

Διαχρονική Εξέλιξη και Αποτελεσματικότητα του Εθνικού Προγράμματος Θεραπείας της Μεσογειακής Αναιμίας στην Ελλάδα

Χρήστος Καττάμης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Στην Ελλάδα η Μεσογειακή Αναιμία (ΜΑ) ανεγνωρίσθη σαν σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας μετά το 1960 και την ολοκλήρωση εκτεταμένων επιδημιολογικών μελετών. Η ελληνική ιατρική δραστηριοποιήθηκε ενεργά και συνέβαλε σημαντικά στη μελέτη και αντιμετώπιση της νόσου και στην προοδευτική τους εξέλιξη. Στη μελέτη αυτή ανασκοπείται η διαχρονική εξέλιξη της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου και αξιολογούνται τα τελικά αποτελέσματα της μακροχρόνιας εφαρμογής του εθνικού προγράμματος θεραπείας, κυρίως της μεταγγισοεξαρτώμενης βαριάς μορφής της β και δβ ΜΑ. Τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα με παρόμοια προγράμματα υγειονομικά ανεπτυγμένων χωρών και συνοψίζονται α) στη ριζική θεραπεία 150 περίπου ασθενών μετά από μεταμόσχευση, β) στην εντυπωσιακή αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, κυρίως των ασθενών με συστηματική αποσιδήρωση, με πιθανότητα επιβίωσης στη ηλικία των 40 ετών 90%, γ) στην προοδευτική αύξηση της μέσης ηλικίας του πληθυσμού των ασθενών με ΜΑ, με μέση ηλικία 2,4 χρόνια το 1965 και 30 χρόνια το 2005, δ) στη συστηματική βελτίωση των βασικών κλινικών εκδηλώσεων, και των επιπλοκών της νόσου, ε) στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και κυρίως της κοινωνικής προσαρμογής και τέλος στ) τη σημαντική μείωση του φόρτου της ΜΑ σαν πρόβλημα δημόσιας υγείας. Για την ελληνική παιδιατρική η ΜΑ είναι σήμερα ένα σπάνιο γενετικό νόσημα και όχι το συχνότερο μονογονιδιακό γενετικό νόσημα.

Haema 2011; 2(3): 330-340 Copyright EAE

1. Εισαγωγή - Ιστορικά δεδομένα

Η ελληνική ιατρική δραστηριοποιήθηκε συστηματικά στη μελέτη και αντιμετώπιση της Μεσογειακής Αναιμίας (ΜΑ) από την περίοδο της περιγραφής της νόσου από τους Cooley και Lee το 1925.¹ Η δραστηριοποίηση αυτή ήταν και είναι φυσιολογικό ακόλουθο της υψηλής συχνότητας της νόσου στον ελληνικό πληθυσμό.

Στην αρχική περίοδο (1925-50) η μελέτη της ΜΑ περιορίζεται στη αναζήτηση ονομασίας και στη οριοθέτηση της κλινικής-αιματολογικής ετερογένειας και της γενετικής βάσης της νόσου.

Από τις προτάσεις για την ονοματολογία επικράτησαν: α) στη διεθνή βιβλιογραφία ο όρος «thalassemias» ή «Thalassemia Syndromes» και β) στην Ελληνική ο όρος «Μεσογειακή Αναιμία (ΜΑ) ή Σύνδρομο Μεσογειακής

Αναιμίας», και οι πιο σπάνιοι όροι «Θαλασσαιμία» ή «Θαλασσαναιμία» και «Νόσος ή Αναιμία Cooley».

Από τις μελέτες της περιόδου αυτής αναγνωρίστηκαν:

- α) Η κλινική και εργαστηριακή ετερογένεια της νόσου και καθορίστηκαν οι βασικοί κλινικοί φαινότυποι της μείζονος, της ενδιάμεσης και της ελάσσονος, (minima) ΜΑ, όπως και του συνδυασμού μεσογειακής αναιμίας με δρεπανοκυτταρική.
- β) Ο οικογενής χαρακτήρας της νόσου. Από τις εργασίες του Καμινόπετρου επιβεβαιώθηκε η μενδέλειος κληρονομικότητα υπολειπόμενου σωματικού τύπου. Η επιβεβαίωση βασίστηκε στη μελέτη οικογενειών, στις οποίες και στους δύο γονείς, ευρίσκοντο σταθερά, αύξηση της αντίστασης των ερυθρών, μικροκυττάρωση και υποχρωμία.²
- γ) Η παρουσία της νόσου και σε άλλους λαούς εκτός των μεσογειακών.
- δ) Η αναποτελεσματική θεραπεία με σπληνεκτομή και μεμονωμένες μεταγγίσεις. Η εφαρμογή συχνών μεταγγίσεων ήταν αδύνατη λό-

Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Συγγραφέας υπεύθυνος για επικοινωνία: Χρήστος Καττάμης, e-mail: ckatamis@med.uoa.gr

γω: α) της ανάγκης ειδικών συσκευών για τη σύγχρονη χορήγηση αίματος από το δότη στον άρρωστο β) της αδυναμίας συντηρήσεως αίματος και ελέγχου συμβατότητας ομάδων, και γ) των συχνών και σοβαρών επιπλοκών.

Για λόγους ιστορικούς αναφέρεται ότι η χρήση συντηρημένου αίματος στις μεταγίσεις, εφαρμόστηκε στο τέλος του Β' Παγκόσμιου Πολέμου, από τον αγγλικό στρατό.

Στη δεύτερη περίοδο (1950-75), η εφαρμογή βελτιωμένων τεχνικών στη μελέτη της δομής των πρωτεϊνών και της βιοσύνθεσης των πολυπεπτιδικών αλύσεων, όπως και η καθιέρωση αξιόπιστων μεθόδων διάγνωσης, καθόρισαν τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των αιματολογικών φαινοτύπων και προσδιόρισαν τους άξονες της πρόληψης και θεραπείας των μεσογειακών συνδρόμων. Στην πρόοδο της περιόδου αυτής, η συμβολή της ελληνικής ιατρικής και ιδιαίτερα των Πανεπιστημιακών κλινικών, υπήρξε σημαντική, και με αξιόλογη διεθνή αναγνώριση.³⁻⁷

Ο προσδιορισμός της δομής της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης έδωσε το έναυσμα για τη μελέτη της παθοφυσιολογίας της ΜΑ.

Από τις μελέτες που ακολούθησαν, διαπιστώθηκαν σε ομάδα αναιμιών, ποιοτικές και ποσοτικές διαταραχές στη σύνθεση των πολυπεπτιδικών αλύσεων. Οι αναιμίες αυτές χαρακτηρίστηκαν με το γενικό όρο Αιμοσφαιρινοπάθειες. Από το σύνολο των αιμοσφαιρινοπαθειών διαχωρίστηκαν τα σύνδρομα της Μεσογειακής Αναιμίας. Πρόκειται για κλινικά ετερογενή σύνδρομα, που οφείλονται σε γενετικές βλάβες, μερικής ή ολικής καταστολής της σύνθεσης των πολυπεπτιδικών αλύσεων των φυσιολογικών αιμοσφαιρινών.

Με βάση την άλυση της οποίας η σύνθεση διαταράσσεται έχουν περιγραφεί διάφοροι τύποι. Οι βασικοί τύποι μεσογειακής αναιμίας με κλινικό ενδιαφέρον είναι η α, η β και η δβ μεσογειακή αναιμία, ως και οι συνδυασμοί τους. Η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται από συστηματικές και εκτεταμένες επιδημιολογικές έρευνες χαρτογράφησης της κατανομής των αιμοσφαιρινοπαθειών. Αδρές εκτιμήσεις ανεβάζουν τον αριθμό των φορέων μεσογειακής και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας σε πάνω από 300 εκατομμύρια παγκοσμίως.⁸

Οι επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν:

α) Εντόπιση της ΜΑ σε πληθυσμούς της Μεσογείου, της εγγύς και μέσης Ανατολής, της Ασίας, ιδιαίτερα της νοτιοανατολικής, και της Αφρικής. β) Πληθυσμιακές διαφορές στη συχνότητα και βαρύτητα της νόσου: όπως μεγαλύτερη συχνότητα και βαρύτητα της κλινικής εικόνας της α-ΜΑ σε ασιατικούς πληθυσμούς και μικρότερη συχνότητα με ηπιότερη βαρύτητα της β- μεσογειακής αναιμίας στην Αφρική. γ) Εκλεκτική εντόπιση της δρεπανοκυτταρικής σε πληθυσμούς της Αφρικής με μικρές εστιές σε χώρες της Μεσογείου και της Μέσης Ανατολής, της ΗbE, στην Ασία, και της ΗbC στη Δυτική Αφρική.

