



## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ – REVIEW

### Μέθοδοι αποσιδήρωσης: Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση

Αγαπίου Μαρία<sup>1</sup>, Γεωργιάδη Ελπίδα<sup>2</sup>

1. Νοσηλεύτρια Τ.Ε., MSc (c), Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

2. Νοσηλεύτρια Τ.Ε., MSc., Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με τον όρο «αποσιδήρωση» περιγράφεται η διαδικασία απομάκρυνσης του πλεονάζοντος σιδήρου και εφαρμόζεται μετά από τη χορήγηση είκοσι μονάδων αίματος ή όταν η φερριτίνη ορού αυξάνεται πάνω από 1000 ng/ml.

**Σκοπός:** Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τις μεθόδους αποσιδήρωσης σε ασθενείς με αιμοχρωμάτωση λόγω πολλαπλών μεταγγίσεων αίματος.

**Μέθοδος:** Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε περιελάμβανε αναζήτηση ανασκοπικών και ερευνητικών μελετών σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, όπως και σε επιστημονικά περιοδικά αιματολογίας, κυρίως πρόσφατης ελληνικής και ξένης βιβλιογραφίας.

**Αποτελέσματα:** Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα σκευάσματα αποσιδήρωσης άλλαξαν σημαντικά την κλινική εικόνα των ασθενών και βελτίωσαν αξιόλογα την ποιότητα ζωής και το προσδόκιμο επιβίωσης τους. Ωστόσο βασικό πρόβλημα της θεραπευτικής αγωγής αποσιδήρωσης παραμένει ο βαθμός συμμόρφωσης των νοσούντων προς αυτήν.

**Συμπεράσματα:** Αν και η ανακάλυψη των από το στόμα χηλικών παραγόντων χαρακτηρίζεται ελπιδοφόρα, πρέπει να καλυφθεί ευρύ πεδίο έρευνας ώστε να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα της αγωγής με αποσιδήρωση.

**Λέξεις κλειδιά:** Αιμοχρωμάτωση, αποσιδήρωση, χηλικοί παράγοντες, θαλασσαιμία.

#### ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑΣ

Γεωργιάδη Ελπίδα,  
Ικαρίας 16,  
Αχαρνές, Αθήνα, Τ.Κ. 13671,  
Τηλ: 2102312398, 6932219160,  
Email: elpisgeo@gmail.com

## Methods of iron chelation therapy: a bibliographic review

Agapiou Maria<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Georgiadi Elpida<sup>2</sup>

1. R.N. MSc, Hippocratio Hospital

2. R.N. MSc, Head Nurse, Laiko Hospital

### ABSTRACT

“Iron Chelation Therapy” is a term used to describe the procedure of removing excess iron from the body, which is applied after a total of approximately 20 blood transfusions or when serum ferritin levels rise above 1000 ng/ml.

**Aim:** The purpose of the present paper is a retrospective search in bibliography, concerning the methods of iron chelation treatment for patients with hemochromatosis owing to their undergoing multiple blood transfusions.

**Method:** The methodology followed, included the search for review and research studies, in electronic databases as well as scientific haematology journals, mostly regarding recent entries in greek and international bibliography.

**Results:** According to the bibliography, chelation therapy compounds have significantly changed the patients' clinical features and have substantially improved their quality of life, along with their outcome over time. However, the level of patient compliance to treatment still remains the basic problem of iron chelation therapy.

**Conclusions:** Even though the discovery of orally administered chelating agents can qualify as an auspicious accomplishment, research fields should cover a much wider spectrum, in order to improve the effectiveness of iron chelation treatment.

**Keywords:** Hemochromatosis, iron chelation therapy, chelating agents. thalassemia.

### CORRESPONDING AUTHOR

*Georgiadi Elpida,  
16 Ikarias street,  
Aharnes, Athens, P.C. 13671,  
Tel: 2102312398,  
Email: elpisgeo@gmail.com*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αιμολυτικές αναιμίες χαρακτηρίζονται από την πρόιμη καταστροφή και αποδόμηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων με αποτέλεσμα ο σίδηρος και τα παραπροϊόντα



του να παραμένουν στο πλάσμα. Οι ασθενείς που πάσχουν από κάποια μορφή αιμολυτικής αναιμίας (όπως θαλασσαιμία ή δρεπανοκυτταρική αναιμία) χρήζουν ως θεραπεία μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων με αποτέλεσμα την ανάπτυξη δευτεροπαθούς αιμοχρωμάτωσης η οποία οδηγεί σε ανεπάρκεια πολλά ζωτικά όργανα<sup>1-2</sup>.

### ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗ -ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ

Ως αιμοχρωμάτωση (υπερσιδήρωση) χαρακτηρίζεται η συσσώρευση του σιδήρου στον οργανισμό λόγω αδυναμίας των ρυθμιστικών μηχανισμών να διαχειριστούν αποτελεσματικά την περίσσεια του. Η υπερφόρτωση του οργανισμού οδηγεί στην εναπόθεσή του σε ζωτικά όργανα, όπως είναι η καρδιά, το ήπαρ και οι ενδοκρινείς αδένες με αποτέλεσμα τις ήπιες ή σοβαρές διαταραχές στη λειτουργία τους. Η αιμοχρωμάτωση μπορεί να οφείλεται σε γενετική βλάβη και γονιδιακές μεταλλάξεις (ιδιοπαθής αιμοχρωμάτωση) ή να είναι αποτέλεσμα άλλου υποκείμενου αιτίου (δευτεροπαθής)<sup>1</sup>.

Ο όρος «αιμοχρωμάτωση» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1889 από το Von Recklinghausen, για να περιγράψει ασθενείς με υπέρχρωση του δέρματος λόγω εναπόθεσης σιδήρου. Η μεταγγισιοθεραπεία, με στόχο τη διατήρηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης στα 11 έως 13 g/dl, αποδείχθηκε ότι παρατείνει το μέσο όρο ζωής

στη δεύτερη δεκαετία, ελαχιστοποιεί τις οστικές διαταραχές και βελτιώνει την ανάπτυξη του φύλου<sup>2</sup>.

Για παράδειγμα, ενώ το 1920, οι μη μεταγγιζόμενοι άρρωστοι είχαν μέση διάρκεια ζωής δύο ετών, οι συχνές μεταγγίσεις αίματος (περισσότερων από 7 ml/ kg συμπυκνωμένων ερυθρών μηνιαίως) οδήγησαν σε αύξηση του μέσου όρου ζωής στους ασθενείς με χρόνιες αιμοσφαιρινοπάθειες, όπως είναι η β-θαλασσαιμία<sup>1,2</sup>.

Ταυτόχρονα όμως, οι συχνές μεταγγίσεις αίματος συμβάλλουν στην αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας των ασθενών αυτών λόγω της εναπόθεσης του σιδήρου σε όργανα ζωτικής σημασίας. Ειδικότερα οι επιπλοκές που προκύπτουν από την επικάθηση σιδήρου αποτελούν συχνή αιτία θανάτου στους πάσχοντες από ομόζυγη θαλασσαιμία<sup>1,2</sup>.

Παρότι, το πρόβλημα της υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο μετά από πολλαπλές μεταγγίσεις αναγνωρίστηκε εδώ και δεκαετίες, εντούτοις έγινε ευρύτερα γνωστό στις αρχές τις δεκαετίας του 1970, όταν άρχισε να καθιερώνεται το καθεστώς των “υπερμεταγγίσεων” στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία. Μετά από αυτή την τακτική των μεταγγίσεων, το πρόβλημα της υπερφόρτωσης του οργανισμού φάνηκε να είναι αναπόφευκτο, αν δε λαμβάνονταν συγκεκριμένα μέτρα για την αντιμετώπισή

του. Στην προκειμένη περίπτωση της δευτερογενούς αιμοχρωμάτωσης από πολλαπλές μεταγγίσεις, η χρήση παραγόντων αποσιδήρωσης είναι επιτακτική λόγω των βλαβών που προκαλεί η εναπόθεση σιδήρου στα ζωτικά όργανα<sup>1-4</sup>.

Για τη καλύτερη κατανόηση του μεγέθους του προβλήματος, αξίζει να σημειωθεί, ότι 1 ml συμπυκνωμένων ερυθρών περιέχει 1 mg σιδήρου, κάθε μονάδα συμπυκνωμένων ερυθρών αποδίδει παρεντερικά στον οργανισμό 200 έως 250 mg σιδήρου. Συνεπώς, ένας ασθενής που μεταγγίζεται 3 μονάδες αίματος μηνιαίως αθροίζει σε ένα χρόνο 8g σιδήρου, ποσότητα ικανή να αποδώσει τα πρώτα συμπτώματα<sup>3,4</sup>.

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχει αυξηθεί το ποσοστό επιβίωσης των πολυμεταγγιζόμενων ασθενών, χάρη στις μεθόδους αποσιδήρωσης, οι οποίες προλαμβάνουν επιπλοκές που δημιουργούνται από την συσσώρευση του σιδήρου σε διάφορα ζωτικά όργανα και βοηθούν στη μείωση του αυξημένου φορτίου σιδήρου<sup>5</sup>.

Ως αποσιδήρωση ορίζεται η διαδικασία αποβολής της περίσσειας σιδήρου από τον οργανισμό, με διάφορους χειλικούς παράγοντες δέσμευσης δισθενών ιχνοστοιχείων και εφαρμόζεται μετά από τη χορήγηση είκοσι μονάδων αίματος ή όταν η φερριτίνη ορού αυξάνεται πάνω από 1000 ng/ml. Είναι σπουδαίο να τονισθεί, ότι η

αποσιδήρωση δεν αποτελεί αντιμετώπιση της νόσου, αλλά μια συμπληρωματική αγωγή των μεταγγίσεων<sup>4,6</sup>.

