγίζονται τακτικά και δεν υποβάλλονται σε θεραπεία αποσιδήρωσης σε περίπου 10 χρόνια θα παρουσιάσουν τα πρώτα συμπτώματα από την καρδιά. Η έναρξη εντατικού σχήματος αποσιδήρωσης σε αυτή την περίπτωση τις περισσότερες φορές μπορεί να αντιστρέψει την κατάσταση αυτή.

Ήπαρ

Το ήπαρ είναι το πρώτο όργανο που προσβάλλεται από την αιμοσιδήρωση. Η περίσσεια σιδήρου οδηγεί σε σχηματισμό κολλαγόνου και στην συνέχεια σε ίνωση του ήπατος. Οι έχοντες βαριά αιμοσιδήρωση στο ήπαρ έχουν εννιαπλάσιο (9) κίνδυνο για ίνωση σε σχέση με τους μη έχοντες ηπατική αιμοσιδήρωση. Στο έδαφος της ινώσεως σταδιακά και σε μερικά χρόνια αναπτύσσεται κίρρωση του ήπατος (10 χρόνια μετάγγισης χωρίς

αποσιδήρωση). Αρχικά η κίρρωση είναι αντιρροπούμενη και χωρίς ιδιαίτερα συμπτώματα. Σταδιακά όμως εξελίσσεται σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση δηλαδή ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο από τις επιπλοκές της ηπατικής ανεπάρκειας. Σε έδαφος κίρρωσης αναπτύσσεται ηπατοκυτταρικός καρκίνος σε μία μειοψηφία πασχόντων και κυρίως επί συνυπάρξεως χρόνιας ηπατίτιδας C ή χρόνιας ηπατίτιδας B. Επί παρουσίας ηπατίτιδας C ή και ηπατίτιδας B (μη θεραπευθείσας) η εξέλιξη προς κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια και ηπατοκυτταρικό καρκίνο είναι συχνότερη και ταχύτερη.

Ενδοκρινείς

Κλινικά σημαντική συσσώρευση σιδήρου έχουμε και στους ενδοκρινείς αδένες.

Η υπόφυση αποτελεί ένα πολύ ευαίσθητο στην αιμοσιδήρωση ενδοκρινή αδένά. Προσβάλλεται τις περισσότερες φορές και από μικρή ηλικία με αποτέλεσμα να έχουμε υπογοναδισμό (διαταραγμένη σεξουαλική ωρίμανση – ενήβωση, δευτεροπαθής αμηνόρροια, μειωμένη γονιμότητα).

Προσβολή του ίδιου του θυρεοειδή από την αιμοσιδήρωση οδηγεί σε πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό.

Η προσβολή του παγκρέατος από την περίσσεια σιδήρου οδηγεί σε διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και σακχαρώδη διαβήτη.

Λιγότερη συχνή είναι η προσβολή των παραθυρεοειδών αδένων με αποτέλεσμα υποπαραθυρεοειδισμό, ο οποίος εκδηλώνεται με υπασβεστιαμία.

Ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υποθυρεοειδισμός και ο υπογοναδισμός προλαμβάνονται με την έγκαιρη (από μικρή ηλικία) έναρξη συστηματικής – συνεχούς αποσιδήρωσης.

Στόχοι θεραπείας αποσιδήρωσης

- Εκτίμηση του βαθμού της αιμοσιδήρωσης στα διάφορα όργανα
- Χορήγηση φαρμάκων αποσιδήρωσης (χηλικών παραγόντων σιδήρου)
 - Απομάκρυνση του σιδήρου που λαμβάνεται από τις μεταγγίσεις και την απορρόφηση του σιδήρου
 - Απομάκρυνση του ήδη συσσωρευμένου σιδήρου στους ιστούς
 - Παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας
 - Παρακολούθηση και αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών από την θεραπεία