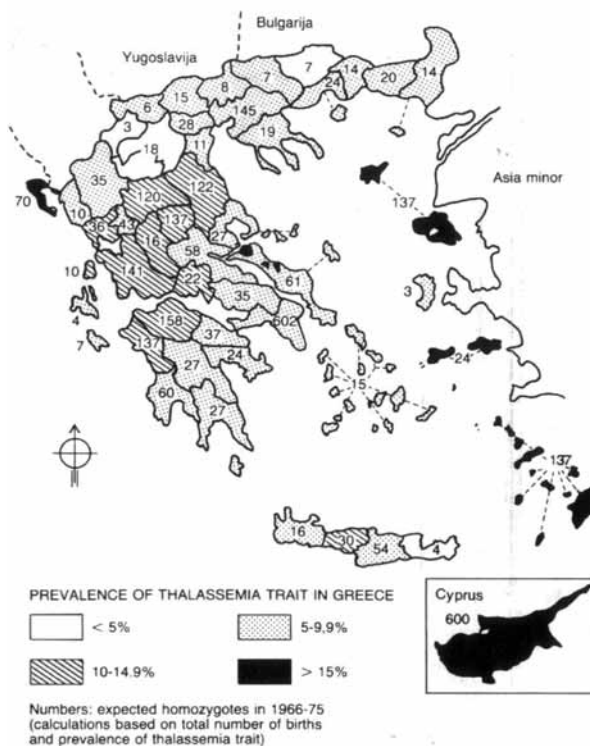
δ) Απουσία αιμοσφαιρινοπαθειών σε λαούς της Βόρειας, Δυτικής, Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης και της Αυστραλίας.⁹

Ανάλογες επιδημιολογικές μελέτες, επέτρεψαν την ακριβή χαρτογράφηση της κατανομής των αιμοσφαιρινοπαθειών και στην Ελλάδα. Διεπιστώθη μεγάλη ετερογένεια στη γεωγραφική κατανομή των φορέων β- μεσογειακής αναιμίας με περιοχές υψηλής συχνότητας με ποσοστά >15 και 20% (όπως η Ρόδος, η Κύπρος, η Καρδίτσα, κ.λπ.), περιοχές μέσης συχνότητας 10-15% και 5-10% και χαμηλής <5% όπως στη Βόρεια Ελλάδα.

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία εντοπίζεται σε ορισμένες μόνο περιοχές, όπως της Κωπαΐδας, της Χαλκιδικής, της Καρδίτσας και της Άρτας.¹⁰⁻¹³

Οι επιδημιολογικές αυτές μελέτες κατέδειξαν τη σοβαρότητα της ΜΑ σαν ιατρικό, νοσηλευτικό και κοινωνικό πρόβλημα στη χώρα μας.

Χαρακτηριστικοί είναι οι αριθμοί που προέκυψαν από τον υπολογισμό των αναμενόμενων γεννήσεων ασθενών νεογνών στη δεκαετία 1965-1975 με βάση τις ετήσιες γεννήσεις και της συχνότητας των φορέων στους διάφορους νομούς της χώρας (Εικόνα 1). Ο συνολικός αριθμός των



Εικόνα 1. Επιδημιολογία ετερόζυγης β-ΜΑ στην Ελλάδα (Οι αριθμοί δηλώνουν τις αναμενόμενες γεννήσεις ομοζυγώτων στη δεκαετία 1964-75 με βάση τον αριθμό γεννήσεων και τη συχνότητα των ετεροζυγώτων στον πληθυσμό κάθε περιοχής) Kattamis C, 1980; Καττάμης Χ. 2004.

αναμενομένων ασθενών νεογνών υπολογίζεται σε 2872, (μέσος ετήσιος αριθμός 287).¹⁴

Σημειούται ότι στην περίοδο αυτή άρχισαν να εφαρμόζονται προοδευτικά οι συχνές μεταγγίσεις όχι όμως και το πρόγραμμα πρόληψης της ΜΑ.

Η εφαρμογή των συχνών μεταγγίσεων είχε σαν άμεσο αποτέλεσμα τη βελτίωση της επιβίωσης των αρρώστων και την προϊούσα αύξηση του συνολικού τους αριθμού. Με τις νέες αυτές συνθήκες το πρόβλημα δημόσιας υγείας της ΜΑ μεγιστοποιείτο προοδευτικά και η πολιτεία σε συνεργασία με την επιστημονική κοινότητα αναζήτησε τρόπους αποτελεσματικής αντιμετώπισής του.

Στη χώρα μας η αντιμετώπιση της ΜΑ στηρίχθηκε στο προγραμματισμό, την οργάνωση και την εφαρμογή δύο Εθνικών προγραμμάτων, α) του εθνικού προγράμματος πρόληψης και β) του προγράμματος θεραπείας. Οι γενικές και ειδικές πτυχές των δύο βασικών πτυχών της αντιμετώπισης της ΜΑ αναλύονται διεξοδικά στο ειδικό αυτό τεύχος από ειδικούς στα θέματα συναδέλφους.

Η ανασκόπηση αυτή θα περιορισθεί σε μια γενική θεώρηση της διαχρονικής εξέλιξης της οργάνωσης, εφαρμογής και αποτελεσματικότητας του εθνικού προγράμματος θεραπείας της ΜΑ στη χώρα μας επισημαίνοντας την συμβολή της ελληνικής ιατρικής στη διεθνή εξέλιξη της θεραπείας της ΜΑ.

Η ανασκόπηση θα αναλυθεί σε δύο βασικά σκέλη,

- I) τη διαχρονική εξέλιξη της θεραπευτικής αγωγής και
- II) την οργάνωση, εφαρμογή και αποτελεσματικότητα του Εθνικού Προγράμματος θεραπείας της ΜΑ, και ειδικά της μείζονος μορφής.

2. Διαχρονική Εξέλιξη Θεραπείας ΜΑ

Η διαχρονική πρόοδος στη θεραπεία της ΜΑ στη χώρα μας είναι ενδιαφέρουσα και ακολουθεί από κοντά τις διεθνείς εξελίξεις. Ορισμένες χρονολογίες-σταθμοί αυτής της εξέλιξης είναι ενδεικτικές. (Πίνακας 1).

Τα πρώτα 25 χρόνια χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία βιταμίνες «αιμοποιητικά» φάρμακα, χωρίς όμως αποτελέσματα. Στη περίοδο 1950-64 δοκιμάστηκε η σπληνεκτομή, σε αρρώστους με υπερσπληνισμό, και περιστασιακές μεταγγίσεις σε αρρώστους με πολύ χαμηλή αιμοσφαιρίνη, όπου και όταν υπήρχε δυνατότητα. Τα θεραπευτικά αποτελέσματα περιορίζοντο σε προσωρινή βελτίωση της αναιμίας και σε πιθανή μικρή βελτίωση της επιβίωσης. Στη περίοδο αυτή αρχίζει η οργάνωση της αιμοδοσίας και των τραπεζών αίματος σε χώρες της Ευρώπης και στην Αμερική. Στη Ελλάδα το 1952 νομοθετείται η οργάνωση της Εθνικής Υπηρεσίας Αιμοδοσίας και η δημιουργία και λειτουργία τεσσάρων κέντρων αιμοδοσίας (δύο στην Αθήνα και από ένα στο Πειραιά και στη Θεσσαλονίκη). Τα πρώτα χρόνια οι μεταγγίσεις γίνονται με πολλή φειδώ λόγω δυσκολίας εξεύρεσης αίματος και συχνών και

Πίνακας 1. Χρονολογίες – Σταθμοί Εξέλιξης Θεραπείας Μεσογειακής Αναιμίας.