Όπως αναφέρθηκε, οι βλαπτικές επιπτώσεις των συχνών μεταγγίσεων έχουν αναγνωριστεί εδώ και σαράντα χρόνια και στη σύγχρονη εποχή το ερευνητικό ενδιαφέρον στρέφεται ολοένα και περισσότερο προς την ανακάλυψη μορίων που θα μπορούσαν αφενός μεν να κρατήσουν το σίδηρο δεσμευμένο, ώστε να μην είναι τοξικός, αφετέρου το μέγεθος τους να είναι αρκούντως μικρό, ώστε να διευκολύνεται η απέκκριση του συμπλέγματος μορίου και σιδήρου από τους νεφρούς<sup>7</sup>.

Στην κλινική πρακτική χορηγούνται διάφοροι χηλικοί παράγοντες αποσιδήρωσης, δηλ., οργανικές ενώσεις που σχηματίζουν σύμπλοκο με το σίδηρο (:μεταβατικό στοιχείο) και των οποίων η δομή θυμίζει τη χήλη (:δαγκάνα) του αστακού, οδηγώντας σε αποβολή του.

Τα φάρμακα αυτά εμφανίστηκαν για πρώτη φορά στη δεκαετία του '70 και κατάφεραν να αλλάξουν σημαντικά την κλινική εικόνα των ατόμων αυτών και το προσδόκιμο επιβίωσης. Στη δευτερογενή αιμοχρωμάτωση η διαδικασία αποσιδήρωσης περιλαμβάνει αποκλειστικά τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών, καθώς, λόγω της συνυπάρχουσας αναιμίας, οι αφαιμάξεις που εφαρμόζονται στην πρωτογενή αιμοχρωμάτωση αποκλείονται. Η υπερφόρτωση του



οργανισμού με σίδηρο στη δευτερογενή αιμοσιδήρωση παρατηρείται, κυρίως, στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία και σε αυτούς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο<sup>4</sup>.

### ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΦΟΡΤΙΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ

Η εκτίμηση του φορτίου σιδήρου και η γνώση της κατανομής του φορτίου αυτού στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και στα παρεγχυματικά όργανα αποτελούν σημαντικό παράγοντα για την αντιμετώπιση και την πρόληψη των βλαβών που προκαλεί η περίσσειά του.

Το ήπαρ είναι το όργανο που δέχεται το μεγαλύτερο φορτίο σε σίδηρο (περίπου 70%) και κατέχει πρωταρχική θέση στην αποθήκευση και στο μεταβολισμό του<sup>4</sup>. Δύο μέθοδοι χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του φορτίου σιδήρου στο όργανο, η βιοψία και η μαγνητική τομογραφία.

Η διαδερμική βιοψία ήπατος με υπερηχογραφική παρακολούθηση αποτελεί αξιόπιστη άμεση μέθοδος μέτρησης του φορτίου σιδήρου στο όργανο αυτό (liver concentration, LIC). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί, ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση του σιδήρου στο ήπαρ (ηπατική σιδήρωση) με το ολικό φορτίο σιδήρου στον οργανισμό. Η μόνη αναφερόμενη επιφύλαξη για τη βιοψία του ήπατος έχει σχέση με την πιθανότητα υπάρξεως ενδοηπατικών διαφορών ως προς την κατανομή του σιδήρου μέσα στο όργανο, ιδιαίτερα όταν υπάρχει το ενδεχόμενο ίνωσης

ή κίρρωσης του ήπατος. Όταν η συγκέντρωση του σιδήρου φθάσει στα 10 έως 15 mg/ g/ dw (γραμμάριο ξηρού ηπατικού ιστού), όριο που αντιστοιχεί στις σαράντα περίπου μεταγγίσεις, η υπερφόρτωση με σίδηρο έχει φθάσει σε επίπεδα δυνητικά τοξικά<sup>4</sup>.

Ωστόσο, η βιοψία ήπατος τείνει να γίνει περισσότερο μία μέθοδος πρόγνωσης παρά διάγνωσης της υπερφόρτωσης σιδήρου<sup>8</sup>.

Η μαγνητική τομογραφία (M.R.I.) αποτελεί μία καινοτόμο, μη επεμβατική, ακριβής και αξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης του σιδήρου στο ήπαρ, ιδιαίτερα όταν εφαρμόζονται κάποιες τεχνικές με τις οποίες υπάρχει η δυνατότητα ποσοτικού υπολογισμού του σιδήρου στους ιστούς<sup>9</sup>.

Όσον αφορά στην εκτίμηση των αποθεμάτων σιδήρου στην καρδιά, η άμεση μέτρηση τους με βιοψία, παρόλο που είναι δυνατή, σε πρακτικό επίπεδο είναι ανέφικτη. Αντιθέτως, η μαγνητική τομογραφία με χρήση ειδικής τεχνικής είναι πολύ χρήσιμη, καθώς έχει βρεθεί συσχέτιση με τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας<sup>4,9,10</sup>.