Εκτίμηση του βαθμού αιμοσιδήρωσης

-Υπολογισμός προσλαμβανόμενου σιδήρου με τις μεταγγίσεις

Ο ενήλικας άνθρωπος απορροφά 1 με 2 mg σιδήρου την ημέρα, με σκοπό να αναπληρώσει τις απώλειες σιδήρου κυρίως από τα αποπτώντα επιθηλιακά κύτταρα και τον ιδρώτα. Κάθε μονάδα αίματος περιέχει περίπου 200 mg σιδήρου (περίπου 1,16 mg σιδήρου ανά 1 ml πλήρως συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων) . Μελετώντας το σύνολο των μεταγγίσεων ανά το χρόνο, μπορεί να υπολογιστεί με αρκετή ακρίβεια το σύνολο του σιδήρου με το οποίο επιφορτώνεται ο οργανισμός μέσω των μεταγγίσεων.

-Εκτίμηση φορτίου σιδήρου

1) Φερριτίνη ορού

Η εκτίμηση του βαθμού αιμοσιδήρωσης βασίζεται σε δείκτες που εκτιμούν το συνολικό φορτίο σιδήρου του οργανισμού. Ιδιαίτερη σημασία έχει η διαχρονική παρακολούθηση της μεταβολής των τιμών αυτών των δεικτών. Ο πιο γνωστός και ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης είναι η φερριτίνη του ορού, της οποίας η μέτρηση γίνεται εύκολα σε όλα τα εργαστήρια. Βέβαια για την ακριβή εκτίμηση των συνήθως υψηλών επιπέδων αυτής, πρέπει το εργαστήριο να έχει σχετική εμπειρία, ώστε να χρησιμοποιεί κατάλληλες αραιώσεις του δείγματος. Συνιστάται παρακολούθηση φερριτίνης ανά τακτά χρονικά διαστήματα (περί τους 3 μήνες). Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η επίδραση διαφόρων άλλων καταστάσεων στην μέτρηση των επιπέδων, τα οποία εμφανίζονται ψευδώς υψηλότερα κατά την διάρκεια λοιμώξεων και χρονίων ή οξέων φλεγμονωδών καταστάσεων, επί υπάρξεως κίρρωσης, ηπατικής ανεπάρκειας, ηπατίτιδας κλπ. Εξ άλλου, έλλειψη βιταμίνης C μπορεί να δώσει ψευδώς χαμηλότερα επίπεδα φερριτίνης. Επίσης έχει διαπιστωθεί σε αρκετές περιπτώσεις, διαφορά στην εκτίμηση αιμοσιδήρωσης με τα επίπεδα φερριτίνης που μπορεί να είναι χαμηλά, παρά τον σοβαρό βαθμό αιμοσιδήρωσης του μυοκαρδίου. Εντούτοις, και παρά τις αδυναμίες της μεθόδου αυτής για την ακριβή εκτίμηση της αιμοσιδήρωσης, η φερριτίνη έχει ιδιαίτερη αξία γιατί τα επίπεδά της συνδέονται άμεσα με την πρόγνωση των πασχόντων. Από πολλές μελέτες έχει φανεί ότι ασθενείς με επίπεδα μικρότερα των 2.500ng/ml εμφανίζουν λιγότερες επιπλοκές, ενώ σαφώς καλύτερη πρόγνωση έχουν οι ασθενείς με επίπεδα μικρότερα των 1000ng/ml. Από την άλλη πλευρά, πολύ χαμηλά επίπεδα φερριτίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με δεφεροξαμίνη, ενοχοποιούνται για ωτοτοξικότητα.