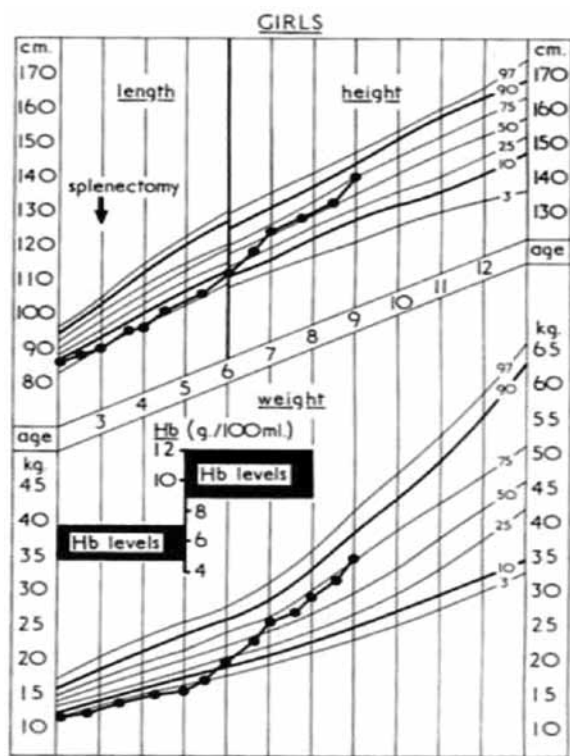
1925-50:	Ουδεμία Θεραπεία
1950-64:	Σπληνεκτομή – Περιστασιακές Μεταγγίσεις
1964:	Συχνές Μεταγγίσεις (Wolman)
1972:	Αποσιδήρωση (Desferal, EDTA) <ul style="list-style-type: none"> • Ενδομυϊκά (1972-76) • Υποδόρια – Ενδοφλέβια έγχυση (1976)
1975:	Ημερήσιες Μονάδες Θεραπείας
1982:	Μεταμόσχευση Μυελού
1999:	Από του στόματος χηλικές ουσίες <ul style="list-style-type: none"> • Deferiprone (Ferriprox) – 1999 • Deferasirox (Exjade) – 2002

όχι σπάνια σοβαρών παρενεργειών.

Η διευκρίνιση της παθοφυσιολογίας της β-Μεσογειακής Αναιμίας, δραστηριοποίησε την αναζήτηση τρόπων αντιμετώπισής της. Η βασική διαταραχή της μερικής ή ολικής αναστολής της σύνθεσης της β αλυσίδας και η άθροιση περίσσειας α- αλυσών, οδηγεί σε βαριά αναιμία, με επακόλουθα τη σωματική καθυστέρηση, την ηπατοσπληνική διόγκωση και τις οστικές παραμορφώσεις. Η άθροιση περίσσειας α-αλυσών επιδεινώνει την αναιμία με δύο μηχανισμούς: α) την κατακρήμνιση των αλυσών στους ερυθροβλάστες, που οδηγεί στην καταστροφή τους και σε μη αποδοτική ερυθροποίηση και β) στα ερυθρά που προκαλεί αιμόλυση.¹⁵

Η βασική αιτία της νόσου είναι η βαρεία αναιμία. Ο Wolman,¹⁶ το 1964 πρότεινε για την θεραπεία της αναιμίας τις συχνές μεταγγίσεις, με στόχο τη διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε ανεκτά όρια. Η κλινική μας, υιοθέτησε από πολύ νωρίς τη θεραπεία με συχνές μεταγγίσεις και δημοσίευσε το 1970 τα πρόδρομα αποτελέσματα των ευεργετικών αποτελεσμάτων στη σωματική αύξηση των αρρώστων. Χαρακτηριστική, είναι η επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης μετά την έναρξη συχνών μεταγγίσεων, σε έναν άρρωστο που στα πρώτα χρόνια διατηρείτο με χαμηλή Hb με περιστασιακές μεταγγίσεις. Η ασθενής, σήμερα 45 ετών, έχει φυσιολογικό ύψος (Εικόνα 2). Στην ίδια εργασία, διεπιστώθη ότι οι δείκτες αύξησης των παιδιών με συχνές μεταγγίσεις και Hb >8g/dl, κυμαίνοντο στα φυσιολογικά επίπεδα, ενώ των παιδιών που υπομεταγγίζοντο υπολείποντο σημαντικά των φυσιολογικών.¹⁷

Νεώτερες μελέτες, σε 405 συστηματικά μεταγγιζόμενους αρρώστους, ηλικίας 3-30 ετών, δίδουν πιο ολοκληρωμένη εικόνα των επιπτώσεων των μεταγγίσεων στη σωματική ανάπτυξη. Ασθενείς σε συχνές μεταγγίσεις έχουν φυσιολογικό ρυθμό αύξησης μέχρι τα 10-12 χρόνια, ακολουθεί μια επιβράδυνση του ρυθμού αύξησης στην εφηβεία και στην αρχή της ενηλικίωσης, ενώ



Growth chart of a girl who started intensive transfusions at 5 years.

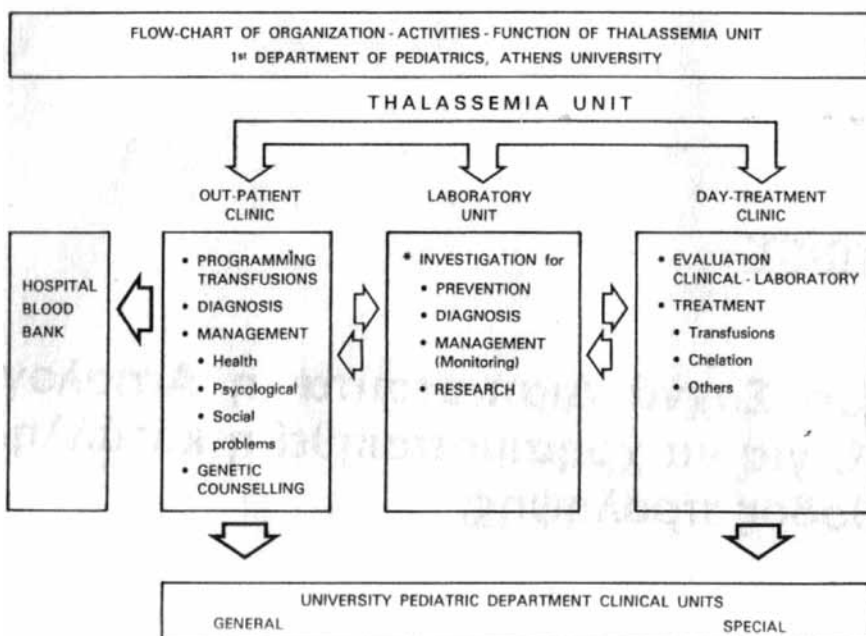
Εικόνα 2. Ρυθμός αύξησης ασθενούς προ και μετά τη θεραπεία με συχνές μεταγγίσεις και διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα 8,5-12 g/dl (Kattamis et al 1970).

