Αντιμετώπιση υπερφόρτωσης σιδήρου (θεραπεία)

Ευθυμία Βλαχάκη[1], Αλεξάνδρα Κουράκλη-Συμεωνίδου[2]

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο έχει ως αποτέλεσμα ηπατικές, ενδοκρινολογικές και καρδιακές επιπλοκές που οδηγούν σε ελάττωση της επιβίωσης. Οι επιβλαβείς συνέπειες της υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο μπορεί να προληφθούν ή και να αντιστραφούν εν μέρει, βελτιώνοντας την ολική επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών, με τη χρήση του κατάλληλου παράγοντα αποσιδήρωσης. Τα τελευταία χρόνια, εκτός από τη φερριτίνη του ορού, ο υπολογισμός της υπερφόρτωσης του ήπατος και της καρδιάς σε σίδηρο, με τη Μαγνητική Τομογραφία επιτρέπει την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του σχήματος της αποσιδήρωσης και καθοδηγεί την εντατικοποίηση του στην περίπτωση της βαριάς αιμοσιδήρωσης. Στην κληρονομική αιμοσιδήρωση (πρωτοπαθής), οι αφαιμάξεις αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας. Στη δευτεροπαθή αιμοσιδήρωση λόγω μεταγγίσεων ερυθρών, με την οποία θα ασχοληθούμε στο παρόν κείμενο, όπως στη β-μεσογειακή αναιμία, στη δρεπανοκυτταρική αναιμία, στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και στην απλαστική αναιμία, τρεις παράγοντες αποσιδήρωσης είναι διαθέσιμοι μέχρι σήμερα. Επανάσταση στην επιβίωση των ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία (β-ΜΑ) προκάλεσε η ανακάλυψη και χρήση της δεσφεριοξαμίνης (DFO) του πρώτου χηλικού παράγοντα αποσιδήρωσης. Με την εφαρμογή της DFO στους ασθενείς με β-ΜΑ, η επιβίωση των ασθενών αυτών έχει επιμηκυνθεί. Δυστυχώς η ανάγκη παρατεταμένης υποδόριας ή ενδοφλέβιας αγωγής με DFO συνέβαλε στη μη καλή συμμόρφωση των ασθενών. Η δεφεριπρόνη (DFP), ο πρώτος από του στόματος χηλικός παράγοντας, αποδείχτηκε ιδιαίτερα δραστικός στην αποσιδήρωση του μυοκαρδίου βελτιώνοντας και το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας, ενώ ο συνδυασμός της με τη DFO αυξάνει την αποτελεσματικότητα. Η χορήγησή της τρεις φορές την ημέρα, ο κίνδυνος της ουδετεροπενίας και της αρθραλγίας την καθιστούν θεωρητικά λιγότερο ελκυστικό από το νεώτερο από του στόματος παράγοντα αποσιδήρωσης, τη δεφερασιρόξη. Η δεφερασιρόξη (DFX) χάρη στο μακρό χρόνο ημίσειας ζωής, χορηγείται άπαξ ημερησίως, διατηρώντας σε φυσιολογικά επίπεδα τον ελεύθερο τοξικό σίδηρο σε 24 ωρη βάση. Από τις μελέτες προκύπτει ότι είναι εξίσου δραστική με τη DFO, πετυχαίνοντας μείωση της φερριτίνης του ορού, της ηπατικής υπερφόρτωσης με σίδηρο ενώ βελτιώνει και προστατεύει την υπερφόρτωση του μυοκαρδίου. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της DFX αφορούν το γαστρεντερικό σύστημα, την εμφάνιση εξανθήματος και μία ήπια μη προοδευτική αύξηση της κρεατινίνης ορού. Παρόλα αυτά η συμμόρφωση των χρόνιων ασθενών στην αγωγή τους είναι προβληματική, επηρεάζοντας την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Οι έρευνες συνεχίζονται προς όφελος των ασθενών, με στόχο την ανακάλυψη του ιδανικού παράγοντα αποσιδήρωσης ή την ανακάλυψη του παράγοντα που θα ελαττώσει την ανάγκη των μεταγγίσεων των ερυθρών σε περίπτωση μη αποδοτικής ερυθροποίησης και κατ' επέκταση την υπερφόρτωση με σίδηρο.

Haema 2016; 7(3): 329-338 Copyright ΕΑΕ

Εισαγωγή

Η μετάγγιση των ερυθροκυττάρων είναι σωτήρια για την αντιμετώπιση αρκετών ανθεκτικών αναιμιών, συγγενών ή επίκτητων όπως η β-μεσογειακή αναιμία (β-ΜΑ), η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η Diamond-Blackfan αναιμία (DBA), η απλαστική αναιμία, τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ), η μυελοΐνωση και άλλες χρόνιες αναιμίες.

[1]Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας Ενηλίκων, Β' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

[2]Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Αιματολογικού Τμήματος Παθ/κής Κλινικής ΠΓΝΠ

Συγγραφέας υπεύθυνος για επικοινωνία: Ευθυμία Βλαχάκη, E-mail: efivlachaki@yahoo.gr

Η αυξημένη όμως πρόσληψη σιδήρου από τις συχνές μεταγγίσεις, διαταράσσει το μεταβολισμό του και οδηγεί σε ένα θετικό ημερήσιο πλεόνασμα 15-20mg σιδήρου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες το ποσό του σιδήρου που εισέρχεται και αποβάλλεται καθημερινά από τον οργανισμό, βρίσκεται σε μία ισορροπία και είναι περίπου 1mg/την ημέρα. Μία μονάδα μεταγγιζόμενου αίματος προσθέτει περίπου 200-250 mg σιδήρου στα ολικά αποθέματα του οργανισμού. Έτσι οι ασθενείς με β-ΜΑ ή άλλη ανθεκτική αναιμία που λαμβάνουν 2-4 μονάδες ερυθρών το μήνα παρουσιάζουν ετήσια πρόσληψη 5000-10000mg σιδήρου ή 0,3-0,6mg/kg την ημέρα. Ο οργανισμός δεν διαθέτει μηχανισμό αποβολής της υπερβάλλουσας ποσότητας σιδήρου που εισέρχεται με τις μεταγγίσεις των ερυθρών. Τα γηρασμένα ερυθρά φαγοκυτταρώνονται στα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος του σπληνός και ο σίδηρος της αιμοσφαιρίνης απελευθερώνεται στο πλάσμα για να επαναχρησιμοποιηθεί. Στο πλάσμα ο σίδηρος συνδέεται και μεταφέρεται με την τρανσφερρίνη. Όταν η αποθηκευτική ικανότητα των μακροφάγων και των ηπατοκυττάτων υπερκορεσθεί και ο κορεσμός της τρανσφερρίνης υπερβεί το 60-70%, τότε εμφανίζεται ο μη συνδεδεμένος με την τρανσφερρίνη σίδηρος (NTBI-nontransferin-boundiron). Ο NTBI και ιδιαίτερα ένα κλάσμα του, ο LPI (labileplasmairon) είναι ιδιαίτερα τοξικός επειδή μπορεί να καταλύσει την αντίδραση παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου στα κύτταρα, οι οποίες παίζουν πρωταρχικό ρόλο στην επαγωγή κυτταρικής δυσλειτουργίας, απόπτωσης και νέκρωσης[1]. Επιπλέον οι ασθενείς με β-ΜΑ ή άλλη αναιμία που χαρακτηρίζεται από μη αποδοτική ερυθροποίηση, παρουσιάζουν αυξημένη απορρόφηση σιδήρου λόγω της παραγωγής μορίων όπως του αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης-15 (GDF15) ή άλλων πρωτεϊνών όπως TWSGI (T wisted gastrulation protein homolog 1) από τους ερυθροβλάστες που αναστέλλουν τη σύνθεση της εψιδίνης[2]. Πρόσφατα άλλοι ερευνητές προτείνουν ότι σε καταστάσεις ερυθροποιητικής δραστηριότητας, οι ερυθροβλάστες του μυελού των οστών και του σπλήνα παράγουν ουσίες όπως η ερυθροφερόνη (ERFE) που εκκρίνεται στην κυκλοφορία και επιδρά άμεσα στο ήπαρ αναστέλλοντας την παραγωγή της εψιδίνης[3]. Η περίσσεια λοιπόν του σιδήρου εναποτίθεται σε όλους τους ιστούς του οργανισμού και οδηγεί σε προϊούσα ίνωση και λειτουργική ανεπάρκεια των διαφόρων οργάνων. Οι κυριότερες επιπλοκές της αιμοσιδήρωσης είναι η δυσλειτουργία και ανεπάρκεια του ήπατος και της καρδιάς και οι ενδοκρινοπάθειες.

