



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΜΕΙΖΩΝ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

2024

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

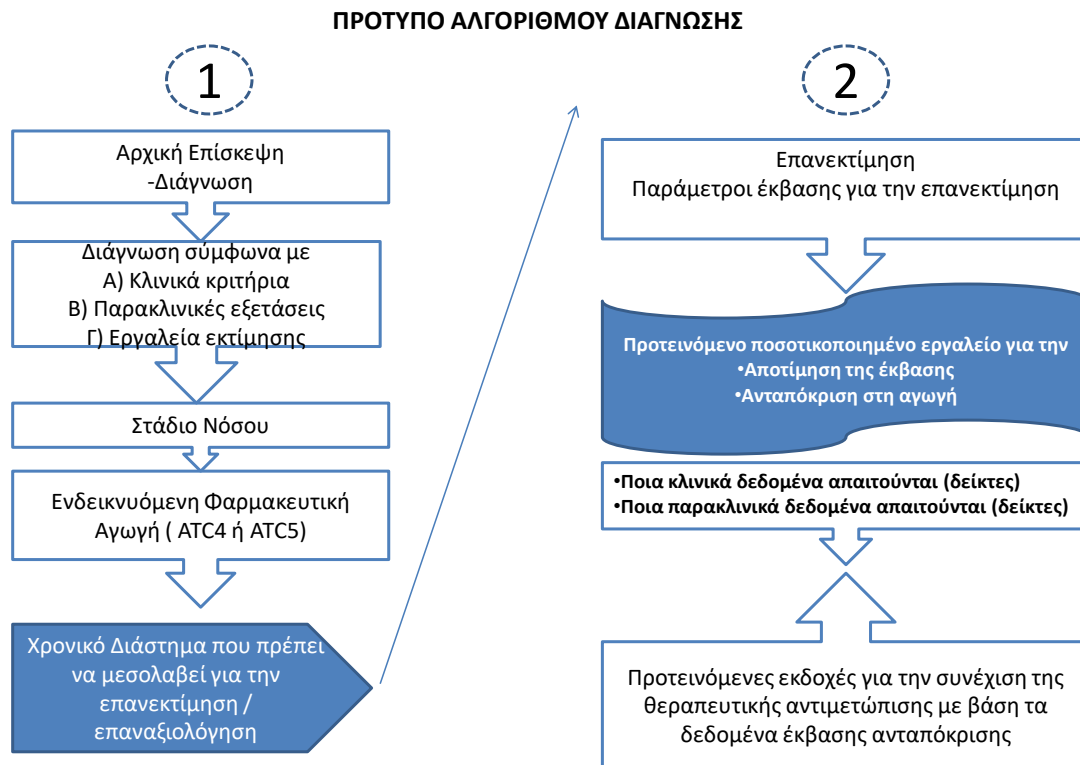
1. **ΓΡΟΥΖΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ (Συντονίστρια)**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ».
2. **ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Π. ΘΕΟΔΩΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
3. **ΒΟΥΛΓΑΡΕΛΗΣ ΜΙΧΑΗΛ**, Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας-Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
4. **ΔΗΜΟΥ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
5. **ΚΑΤΣΑΡΟΥ ΟΛΓΑ**, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παθολόγος- Ιατρείο Αιμόστασης, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
6. **ΚΑΤΤΑΜΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ**, Παιδίατρος, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας (ΚΕΘ), Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».
7. **ΚΟΥΡΑΚΛΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ», Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών.
8. **ΚΩΣΤΕΛΙΔΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ**, Διευθύντρια Μονάδας Αιμοδοσίας, Κλινικής Αιματολογίας, Πήξης-Αιμόστασης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.).
9. **ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Αιματολόγος, Διευθυντής Αιματολογικής/Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
10. **ΠΑΓΩΝΗ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικής-Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
11. **ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Καθηγητής Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α, Διευθυντής Αιματολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».