συνεχίζεται η αύξηση και μετά τα 20 χρόνια, με αποτέλεσμα μικρό σχετικά ποσοστό αρρώστων να βρίσκεται κάτω του αναμενομένου φυσιολογικού στη ενηλικίωση.¹⁸

Στην αρχική αυτή περίοδο οι δυνατότητες εφαρμογής της θεραπείας με συχνές μεταγγίσεις στο σύνολο των ασθενών ήταν περιορισμένες κυρίως λόγω των δυσκολιών στη ανεύρεση και κυρίως στο έλεγχο του αίματος. Αναφέρω ενδεικτικά ότι το 1965 η μέση διάρκεια νοσηλείας ασθενούς για μετάγγιση στην κλινική μας ήταν 8 ημέρες και μειώθηκε προοδευτικά σε 3 το 1974. Παράλληλα το ίδιο έτος μόλις το 50% των ασθενών μας είχε ενταχθεί στο πρόγραμμα συχνών μεταγγίσεων.¹⁹

Αναβάθμιση στη θεραπεία της ΜΑ με συχνές μεταγγίσεις προσέφερε η οργάνωση και λειτουργία της πρώτης μονάδος ημερήσιας νοσηλείας της ΜΑ στη Α΄ Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών το 1975. Το οργανόγραμμα της μονάδος, μιας από τις πρώτες πρότυπες μονάδες διεθνώς, αποτυπώνεται στην εικόνα 3. Απαρτίζεται από τα Εξωτερικά Ιατρεία, τη Μονάδα Μεταγγίσεων και το Ερευνητικό Εργαστήριο, τα οποία συνεργάζονται στενά με την Τράπεζα Αίματος και τις κλινικές γενικής Παιδιατρικής και παιδιατρικών υποειδικοτήτων της Πανεπιστημιακής Κλινικής. Το Ερευνητικό Εργαστήριο με τη στελέχωση και υποδομή του υπηρετεί όχι μόνο το πρόγραμμα θεραπείας αλλά και το εθνικό πρόγραμμα πρόληψης και την έρευνα.^{20,21}

Οι συχνές μεταγγίσεις εκτός των ευεργετικών επιπτώσεων στη σωματική αύξηση επέφεραν και βελτίωση στη επιβίωση των μικρών ασθενών. Η επιβίωση των με-



Εικόνα 3. Οργανόγραμμα δομής και λειτουργίας Μονάδος Μεσογειακής Αναιμίας Α΄ Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ (Kattamis C. 1982).

ταγγιζομένων παιδιών ξεπέρασε την πρώτη δεκαετία της ζωής με παράλληλη όμως εμφάνιση σοβαρών εκδηλώσεων από την υπερφόρτωση σιδήρου. Υπολογίζεται ότι οι συχνά μεταγγιζόμενοι ενήλικες ασθενείς προσλαμβάνουν με τις μεταγγίσεις 30-40 mg σιδήρου ημερησίως, ανάλογα με την βαρύτητα του κλινικού φαινοτύπου και της ετήσιας κατανάλωσης αίματος.

Την περίοδο αυτή για την πρόληψη της μεταγγισιακής αιμοσιδήρωσης άρχισε μια συστηματική προσπάθεια αναζήτησης χηλικών ουσιών για την αποβολή του σιδήρου. Προτάθηκαν και δοκιμάστηκαν ένας μεγάλος αριθμός φαρμάκων. Οι μόνες χηλικές ουσίες που αποδείχθηκαν κλινικά αποτελεσματικές στη δέσμευση και αποβολή σιδήρου ήταν το DTPA (diethylenetriaminepetic acid) και η desferioxamine (DFO). Η DFO (Desferal) καθιερώθηκε σαν μονοθεραπεία από το 1974 στη συστηματική πρόληψη και θεραπεία της αιμοσιδήρωσης της ΜΑ και συνέχισε για μια εικοσιπενταετία. Οι πρώτες κλινικές δοκιμές ξεκίνησαν το 1972-74 με ενδομυϊκή χορήγηση. Στη συνέχεια αναζητήθηκαν διάφοροι τρόποι χορήγησης που είχαν σαν στόχους την αποτελεσματικότερη αποβολή σιδήρου, το φιλικότερο τρόπο χορήγησης και τη συμμόρφωση των αρρώστων. Οι προσπάθειες αυτές και η συνεχής βελτίωση των τρόπων χορήγησης συνεχίστηκαν για αρκετά χρόνια. Η ελληνική ιατρική μετείχε ενεργά στις προσπάθειες αυτές, που αναφέρονται αναλυτικότερα σε ειδικότερες μελέτες αυτού του τεύχους. Η κλινική μας εφήρμοσε από το 1972 την αποσιδήρωση μελετώντας την αποτελεσματικότητα διάφορων σχημάτων θεραπείας με στόχο τον καθορισμό καθοδηγητικών δεικτών εξατομικευμένου προγράμματος αποσιδήρωσης.²²⁻²⁴

Σημαντική αναβάθμιση στην αποτελεσματικότητα, κυρίως όμως στη φιλικότερη αποδοχή και συμμόρφωση στη θεραπεία της αιμοσιδήρωσης προσέφερε η πρόσφατη κυκλοφορία δύο από του στόματος χηλικών ουσιών της Diferiprone (DFP) και της Diferasirox (DFX).^{25,26}

Ο σημαντικότερος όμως σταθμός στη θεραπεία της ΜΑ ήταν η επιτυχής μεταμόσχευση μυελού των οστών από συμβατό συγγενή δότη (1982), που άνοιξε το δρόμο για τη ριζική θεραπεία της νόσου και τη αποκατάσταση της φυσιολογικής ερυθροποίησης στους αρρώστους.²⁷ Στη δεκαετία που ακολούθησε εκτεταμένες κλινικές μελέτες, Ιταλών κυρίως ερευνητών, αποτύπωσαν τις βασικές προϋποθέσεις επιτυχούς μεταμόσχευσης μυελού στους αρρώστους με ΜΑ. Η σημαντική μείωση της θνησιμότητας και το υψηλό ποσοστό ριζικής θεραπείας καθιέρωσαν την μεταμόσχευση μυελού των οστών θεραπεία απόλυτης ένδειξης για νεαρούς ασθενείς με απόλυτα συμβατό δότη.

Στη χώρα μας η μεταμόσχευση μυελού των οστών σαν μέθοδος οριστικής θεραπείας της ΜΑ, ξεκίνησε στις αρχές της δεκαετίας του 90 στο Κέντρο Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών του Νοσοκομείου Παίδων Αγία Σοφία.

3. Σύγχρονο Πρόγραμμα Θεραπείας ΜΑ και αποτελεσματικότητα

Όπως τονίστηκε, σταθμό για τη θεραπεία της Μεσογειακής Αναιμίας αποτέλεσε η οργάνωση της λειτουργίας το 1975, των πρώτων μονάδων ημερήσιας νοσηλείας σε παιδιατρικά νοσοκομεία. Αργότερα, με την προοδευτική βελτίωση της επιβίωσης μέχρι την ενήβωση και την ενηλικίωση δημιουργήθηκαν παρόμοια κέντρα και σε γενικά νοσοκομεία. Σήμερα λειτουργούν σε όλη τη χώρα ~40 ημερήσιες μονάδες θεραπείας που καλύπτουν όλους τους ασθενείς με σύνδρομο ΜΑ. Η δυναμικότητα των μονάδων κυμαίνεται από <50 μέχρι >400 αρρώστους. Με βάση πρόσφατες μελέτες από διάφορες ομάδες, ο συνολικός αριθμός των μεταγγιζομένων με μεσογειακά σύνδρομα υπολογίζεται γύρω στους 2500. Όλες οι μονάδες υπάγονται στο ΕΣΥ και ακολουθούν παρόμοιο βασικό εθνικό πρόγραμμα θεραπείας με κοινές κατευθυντήριες οδηγίες παρόμοιες με τις διεθνείς. Μεγάλες μονάδες κυρίως πανεπιστημιακές, έχουν ρόλο εθνικών ή περιφερειακών κέντρων αναφοράς για μικρότερες μονάδες.

Η σύγχρονη δομή του Εθνικού προγράμματος Θεραπείας αποτελείται από δύο σκέλη (Πίνακας 2). Το πρώτο αφορά στην ίαση και στην αποκατάσταση της φυσιολογικής ερυθροποίησης του αρρώστου, βασίζεται στη Μεταμόσχευση Μυελού και περιορίζεται σε νεαρούς κυρίως αρρώστους που διαθέτουν απόλυτα συμβατό συγγενή δότη και βρίσκονται σε καλή γενική κατάσταση χωρίς σοβαρές επιπλοκές. Το δεύτερο σκέλος αφορά στη σύγχρονη συμβατική, συντηρητική αγωγή, που ακολουθείται από την μεγάλη πλειονότητα των πασχόντων με σημαντικές διαφορές στη συμμόρφωση.

Οι βασικοί πυλώνες της σύγχρονης θεραπείας (μεταμόσχευση μυελού, συχνές μεταγγίσεις, αποσιδήρωση,

Πίνακας 2. Σύγχρονη δομή του Εθνικού Προγράμματος Θεραπείας Μεσογειακής Αναιμίας.