2) Βιοψία ήπατος

Η βιοψία ήπατος είναι μια αρκετά ακριβής μέθοδος προσδιορισμού του φορτίου σιδήρου όχι μόνο στο ήπαρ αλλά στο σύνολο του οργανισμού. Γίνεται είτε διεγχειρητικά-κατά την διάρκεια άλλης χειρουργικής επέμβασης-π.χ. σπληνεκτομής ή χολοκυστεκτομής-είτε διαδερμικά με βελόνη. Είναι παρεμβατική, επομένως σχετικά επώδυνη διαδικασία, και έτσι δεν μπορεί να χρησιμοποιείται ως μέθοδος ρουτίνας για την διαχρονική παρακολούθηση της επιτυχίας της αποσιδήρωσης. Ένα ακόμα μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η ανομοιογενής κατανομή του σιδήρου στο ήπαρ, με αποτέλεσμα δείγμα από διαφορετικές περιοχές να δίνει διαφορετικό αποτέλεσμα. Σε συνύπαρξη ηπατίτιδας, η βιοψία ήπατος είναι χρήσιμη και για την εκτίμηση του βαθμού της ίνωσης ή κίρρωσης. Ο υπολογισμός του φορτίου του σιδήρου γίνεται είτε με ειδική χρώση και το αποτέλεσμα

εκτιμάται με (+), (++) , (+++), είτε με μεγαλύτερη ακρίβεια με υπολογισμό του σιδήρου ανά γραμμάριο ξηρού ιστού ήπατος.

3) Μαγνητική τομογραφία ήπατος – μυοκαρδίου

Με ειδικό πρόγραμμα μαγνητικού τομογράφου που χρησιμοποιεί τις παραμαγνητικές ιδιότητες του σιδήρου, υπολογίζεται με ακρίβεια η αιμοσιδήρωση του ήπατος και της καρδιάς, που εκφράζεται σε msec (με την μέθοδο των T2* ακολουθιών). Γενικά, όσο μεγαλύτερη η τιμή του T2* τόσο μικρότερος ο βαθμός αιμοσιδήρωσης. Εξάλλου υπάρχει αντιστοίχιση των τιμών των msec με τα mg σιδήρου και επομένως με την βαρύτητα του φορτίου σιδήρου. Η μέθοδος αυτή είναι αξιόπιστη σε εργαστήρια με έμπειρο προσωπικό, εξοικειωμένο με τις μετρήσεις αυτές, μπορεί να επαναλαμβάνεται ανά τακτά διαστήματα, ανάλογα με τις ανάγκες κάθε ασθενούς και εφαρμόζεται μετά την ηλικία των 10 περίπου ετών, ή όταν θεωρηθεί ότι το παιδί μπορεί να συνεργασθεί για την εξέταση. Δεδομένου ότι η απομάκρυνση από τους ιστούς είναι αργή και η ακρίβεια της μεθόδου δεν είναι απόλυτη, δεν είναι σκόπιμη η επανάληψη σε χρονικά διαστήματα < 1 έτους, εκτός σε ειδικές περιπτώσεις, όπως σε καταστάσεις απότομης μεταβολής της κλινικής εικόνας του ασθενούς και σε αλλαγές στις μεθόδους αποσιδήρωσης. Είναι ακριβή εξέταση, και καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία όταν εκτελείται ανά διαστήματα 12 μηνών περίπου. Άλλες μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της αιμοσιδήρωσης του ήπατος είναι οι βασιζόμενες στην εκτίμηση των T2 και των R2 ακολουθιών. Ωστόσο, η μέθοδος των T2* ακολουθιών τουλάχιστον για εκτίμηση του καρδιακού φορτίου σιδήρου, τείνει να επικρατήσει, ενώ πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την αξιοπιστία της και την προγνωστική της αξία. Όσον αφορά την αξία της για πρόβλεψη καρδιολογικών προβλημάτων, έχει βρεθεί ότι ασθενείς με T2* < 8msec, που ελάμβαναν θεραπεία με δεφεροξαμίνη, παρουσίασαν υψηλό ποσοστό καρδιακών επιπλοκών.

4) Μέθοδος SQUID

Πρόκειται για μέθοδο απεικονιστική, άρα μη παρεμβατική, που απαιτεί όμως ειδικό εξοπλισμό, διαθέσιμο μόνο σε 4 κέντρα στον κόσμο, επομένως μη εφαρμόσιμη πρακτικά στην Ελλάδα.

5) Μέτρηση αποβολής σιδήρου στα ούρα

Η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, ιδίως με Δεφεροξαμίνη, μπορεί να βασισθεί και στο ποσόν σιδήρου που αποβάλλεται με τα ούρα 24ώρου. Η μέθοδος αυτή δεν χρησιμοποιείται σε θεραπεία με Ferrigrox ή Exjade, μια και ο σίδηρος αποβάλλεται και /ή κυρίως από την εντερική οδό.

ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ

Βασικές αρχές

- Έναρξη

Θεραπεία αποσιδήρωσης πρέπει να ξεκινά όταν υπάρχουν ενδείξεις για υπερφόρτιση σιδήρου. Αυτό εκτιμάται να συμβαίνει όταν η φερριτίνη είναι >1000 ή έχουν προηγηθεί

τουλάχιστον 10 μεταγγίσεις. Η ασφάλεια της αποσιδήρωσης σε χαμηλότερα επίπεδα αιμοσιδήρωσης δεν έχει τεκμηριωθεί. Το σκεύασμα επιλογής εξαρτάται από περιορισμούς κάθε φαρμάκου (Πίνακας 1).

- Σκοπός

Σκοπός της αποσιδήρωσης είναι η επίτευξη και η διατήρηση χαμηλών επιπέδων αιμοσιδήρωσης. Είναι απαραίτητο να συνεκτιμώνται όλες οι παράμετροι (Πίνακας 1).

- Αναγκαιότητα Διαρκούς Συμμόρφωσης

Ανεξάρτητα του ηλικικού παράγοντα που χρησιμοποιείται η επιτυχία της αποσιδήρωσης εξαρτάται απόλυτα από τη συνεχή συμμόρφωση του ασθενούς.

- Συνεχή αναπροσαρμογή της δοσολογίας

Η δοσολογία του ηλικικού παράγοντα πρέπει να προσαρμόζεται σε συνεχή βάση ανάλογα με το βαθμό της αιμοσιδήρωσης, το ποσό του προσλαμβανόμενου σιδήρου από τις μεταγγίσεις και του στόχους της θεραπείας (μείωση ή διατήρηση των επιπέδων σε αποδεκτά επίπεδα). Προσοχή στις αλλαγές βάρους

- Παρακολούθηση τοξικότητας της αποσιδήρωσης

Τακτική παρακολούθηση για εμφάνιση επιπλοκών από την αποσιδήρωση είναι αναγκαία. Επί σοβαρής τοξικότητας επιβάλλεται αλλαγή θεραπείας.

- Εξατομίκευση αγωγής αποσιδήρωσης

Το θεραπευτικό σχήμα αποσιδήρωσης πρέπει να επιλέγεται από τον θεράποντα ιατρό βάση των ιδιαιτεροτήτων του κάθε ασθενούς, τους στόχους της θεραπείας και λαμβάνοντας υπόψη τις δυνατότητες για βέλτιστη συμμόρφωση.

- Τροποποίηση αγωγής

Η αγωγή πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τα αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Εντατικοποίηση της θεραπείας με αύξηση των δόσεων ή με χρήση άλλης θεραπείας που παρουσιάζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα ή εξασφαλίζει καλύτερη συμμόρφωση επιβάλλεται επί ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας.

ΔΙΑΘΕΣΙΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ

Τα φάρμακα αναφέρονται με χρονολογική σειρά έγκρισης (πίνακας 2)

ΔΕΦΕΡΟΞΑΜΙΝΗ (ΔΕΣΦΕΡΡΙΟΞΑΜΙΝΗ / Desferal)

Δοσολογία: Συνήθης 40-60 mg/kg/ημέρα για 5-7 ημέρες/βδομάδα. Στα παιδιά συνιστούνται χαμηλότερες δόσεις μέχρι να ολοκληρωθεί η σκελετική ανάπτυξη. Σε βαριές καταστάσεις έχουν χρησιμοποιηθεί και υψηλότερες δοσολογίες κυρίως με ενδοφλέβια χορήγηση.

Τρόπος χορήγησης: Λόγω υψηλού μοριακού βάρους και υδροφιλικότητας χορηγείται αποκλειστικά παρεντερικώς. Συχνότερα με υποδόρια έγχυση με τη χρήση ειδικής αντλίας σταθερής έγχυσης για 8-12 ώρες. Ο χρόνος δράσης του φαρμάκου περιορίζεται κατά τη διάρκεια έγχυσης. Σημεία έγχυσης όπως το σχήμα 1.