12. **ΠΛΑΤΑ ΕΛΕΝΗ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
13. **ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ ΙΩΑΝΝΑ**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Αιματολογικού Τμήματος– Γ.Ν.Θ. «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ».
14. **ΣΠΥΡΙΔΩΝΙΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Πανεπιστημίου Πατρών.
15. **ΤΕΡΠΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ».
16. **ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».
17. **ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.
18. **ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Τσαπαρίκου Δήμητρα, ΤΕ Επισκεπτριών Υγείας, Αυτοτελές Τμήμα Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών

σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα

- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)
- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ (ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ICD-10 : D56

α-θαλασσαιμία D56.0

β-θαλασσαιμία D56.1

δ-β- θαλασσαιμία D56.2

ετερόζυγη θαλασσαιμία D56.3

κληρονομική παραμονή εμβρυικής αιμοσφαιρίνης (HPFH) D56.4

E-β- θαλασσαιμία D56.5

άλλες θαλασσαιμίες D56.8

διάφορες θαλασσαιμίες D56.9

Πρόκειται για ετερογενή ομάδα κληρονομικών αναιμιών (αυτοσωματικών-υπολειπόμενων) που χαρακτηρίζονται από ποσοτική διαταραχή στη σύνθεση μίας ή περισσοτέρων αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης (Hb).

Διακρίνεται σε υποομάδες ανάλογα με τα είδη των αλυσίδων που δεν παράγονται. Οι συνηθέστερες μορφές είναι η β- θαλασσαιμία, (β0 όταν δεν παράγονται καθόλου β αλυσίδες και β+ όταν η παραγωγή τους είναι ελαττωμένη) και η α- θαλασσαιμία. Γενικά οι κλινικές εκδηλώσεις των θαλασσαιμιών οφείλονται σε ανεπαρκή παραγωγή Hb με συνέπεια υπόχρωμη, μικροκυτταρική αναιμία και ανισόρροπη παραγωγή των αλυσίδων της Hb, με συνέπεια κατακρήμνιση των πλεοναζουσών αλυσίδων και καταστροφή της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης. Σε ό,τι αφορά την παθοφυσιολογία των θαλασσαιμιών υπάρχουν τρεις σημαντικές διαφορές μεταξύ α- και β-θαλασσαιμίας:

(α) στους περισσότερους τύπους β-θαλασσαιμίας η διαταραχή είναι μία σημειακή μετάλλαξη, ενώ στην α-θαλασσαιμία είναι η απώλεια ολόκληρων τμημάτων γενετικού υλικού (υπάρχουν βέβαια εξαιρέσεις),

(β) η έναρξη των συμπτωμάτων στην α-θαλασσαιμία γίνεται από τη στιγμή της γέννησης, αφού διαταράσσονται η HbA και η HbF. Στη β-θαλασσαιμία τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως 3-6 μήνες μετά τη γέννηση διότι τότε η παραγωγή των β-αλυσίδων φτάνει στο μέγιστο,

(γ) η αιτία της αναιμίας στη β-θαλασσαιμία είναι κυρίως η μη αποδοτική ερυθροποίηση, ενώ στην α-θαλασσαιμία η περιφερική αιμόλυση.

α-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Ήπιοι α-θαλασσαιμικοί φαινότυποι (ετερόζυγη α-θαλασσαιμία)

Αιμοσφαιρινοπάθεια Η (κλινική εικόνα ενδιάμεσης -θα αναλυθεί στο αντίστοιχο κεφάλαιο) Εμβρυϊκός ύδρωψ (μη συμβατός με τη ζωή)

β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Η β-θαλασσαιμία εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα στη Μεσόγειο, σε μεγάλη ποικιλία μορφών, ανάλογα με το αν υπάρχει ομοζυγωτική ή ετεροζυγωτική κατάσταση και αν υπάρχει πλήρης ή μερική αδυναμία παραγωγής αλυσίδων. Οι περισσότεροι τύποι β-θαλασσαιμίας οφείλονται σε εστιακή μετάλλαξη και αυτό είναι ένα χαρακτηριστικό που τη διαχωρίζει σαφώς από την α-θαλασσαιμία, που συνήθως προκαλείται από έλλειψη γενετικού υλικού. Έχουν περιγραφεί περίπου 300 μεταλλάξεις που αφορούν το γονίδιο της β αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης, που συσχετίζονται με την προέλευση των πασχόντων και εμφανίζουν κατανομή ανάλογα με τις εθνότητες. Η ερυθροποίηση είναι μη αποδοτική σε ποσοστό 90% ενώ και αυτό το 10% των ερυθρών που παράγεται έπειτα από φυσική επιλογή, είναι παθολογικά και έχουν σύντομο χρόνο επιβίωσης λόγω καταστροφής τους στον σπλήνα.