Ριζική Θεραπεία

- Μεταμόσχευση Οστών (σε ένδειξη)
- Γονιδιακή (μελλοντικά)

Συμβατική Θεραπεία

- Συχνές Μεταγγίσεις
- Συστηματική Αποσιδήρωση
 - α) μονοθεραπεία (DFO,DFP,DFX)
 - β) Μεικτή (DFO +DFP)
- Σπληνεκτομή (σε ένδειξη)
- Ειδική παρακολούθηση για πρόληψη και θεραπεία επιπλοκών νόσου – Θεραπείας (Ενδοκρινοπάθειες, Λοιμώξεις, Καρδιοπάθεια)
- Κοινωνική – Ψυχική Στήριξη

σπληνεκτομή, πρόληψη και θεραπεία σοβαρών και συχνών επιπλοκών (καρδιοπάθειες, χρόνιες ηπατίτιδες, ενδοκρινολογικές και άλλες), κοινωνική ψυχική στήριξη, περιγράφονται αναλυτικά σε αυτό το τεύχος από ειδικούς στα θέματα συγγραφείς. Η ανασκόπηση θα επικεντρωθεί στη περιγραφή και αξιολόγηση των μακροχρόνιων αποτελεσμάτων του Εθνικού προγράμματος.

Οι πιο συχνές και σοβαρές επιπλοκές συνδέονται με τις συχνές μεταγγίσεις. Η συχνότητα και η βαρύτητα των επιπλοκών αυτών έχουν προοδευτικά ελαχιστοποιηθεί χάρις στην εντυπωσιακή πρόοδο της αιμοδοσίας, στη διασφάλιση και χορήγηση αίματος υψηλής ποιότητας κυρίως για την πρόληψη σοβαρών λοιμωδών νοσημάτων (ηπατίτιδες Β και C, και AIDS). Σαν βασικό παρασκεύασμα αίματος χρησιμοποιούνται συμπυκνωμένα ερυθρά, πτωχά σε λευκά που παρασκευάζονται με ειδικά φίλτρα, η με πλύση των ερυθρών για την ελαχιστοποίηση των πυρετικών αντιδράσεων, και φαινοτυπικά συμβατό αίμα για κοινές και σπάνιες ομάδες, για περιορισμό της ανοσοποίησης.²⁸ Για την αύξηση του χρόνου ζωής των μεταγγιζομένων ερυθρών και μείωση του ολικού όγκου του μεταγγιζομένου αίματος μπορεί να χρησιμοποιηθούν νεοκύτταρα.^{24,29}

Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα του εθνικού προγράμματος θεραπείας συνοψίζονται στο πίνακα 3.

Στη δεκαετία 1990 η μεταμόσχευση μυελού των οστών επεκτάθηκε προοδευτικά στο σύνολο σχεδόν των ασθενών που πληρούσαν τις ενδείξεις κυρίως του απόλυτα συμβατού συγγενούς δότη. Σήμερα οι έλληνες ασθενείς με ριζική θεραπεία της νόσου ανέρχονται περίπου σε 150. Σε αυτούς υπολογίζονται και οι πρώτοι ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στο εξωτερικό κυρίως στην Ιταλία. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα της ελληνικής ομάδας είναι συγκρίσιμα με των ειδικευμένων στη μεταμόσχευση μυελού στην ΜΑ κέντρων του εξωτερικού.^{30,31}

Η εφαρμογή της σύγχρονης θεραπείας είχε ιδιαίτερα ευμενείς επιπτώσεις στις βασικές κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Στη νέα γενιά των αρρώστων (κάτω των 25 ετών) παρατηρούνται σε σχέση με την ομάδα των μεγα-

λυτέρων αρρώστων 1) Ελαχιστοποίηση μέχρι και μηδενισμού των εμφανών οστικών αλλοιώσεων 2) Σημαντική μείωση της συχνότητας και του μεγέθους της μεγαλοσπληνίας και της συχνότητας της σπληνεκτομής η ένδειξη της οποίας μετατίθεται σε μεγαλύτερες ηλικίες. 3) Μείωση στη συχνότητα και βαρύτητας της αρνητικής επίδρασης στη σωματική αύξηση.

Σημαντική πρόοδος παρατηρήθηκε στη πρόληψη και θεραπεία των επιπλοκών τόσο της θεραπείας όσο και της νόσου. Σημειώνονται ενδεικτικά:

Α) Η πρόληψη της ηπατίτιδας Β με τον έγκαιρο εμβολιασμό και τον λεπτομερή έλεγχο των δοτών. Προ της εφαρμογής του εμβολιασμού η συχνότητα μόλυνσης με ιό ηπατίτιδας Β στους ασθενείς μας, με περισσότερες από 100 μεταγγίσεις ξεπερνούσε το 80%.³² Κλινικές δοκιμές του εμβολίου σε ασθενείς έδειξαν ιδιαίτερα ικανοποιητική αντισωματική απάντηση σε 98% των ασθενών ανάλογη με των μαρτύρων.³³ Στη μονάδα μας δεν παρατηρήθη σε ασθενή με ΜΑ περίπτωση χρόνιας ηπατίτιδας Β στην τελευταία τριακονταετία.

Β) Η προοδευτική μείωση της συχνότητας μόλυνσης με τον ιό ηπατίτιδας C με το συνεχώς βελτιούμενο έλεγχο των αιμοδοτών και τα ικανοποιητικά αποτελέσματα της μονοθεραπείας με απλή ή πεγκυλωμένη ιντερφερόνη και του συνδυασμού της με ριπαβιρίνη.³⁴ Ενδιαφέρουσα ήταν και η παρατήρηση της ηπιότερης κλινικής διαδρομής της ηπατίτιδας σε σχέση με υγιή άτομα. Μακροχρόνια συνδυασμένη αναδρομική και προοπτική μελέτη της πιθανότητας επιμόλυνσης με HCV προ και μετά την εφαρμογή του ελέγχου των αιμοδοτών σε 500 ασθενείς της κλινικής μας έδειξε: α. Σε 249 anti-HCV θετικούς αρρώστους, προ της εφαρμογής ελέγχου των δοτών πιθανότητα μόλυνσης 1.04 /1000 μεταγγίσεις, β. Σε 251 anti-HCV αρνητικούς ασθενείς με έλεγχο αντιδραστικών πρώτης γενιάς πιθανότητα μόλυνσης 0.166 και με δεύτερης γενιάς 0.061/ 1000 μεταγγίσεις (προσωπικές παρατηρήσεις).

Γ) Την ελαχιστοποίηση μέχρι μηδενισμού των λοιμώξεων HIV.

Δ) Την ελαχιστοποίηση των πυρετικών αντιδράσεων, με την αφαίρεση των λευκών αιμοσφαιρίων και της ανοσοποίησης με το συστηματικό και διευρυμένο έλεγχο συμβατότητας ομάδων αίματος. Χαρακτηριστικά είναι τα συγκριτικά δεδομένα της συχνότητας των πυρετικών αντιδράσεων της πρώτης προς την τελευταία δεκαετία της θεραπείας με μεταγγίσεις. Στην πρώτη περίοδο η συχνότητα ξεπερνούσε το 50% σε σύγκριση με 1-2% της τελευταίας. Σημαντικά μειωμένη είναι και η συχνότητα ανοσοποίησης σε σπάνιες ομάδες αίματος.³⁵

Ε) Την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των διαταραχών της γλυκόζης, του υπογοναδισμού και άλλων ενδοκρινολογικών.

Ενδιαφέροντα και συγκρίσιμα με τα διεθνή είναι τα

Πίνακας 3. Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα εφαρμογής Εθνικού Προγράμματος Θεραπείας.