Επίσης, η μέτρηση της φερριτίνης στον όρο και του κορεσμού της τρανσφερίνης είναι εξαιρετικά χρήσιμες εξετάσεις. Αποτελούν εύκολες, μη επεμβατικές μεθόδους που γίνονται στα περισσότερα εργαστήρια. Η αξιοπιστία των μετρήσεων αυτών είναι σημαντική και υπάρχει σχετικά καλή συσχέτιση με τα αποθέματα σιδήρου στον οργανισμό. Αξίζει να σημειωθεί, ότι αφενός η

μέτρηση της τιμής της φερριτίνης είναι έμμεση μέθοδος υπολογισμού των αποθεμάτων σε σίδηρο, αφού αντιστοιχεί σε ποσοστό μόνο 1% αυτών, αφετέρου, ότι επηρεάζεται από φλεγμονώδεις καταστάσεις και λοιμώξεις, αφού είναι πρωτεΐνη οξειάς φάσης (:αύξηση στην οξεία φάση της φλεγμονής ή της λοίμωξης).<sup>5,1</sup>

Η αξία της τιμής της φερριτίνης αυξάνεται όταν οι μετρήσεις είναι διαδοχικές. Τιμές φερριτίνης μεγαλύτερες των 2000 ng/ ml θεωρούνται επικίνδυνες και θα πρέπει να διενεργείται θεραπευτική αποσιδήρωση<sup>4</sup>. Ο αυξημένος σίδηρος ορού αποτελεί ένα άλλο εργαστηριακό εύρημα της αιμοσιδήρωσης. Ωστόσο, η μέτρηση του σιδήρου και της φερριτίνης ορού, έχουν μικρή ικανότητα να προσδιορίσουν την εναπόθεση του μετάλλου στο μυοκάρδιο<sup>10</sup>.

Η χρώση σιδήρου (:δοκιμασία Perl) στο μυελό των οστών αποδίδει αδρή εικόνα της εναπόθεσης του μετάλλου τόσο στους ερυθροβλάστες όσο και στα μακροφάγα<sup>11</sup>.

## ΤΡΟΠΟΙ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ

### ΔΕΣΦΕΡΡΙΟΞΑΜΙΝΗ

Η δεσφερριοξαμίνη αποτελεί πρώτης γραμμής θεραπεία για την αντιμετώπιση της αιμοσιδήρωσης. Αναλυτικότερα, είναι ένας χηλικός παράγοντας, που δεσμεύει το σίδηρο, οδηγώντας σε ικανοποιητική αποβολή του συμπλέγματος με τα ούρα και τη χολή<sup>12</sup>.

Η δεσφερριοξαμίνη (ή δεσφεροξαμίνη) (desferrioxamine, DFO) ήταν το πρώτο μόριο και ανακαλύφθηκε πριν από τριάντα, περίπου χρόνια και πολύ γρήγορα ενσωματώθηκε στην κλασική θεραπεία της β-μεσογειακής αναιμίας<sup>13</sup>. Λόγω της κακής βιοδιαθεσιμότητάς της, στην από του στόματος χορήγηση, συνιστάται η παρεντερική χορήγηση. Ως προς την φαρμακοκινητική της, έχει πολύ μικρό χρόνο ημιζωής τριάντα λεπτών και για το λόγο αυτό συνιστάται η βραδεία και παρατεταμένη χορήγηση της, προκειμένου να διατηρούνται ικανοποιητικά επίπεδα της στο αίμα, ώστε να εξουδετερώνεται η τοξική δράση του σιδήρου που δεν είναι δεσμευμένος<sup>11</sup>.

Ένα πολύ αποτελεσματικό δοσολογικό σχήμα για τη δεσφερριοξαμίνη είναι η βραδεία έγχυση 8 έως 12 ωρών για πέντε έως επτά ημέρες την εβδομάδα.<sup>12</sup> Η χορήγηση γίνεται κατά τη νύχτα με φορητή αντλία συνεχούς έγχυσης (συσκευή έγχυσης), ενώ η δόση χορήγησης είναι 40 mg/ kg.<sup>11</sup> Υπάρχουν αντλίες αποσιδήρωσης πολλαπλών χρήσεων και μίας χρήσης. Η σύγχρονη χορήγηση βιταμίνης C από το στόμα κατά τη διάρκεια της έγχυσης αυξάνει τη δέσμευση του σιδήρου από τη δεσφερριοξαμίνη και την απέκκριση του μετάλλου<sup>11</sup>.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι συχνότερες επιπλοκές από τη χορήγηση της δεσφερριοξαμίνης είναι η τοπική δερματική αντίδραση και η η λοίμωξη από *Yersinia*



enterocolitica που συνήθως σχετίζεται με τον καθετήρα έγχυσης.<sup>11,14</sup> Η αλλεργία στο φάρμακο, η οφθαλμική τοξικότητα (καταρράκτης) και η ωτοτοξικότητα, αποτελούν σπανιότερες επιπλοκές.<sup>11</sup> Τέλος, από τη βιβλιογραφία, καταγράφεται και διακοπή της ανάπτυξης των μακρών οστών σε υπερβολική θεραπεία αποσιδήρωσης με τη χρήση του συγκεκριμένου παράγοντα<sup>14</sup>.