Όπως γνωρίζουμε από την κλινική πορεία της μείζονος β-ΜΑ, πριν τη συστηματική εφαρμογή της αποσιδήρωσης, οι μεταγγιζόμενοι ασθενείς κατέληγαν κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής ως συνέπεια, κυρίως, της αιμοσιδήρωσης του μυοκαρδίου. Η εισαγωγή της θεραπείας αποσιδήρωσης με δεσφεριοξαμίνη οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της πρόγνωσης της νόσου με ταυτόχρονη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με β-ΜΑ, αποτελώντας τη θεραπεία εκλογής. Η θεραπεία αποσιδήρωσης σήμερα έχει θέση και στην υποστηρικτική αγωγή των χαμηλού και ενδιάμεσου-1 κινδύνου ασθενών με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) που αντιμετωπίζονται με μεταγγίσεις και έχουν προσδόκιμο επιβίωσης μεγαλύτερο του ενός έτους. Η εφαρμογή της αποσιδήρωσης και το κόστος/όφελος σε άλλες κληρονομικές και επίκτητες ανθεκτικές αναιμίες αναμένεται να τεκμηριωθεί[4-6].

Στόχος της αποσιδήρωσης είναι η μείωση του ελεύθερου σιδήρου του πλάσματος και των ιστών και η μείωση των βλαπτικών αποθεμάτων σιδήρου στα συμπαγή παρεγχυματικά όργανα και στο μυοκάρδιο. Η συστηματική αποσιδήρωση έχει ήδη αποδειχθεί ότι προκαλεί αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου, μείωση των αποθεμάτων του σιδήρου ώστε να προλαμβάνονται ή να καθυστερούν οι απώτερες επιπλοκές από την εναπόθεση του σιδήρου στους διαφόρους ιστούς. Θεωρείται σημαντικό να ξεκινά το πρόγραμμα αποσιδήρωσης στα παιδιά με β-ΜΑ ιδιαίτερα νωρίς, ακόμα και πριν το 2ο έτος της ζωής. Πιθανή έναρξη αποσιδήρωσης νωρίτερα, αμέσως μετά από 10 μονάδες αίματος αποτελούν σύγχρονους προβληματισμούς που αναμένεται να διευκρινιστούν προς όφελος των ασθενών. Γενικά, όπως θα αναφερθούμε παρακάτω, είναι αποδεκτό να αρχίζει η αποσιδήρωση όταν τα επίπεδα της φερριτίνης ορού είναι >1000ng/ml, δηλαδή περίπου μετά από 10-20 μονάδες μεταγγιζόμενου αίματος, με τη σωστή δοσολογία και την αυστηρή παρακολούθηση για την αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών[3,5,7,8].

Στη δευτεροπαθή, λοιπόν, αιμοσιδήρωση λόγω μεταγγίσεων ερυθρών, με την οποία θα ασχοληθούμε στο παρόν κείμενο τρείς παράγοντες αποσιδήρωσης είναι διαθέσιμοι μέχρι σήμερα. Η δεσφεριοξαμίνη (DFO), η δεφεριπρόνη (DFP) και η δεφερασιρόξη (DFX) (Πίνακας 1). Επιγραμματικά μόνο αναφέρουμε ότι στην κληρονομική αιμοσιδήρωση (πρωτοπαθή), οι αφαιμάξεις αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας[9].

Δεσφεριοξαμίνη (DFO)

Η Δεσφεριοξαμίνη (DFO), ο πρώτος χηλικός παράγοντας αποσιδήρωσης, είναι ένας εξασχιδής (hexadentate) παράγοντας, ο οποίος δεσμεύει το σίδηρο σε αναλογία 1:1. Χορηγείται υποδόρια ή ενδοφλέβια σε δόση 20-50mg/kg/την ημέρα[10]. Υψηλότερες δόσεις (μέχρι 60mg/kg/την ημέρα) έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με βαριά αιμοσιδήρωση. Λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής του (20΄-30΄ λεπτά), η DFO χορηγείται συνεχώς για περισσότερες από 8-10 ώρες την ημέρα, 5-7 ημέρες την εβδομάδα. Σύμφωνα με τη φαρμακοκινητική της DFO δεν επιτυγχάνεται 24ωρη καταστολή του NTBI[11]. Απεκκρίνεται διαμέσου της χολής και των ούρων. Έχει λάβει

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των τριών εγκεκριμένων φαρμάκων αποσιδήρωσης.

	Δεσφεριοξαμίνη (DFO)	**Δεφεριπρόνη (DFP)**	**Δεφερασιρόξη (DFX)**
Οδός χορήγησης	Υποδόρια ή ενδοφλέβια	Από του στόματος	Από του στόματος
Συνήθης δοσολογία	20-60mg/kg/την ημέρα για 8-24 ώρες	75-100mg/kg/την ημέρα, διηρημένο σε 3 δόσεις	20-40mg/kg/την ημέρα
Στοιχειομετρία	1:1 (εξασχιδής)	3:1 (δισχιδής)	2:1 (τρισχιδής)
Αποβολή	Κυρίως με τα ούρα	Με τα ούρα	Με τα κόπρανα
Ανεπιθύμητες ενέργειες	Διαταραχές ακοής αισθητηριακού τύπου, οφθαλμολογικές διαταραχές, αντιδράσεις στα σημεία έγχυσης, καθυστέρηση ανάπτυξης, λοιμώξεις κυρίως από Yersinia	Γαστρεντερικές διαταραχές, ουδετεροπενία-ακοκιοκυτταροπενία, αρθραλγία, αύξηση ηπατικών ενζύμων	Γαστρεντερικές διαταραχές, αύξηση κρεατινίνης ορού, εξάνθημα, αύξηση ηπατικών ενζύμων, ηπατική, νεφρική ανεπάρκεια
Πλεονεκτήματα	Μακροχρόνια εμπειρία	Ισχυρές ενδείξεις βελτίωσης της καρδιακής σιδήρωσης	Από του στόματος μία φορά την ημέρα, καταστέλλει σημαντικά τον ελεύθερο τοξικό σίδηρο
Μειονεκτήματα	Παρεντερική χορήγηση, χαμηλή συμμόρφωση	Εβδομαδιαίος έλεγχος λευκών	Υψηλό κόστος
Άδεια έγκρισης κυκλοφορίας για μεταγγισιο-εξαρτώμενες αναιμίες	Θεραπεία της υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο λόγω μεταγγίσεων	Θεραπεία της υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο λόγω μεταγγίσεων στη μείζονα β-Μεσογειακή αναιμία όπου η DFO αντενδείκνυται	Θεραπεία της υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο λόγω μεταγγίσεων όταν η DFO αντενδείκνυται ή είναι ανεπαρκής για ασθενείς ηλικίας >2 έτη Θεραπεία υπερφόρτωσης σιδήρου στη μη-μεταγγισιο-εξαρτώμενη μεσογειακή αναιμία