- Ριζική Θεραπεία: 90% των μεταμοσχευθέντων
- Συμβατική θεραπεία:
 - Ελαχιστοποίηση Κλινικών Εκδηλώσεων (Οστικές αλλοιώσεις – σπληνομεγαλία – αναστολή αύξησης)
 - Πρόληψη και Θεραπεία Επιπλοκών
 - Βελτίωση Ποιότητας Ζωής και Κοινωνικής Προσαρμογής
 - Σημαντική Αύξηση Επιβίωσης

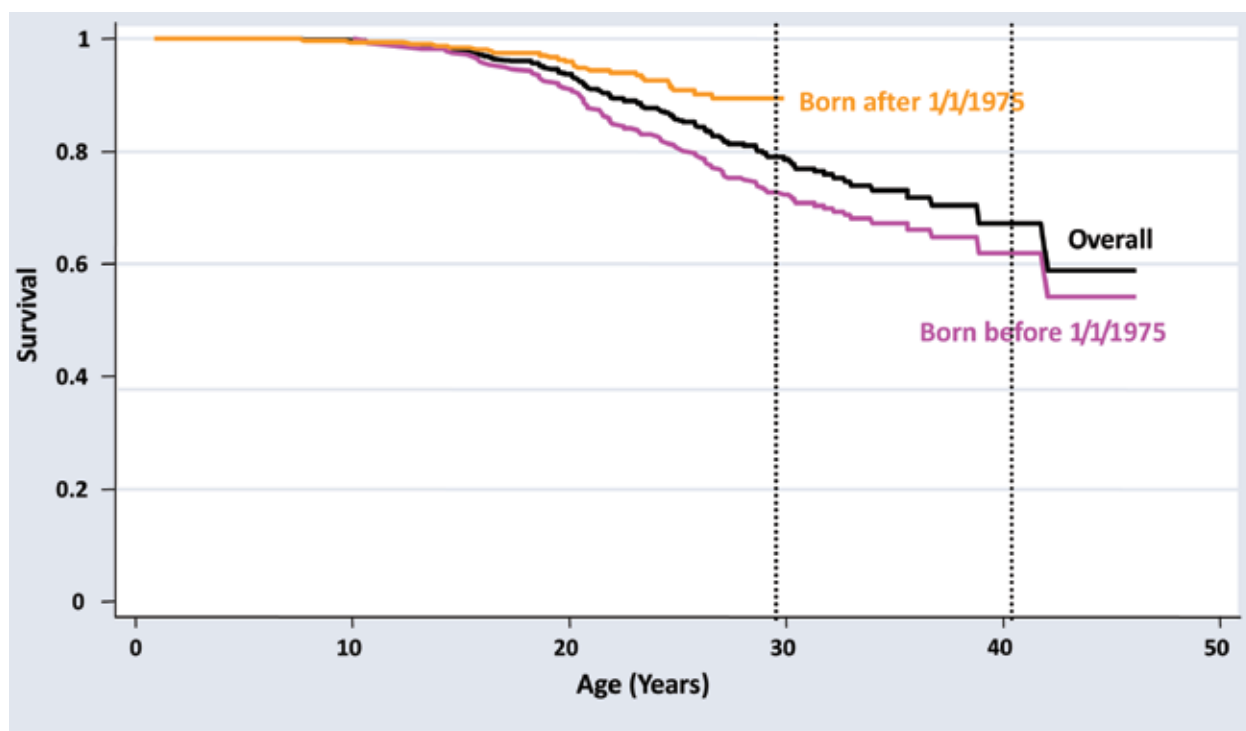
αποτελέσματα που αφορούν στην επιβίωση των ασθενών με ΜΑ. Σε σύνολο 674 ασθενών της μονάδας μας η πιθανότητα επιβίωσης στην ηλικία των 40 ετών ανέρχεται στο 68%. (Εικόνα 4) Η σύγκριση της επιβίωσης των ασθενών με βάση το έτος γέννησης δείχνει για την ομάδα που γεννήθηκε προ του 1975 και άρχισε αργά την αποσιδήρωση, πιθανότητα επιβίωσης στα 30 χρόνια 74%, ενώ στη νεώτερη δευτέρα ομάδα που γεννήθηκε μετά το 1975, η πιθανότητα επιβίωσης πλησιάζει το 90%. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η βελτίωση της επιβίωσης μετά από την αποτελεσματική αποσιδήρωση (Εικόνα 5). Η πιθανότητα επιβίωσης στα 40 χρόνια είναι 86% σε αρρώστους με εντατική αποσιδήρωση και ήπια αιμοσιδήρωση, σε 68% σε αρρώστους με μέτρια και μόνο σε 29% σε αρρώστους με βαριά αιμοσιδήρωση. Οι δείκτες αυτοί υποδηλώνουν την συνεχώς βελτιούμενη αποτελεσματικότητα της θεραπείας και κυρίως της αποσιδήρωσης.³⁶

Ανάλογα αποτελέσματα αναμένονται για όλους τους Έλληνες ασθενείς δεδομένου ότι ακολουθούν το ίδιο πρωτόκολλο θεραπείας.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας στη σημαντική αύξηση της προσδόκιμου επιβιώσεως σε συνδυασμό με

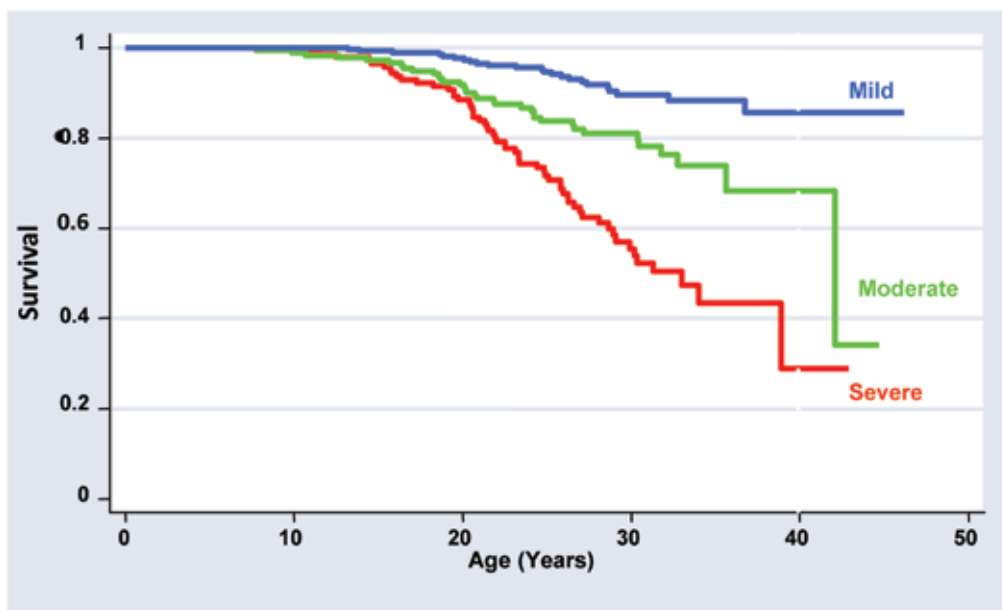
την επιτυχία του εθνικού προγράμματος πρόληψης τροποποιεί συνεχώς την ηλικιακή κατανομή των αρρώστων με μεσογειακή αναιμία και διαφοροποιεί τις θεραπευτικές, νοσηλευτικές και κοινωνικές ανάγκες τους. Χαρακτηριστική είναι η διαχρονική τροποποίηση της ηλικιακής κατανομής των αρρώστων στη μονάδα μας στη τεσσαρακονταετία 1965-2005 (Εικόνα 6). Την πρώτη δεκαετία 100% των αρρώστων είχαν ηλικία <10 ετών, και το 1975 >90% σε σύγκριση με 50% το 1985, 11% το 1995 και μόλις 4.4% το 2005. Η μέση ηλικία των αρρώστων από 2.4 έτη το 1965 αυξήθηκε στο 27.1% το 2005, και σήμερα είναι πάνω από 30. Ο μέσος ετήσιος αριθμός νέων αρρώστων από 27.1 στη δεκαετία 1975-85, πριν από την ολοκλήρωση του προγράμματος πρόληψης μειώθηκε προοδευτικά σε 2.1 στην περίοδο 1995-2005, χάρις στην πρόληψη.³⁷

Με αυτά τα δεδομένα είναι φανερό ότι η Μ.Α. της τελευταία εικοσαετία αποτελεί πλέον ένα σπάνιο γενετικό νόσημα για την Ελληνική Παιδιατρική ενώ αυξάνεται σημαντικά η συχνότητά της στο πληθυσμό των ενηλίκων. Έτσι το 2005 από το σύνολο 480 μεταγγιζόμενων ασθενών στη μονάδα μας μόνο 21 ήταν ηλικίας κάτω των 10 ετών.