ΜΕΙΖΩΝ Β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Μείζων θαλασσαιμία ή αναιμία Cooley (μεταγγισιοεξαρτώμενη)

Ο τύπος αυτός αναιμίας αντιστοιχεί στην β⁰ ομόζυγη θαλασσαιμία σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά γενετική διαταραχή. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από ωχρότητα, ίκτερο, υπολειπόμενη ανάπτυξη, οστικές αλλοιώσεις, ηπατοσπληνομεγαλία και πολλαπλές ενδοκρिनοπάθειες. Το προσδόκιμο ζωής χωρίς αντιμετώπιση είναι 2-4 έτη, ενώ με μεταγγίσεις μόνο χωρίς αποσιδήρωση 15-20 έτη. Η προσθήκη χηλικής θεραπείας αποσιδήρωσης βελτίωσε σημαντικά το προσδόκιμο αλλά και την ποιότητα ζωής, αποτρέποντας τις επιπλοκές από υπερφόρτωση σιδήρου. Η **διάγνωση** τίθεται με **ηλεκτροφόρηση Hb** (κλασική ή -σχεδόν πάντα σήμερα - με χρωματογραφία HPLC), ενώ η μορφολογία των ερυθρών και η κλινική εικόνα είναι χαρακτηριστικές.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ	ΔΙΑΓΝΩΣΗ (ΠΡΟ ΕΝΑΡΞΗΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ)	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ
Γενική αίματος (υπολογισμός εμπύρηνων ερυθρών) και επίχρισμα περιφερικού αίματος (μορφολογία ερυθρών)	X	Σε κάθε μετάγγιση ή ανά εβδομάδα σε περίπτωση θεραπείας με δεφεριπρόνη
ΔΕΚ, άμεση Coombs	X	Επί κλινικών ενδείξεων
ΠΛΗΡΗΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ	X	Θα πρέπει να γίνεται 1 φορά στη ζωή (αν δεν έχει γίνει νωρίτερα)
Ηλεκτροφόρηση Αιμοσφαιρίνης (HPLC)	X	Επί κλινικών ενδείξεων
ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ - ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ (Ανάλυση DNA)	X	Θα πρέπει να γίνεται 1 φορά στη ζωή (αν δεν έχει γίνει νωρίτερα)
G-6-PD	X	Θα πρέπει να γίνεται 1 φορά στη ζωή (αν δεν έχει γίνει νωρίτερα)
Πλήρης βιοχημικός έλεγχος (δείκτες αιμόλυσης, νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, γλυκόζη, ηλεκτρολύτες, ιχνοστοιχεία, λευκώματα, αλβουμίνη, ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων)	X	Κάθε 3-4 ΜΗΝΕΣ Επί ενδείξεων, ΑΝΑ ΜΗΝΑ ή και συχνότερα, όπως σε περίπτωση αγωγής με δεφερασιρόξη
Έμμεση Coombs	X	Κάθε 3 ΜΗΝΕΣ, εκτός αν υπάρχει ένδειξη για συντομότερο χρονικό διάστημα
ΤΚΕ	X	Επί κλινικών ενδείξεων
Γενική ούρων	X	Κάθε 6 ΜΗΝΕΣ, εκτός αν υπάρχει ένδειξη για συντομότερο χρονικό διάστημα
Επίπεδα φερριτίνης	X	Ανά 3-6 ΜΗΝΕΣ, αναλόγως της σταθερότητας των τιμών και της θεραπείας αποσιδήρωσης
Επίπεδα κορεσμού τρανσφερρίνης, Fe ορού, TIBC	X	Ανά 3-6 ΜΗΝΕΣ, επί ενδείξεων
Έλεγχος θυρεοειδικής (FT3, FT4, T3, T4, TSH) και παραθυρεοειδικής (PTH) λειτουργίας	X	Κάθε 6 ΜΗΝΕΣ, εκτός αν υπάρχει ένδειξη για συντομότερο χρονικό διάστημα
Λοιπός Ενδοκρινολογικός Έλεγχος (PRL, LH, FSH, προγεστερόνη, οιστραδιόλη, τεστοστερόνη)	Μέτρηση τεστοστερόνης-γοναδοτροπινών, αν η διάγνωση έχει γίνει σε μεγαλύτερη ηλικία	Κατά την κρίση του ενδοκρινολόγου και αναλόγως της ανάγκης θεραπείας υποκατάστασης
Έλεγχος πήξης (PT, aPTT, INR, D-dimers, ινωδογόνο)	X	Κάθε 6 ΜΗΝΕΣ, εκτός αν χορηγείται αντιπηκτική αγωγή και χρειάζεται παρακολούθηση INR