Σύμφωνα με τον Galleno<sup>14</sup> κατά τη θεραπεία με τη δεσφερριοξαμίνη, οι κυριότερες εξετάσεις που θα πρέπει να προγραμματίζονται ετησίως είναι ο έλεγχος οστικής πυκνότητας, το ακούγραμμα και οφθαλμολογική εξέταση, ενώ κάθε δύο χρόνια θα πρέπει να προγραμματίζεται ακτινογραφία ή μαγνητική τομογραφία σπονδυλικής στήλης. Ειδικότερα, στα παιδιά συνιστάται ακτινογραφία ή μαγνητική τομογραφία των γονάτων και των καρπών ετησίως και εκτίμηση του ύψους (σε καθιστή και όρθια θέση) κάθε έξι μήνες,

Επίσης, απαιτείται προσοχή για τον κίνδυνο λοιμώξεων σε μακροχρόνια χορήγηση και επί εκδήλωσης πυρετικής κίνησης θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του φαρμάκου και να προσδιορίζεται το συντομότερο το αίτιο αυτής.<sup>14</sup>

Ένας άλλος παράγοντας που υπονομεύει την επιτυχή θεραπεία είναι ο βαθμός συμμόρφωσης των ασθενών προς αυτήν. Από τα αποτελέσματα της έρευνας του Hershko<sup>12</sup> φάνηκε, ότι παρόλο που η χορήγηση της

δεσφερριοξαμίνης έχει θετική επίδραση στην επιβίωση των ασθενών με μεσογειακή αναιμία<sup>12</sup> εντούτοις πολλοί ασθενείς καταλήγουν άδικα λόγω της φτωχής συμμόρφωσης προς τη θεραπεία. Επιπλέον, τόσο το κόστος του φαρμάκου όσο και το κόστος της διαδικασίας χορήγησης του, ιδιαίτερα σε χώρες χαμηλής οικονομικής ανάπτυξης, μεγεθύνουν το πρόβλημα.

Παρά όλα αυτά η δεσφερριοξαμίνη έχει προσφέρει σημαντικού βαθμού βοήθεια στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία και παραμένει έως σήμερα, το κύριο φάρμακο αναφοράς στην αποσιδήρωση.<sup>12</sup> Ιδιοσκεύασμα δεσφερριοξαμίνης είναι το Desferal των 500 mg της εταιρείας Novartis (desferrioxamine mesylate).

## **ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ**

Οι δυσκολίες ως προς τη χορήγηση της δεσφερριοξαμίνης έκαναν επιτακτική την ανάγκη για την ανεύρεση ενός χηλικού παράγοντα που θα μπορούσε να χορηγηθεί από το στόμα, να έχει καλή αποτελεσματικότητα και καλό προφίλ ασφάλειας<sup>15</sup>. Ο πρώτος χηλικός παράγοντας που χορηγείται από το στόμα και πήρε έγκριση κυκλοφορίας στην Ευρώπη, ήδη από το 1999 είναι η δεφεριπρόνη<sup>11</sup>.

Η δεφεριπρόνη έχει υψηλό ποσοστό εντερικής απορρόφησης και οδηγεί σε αποβολή του συμπλέγματος της με το σίδηρο με τα ούρα. Έχει μικρότερη δεσμευτική

ικανότητα από την δεσφερριοξαμίνη, καθώς απαιτούνται τρία μόρια δεφεριπρόνης για τη δέσμευση ενός μορίου σιδήρου<sup>12</sup>.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η χορήγηση της δεφεριπρόνης σχετίζεται με καλύτερου βαθμού συμμόρφωση και καλύτερη αποτελεσματικότητα της θεραπείας κυρίως σε ασθενείς με θαλασσαιμία <sup>11,12</sup>.

Η ακοκκιοκυταραιμία αποτελεί τη συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη δεφεριπρόνη, ωστόσο παρατηρείται σε μικρό αριθμό ασθενών και συγκεκριμένα λιγότερο από 1%<sup>15</sup>. Σε ποσοστό 3 έως 4% έχει αναφερθεί, επίσης, ουδετεροπενία<sup>11</sup>. Για τη μείωση αυτών των κινδύνων προτείνεται τακτικός έλεγχος του αριθμού των έμμορφων στοιχείων του αίματος και άμεση διακοπή της θεραπείας, αν ο αριθμός των ουδετερόφιλων μειωθεί κάτω από  $1,5 \times 10^9 / L$ <sup>14</sup>.

Η δεφεριπρόνη μπορεί να προκαλέσει αρθρίτιδα ή αρθροπάθεια σε ποσοστό 25%, ενώ τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σωλήνα και η αυξημένη όρεξη αποτελούν συχνές, αλλά συνήθως παροδικές παρενέργειες<sup>11</sup>. Αν και είναι σπάνια, η σοβαρή ναυτία μπορεί να αποτελέσει αιτία διακοπής της θεραπείας. Τέλος, παρενέργεια της θεραπείας με δεφεριπρόνη είναι και η παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων<sup>14</sup>.