έγκριση για την αντιμετώπιση της υπερφόρτωσης σιδήρου, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, στην Ευρώπη, στον Καναδά και σε πολλές άλλες χώρες. Η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη που έδειξε το όφελος της DFO στην υπερφόρτωση σιδήρου, έγινε σε 20 παιδιά με β-Μεσογειακή αναιμία που μεταγγίζονταν συστηματικά. Δέκα παιδιά έλαβαν DFO και 10 δεν έλαβαν αποσιδήρωση[12]. Έπειτα από 5 έτη παρακολούθησης, οι ασθενείς που έλαβαν DFO ενδομυϊκά είχαν μέση συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ (LIC) 25,9mg/g ξηρού βάρους ήπατος σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου που είχαν 42,2mg/g ξηρού βάρους ήπατος. Το 1982 οι Modell και συν.[13] ανακοίνωσαν ένα όφελος επιβίωσης για τους ασθενείς που έλαβαν DFO σε δόση 4g ή περισσότερο την εβδομάδα αφού στα 14 έτη παρακολούθησης, 6 θάνατοι συνέβησαν στην ομάδα ελέγχου και μόνο ένας στην ομάδα που έλαβε DFO. Μία μεγάλη μελέτη παρατήρησης από 7 Ιταλικά κέντρα που συμπεριέλαβε 977 ασθενείς με μεταγγισιοεξαρτώμενη β-μεσογειακή αναιμία, επιβεβαίωσε το όφελος της επιβίωσης αυτών που έλαβαν DFO, ιδιαίτερα μετά το 1975 που ήταν η χρονιά εισαγωγής της DFO στη θεραπεία της αποσιδήρωσης[14]. Στη συνέχεια αρκετές μελέτες έδειξαν το όφελος της DFO στη βελτίωση της συγκέντρωσης του σιδήρου στο ήπαρ, τη μείωση του σακχαρώδη διαβήτη, της καρδιακής νόσου και του πρώιμου θανάτου στους ασθενείς με μείζονα β-ΜΑ. Το όφελος της DFO στην καρδιά επιβεβαιώθηκε από 2 μελέτες, οι οποίες έδειξαν αντίστοιχα, ότι υψηλές δόσεις DFO (60mg/kg/την ημέρα) μπορούν να μειώσουν το φορτίο σιδήρου στην καρδιά και να ανατάξουν τις επιπλοκές [15-17].

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της DFO περιλαμβάνουν κυρίως ερεθισμό στα σημεία έγχυσης, καθυστέρηση σωματικής ανάπτυξης, οφθαλμολογικές, ακουολογικές διαταραχές και λοιμώξεις κυρίως από Yersinia[18]. Ο δερματικός ερεθισμός στα σημεία έγχυσης του φαρμάκου βελτιώνεται με τη χρήση τοπικών αναισθητικών ή γλυκοκορτικοειδών κρεμών. Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας έχει αναφερθεί, όταν χρησιμοποιήθηκαν ενδοφλέβια υψηλές δόσεις DFO[19]. Οι ασθενείς που λαμβάνουν DFO πρέπει να εξετάζονται ετησίως από οφθαλμίατρο και ωτορινολαρυγγολόγο. Τέλος, λόγω της παρεντερικής χορήγησης του φαρμάκου, οι ασθενείς δεν έχουν καλή συμμόρφωση στη θεραπεία τους με συνέπεια τη μη αποτελεσματική αποσιδήρωση και επιδείνωση των επιπλοκών από την υπερφόρτωση με σίδηρο[20].

Δεφεριπρόνη (DFP)

Η Δεφεριπρόνη (DFP), ο πρώτος από του στόματος παράγοντας αποσιδήρωσης, εγκρίθηκε στην Ευρώπη και σε άλλες χώρες για την υπερφόρτωση με σίδηρο στους ασθενείς με μεταγγισιοεξαρτώμενη β-ΜΑ, όταν η θεραπεία με DFO αντενδείκνυται ή είναι ανεπαρκής[21]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής εγκρίθηκε μόλις το 2011, με την ένδειξη για τη θεραπεία της αποσιδήρωσης στους ενήλικες με μεσογειακά σύνδρομα όταν η θεραπεία με δεφερασιρόξη ήδεσφεριοξαμίνη είναι ανεπαρκής[22]. Η DFP είναι ένας δισχιδής (bidentate) παράγοντας αποσιδήρωσης που σχηματίζει σύμπλοκο με το σίδηρο σε αναλογία 3:1, χορηγούμενος σε δόση 75-100mg/kg/την ημέρα διαιρούμενη σε 3 δόσεις. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η DFO συνέβαλε στην επιμήκυνση της επιβίωσης των ασθενών με β-ΜΑ αλλά οι καρδιακές επιπλοκές παρέμειναν η κύρια αιτία της θνητότητας. Το λιποφιλικό προφίλ της DFP καθιστά ικανό το μικρό αυτό μόριο να εισέρχεται στα κύτταρα και έτσι ερμηνεύτηκαν τα ικανοποιητικά ευρήματα της DFP στην πρόληψη ή και υποστροφή των καρδιακών επιπλοκών. Πρώτοι οι Borgna-Pignatti και συν. παρατήρησαν ότι η θεραπεία με DFP σε ασθενείς με β-ΜΑ σχετιζόταν με σημαντικά καλύτερη προστασία της καρδιάς σε σχέση με τη DFO[23]. Στη συνέχεια, μία αναδρομική μελέτη έδειξε ότι η πενταετής επιβίωση ελεύθερη καρδιακής νόσου ήταν σημαντικά καλύτερη για τους ασθενείς που έλαβαν DFP σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν DFO[24]. Μετα-ανάλυση 9 κλινικών μελετών επιβεβαίωσε την αποτελεσματικότητα της DFP, όταν βαριά υπερφορτωμένοι ασθενείς έλαβαν τον παράγοντα σε δόση 75mg/kg για 16 τουλάχιστον μήνες[25]. Στη συνέχεια, η DFP σε υψηλότερη δόση (100 mg/kg) φάνηκε να είναι εξίσου ασφαλής και αποτελεσματική[26]. Σε μία αναδρομική μελέτη, η αγωγή με DFP σχετίζεται με μικρότερη εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο και με υψηλότερο κλάσμα εξώθησης σε σύγκριση με DFO[27]. Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη ενός έτους[28]. Οι Berdoukas και συν. επιβεβαίωσαν, σε μία αναδρομική μελέτη, την αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας μεDFP στη μείωση της καρδιακής σιδήρωσης[29].