Η χορήγηση δεφεροξαμίνης παράλληλα με την μετάγγιση δεν αντενδείκνεται, η αποτελεσματικότητα της όμως είναι περιορισμένη και δεν μπορεί να υποκαταστήσει την συστηματική χορήγηση.

Η απέκκριση γίνεται στα κόπρανα και στα ούρα

Βιταμίνη C. Ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα φερριτίνης. Χορήγηση βιταμίνης C φαίνεται να κινητοποιεί το σίδηρο και να αυξάνει το ποσό του σιδήρου που μπορεί να δεσμευθεί από την δεφεροξαμίνη. Από τη άλλη αυξημένα επίπεδα βιταμίνης C επάγουν την τοξική δράση του σιδήρου. Για αυτό και συνιστάται η χορήγηση βιταμίνης C σε δόση 2-3 mg/kg/ ημέρα, τις ημέρες που χορηγείται η δεφεροξαμίνη, και αφού ο ασθενής έχει εκτεθεί στη δεφεροξαμίνη για μερικές βδομάδες.
Ανεπιθύμητες ενέργειες

Προβλήματα ακοής: Μείωση – απώλεια της ακοής στις υψηλές συχνότητες (νευροαισθητήριο) και εμβοές. Παρουσιάζονται σε πάσχοντες με χαμηλό φορτίο σιδήρου στους οποίους δεν έχει μειωθεί η δόση της δεφεροξαμίνης. Συνιστάται ετήσιος ακοολογικός έλεγχος.

Οφθαλμολογικά προβλήματα: Παρατηρούνται σε υψηλές δόσεις του φαρμάκου. Περιλαμβάνουν μείωση οπτικής οξύτητας ή και απώλεια της οράσεως, δυσκολία στην διάκριση χρωμάτων (δυσχρωματοψία), δυσκολία στην νυχτερινή όραση, περιορισμός οπτικών πεδίων, οπτικά σκοτώματα, αμφιβληστροειδοπάθεια, οπτική νευρίτιδα και καταρράκτης. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αναστρέψιμες εάν έγκαιρα γίνει διακοπή του φαρμάκου.

Αναστολή ανάπτυξης – σκελετικές αλλοιώσεις: Συμβαίνει όταν το γίνεται έναρξη της δεφεροξαμίνης με υψηλές δόσεις σε ηλικία < 3 ετών. Για το λόγο αυτό σε αυτές της ηλικίες η δόση της δεφεροξαμίνης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 40 mg/kg/ημερησίως.

Λοίμωξη από *Yersinia (enterocolitica)* – *Klebsiella* και άλλα μικρόβια: Οι πάσχοντες που παρουσιάζουν υψηλό πυρετό ή/και διάρροιες και κοιλιακά άλγη θα πρέπει να σταματούν τη θεραπεία με τη δεφεροξαμίνη και να συμβουλευονται άμεσα τον γιατρό τους για την εκτίμηση και θεραπεία της λοίμωξης. Όταν ολοκληρωθεί η θεραπεία και τα συμπτώματα της λοίμωξης υποχωρήσουν, τότε μόνο μπορεί να ξαναρχίσει η θεραπεία με δεφεροξαμίνη.

Γενικευμένες αντιδράσεις: Περιλαμβάνουν πυρετό, μυικούς πόνους και σε σπάνιες περιπτώσεις αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Σε ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση της δεφεροξαμίνης μπορεί να παρουσιαστεί υπόταση – shock

Τοπικές αντιδράσεις

Στο σημείο της έγχυσης του φαρμακουφαρμάκου ή και γύρω από αυτό μπορεί να παρουσιαστούν ερυθρότητα, κνησμός (φαγούρα), εξανθήματα, σκληρά εξογκώματα, πόνος. Αυτά συνήθως οφείλονται όταν χρησιμοποιείται πυκνό διάλυμα του φαρμάκου ή όταν γίνεται επαναλαμβανόμενη έγχυση στο ίδιο σημείο. Οι τοπικές αντιδράσεις προλαμβάνονται με:

A- Αραίωση του διαλύματος έγχυσης

B- Αύξηση διάρκειας έγχυσης

Γ- Εναλλαγή των σημείων έγχυσης του φαρμάκου

Εξέλκωση στο σημείο έγχυσης είναι αποτέλεσμα ενδοδερμικής έγχυσης της δεφεροξαμίνης γι' αυτό και πρέπει να τοποθετείται η βελόνα βαθύτερα στις επόμενες εγχύσεις.

ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ (Ferriprox)

Δοσολογία: 75-100 mg/kg/ημέρα διαιρεμένο σε 3 δόσεις, δεδομένου ότι το φάρμακο απομακρύνεται σχετικά γρήγορα από το σώμα.

Τρόπος χορήγησης: Λόγω χαμηλού μοριακού βάρους και λιποφιλικότητας χορηγείται από το στόμα σε μορφή δισκίων ή πόσιμου διαλύματος.

Η απέκκριση γίνεται στα ούρα και πολύ λίγο στα κόπρανα

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Ναυτία, εμετοί, κοιλιακό άλγος και διάρροια αποτελούν συχνές παρενέργειες του φαρμάκου κυρίως στην αρχή της θεραπείας. Υποχωρούν όμως τις περισσότερες φορές χωρίς διακοπή της θεραπείας ή μετά από προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης.

Αύξηση των τρανσαμινασών (7%):

Στις περισσότερες περιπτώσεις η αύξηση των ηπατικών ενζύμων είναι ασυμπτωματική και παροδική και υποχωρεί με την συνέχιση της ίδιας δόσης ή την μείωση της δόσης του φαρμάκου

Ουδετεροπενία – ακοκκιοκυτταραιμία:

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια της δεφεριπρόνης είναι η ακοκκιοκυτταραιμία (πτώση ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων κάτω από 500/mm³). Ευτυχώς δεν είναι συχνή (περίπου 0,5-1 %). Μετά την εκδήλωση της ακοκκιοκυτταραιμίας αντενδεικνύεται η επαναχορήγηση της.

Η ουδετεροπενία (ηπιότερη πτώση των ουδετεροφίλων 500-1500/mm³) παρουσιάζεται στο 5,9% των πασχόντων. Σε αυτή την περίπτωση γίνεται προσωρινή διακοπή του φαρμάκου. Σε επαναλαμβανόμενα όμως επεισόδια ουδετεροπενίας συνιστάται οριστική διακοπή του φαρμάκου. Για τους παραπάνω λόγους συνιστάται ανά 7-10 μέρες μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων.

Αύξηση της όρεξης εμφανίζεται σε αρκετούς ασθενείς (5,5 %), καθώς και αύξηση του σωματικού βάρους.

Αρθραλγίες συνήθως προσωρινές και σπανιότερα αρθρίτιδα. Πόνος στις αρθρώσεις φαίνεται να είναι αρκετά συχνός σε ασθενείς με βαριά αιμοσιδήρωση. Οίδημα (πρήξιμο) των αρθρώσεων εμφανίζεται σπανιότερα. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η χορήγηση αναλγητικών και επι επιμονής η μείωση ή /και διακοπή της δεφεριπρόνης.

ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΞ (Exjade)

Δοσολογία: 20-30 mg/kg/ημέρα διαιρεμένο σε 1 δόση, δεδομένου ότι έχει αργή απέκκριση από το σώμα. Δόσεις μέχρι 40 mg/kg/ημέρα έχουν χρησιμοποιηθεί χωρίς αυξημένη τοξικότητα.