Για την αποφυγή ανεπιθύμητων συμβαμάτων από τη χορήγηση της δεφεριπρόνης προτείνεται να γίνεται έλεγχος των ηπατικών ενζύμων τουλάχιστον κάθε τρεις μήνες και

γενική εξέταση αίματος κάθε πέντε με δέκα ημέρες. Επειδή ο χρόνος ημίσειας ζωής της δεφεριπρόνης είναι σχετικά μικρός (:2 έως 3 ώρες), χρειάζεται να χορηγείται σε τρεις δόσεις ημερησίως<sup>14</sup>.

Η δεφεριπρόνη είναι εγκεκριμένη στην Ευρώπη ως θεραπεία δεύτερης γραμμής στη μεσογειακή αναιμία. Η χορήγηση της συνιστάται και σε ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η αγωγή με δεσφερριοξαμίνη (π.χ. τοξικότητα από δεσφερριοξαμίνη)<sup>11,16,17</sup>. Σχετικά πρόσφατα, μόλις τον Νοέμβριο του 2007 δόθηκε ευρωπαϊκή έγκριση υγρού σκευάσματος δεφεριπρόνης, το οποίο θα είναι χρήσιμο στους παιδιατρικούς ασθενείς και σε όσους έχουν δυσκολία κατάποσης των δισκίων του παράγοντα<sup>18</sup>.

Με την εμπειρία στη χορήγηση της δεφεριπρόνης, συνεχίστηκε η προσπάθεια για την ανακάλυψη του «ιδανικού» χηλικού παράγοντα, ο οποίος θα πρέπει να έχει τις ακόλουθες ιδιότητες:

- υψηλή δεσμευτική ικανότητα,
- βραδύ μεταβολισμό,
- καλή διαπερατότητα στα κύτταρα και στους ιστούς,
- μη πρόκληση απλής ανακατανομής του σιδήρου στον οργανισμό,
- ασφάλεια και έλλειψη τοξικότητας,
- πρόκληση αρνητικού ισοζυγίου σιδήρου,
- χαμηλό κόστος,
- χορήγηση από το στόμα.<sup>4, 13,12</sup>





Ένας νεότερος χηλικός παράγοντας που χορηγείται από το στόμα και έχει πολλά από τα προηγούμενα χαρακτηριστικά είναι η δεφερασιρόξη.

### **ΔΕΦΕΡΑΣΙΡΟΞΗ**

Πρόκειται για ένα τρισθενή συνδέτη, που δεσμεύει το σίδηρο με υψηλή συγγένεια, σε αναλογία δύο προς ένα. Η δεφερασιρόξη προωθεί την απέκκριση του σιδήρου, κυρίως, μέσω των κοπράνων<sup>17,19</sup>.

Ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης με σίδηρο λόγω συχνών μεταγγίσεων αίματος σε ασθενείς με μείζονα β-μεσογειακή αναιμία ηλικίας άνω των 6 ετών. Ενδείκνυται, επίσης, εάν η θεραπεία με δεσφερριοξαμίνη απαγορεύεται ή είναι ανεπαρκής σε αρρώστους με άλλους τύπους αναιμίας, σε αρρώστους ηλικίας 2 έως 5 χρόνων και σε αρρώστους με μείζονα β-μεσογειακή αναιμία με υπερφόρτωση σιδήρου χωρίς συχνές μεταγγίσεις αίματος<sup>17,19</sup>.

Το κυριότερο πλεονέκτημα της είναι η χορήγηση της άπαξ ημερησίως. Ο χρόνος ημιζωής είναι σχετικά μεγάλος (:11 έως 19 ώρες), επιτρέποντας τη χορήγηση σε μια ημερήσια δόση. Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 20 mg ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν περισσότερα από 14 ml/kg συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων μηνιαίως δηλ., περισσότερες από τέσσερις μονάδες μηνιαίως

για έναν ενήλικα και στους οποίους απαιτείται ελάττωση των αυξημένων επιπέδων σιδήρου του οργανισμού, μια αρχική δόση της τάξης των 30 mg/ kg μπορεί να συζητηθεί. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν λιγότερα από 7 ml/ kg μηνιαίως δηλ., λιγότερες από δύο μονάδες μηνιαίως και στους οποίους δεν απαιτείται ελάττωση των επιπέδων σιδήρου, μια αρχική ημερήσια δόση της τάξεως των 10 mg/ ml μπορεί να ληφθεί υπό όψιν<sup>19</sup>.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικές διαταραχές (κυρίως ναυτία, έμετος, διάρροια ή κοιλιακό άλγος), δερματικό εξάνθημα και αύξηση της κρεατινίνης του όρου, όπως επίσης πρωτεϊνουρία και παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων<sup>11,14</sup>.