Ωστόσο, οι ασθενείς που λαμβάνουν DFP, πρέπει να ελέγχονται με γενική αίματος κάθε εβδομάδα τον πρώτο χρόνο και κάθε 2 εβδομάδες στα επόμενα έτη, για τον πιθανό κίνδυνο της ουδετεροπενίας ή και ακοκκιοκυτταραιμίας (ουδετερόφιλα$<0,5\times10^9$/L), που εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 1%, τον πρώτο χρόνο, αλλά έχει περιγραφεί και πιο όψιμα στη θεραπεία[5]. Είναι αναστρέψιμη και σπάνια έχουν αναφερθεί θάνατοι. Η επαναχορήγηση του φαρμάκου δεν συστήνεται. Η μέση διάρκεια της ακοκκιοκυτταραιμίας είναι 9 ημέρες. Οι ασθενείς που λαμβάνουν DFP ενημερώνονται ώστε να επικοινωνούν με το θεράποντα ιατρό τους, αν παρουσιάσουν εμπύρετο. Η ουδετεροπενία (ουδετερόφιλα 0,5-1,5X10^9/L) εμφανίζεται συχνότερα και σχετίζεται με τη σπληνομεγαλία. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της DFP αφορούν το γαστρεντερικό σύστημα όπως ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, την αύξηση των ηπατικών ενζύμων, την ελάττωση του ψευδαργύρου και τις αρθραλγίες[5]. Η νέα μορφή σε σιρόπι αναφέρεται ότι έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα. Η αρθραλγία αφορά κυρίως τις μεγάλες αρθρώσεις, όπως του γόνατος. Τα συμπτώματα λύονται με τη διακοπή του φαρμάκου και στη συνέχεια επαναχορηγείται το φάρμακο στην ίδια ή σε μικρότερη δόση. Μελέτες φαρμακοκινητικής μιας δόσης δεφεριπρόνης υπό τη μορφή παρατεταμένης απελευθέρωσης φαρμάκου είναι υπό εξέλιξη[30].

Συνδυαστική θεραπεία: DFO και DFP

Το 1998 χορηγήθηκε η DFP καθημερινά και η DFO υποδορίως, μερικές ή όλες τις ημέρες της εβδομάδας, σε ασθενείς που δεν απαντούσαν στη μονοθεραπεία με DFP ακόμα και αν εχορηγήτο στη μέγιστη ανεκτή δόση. Η δραστικότητα του συνδυασμού των φαρμάκων αποτέλεσε αντικείμενο μελετών που εξέτασαν την αποβολή του σιδήρου στα ούρα και μελέτησαν το ισοζύγιο του σιδήρου, καταλήγοντας σε αθροιστική ή συνεργική δράση των φαρμάκων. Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού των φαρμάκων εξηγήθηκε με τη θεωρία του «οχήματος μεταφοράς» (shuttlemechanism). HDFP εισέρχεται στα κύτταρα δεσμεύει τον ενδοκυττάριο σίδηρο και τον μεταφέρει στο πλάσμα όπου απομακρύνεται από τον ισχυρότερο χηλικό παράγοντα, τη DFO. Στη συνέχεια η DFP εισέρχεται εκ νέου στα κύτταρα και απομακρύνει περισσότερο σίδηρο. Στα διάφορα πρωτόκολλα συνδυαστικής θεραπείας, οι δόσεις της DFP κυμαίνονται μεταξύ 50-100mg/kg και της DFO μεταξύ 20-60mg/kg από 1 έως 7 ημέρες την εβδομάδα. Στους ασθενείς με καρδιακή ανε-

πάρκεια η DFP χορηγείται καθημερινά σε συνδυασμό με συνεχή χορήγηση DFO[31,32]. Η συνδυαστική θεραπεία αποσιδήρωσης μπορεί να εντατικοποιηθεί ή να μειωθεί μεταβάλλοντας τη δοσολογία των φαρμάκων ή τις ημέρες έγχυσης της DFO. Οι ασθενείς υπό συνδυαστική αγωγή αποδέχονται και συμμορφώνονται καλύτερα όταν λαμβάνουν 1 ή 2 φορές την εβδομάδα DFO. Επιπλέον με τη συνδυαστική αγωγή μπορεί να μειωθούν οι δόσεις των φαρμάκων και επομένως οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παραμένει το αθροιστικό ή και συνεργικό αποτέλεσμα στην απομάκρυνση σιδήρου.

Η συνδυαστική θεραπεία με DFO και DFP είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη βελτίωση της καρδιακής σιδήρωσης όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα της T2*MRI, του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και της συνολικής καρδιακής λειτουργίας. Σε Ιταλική πολυκεντρική προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη 7 ετών, σε 265 ασθενείς, κανένας θάνατος δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με DFP ή συνδυαστική θεραπεία, σε αντίθεση με την εμφάνιση 10 θανάτων στους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με DFO[33]. Αρκετές μελέτες επιβεβαίωσαν το θεραπευτικό όφελος της συνδυαστικής αγωγής και αναφέρεται ότι με τη συνδυαστική αγωγή μειώνεται το ολικό φορτίο του σιδήρου στον οργανισμό συμβάλλοντας στη βελτίωση της ενδοκρινικής λειτουργίας, του μεταβολισμού της γλυκόζης και της λειτουργίας των γονάδων και στα δύο φύλα. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρατηρήθηκε αύξηση των παρενεργειών[34].

Εναλλασσόμενη θεραπεία: DFP και DFO

Εναλλασσόμενη ή διαδοχική θεραπεία ονομάζεται η θεραπεία όπου τα δύο φάρμακα χορηγούνται σε διαφορετικές μέρες της εβδομάδας. Στόχος της θεραπείας αυτής είναι να βελτιωθεί η συμμόρφωση των ασθενών. Σε μεγάλη προοπτική μελέτη στο σκέλος της διαδοχικής θεραπείας η DFP χορηγήθηκε σε δόση 75mg/kg για 4 ημέρες της εβδομάδας και στη συνέχεια η DFO 50mg/kg για 3 ημέρες. Μετά 5 έτη παρακολούθησης, ένας θάνατος από καρδιακή αρρυθμία παρατηρήθηκε. Λαμβάνοντας υπόψη την αποτελεσματικότητα και την καλή συμμόρφωση της συνδυαστικής αγωγής δεν κρίνεται σκόπιμη η προσφυγή στο εναλλασσόμενο σχήμα[35].

Δεφερασιρόξη (DFX)

Η Δεφερασιρόξη (DFX), ένας τρισχιδής (tridentate) χηλικός παράγοντας, σχηματίζει σύμπλοκο με το σίδηρο σε αναλογία 2:1, χορηγείται από του στόματος και αποβάλλεται κυρίως με τα κόπρανα. Λόγω του μακρού χρόνου ημίσειας ζωής (16-18 ώρες), χορηγείται μία φορά την ημέρα σε δόση 20-40mg/kg παρέχοντας ένα 24ωρο θεραπευτικό όφελος δεσμεύοντας και τον ελεύθερο μη συνδεδεμένο σίδηρο (NTBI). Όπως ηDFO έτσι και η DFX έχει πάρει έγκριση σε πολλές χώρες για την υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω μεταγγίσεων. Η DFX πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι διαλυόμενη με νερό, χυμό πορτοκαλιού ή μήλου[36]. Επιπλέον, η DFX έχει πάρει έγκριση να χρησιμοποιείται σε άτομα ηλικίας >10 ετών με μη-μεταγγισιοεξαρτώμενη μεσογειακή αναιμία όταν τα επίπεδα φερριτίνης είναι >300ng/ml και η LIC >5mg/gr[37]. Σε αρχικές μελέτες φάσεως II ηDFX χρησιμοποιήθηκε σε δόση 10 και 20 mg/kg την ημέρα και συγκρίθηκε με DFO 40mg/kg. Η δόση των 20 mg/kg την ημέρα βρέθηκε να είναι ασφαλής και ισοδύναμη με τη DFO 40mg/kg, όσον αφορά την ελάττωση της LIC[38]. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3, σε 586 ασθενείς με β-ΜΑ, μία δόση DFX 30mg/kg την ημέρα σημαντικά μείωσε τη LIC και τη φερριτίνη[39]. Η δραστικότητα λοιπόν της DFX 20-30mg/kg την ημέρα ήταν συγκρίσιμη με τη δόση της DFO 40-60mg/kg την ημέρα για 5 ημέρες την εβδομάδα. Επίσης, η DFX αποδείχτηκε δραστική στο να μειώνει το φορτίο του σιδήρου και σε ασθενείς με βαριά αιμοσιδήρωση όταν χορηγήθηκε σε δόση >30mg/kg/την ημέρα. Πενταετής παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της DFX έδειξε μια δοσο-εξαρτώμενη δραστικότητα του φαρμάκου σε ενήλικες και παιδιά[5]. Εξετάζοντας στη συνέχεια τη δράση της DFX στο ήπαρ, οι Deugnier και συν. έδειξαν ότι η θεραπεία με DFX για τουλάχιστον 3 έτη υποστρέφει η σταθεροποιεί την ηπατική ίνωση στους ασθενείς με β-ΜΑ και αιμοσιδήρωση λόγω μεταγγίσεων[40]. Το εύρημα αυτό ήταν ανεξάρτητο της συνύπαρξης της ηπατίτιδας C ή της μείωσης της LIC. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία με DFX είναι καλύτερη σε σύγκριση με τη θεραπεία με DFO[41].