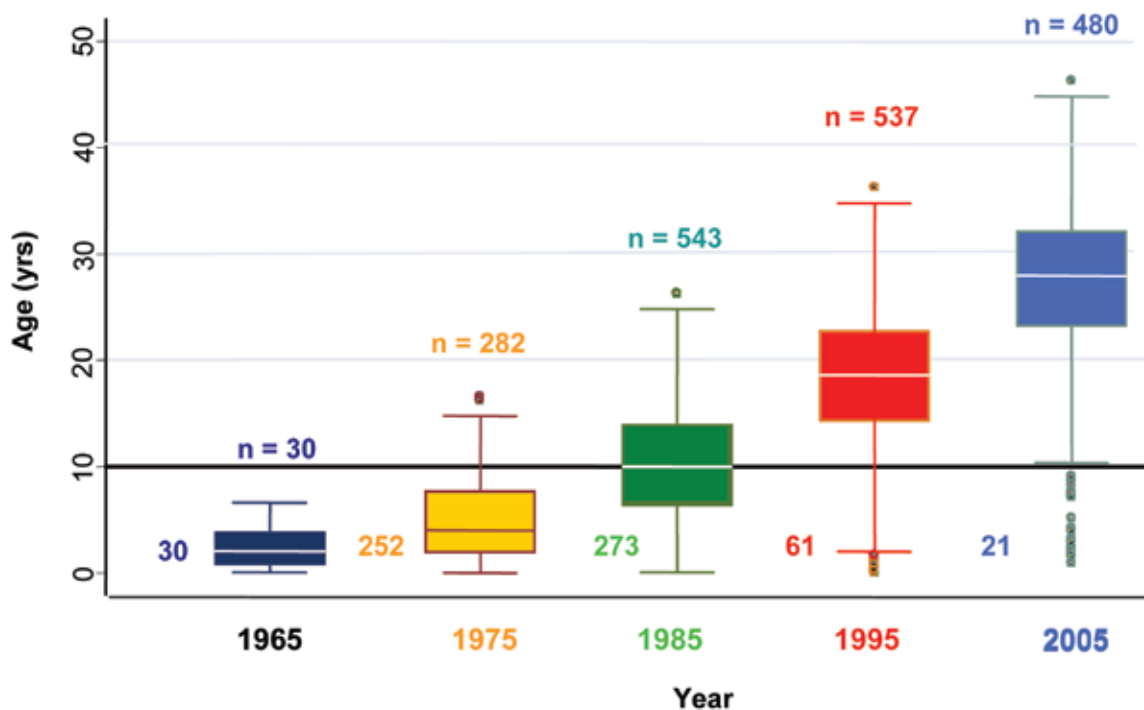
- Estimated overall survival at 40 years of age: 67 %
- Estimated survival at 29 years of age: a) Born after 1/1/1975: 89,4
b) Overall: 79,73 %
c) Born before 1/1/1975: 73,5 %
- Comparison of survival curves (before 1975 vs after 1975) : p<0,001

Εικόνα 4. Καμπύλη επιβίωσης 647 ασθενών με μεσογειακή αναιμία. Σύγκριση ομάδων με βάση το έτος γέννησης (Ladis et al 2005).



Estimated survival at 40 years of age: a) Mild: 85,65 %
 b) Moderate: 68,2 %
 c) Severe: 28,91 %

Εικόνα 5. Επίδραση του βαθμού αποσιδήρωσης στην επιβίωση ασθενών με μεσογειακή αναιμία. Καμπύλη επιβίωσης 647 ασθενών (Ladis et al 2005).



Εικόνα 6. Ανά δεκαετία διαφοροποιήσεις του αριθμού και της ηλικιακής κατανομής ασθενών με ΜΑ (1965-2005) στην Πανεπιστημιακή Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας του ΕΚΠΑ (kattamis C 2007).

5. Σύνοψη

Τα συμπεράσματα της αξιολόγησης των αποτελεσμάτων του Εθνικού Προγράμματος Θεραπείας της ΜΑ στη χώρα μας συνοψίζονται:

1) Στη ριζική θεραπεία μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών σε 150 περίπου αρρώστων κυρίως νεαρών.

2) Στη σημαντική βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών που ακολουθούν συστηματική αποσιδήρωση, με πιθανότητα επιβίωσης ~90% στην ηλικία των 40 ετών

3) Στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και κοινωνικής προσαρμογής.

4) Στην προοδευτική αύξηση της ηλικιακής κατανομής των αρρώστων. Ο πληθυσμός των Ελλήνων ασθενών συνεχώς γηράσκει, με αποτέλεσμα σε 45 χρόνια η μέση ηλικία των ασθενών από 2,4 να αυξηθεί >30 χρόνια.

5) Στη σημαντική τροποποίηση της κλινικής εικόνας. Βελτιώνονται τα κύρια κλινικά συμπτώματα της νόσου, (η αναιμία, οι οστικές αλλοιώσεις, η μεγαλοσπληνία, η καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης), ενώ αυξάνεται η συχνότητα των επιπλοκών της αιμοσιδήρωσης, κυρίως οι ενδοκρινοπάθειες και η καρδιακή νόσος. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι επιπλοκές από την καρδιά αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου (>70%) των αρρώστων με ΜΑ.³⁶

6) Η θεραπεία της αιμοσιδήρωσης υπολείπεται του επιθυμητού αλλά κυρίως του εφικτού. Βασικές αιτίες είναι η ανεπαρκής συμμόρφωση στις οδηγίες θεραπείας και η μη επιλογή της ιδανικής για κάθε άρρωστο θεραπεία αποσιδήρωσης.

6. Προτάσεις αναβάθμισης προγράμματος.

Για το εθνικό πρόγραμμα θεραπείας, άμεση προτε-

ραιότητα έχουν:

α) η βελτίωση της αποτελεσματικότητας της αποσιδήρωσης ώστε να ελαχιστοποιηθεί η συχνότητα και η βαρύτητα των επιπλοκών της αιμοσιδήρωσης. Αποτελεσματικότερη αποσιδήρωση θα αυξήσει και θα εξισώσει το προσδόκιμο επιβίωσης με εκείνο του γενικού πληθυσμού και θα βελτιώσει την ποιότητα ζωής. Με την ορθολογιστική χρήση των παλαιών και νέων φαρμάκων και την εξατομικευμένη και ιδανική για κάθε άρρωστο θεραπεία είναι δυνατή η επίτευξη αρνητικού ισοζυγίου σιδήρου και προφύλαξη από την αιμοσιδήρωση και τις επιπλοκές της στο σύνολο των αρρώστων.

β) Η συνεχής αύξηση της μέσης ηλικίας των ασθενών και η εμφάνιση νοσημάτων φθοράς που χρήζουν ειδικής παρακολούθησης επιβάλλει την στενή συνεργασία των μονάδων ΜΑ με ειδικές μονάδες ενηλίκων με βασικό στόχο την άμεση παρακολούθηση και αντιμετώπιση σοβαρών επιπλοκών από την καρδιά τους ενδοκρινείς αδένες και το ήπαρ.

γ) οι προσπάθειες για ριζική θεραπεία, με επέκταση των μεταμοσχεύσεων σε μη συγγενείς συμβατούς δότες και επιτυχή γονιδιακή θεραπεία.

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά τους στενούς συνεργάτες μου για τη συνεχή προσφορά τους στην εφαρμογή Εθνικού Προγράμματος Θεραπείας της ΜΑ.