Σε σύγκριση της δεφερασιρόξης με τη δεσφερριοξαμίνη σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία, η πλέον συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν οι γαστρεντερικές διαταραχές (σε ποσοστό 15,2 %), οι οποίες ήταν παροδικές (8 ημερών κατά ανώτατο όριο) και σπανίως οδήγησαν σε προσαρμογή της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Δερματικό εξάνθημα αναφέρθηκε σε ποσοστό 10% των ασθενών και στο ένα τρίτο αυτών καταγράφηκε αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης, η οποία όμως παρέμεινε εντός των φυσιολογικών ορίων κατά τη διάρκεια της μελέτης<sup>20</sup>. Τέλος, σύμφωνα με τον οργανισμό United States Food and Drug

Administration (F.D.A.), έχουν αναφερθεί έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μείωση του αριθμού των έμμορφων στοιχείων του αίματος (cytopenia) μετά από χορήγηση του παράγοντα<sup>21</sup>.

Για την αποφυγή ανεπιθύμητων συμβαμάτων από τη χορήγηση του παράγοντα συστήνονται οι ακόλουθες εξετάσεις: κρεατινίνη ορού, ηπατικά ένζυμα και πρωτεΐνη ούρων μηνιαίως, ακούγραμμα και οφθαλμολογική εξέταση ετησίως<sup>14,22</sup>. Τα δισκία δεφερασιρόξης διαλύονται σε νερό ή πορτοκαλάδα έως ότου επιτευχθεί εναιώρημα και η κατάποση γίνεται με άδειο στομάχι, μισή ώρα πριν το φαγητό<sup>4,19</sup>. Η διάλυση σε αεριούχα ποτά ή γάλα δε συνίσταται λόγω της δημιουργίας αφρού και της επιβράδυνσης της διάλυσης, αντίστοιχα<sup>19</sup>.

### ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ

Όπως ήταν αναμενόμενο, οι νέοι παράγοντες αποσιδήρωσης, ειδικά αυτοί που χορηγούνται από το στόμα, είχαν σημαντική επίδραση στη βελτίωση των ασθενών με αναιμία που υποβάλλονται σε μετάγγιση. Η επιλογή περισσοτέρων του ενός παραγόντων υπόσχεται αποτελεσματικότερη αποσιδήρωση, καλύτερου βαθμού συμμόρφωση προς τη θεραπεία και συνεπώς αξιολόγηση καλύτερης ποιότητας ζωής<sup>23,24</sup>.

Παράγοντες με διαφορετικές χημικές ιδιότητες έχουν διαφορετικό φορτίο χωρητικότητας του σιδήρου και μπορεί να

είναι προσιτοί σε διαφορετικές αποθήκες σιδήρου Επιπροσθέτως, έρευνες με χορήγηση δεσφερριοξαμίνη και δεφεριπρόνη έδειξαν, ότι οι δύο παράγοντες μπορούν να έχουν πρόσθετη ή συνεργική δράση με αυξημένη αποτελεσματικότητα<sup>23,24</sup>.

Ενώ η μονοθεραπεία με δεφεριπρόνη είναι αποτελεσματική στην προσωρινή απομάκρυνση του συσσωρευμένου σιδήρου από το πλάσμα, η προσθήκη δεσφερριοξαμίνης αυξάνει γενικά τη δέσμευση του σιδήρου. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία η χορήγηση δεφεριπρόνης κάθε μέρα και δεσφερριοξαμίνης δύο φορές την εβδομάδα, προάγει την απέκκριση του σιδήρου τόσο όσο επιτυγχάνεται με χορήγηση δεσφερριοξαμίνης για πέντε ημέρες. Αυτή η σταθερά επαναλαμβανόμενη μέθοδος αποσιδήρωσης είναι πιο ανεκτή και μπορεί να είναι πιο ελκυστική για τους ασθενείς που δεν μπορούν να συμμορφωθούν με την τακτική ημερήσια χορήγηση της δεσφερριοξαμίνης<sup>20</sup>.

Επειδή μερικές παρενέργειες είναι δόσοεξαρτώμενες, η συνδυασμένη θεραπεία με δύο παράγοντες αποσιδήρωσης μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της δόσης του ενός από τα δύο φάρμακα, μειώνοντας την τοξικότητα και διατηρώντας τη δραστηριότητα. Στη σύγχρονη βιβλιογραφία δεν έχουν παρατηρηθεί παρενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με δεσφερριοξαμίνη και δεφεριπρόνη. Ωστόσο



περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες χρειάζονται για να αποδείξουν τους κίνδυνους ή τα οφέλη αυτής της προσέγγισης<sup>13</sup>.