Στη μελέτη CORDELIA, φάνηκε να μην υστερεί η DFX συγκρινόμενη με DFO στην απομάκρυνση του σιδήρου από την καρδιά ασθενών με μείζονα β-ΜΑ και μυοκαρδιακή σιδήρωση αλλά χωρίς καρδιακή δυσλειτουργία. Επιπλέον η DFX βρέθηκε να είναι αποτελεσματική, ως μονοθεραπεία, στην απομάκρυνση σιδήρου από την καρδιά ασθενών με T2* 5-10 ms (βαριά) και T2* 10-20 ms (μέτρια προς ήπια σιδήρωση) όταν ελαμβάνετο συνεχώς για 3 ή 5 έτη. Στις μελέτες αυτές το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ήταν φυσιολογικό κατά την έναρξη της θεραπείας και δεν μεταβλήθηκε [42-44].

Γενικά η DFX έχει ένα ασφαλές προφίλ ακόμα και σε υψηλή δοσολογία >30mg/kg την ημέρα, αλλά συστήνεται όπως και στους άλλους χηλικούς παράγοντες, να διακόπτεται ή να μειώνεται η δόση όταν η φερριτίνη πέσει κάτω από 500ng/ml. Παρόλα ταύτα πρέπει να σημειωθεί ότι σε μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς είναι σκόπιμο να συνεχίζεται η θεραπεία, έστω με μικρή δόση, παρά να διακόπτεται τελείως, προκειμένου να αποφευχθούν οι το-

ξικές επιδράσεις του ελεύθερου σιδήρου. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της DFX αφορούν το γαστρεντερικό σύστημα και την εμφάνιση εξανθήματος στον κορμό και τα άκρα. Όταν εμφανίζεται διάρροια συστήνεται να λαμβάνεται η DFXτο απόγευμα και όχι το πρωί. Επίσης σκόπιμη κρίνεται η καλή ενυδάτωση. Ήπια μη προοδευτική αύξηση της κρεατινίνης ορού και αύξηση των ηπατικών ενζύμων μπορεί να παρουσιαστεί. Εάν εμφανιστεί αύξηση της κρεατινίνης> 33% της προ έναρξη τιμής, σε δύο συνεχείς μετρήσεις, συστήνεται μείωση της δόσης κατά 10mg/kg, ιδίως αν υπερβαίνει τα φυσιολογικά επίπεδα. Σπάνια απαιτείται διακοπή της αγωγής με DFX λόγω νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας[5]. Έχουν αναφερθεί ελάχιστα περιστατικά με θανατηφόρα κατάληξη, αλλά αυτά κυρίως αφορούν ασθενείς ηλικιωμένους με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και με συνυπάρχουσες ηπατικές ή νεφρικές διαταραχές[45].

Συνδυαστική ή εναλλασσόμενη θεραπεία: DFX καιDFO

Στην προσπάθεια βελτίωσης των αποτελεσμάτων της DFX, αν και δεν υπάρχει έγκριση για συνδυαστική θεραπεία, μικρός αριθμός μελετών με μικρό αριθμό ασθενών που παρουσιάζουν σοβαρή αιμοσιδήρωση με LIC >15mg/g ή με μικρότερη LIC αλλά με αποδεδειγμένη οργανική ανεπάρκεια, που οφείλεται στην τοξικότητα σιδήρου, εξετάζει τη συγχορήγηση DFX 20-30mg/kg την ημέρα και DFO 35-50mg/kg υποδορίως 3-7 ημέρες την εβδομάδα. Τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά χωρίς να αυξάνεται η τοξικότητα. Ιδιαίτερα, ικανοποιητικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στην αποσιδήρωση του μυοκαρδίου, σε περιστατικά ανθεκτικά στην μονοθεραπεία με καθένα παράγοντα χωριστά[46,47].

Άλλη ελκυστική ιδέα είναι η εναλλασσόμενη χορήγηση των φαρμάκων. Σε μία μικρή μελέτη 7 ασθενών με β-ΜΑ χορηγήθηκε DFX 20-30mg/kg την ημέρα για 4 ημέρες και στη συνέχεια υποδόρια DFO 20-40mg/kg για 8-12 ώρες τις επόμενες 3 ημέρες. Παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της φερριτίνης χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες[48].

Μια άλλη μελέτη (HYPERION) εκτίμησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της συνδυαστικής θεραπείας DFX και DFO που ακολουθήθηκε με μονοθεραπεία με DFX σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού καρδιακής σιδήρωσης. Παρά το μεγάλο ποσοστό διακοπής των ασθενών, η μελέτη έδειξε βελτίωση του T2* της καρδιάς κατά τους 12 μήνες της αγωγής με DFX και DFO και σημαντική βελτίωση της ηπατικής σιδήρωσης χωρίς ιδιαίτερη τοξικότητα[49].

Συνδυαστική θεραπεία: DFX και DFP

Η συνδυαστική θεραπεία με τους δύο από του στόματος χηλικούς παράγοντες αποτελεί αντικείμενο αρκετών εν εξελίξει μελετών[50,51]. Σε μία μελέτη με 16 ασθενείς χορηγήθηκε DFP 75-100mg/kg την ημέρα σε 3 δόσεις και DFX 20-25mg/kg την ημέρα. Παρατηρήθηκε ελάττωση της φερριτίνης, του σιδήρου του ήπατος, της καρδιάς, βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς καρδιάς, του μεταβολισμού της γλυκόζης και της λειτουργίας των γονάδων. Η συμμόρφωση ήταν εξαιρετική και βελτιώθηκε σημαντικά η ποιότητα ζωής των ασθενών που διέκοψαν τη DFO. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες διαφορετικές από αυτές που αναφέρονται όταν οι χηλικοί παράγοντες χορηγούνται ως μονοθεραπεία[51].

Έναρξη και ρύθμιση της αποσιδήρωσης.