Τρόπος χορήγησης: Λόγω χαμηλού μοριακού βάρους και λιποφιλικότητας χορηγείται από το στόμα σε μορφή διαλυόμενων δισκίων. Το φάρμακο διαλύεται σεκαι συνιστάται η λήψη του συνιστάται να γίνεται μακριά από γεύματα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Γαστρεντερικές διαταραχές: Αποτελούν από τις πιο συχνές παρενέργειες (26 %) του φαρμάκου και περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετοι, διάρροιες. Είναι δόσοεξαρτώμενες, πολλές φορές ήπιες και υποχωρούν με την συνέχιση ή την προσωρινή διακοπή του φαρμάκου. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να έχουμε γαστρίτιδα, γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη και γαστρεντερική αιμορραγία.

Αύξηση κρεατινίνης (δείκτης νεφρικής λειτουργίας): Στο 36% των πασχόντων έχουμε μία μικρή αύξηση της κρεατινίνης εντός φυσιολογικών ορίων τις περισσότερες φορές. Η αύξηση αυτή είναι δόσοεξαρτώμενη και παραμένει σταθερή με την συνέχιση της θεραπείας ή υποχωρεί με την προσωρινή μείωση της δόσης. Περιστατικά οξείας νεφρικής βλάβης από το φάρμακο είναι πολύ σπάνια. Συνιστάται ανά μήνα έλεγχο της κρεατινίνης.

Δερματικό εξάνθημα: (8-11%) Τις περισσότερες φορές είναι ήπιο και υποχωρεί συνήθως με την συνέχιση της θεραπείας. Σε μερικές περιπτώσεις χρειάζεται προσωρινή διακοπή του φαρμάκου για την πλήρη υποχώρηση του εξανθήματος.

Αύξηση τρανσαμινασών (δείκτες ηπατικής λειτουργίας): Παρατηρείται στο 2-8% των περιπτώσεων. Επί σημαντικής αύξησης γίνεται προσωρινή διακοπή του φαρμάκου και αποκλεισμός άλλων αιτιών. Ηπατική ανεπάρκεια αποτελεί πολύ σπάνια παρενέργεια. Συνιστάται μηνιαίος έλεγχος των τρανσαμινασών.

Άλλες σπανιότερες ή λιγότερο σημαντικές παρενέργειες είναι: Κεφαλαλγία, ζάλη, ίλιγγος, ανησυχία, διαταραχές ύπνου, διαταραχές μελάγχρωσης, χολολιθίαση, πυρεξία, κόπωση, φαρυγγαλγία – λαρυγγαλγία, καταρράκτης, απώλεια ακοής.

ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ύπαρξη πολλών φαρμάκων δίνει τη δυνατότητα χρήσης >1 φαρμάκων σε συνδυασμό. Οι συνδυασμοί αυτοί θεωρητικά είναι πολλαπλοί. Τα φάρμακα μπορούν να δοθούν σε εναλλακτική ή σύγχρονη χορήγηση σε κάθε μέρα. Η σύγχρονη χορήγηση μπορεί να δοθεί ταυτόχρονα (π.χ. και τα 2 φάρμακα μέσα στην ημέρα) ή διαδοχικά (π.χ. το ένα φάρμακο το βράδυ και το άλλο την ημέρα). Η συνδυαστική θεραπεία έχει βασικά δοκιμασθεί με το συνδυασμό δεφεριπρόνης και δεφεροξαμίνης. Η σύγχρονη χορήγηση αυτών των φαρμάκων έχει αθροιστική και συχνά συνεργική δράση στην απέκκριση του σιδήρου. Μελέτες έχουν δείξει ότι επιτυγχάνει μεγαλύτερη απέκκριση σιδήρου και ταχύτερη μείωση του ολικού φορτίου σιδήρου, της ηπατικής σιδήρωσης και της καρδιακής σιδήρωσης από τη μονοθεραπεία με δεφεροξαμίνη. Μακροχρόνια χορήγηση συνδυαστικής θεραπείας δεφεριπρόνης και δεφεροξαμίνης μπορεί να επιτύχει φυσιολογικά επίπεδα σιδήρου και βελτίωση ή ανατροπή ενδοκρινολογικών επιπλοκών. Επίσης, η ευρεία χρήση της έχει συσχετισθεί με μείωση των καρδιακών επιπλοκών και βελτίωση της επιβίωσης. Παρόλα αυτά φαίνεται ότι σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά αοκκιοκυτταραιμίας, για αυτό είναι απαραίτητη η συνεχής παρακολούθηση των ασθενών αυτών.