Α. Μεταξωτού-Μαυρομάτη, Β. Λαδή, Ε. Μπερδούση, Σ. Κωσταρίδου, Φ. Παλαμίδου, Κ. Αθανασάκη, Α. Καττάμη, Π. Λαγό, Α. Καραμπούλα, Ε. Λαγκώνα, Θ. Λιακοπούλου

Evolution and Effectiveness of the Greek National Treatment Program for Thalassemia

by Christos Kattamis

Professor of Paediatric, Medical School University of Athens

ABSTRACT: In Greece thalassemia was recognized as a severe public health program since 1960 after extensive epidemiological studies. Greek medicine was actively involved in the study and management of thalassemias and in cooperation with health authorities organized and implemented a national program for the management of β thalassemias. The program consisted of two parts: one for prevention and the other for follow and treatment of patients. This article reviews the progressive evolution of follow and management of patients with β thalassemias in Greece; in particular the organization, structure, implementation and evaluation of the National program of treatment of patients with transfusion dependent β and $\delta\beta$ thalassemias. The final results of the program are comparable to those of other developed countries. In summary these are: a) Complete cure after marrow transplantation in ~150 patients, b) considerable improvement in survival especially of patients on effective chelation (possibility of survival at the age of 40yrs ~90%), c) progressive increase in the mean age of patients (2.4 yrs in 1965 versus ~30 yrs in 2005) d) significant improvement in the main clinical symptoms and complications, e) signifi-

cant improvement in quality of life and social integration, and f) considerable reduction of the burden of thalassemia as public health problem. For Greek pediatrics thalassemia is now a very rare monogenic genetic disease.

Βιβλιογραφία

- Cooley TB, Lee P. Series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Tr Am Pediatr Soc.* 1925; 37:29.
- Caminopetros J. Recherches sur l'anémie, érythroblastique infantile, des peuples de la Méditerranée orientale. *Am Med.* 1938; 43: 27, 104.
- Fessas P. Inclusions of hemoglobin in erythroblasts and erythrocytes of thalassemia. *Blood.* 1963; 21:21-23.
- Fessas P, Loukopoulos D. The β thalassemias. *Clin Haematol.* 1974; 3:411-435.
- Kattamis C, Metaxotou-Mavromati A, Karamboula A, Nasika E, Lehmann H. The clinical and hematological findings in children inheriting two types of thalassemia: high A2 type beta thalassemia and high F type of delta beta thalassemia. *Br J Haematol.* 1973; 2:29.
- Kattamis C, Metaxotou-Mavromati A, Wood WG, Nash JR, Weatherall DJ. The heterogeneity of normal HbA₂ β -thalassemia in Greece. *J Br J Haematol.* 1979; 42:109.
- Kattamis C, Metaxotou-Mavromati A, Ladis V, Tsiarta H, Laskari S, Kanavakis E. The clinical phenotype of β and $\delta\beta$ Thalassemias in Greece. *Eur J Pediatr.* 1982; 139:135.
- World Health Organization. Report on the community control of hereditary anemias. Memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Org.* 1983; 61:63.
- Weatherall D, Clegg J. Thalassemia; a global public health problem. *Nature Medicine.* 1996; 2:847.
- Malamos V, Fessas P, Stamatoyiannopoulos G. Types of thalassemia trait carriers as revealed by a study of their incidence in Greece. *Br J Haematol.* 1962; 8:5-14.
- Choremis C, Fessas P, Stamatoyiannopoulos G, et al. Three inherited red cell abnormalities in a district of Greece. (Thalassemia, sickle cell and glucose 6 Dehydrogenase Deficiency). *Lancet.* 1963; i:907-910.
- Fraser GR, Stamatoyiannopoulos G, Kattamis C, et al. Thalassemias, abnormal hemoglobins and G-6PDd in the Arta area of Greece. *Ann NY Acad Sci.* 1964; 7:119:415-435.
- Tegos C, Voutsadakis A, Karmas P. Diagnostic strategy for thalassemias and other haemoglobinopathies; a program applied to Hellenic Army recruits. *Mil Med.* 1992; 157:183-185.
- Kattamis C. Screening for hemoglobinopathies. In Bickel H, Guthrie R, Hammarsen G (eds) *Neonatal screening for inborn errors of metabolism.* Springer Berlin, Heidelberg, 1980; pp 133-147.
- Weatherall DJ and Clegg JB: *The Thalassemias syndromes* 4th Ed. Blackwell Scientific Publ. Oxford: 2001.
- Wolman DJ: *Transfusion therapy in Cooley's Anemia.* Growth and health as related to long range hemoglobin levels. A progress report. *Ann Acad Sci.* 1964; 119:736.
- Kattamis C, Touliatos N, Haidas S, Matsaniotis N. Growth of children with thalassemia: effect of different transfusion regimens. *Arch Dis in Child.* 1970; 45:502.
- Kattamis C, Liakopoulou T, Kattamis A. Growth and development in children with thalassemia major. *Acta Paediatr.* 1990; 36:111.
- Λογοθέτης Ν. Νοσηλευτικά προβλήματα μεσογειακής αναμίας. Διδακτορική Διατριβή. Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, 1976.
- Καττάμης Χ, Λαδής Β, Μεταξωτού-Μαυρομάτη Α, Χατζησυμεών Μ, Μακρυγιάννης Κ, Μαρσανιώτης Ν. Οργάνωση και λειτουργία μονάδος παρακολούθησης και θεραπείας εξωτερικών ασθενών με Μεσογειακή αναμία. *Ιατρική Επιθεώρηση Ενόπλων Δυνάμεων.* 1977, 2:379-385.
- Kattamis C. The child with Thalassemia. *Bull Int Paediatr Assoc.* 1982; 4:19-32.
- Kattamis C, Lagos P, Langona R. Chelation therapy and ferritin levels in patients with homozygous β -thalassemia. In: *Progress in clinical and Biological Research.* Alan R-LISS Inc. New York. 1979; 34:351.
- Kattamis C. Experience with desferrioxamine (Desferal) in thalassaemic patients in Greece. In: *Hypertransfusion and iron chelation in thalassemia.* Ed. M. Aksoy, G. Birdwood, Huns Pub Berne, Stuttgart, Toronto 1985; 30.
- Καττάμης Χρ. Θεραπευτική Αντιμετώπιση Μεσογειακής Αναμίας. Μονογραφία 2^η έκδοση, Αθήνα 1989.
- Kattamis A, Ladis V, Berdousi H, et al. Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferioxamine; a 12 month trial. *Blood Cells Mol Dis.* 2006; 36:21-25.
- Kattamis A, Kassou C, Ladis V, et al. A 12-months trial of a combined Regimen of Deferiprone and Deferoxamine in patients with Thalassemia. *Hematologica.* 2003; 88:1423.
- Thomas ED, Buckner JE, Sanders JE. Marrow transplantation for thalassemia. *Lancet.* 1982; 2:227-229.
- Καττάμης Χ. Διαχρονική εξέλιξη της μελέτης και αντιμετώπισης της Μεσογειακής Αναμίας. *Παιδιατρική Θεραπευτική Ενημέρωση.* 2004, pp. 229-239.
- Spanos T, Ladis V, Palamidou F, et al. The impact of neocyte transfusion in the management of thalassemia *Von San.g* 1996; 70(4):217-223.
- Lucarelli G, Giardini C, Baronciani D. Bone marrow transplantation in Thalassemia. *Sem Jemat.* 1995; 32:297-303.
- Peristeri J, Kitra V, Goussetis E, Peppopoulos D, Graphakos S: Hemopoietic stem cell transplantation for thalassaemic syndromes: the Greek experience. *Bone Mar Transpl.* 2002; 29(52):S137.
- Kattamis C, Syriopoulou V, Davri-Karamouzi Y, Demetriou D, Matsaniotis N: Prevalence of Au-Ag and AU-Ab in

- transfused children with thalassemia in Greece. *Arch Dis Child*. 1974; 49:450-456.
33. Matsaniotis N, Kattamis C, Laskari S, Dionyssopoulou E, Liapaki C. Immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in normal children and in patients with thalassemia. *J Infect*. 1983; 7(Suppl 1):57-61.
 34. Syriopoulou V, Daikos GL, Kostaridou SL, et al. Sustained response to interferon alpha 2^α in thalassemic patients with chronic hepatitis A. A retrospective 8-year followstudy. *Haematologica*. 2005; 90(1):129-131.
 35. Spanos T, Karageorga M, Ladis V, et al. Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. *Von Sang*. 1990; 58(1):50-55.
 36. Ladis V, Chouliaras G, Berdousi E, Kanavakis E, Kattamis C. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. *Ann NY Acad Sci*. 2005; 1054:445-450.
 37. Kattamis C. Recent advances in the management of transfusional hemosiderosis in adolescence. *Rivista Italiana di Medicina dell Adolescenza. Emothal*. 2007; 5,2:43-49.