Η ασφάλεια της συγχορήγησης δεφερασιρόξης και άλλων χηλικών παραγόντων δεν έχει αποδειχθεί και, συνεπώς, δε θα πρέπει να εφαρμόζεται<sup>19</sup>.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ανωτέρω τρεις παράγοντες αποσιδήρωσης που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Η σωστή χρήση τους, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό, μπορεί να προσφέρει πολύ καλά θεραπευτικά αποτελέσματα, μειώνοντας το φορτίο σιδηρού, αυξάνοντας το χρόνο επιβίωσης και βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Ωστόσο το κύριο πρόβλημα στη θεραπευτική αγωγή αποσιδήρωσης είναι ο βαθμός συμμόρφωσης των πασχόντων. Επειδή τα σχήματα θεραπείας είναι δύσκολα, με παρενέργειες και επηρεάζουν τους φυσιολογικούς ρυθμούς ζωής, η συμμόρφωση συχνά είναι μικρή και οι επιπτώσεις της πλημμελούς αποσιδήρωσης ολέθριες. Σε αυτό το σημείο θα φανεί η δύναμη της νοσηλευτικής παρέμβασης, καθώς η συμμόρφωση αποτελεί μονόδρομο και η συνεργασία των ασθενών με τους επαγγελματίες υγείας είναι σημαντική.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Von Recklinghausen F., Uber haemochromatose, Tageblatt der (62) Versammlung. Deutsch. Naturforscher und Arzte in Heidelberg 1889, p. 324-325.
2. Goldman L., Bennett J. C., CECIL Νοσολογία. Επιμέλεια Ελληνικής έκδοσης Χ. Ρούσσο. Εκδ., Πασχαλίδη, Αθήνα, 2002.
3. Ματσούκας Χ., Γιαλούρης Α. Αιμοχρωμάτωση. Νοσοκομειακά Χρονικά 2006, 68 (1-4): 41-44.
4. Σεϊτανίδης Β., Αναιμίες: Διάγνωση και θεραπεία, τεύχος 1<sup>ο</sup>. Εκδ., Ζήτα, Αθήνα, 2007.
5. Iron Chelation Case Council. Highlights ASH, Atlanta 8 December 2007.
6. Porter J. Pathophysiology of iron overload. Hematol. Oncol. Clin. North America. 2005; 19 (1): 7-12.
7. Jensen PD. Evaluation of iron overload. Br. J. Hematol. 2004;124: 697:711.
8. Tavill S. A., Adams C. P. A diagnostic approach to hemochromatosis. Can. J. Gastroenterol. 2006; 20 (8): 535-40.
9. Voskaridou E., Douskou M., Terpos E., Papasotiriou I., Stamoulakatou A., Ouloiridis A., Loutradi A., Loukopoulos D. Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload in patients with beta thalassaemia and sickle cell disease. British Journal of Heematology 2004; 126: 736-742.
10. Cheong B., Huber S., Muthupillai R., Flamm D. Evaluation of myocardial iron overload by T2\* cardiovascular magnetic resonance imaging. Tex. Heart Inst. J. 2005; 32 (3): 448-9.

11. Γεωργούλης Ι. Αιματολογία (4<sup>η</sup> έκδοση). Έκδοση Ιδίου, Αθήνα, 2007.
12. Hershko C. Treating iron overload: The state of the art. *Seminars in Hematology*. 2005; 42 (2,1): 2-4.
13. Cohen A., Galanello R., Pennell D., Cunningham M., Vichinsky E. *Thalassemia. Hematology: American Society of Hematology Education Program Book. The American Society of Hematology*. 2004; 14: 34.
14. Galanello R. Safety profile of iron chelators. *Iron Overload Workshop: An interactive clinical workshop on thalassaemia major, Madrid, Spain 2008*.
15. Ceci A., Balardi P., Felisi M., Cappellini M., Carnelli V., De Sanctis V. et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale 3-year study in Italian patients. *British Journal of Haematology*. 2002; 118 (1): 330-6.
16. Taher A. Iron overload in thalassemia and sickle cell disease. *Seminars in Hematology*. 2005; 42 (2,1): 5-9.
17. El-Beshlawy A. A review of new treatment options for the management of thalassaemia in pediatric patients. *Iron Overload Workshop: An interactive clinical workshop on thalassaemia major, Madrid, Spain 2008*.
18. Διαδυσκτιακή σελίδα : <http://www.exjade.com> Πρόσβαση: 20/09/2009.
19. Cappellini M. Exjade (deferasirox, ICL670) in the treatment of chronic iron overload associated with blood transfusion. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2007; 3(2) 291-299.
20. Cappellini M., Cohen A., Piga A., Bejaoui M., Perrotta S., Agaoglu L. et al. A phase III study of deferasirox (ICL 670), a once-daily oral iron chelator, in patients with β-thalassemia. *Blood*. 2006; 107(9).
21. Διαδικτυακή σελίδα : <http://en.wikipedia.org/wiki/Deferasirox> Πρόσβαση στις 20/09/2009.
22. Διαδικτυακή σελίδα: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/exjade/H-670-PI-el.pdf> Πρόσβαση στις 20/09/2009.
23. Pootrakul P., Sirankapracha P., Hemsorach S., Mounsub W., Kumbunlue R., Piangitijagum A. et al. A correlation of erythrokinetics, ineffective erythropoiesis and erythroid precursor apoptosis in thai patients with thalassemia. *Blood*. 2000; 96. 2606-2612.
24. Atichartakarn V., Angchaisuksiri P., Aryurachai K., Chuncharunee S., Thakkinstian A. In vivo platelet activation and hyperaggregation in hemoglobin E/beta-thalassemia: a consequence of splenectomy. *Int. J. Hematol*. 2003; 77: 299-303.