Πριν την έναρξη της αποσιδήρωσης ή της αλλαγής ενός χηλικού παράγοντα σε έναν άλλον, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ο αριθμός των μονάδων μετάγγισης, η προηγούμενη θεραπεία αποσιδήρωσης, η επιθυμία του ασθενή, η συμμόρφωση στη θεραπεία και η τοξικότητα των χηλικών παραγόντων. Η φερριτίνη ορού, η LIC, το φορτίο σιδήρου της καρδιάς όπως καθορίζεται με τη T2*MRI, η λειτουργία του ήπατος, της καρδιάς, των νεφρών, των ενδοκρινών αδένων, ιδιαίτερα του παγκρέατος, η πιθανότητα εγκυμοσύνης και η σωματική ανάπτυξη των παιδιών πρέπει επίσης να ελέγχονται. Η ολική πρόγνωση των ασθενών με χρόνια αναιμία εκτός της μεσογειακής αναιμίας είναι απαραίτητη. Αν η πρόγνωση είναι πτωχή (πχ ασθενείς με υψηλού κινδύνου ΜΔΣ, ακατάλληλοι για μεταμόσχευση μυελού) δεν πρέπει να χορηγείται αποσιδήρωση. Ασθενείς που λαμβάνουν ένα είδος αποσιδήρωσης και είναι ικανοποιημένοι δεν πρέπει να αλλάζουν τη θεραπεία τους[3,5].

Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες αποσιδήρωσης από τη Διεθνή Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας (TIF) συστήνουν ως πρώτη γραμμή θεραπείας για παιδιά ηλικίας 2-6 ετών, τη χρήση της DFO σε δόση 20-40mg/kg την ημέρα, 5-7 ημέρες την εβδομάδα[52]. Στην ίδια ομάδα πληθυσμού στις ΗΠΑ πρώτη γραμμή θεραπείας είναι η DFX (20-40 mg/kg την ημέρα) ενώ στην Ευρώπη χρησιμοποιείται ως δεύτερη επιλογή όταν η θεραπεία με DFO είναι ανεπαρκής ή αντενδείκνυται. Οι ίδιες συστάσεις ισχύουν για παιδιά ηλικίας >6 ετών και για τους ενήλικες, στους οποίους όμως η δόση της DFO μπορεί να ανέλθει μέχρι τα 60mg/kg την ημέρα. Επιπλέον, ασθενείς ηλικίας >6 ετών, μπορούν να λάβουν DFP 75-100mg/kg την ημέρα, αν υπάρχει δυσανεξία ή μη αποτελεσματικότητα στους άλλους παράγοντες. Σύμφωνα με τις οδηγίες του TIF συστήνεται εντατική 24ωρη αποσιδήρωση με DFO (50-60mg/kg την ημέρα) στις περιπτώσεις ασθενών με εμμένουσα υψηλή φερριτίνη και LIC >15mg/g. Στις περιπτώσεις σοβαρής καρδιακής νόσου συστήνεται εντατική αγωγή με DFO ή συνδυαστική αγωγή με DFP και DFO.

Παρόμοιες κατευθυντήριες οδηγίες από διάφορες χώρες, όπως Ιταλία, Αγγλία, Αυστραλία, Καναδά, και ΗΠΑ ανευρίσκονται στη βιβλιογραφία[53-56]. Στο σχήμα 1 παραθέτουμε τις Βρετανικές οδηγίες για τη θεραπεία της αποσιδήρωσης στους ασθενείς με β-ΜΑ.

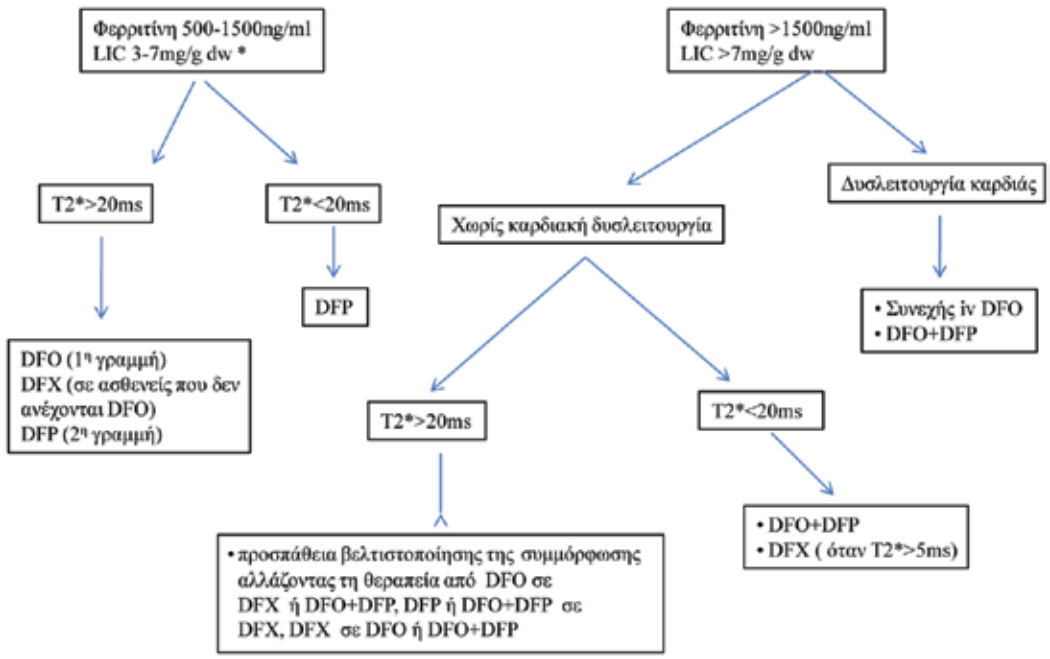
Πρέπει να επισημανθεί ότι μόνο η DFO μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην κύηση. Διακόπτεται το πρώτο τρίμηνο και αν είναι απαραίτητο μπορεί να χορηγηθεί στο 2ο και 3ο τρίμηνο. Η DFP και η DFX πρέπει να διακόπτονται στην κύηση και κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Τα ενεργά σεξουαλικά άτομα υπό αγωγή με DFP ή DFX πρέπει να λαμβάνουν αντισυλληπτικά μέτρα και να αλλάζουν την αποσιδήρωση τους σε σε περιόδους προσπάθειας τεκνοποίησης[52].

Όσον αφορά τις άλλες κληρονομικές αναιμίες, όπως απλαστική αναιμία, συγγενής σιδηροβλαστική αναιμία και δρεπανοκυτταρική νόσος, οι ενδείξεις και το είδος αποσιδήρωσης είναι τα ίδια με τις οδηγίες που υπάρχουν για τη β-ΜΑ[5]. Ειδικά για ασθενείς με Diamond-Blackfan αναιμία, η δεφεριπρόνη χρησιμοποιείται ως φάρμακο 2ης-επιλογής μετά τα άλλα 2, δεδομένων των θανατηφόρων επεισοδίων ακοκκιοκυτταραιμίας που έχουν αναφερθεί.

Τα τελευταία χρόνια με την είσοδο της DFX στη θεραπεία της αποσιδήρωσης, αρκετοί ερευνητές μελετούν την αποτελεσματικότητα της αποσιδήρωσης στις περιπτώσεις ασθενών με επίκτητη ανθεκτική αναιμία και υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω μεταγγίσεων, όπως στα ΜΔΣ, στην αμιγή απλασία της ερυθράς σειράς και στη μυελοΐνωση[5,6]. Η DFO και η DFX έχουν πάρει έγκριση ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Η απόφαση ωστόσο της επιλογής του φαρμάκου είναι δύσκολη. Το κόστος της αγωγής μπορεί να επηρεάσει την επιλογή του φαρμάκου σε πολλές χώρες. Η DFO λόγω του υποδόριου τρόπου χορήγησής της ενοχοποιείται για χαμηλή συμμόρφωση, για την εμφάνιση αιματωμάτων και λοιμώξεων στα σημεία έγχυσης της, λόγω των συνυπαρχουσών κυτταροπενιών. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν αναφορές όπου η αγωγή μεDFX σε ασθενείς με ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου συμβάλλει στην επιμήκυνση της επιβίωσης, στην καθυστέρηση της μετατροπής σε οξεία λευχαιμία και στη βελτίωση της αιμοποίησης, με αποτέλεσμα την ανεξαρτητοποίηση ή τη μείωση του αριθμού των μεταγγίσεων. Προσοχή όμως χρειάζεται όταν χορηγούμε τη DFX σε ηλικιωμένα άτομα που μπορεί να λαμβάνουν πολλά φάρμακα για συνυπάρχουσες άλλες παθήσεις, μη σχετιζόμενες με την υπερφόρτωση με σίδηρο[57,58]. Η DFP δεν συστήνεται λόγω του φόβου της ουδετεροπενίας[5]. Με μεγάλο ενδιαφέρον αναμένονται τα αποτελέσματα πολυκεντρικής τυχαιοποιημένης μελέτης (TELESTO) της χορήγησης της DFX σε ασθενείς με ΜΔΣ[6].