Συνδυαστική θεραπεία με διαφορετικούς συνδυασμούς εκτός της δεφεριπρόνης και δεφεροξαμίνης δεν έχουν δοκιμασθεί επαρκώς και πρέπει να γίνονται μόνο στα πλαίσια οργανωμένων μελετών.

ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε πολλές καταστάσεις, και κυρίως όταν το φορτίο σιδήρου είναι ιδιαίτερα υψηλό ή αν εμφανισθούν επιπλοκές από τη τοξικότητα του σιδήρου, ή και ακόμα όταν αποτυπώνεται μια διαχρονική τάση επιδείνωσης της αιμοσιδήρωσης, τότε είναι απαραίτητο να εντατικοποιηθεί η θεραπεία αποσιδήρωσης. Η εντατικοποίηση μπορεί να γίνει με:

-Αύξηση της συνολικής και της ημερήσιας δοσολογίας στο μέγιστο ανεκτό και επιτρεπόμενο σχήμα.

-Χορήγηση συνδυαστικής θεραπείας σε σύγχρονη βάση.

-Ειδικά για τη δεφεροξαμίνη έχει δοκιμασθεί με καλά αποτελέσματα η 24ωρη ενδοφλέβια χορήγηση της σε υψηλές δόσεις (50-60 mg/kg/ημέρα) μέσω κεντρικών φλεβικών καθετήρων.

Επειδή η εντατική θεραπεία είναι συχνά ιδιαίτερα απαιτητική στη σωστή χορήγηση της πρέπει να γίνονται όλες οι δυνατές προσπάθειες ούτως ώστε να επιτυγχάνεται η καλύτερη δυνατή συμμόρφωση από του ασθενείς.

Πίνακας 1. Επίπεδα φορτίου σιδήρου – ενδεικτική κατηγοριοποίηση

Παράμετρος	Φυσιολογικό	Υπερφόρτιση Σιδήρου		
		Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
Ηπατικό φορτίο σιδήρου (mgFe/g ξηρού ιστού)	<2	3-7	>7	>15
Φερριτίνη ορού (ng/ml)	<300	<1000	>1000 - <2500	>2500
Καρδιακό Φορτίο σιδήρου - T2* (ms)	>20	14-20	8-14	<8

Πίνακας 2. Ενδείξεις έγκρισης φαρμάκων αποσιδήρωσης

	Δεφεροξαμίνη	Δεφεριπρόνη	Δεφερασιρόξ
Παιδιά ηλικία 2-6	1 ^η επιλογή	Ανεπαρκή δεδομένα	2 ^η επιλογή εφόσον η δεφεροξαμίνη αντενδείκνυται ή είναι ανεπαρκής
Παιδιά ηλικίας >6 ενήλικες	1 ^η επιλογή	2 ^η επιλογή εφόσον η δεφεροξαμίνη δεν είναι ανεκτή ή είναι αναποτελεσματική	1 ^η επιλογή
Οδός	Υποδόρια, ενδομυϊκά, ενδοφλέβια	Από του στόματος, δισκία ή υγρής μορφής	Από του στόματος, διαλυόμενα δισκία
Δοσολογία	20-50mg/kg, 3-7 φορές / βδομάδα Παιδιά μέχρι 30mg/kg	75-100 mg/kg/ημέρα	10-30 mg/kg/ημέρα
Αντενδείξεις	υπερευαισθησία	Υπερευαισθησία Υποτροπιάζουσα ουδετεροπενία Ακοκκιοκυτταραιμία Εγκυμοσύνη/θηλασμός Σε καταστάσεις λήψης άλλων φαρμάκων που σχετίζονται με ουδετεροπενία	Υπερευαισθησία Εκτιμώμενη κάθαρση κρεατίνινης <60ml/min

Σχήμα 1. Σημεία υποδόριας έγχυσης δεφεριοξαμίνης