Μελλοντικές προεκτάσεις

Παρά την ύπαρξη στη σημερινή εποχή των τριών χηλικών παραγόντων, εξακολουθεί να υφίσταται, ευτυχώς σε μικρότερο βαθμό από το παρελθόν, το πρόβλημα της



Σχήμα 1: Βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αποσιδήρωση ασθενών με μεταγγισιοεξαρτώμενη β-ΜΑ[53]. *dw (dry weight): ξηρό βάρος.

συμμόρφωσης στην αγωγή[41]. Ιδιαίτερα οι ασθενείς με β-ΜΑ αναζητούν μια εξατομικευμένη θεραπεία με καλή ανοχή, αποτελεσματικότητα, εύκολο δοσολογικό σχήμα και εύλογο κόστος. Μελέτες βρίσκονται υπό εξέλιξη για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της DFX στη νέα μορφή της, ως δισκία ή σκόνη[59]. Νέος από του στόματος παράγοντας (SP-420) εξετάζεται σε μελέτη φάσεως Ib[60,61].

Μία άλλη προσέγγιση του θέματος της αποσιδήρωσης στοχεύει στην εφαρμογή παραγόντων που ελαχιστοποιούν την ανάγκη των μεταγγίσεων των ερυθρών και κατ' επέκταση την υπερφόρτωση με σίδηρο, προάγοντας την αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης. Πολλά υποσχόμενοι παράγοντες είναι οι JAK2 αναστολείς (για ασθενείς με μυελοΐνωση) και το Sotatercept (για αναιμίες με μη αποδοτική ερυθροποίηση), που δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες[62-64].

Treatment of iron overload

by Efthimia Vlachaki[1], Alexandra Kourakli-Simeonidis[2]

[1]Assistant Professor of Hematology, Adult Thalassemia Unit, 2nd Department of Internal Medicine, Aristotle University, Hippokration Hospital, Thessaloniki, Greece, [2]Hematologist, Director of Hematology Department of Department of Internal Medicine, Patra University Hospital, Greece

ABSTRACT: Body Iron Overload results into hepatic,endocrinologic and cardiac complications which negatively affects quality of life and survival. Organ toxicity induced by iron overload could be prevented or even partially reversed and both, overall survival and quality of life of iron overloaded patients can be improved through the use of effective iron chelation treatment. In the recent years, besides plasma ferritin levels, hepatic and cardiac iron load can be monitored by MRI, which helps to assess the efficacy of the iron chelation treatment. This assessment can drive the appropriate iron chelation strategy and dosage in the cases of severe transfusion-induced haemosiderosis. In hereditary haemochromatosis, phlebotomies constitute the cornerstone of treatment. In transfusion-induced (secondary) iron overload, which is the aim of this review, is usually observed in patients with β-Thalassaemia Major (β-TM), sickle-cell anaemia, Myelodysplastic Syndromes, aplastic anaemia,or other rare causes of marrow failure, necessitating regular RBC transfusions. There are currently three available iron chelating agents. The development and the use of desferrioxamine, the first iron chelator, caused a revolution in the survival of the β-TM patients. The use of desferrioxamine (DFO) has substantially prolonged overall survival in those patients. Unfortunately, the long term subcutaneous or intravenous infusion of DFO contributed to low compliance in those patients. Deferiprone (DFP), the first orally available iron chelator, turned out to be especially efficacious in the myocardial iron overload and furthermore, improved left ventricular ejection fraction (LVEF). This result is enhanced when DFP is co-administered with DFO. However, the need for three times daily regimen, along with the fear of neutropenia and arthralgias, makes it theoretically less appealing than the latest oral chelator, deferasirox. Deferasirox (DFX), due to its long half life, is administered once daily and has been proved as effective as DFO. It effectively lowers plasma ferritin and hepatic iron overload, while it also improves and protects myocardium in part by reducing plasma free toxic forms of iron down to normal levels. The most common adverse events with DFX therapy include gastrointestinal disturbances, rash, and mild increases in serum creatinine. However, compliance of chronic patients to their medication is problematic, thus its efficacy is impacted. Clinical trials are still ongoing, and they target to the development of an ideal iron chelation agent or even better of an agent, that will decrease the need for RBC transfusions in cases of ineffective erythropoiesis and hence will result to the limitation of iron overload.

Βιβλιογραφία

1. Pietrangelo A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2002;282:G403-414.
2. Tanno T, Porayette P, Sripichai O et al. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells. Blood. 2009;114:181-186.
3. Wood JC. Estimating tissue iron burden: current status and future prospects. Br J Haematol. 2015 Mar 12. doi: 10.1111/bjh.13374.
4. Kwiatkowski JL. Real-world use of iron chelators. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:451-458.

5. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. Blood. 2012;120:3657-3669.
6. Steensma DP, Gattermann N. When is iron overload deleterious, and when and how should iron chelation therapy be administered in myelodysplastic syndromes? Best Pract Res Clin Haematol. 2013;26:431-444.
7. Savani BN. Ferritin and FerriScan in HCT recipients. Blood. 2013;122:1539-1541.
8. Baksi AJ, Pennell DJ. Randomized controlled trials of iron chelators for the treatment of cardiac siderosis in thalassaemia major. Front Pharmacol. 2014;5:1-4.
9. Cançado R, Melo MR, de Moraes Bastos R et al. Deferasirox in patients with iron overload secondary to hereditary hemochromatosis: results of a 1-year Phase 2 study. Eur J Haematol. 2015; 95:545-550.
10. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. N Engl J Med. 1994;331:574-8.
11. Porter JB, Abeysinghe RD, Marshall L et al. Kinetics of removal and reappearance of non-transferrin-bound plasma iron with deferoxamine therapy. Blood. 1996;88:705-713.
12. Barry M, Flynn DM, Letsky EA, et al. Long-term chelation therapy in thalassaemia major: effect on liver iron concentration, liver histology, and clinical progress. Br Med J. 1974;2:16-20.
13. Modell B, Letsky EA, Flynn DM, et al. Survival and desferrioxamine in thalassaemia major. Br J Med (Clin Res Ed). 1982;284:1081-1084.
14. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica. 2004;89:1187-1193.
15. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. N Engl J Med. 1994;331:567-573.
16. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. Br J Haematol. 2004;127:348-355.
17. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. Blood. 2000;95:1229-1236.
18. Cohen A, Martin M, Mizanin J, et al. Vision and hearing during deferoxamine therapy. J Pediatr. 1990;117(2Pt1):326-330.
19. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. N Engl J Med. 1986;314:869-873.
20. Delea TE, Edelsberg J, Sofrygin O, et al. Consequences and costs of noncompliance with iron chelation therapy in patients with transfusion-dependent thalassemia: a literature review. Transfusion. 2007;47:1919-1929.
21. Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. Blood. 2003;102:17-24.
22. Traynor K. Deferiprone approved for iron overload. Am J Health Syst Pharm. 2011;68:2106.
23. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. Blood. 2006;107:3733-3737.
24. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E et al. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. Haematologica. 2003;88:489-496.
25. Addis A, Loebstein R, Koren G, et al. Meta-analytic review of the clinical effectiveness of oral deferiprone (L1). European Journal of Clinical Pharmacology. 1999;55:1-6.
26. Taher A, Sheikh-Taha M, Sharara A et al. Safety and effectiveness of 100 mg/kg/day deferiprone in patients with thalassemia major: a two-year study. Acta Haematologica. 2005;114:146-149.
27. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, et al. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. Lancet. 2002;360:516-520.
28. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. Blood. 2006;107:3738-3744.
29. Berdoukas V, Chouliaras G, Moraitis P, et al. The efficacy of iron chelator regimes in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: a clinical observational study. Journal of cardiovascular magnetic resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. 2009;11:20.
30. Pilot Study of the Pharmacokinetic Profile of a Single Dose of Deferiprone Sustained-Release Formulation in Healthy Volunteers; 2015. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02189941?term=deferiprone&rank=5. Accessed 2015.
31. Galanello R, Agus A, Campus S, et al. Combined iron chelation therapy. Ann N Y Acad Sci. 2010;1202:79-86.
32. Link G, Konijn AM, Breuer W et al. Exploring the "iron shuttle" hypothesis in chelation therapy: effects of combined deferoxamine and deferiprone treatment in hypertransfused rats with labeled iron stores and in iron-loaded rat heart cells in culture. J Lab Clin Med. 2001;138:130-138.
33. Maggio A, Vitrano A, Capra M, et al. Long-term sequential deferiprone-deferoxamine versus deferiprone alone for thalassaemia major patients: a randomized clinical trial. Br J Haematol. 2009;145:245-254.
34. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, et al. Cardiovascular function and treatment in β-thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. Circulation. 2013;128:281-308.
35. Maggio A, Filosa A, Vitrano A et al. Iron chelation therapy in thalassemia major: a systematic review with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials. Blood Cells Mol Dis. 2011;47:166-175.
36. Goldberg SL, Giardina PJ, Chirnomas D, et al. The palatability and tolerability of deferasirox taken with different beverages or foods. Pediatr Blood Cancer. 2013;60:1507-1512.
37. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V et al. Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from

the THALASSA study. Ann Hematol. 2013;92:1485-1493.
38. Piga A, Galanello R, Forni GL et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. Haematologica. 2006;91:873-880.
39. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. Blood. 2006;107:3455-3462.
40. Deugnier Y, Turlin B, Ropert M, et al. Improvement in liver pathology of patients with β-thalassemia treated with deferasirox for at least 3 years. Gastroenterology. 2011;141:1202-1211, 1211.e1-3.
41. Haghpanah S, Zarei T, Zahedi Z, et al. Compliance and satisfaction with deferasirox (Exjade®) compared with deferoxamine in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. Hematology. 2014;19:187-191.
42. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, et al. A 1-year randomized controlled trial of deferasirox vs deferoxamine for myocardial iron removal in β-thalassemia major (CORDELIA). Blood. 2014;123:1447-1454.
43. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD et al. Continued improvement in myocardial T2* over two years of deferasirox therapy in β-thalassemia major patients with cardiac iron overload. Haematologica. 2011;96:48-54.
44. Cassinerio E, Roghi A, Orofino N, et al. A 5-year follow-up in deferasirox treatment: improvement of cardiac and hepatic iron overload and amelioration in cardiac function in thalassemia major patients. Ann Hematol. 2015; 95:939-945.
45. Vichinsky E, Bernaudin F, Forni GL et al. Long-term safety and efficacy of deferasirox (Exjade) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease. Br J Haematol. 2011;154:387-397.
46. Lal A, Porter J, Sweeters N et al. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia. Blood Cells Mol Dis. 2013;50:99-104.
47. Cassinerio E, Orofino N, Roghi A et al. Combination of deferasirox and deferoxamine in clinical practice: an alternative scheme of chelation in thalassemia major patients. Blood Cells Mol Dis. 2014;53:164-167.
48. Jetsrisuparb A, Komvilaisak P, Wiangnon S, et al. Retrospective study on the combination of desferrioxamine and deferasirox for treatment of iron-overloaded thalassemic patients: first evidence of more than 2 years. J Pediatr Hematol Oncol. 2010;32:400-403.
49. Aydinok Y, Kattamis A, Cappellini MD et al. Deferasirox–deferoxamine combination therapy reduces cardiac iron with rapid liver iron removal in patients with severe transfusional iron overload (HYPERION). 55th ASH Annual Meeting; December 8, 2013; New Orleans, LA 2013.
50. Elalfy MS, Adly AM, Wali Y et al. Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators deferasirox/deferiprone over deferoxamine/deferiprone in severely iron overloaded young beta thalassemia major patients. Eur J Haematol. 2015; 95:411-420.
51. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C. Oral chelators in transfusion-dependent thalassemia major patients may prevent or reverse iron overload complications. Blood Cells Mol Dis. 2011;47:33-40.
52. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, et al. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia. 3rd edition ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2014.
53. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, et al. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. Haematologica. 2008;93:741-752.
54. Yardumian A, Telfer P, Darbyshire P. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK: United Kingdom Thalassaemia Society; 2008 [cited 2015]. 2nd edition:[Available from: http://www.hbpinfo.com/ukts-standards-2008.pdf.
55. Sayani F, Warner M, Wu J, et al. Guidelines for the clinical care of patients with thalassemia in Canada. In: Education AIfRa, editor. 2009.
56. Ho PJ, Tay L, Lindeman R, et al. Australian guidelines for the assessment of iron overload and iron chelation in transfusion-dependent thalassaemia major, sickle cell disease and other congenital anaemias. Internal Medicine Journal. 2011;41:516-524.
57. Maurillo L, Breccia M, Buccisano F et al. Deferasirox chelation therapy in patients with transfusion-dependent MDS: a 'real-world' report from two regional Italian registries: Gruppo Romano Mielodisplasie and Registro Basilicata. Eur J Haematol. 2015; 95:52-56.
58. Breccia M, Voso MT, Aloe Spiriti MA et al. An increase in hemoglobin, platelets and white blood cells levels by iron chelation as single treatment in multitransfused patients with myelodysplastic syndromes: clinical evidences and possible biological mechanisms. Ann Hematol. 2015;94:771-777.
59. Phase II Study to Investigate the Benefits of an Improved Deferasirox Formulation (Film-coated Tablet) [updated December 2014; cited 2015]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02125877?term=Deferasirox&rank=30.
60. Bergeron RJ, Wiegand J, Bharti N et al. Desferrithiocin analogue iron chelators: iron clearing efficiency, tissue distribution, and renal toxicity. Biometals. 2011;24:239-258.
61. Safety and pharmacokinetic study of escalating doses of SP-420, an iron chelator, in patients with β-thalassemia [updated December 2014; cited 2015]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02274233?term=sp+420&rank=1.
62. Breda L, Rivella S. Modulators of erythropoiesis: emerging therapies for hemoglobinopathies and disorders of red cell production. Hematol Oncol Clin North Am. 2014;28:375-386.
63. Suragani RN, Cawley SM, Li R, et al. Modified activin receptor IIB ligand trap mitigates ineffective erythropoiesis and disease complications in murine beta-thalassemia. Blood. 2014;123:3864-3872.
64. Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, et al. An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia. Nat Med. 2014;20:398-407.