Ιολογικός έλεγχος ηπατίτιδας Β (HbSAg, Anti-HbS, Anti-Hbc (core) IgG) και ηπατίτιδας C (Anti-HCV)	X	Ανά ΕΤΟΣ για παρακολούθηση. Επί θετικών αντισωμάτων χωρίς ιαμεία, δε χρειάζεται παρακολούθηση, παρά μόνο για την ηπατίτιδα C, εφόσον δεν έχει θεραπευθεί. Σε εμβολιασθέντες για ηπατίτιδα Β, έλεγχος επάρκειας αντισωμάτων (τίτλος Anti-HbS) ανά 2-3 ΕΤΗ, ώστε να γίνει επί ενδείξεων επαναληπτικός εμβολιασμός
HCV-RNA (PCR)	Σε περιπτώσεις θετικών Anti-HCV αντισωμάτων	Για έλεγχο αποτελεσματικότητας της θεραπείας για HCV λοίμωξη, κατά τη διάρκειά της, επί ενδείξεων. Μετά το πέρας της θεραπείας και αρνητικοποίησης της PCR, επαναληπτικός έλεγχος ανά 5 ΕΤΗ
HBV-DNA (PCR)	Σε περιπτώσεις θετικού HbSAg ή θετικών Anti-Hbc (core) IgG αντισωμάτων ή επί ενδείξεων	Σε περιπτώσεις θετικού HbSAg ή θετικών Anti-Hbc (core) IgG αντισωμάτων ή επί ενδείξεων. Για έλεγχο αποτελεσματικότητας της θεραπείας για HBV λοίμωξη, κατά τη διάρκειά της, επί ενδείξεων. Μετά το πέρας της θεραπείας και αρνητικοποίησης της PCR, επαναληπτικός έλεγχος ανά 5 ΕΤΗ
Λοιπός ιολογικός έλεγχος (ηπατίτιδας Α - Anti-HAV IgG και IgM, CMV IgG και IgM, EBV IgG και IgM, HIV, HTLV, RPR)	X	Ανά ΕΤΟΣ για παρακολούθηση. Επί θετικών αντισωμάτων χωρίς ιαμεία, δε χρειάζεται παρακολούθηση, παρά μόνο για την ηπατίτιδα C, εφόσον δεν έχει θεραπευθεί.
Επίπεδα βιταμινών (B12, φυλλικού οξέος, βιταμίνης D 25-OH)	X	Ανά ΕΤΟΣ, εκτός αν χορηγείται αγωγή και χρειάζεται παρακολούθηση επιπέδων βιταμίνης D
Καμπύλη σακχάρου - ινσουλίνης	-	Επί κλινικών ενδείξεων κατά την κρίση του ενδοκρινολόγου
Ακτινογραφία θώρακος	X	Επί κλινικών ενδείξεων
Υπερηχογράφημα (triplex) καρδιάς - ΗΚΓ - κλάσμα εξώθησης	X	Ανά 6-12 ΜΗΝΕΣ, εκτός αν τεθεί διαφορετική ένδειξη από τον καρδιολόγο. Επιπλέον, πρόσθετος έλεγχος πιέσεων πνευμονικής αρτηρίας και υπερήχου (triplex) καρδιάς επί κλινικών ενδείξεων πνευμονικής υπέρτασης από τον καρδιολόγο
Μέτρηση α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης (AFP)	Επί κλινικών ενδείξεων	Κάθε 6 ΜΗΝΕΣ, εκτός αν υπάρχει κλινική ένδειξη για συχνότερο έλεγχο
Υπερηχογράφημα ήπατος - σπληνός	X	Κάθε 6 ΜΗΝΕΣ, εκτός αν υπάρξει ανάγκη για συχνότερο έλεγχο
ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (Θώρακος, άνω - κάτω κοιλίας, οπισθοπεριτοναίου)	Επί ενδείξεων ύπαρξης εξωμυελικών	*Λόγω της αυξανόμενης επίπτωσης των ηπατικών νεοπλασιών στους θαλασσαιμικούς πάσχοντες, ιδίως μετά

	εστιών αιμοποίησης (συνήθεις θέσεις: πλευρές, σπονδυλική στήλη)	<p>την ηλικία των 35 ετών, απαιτείται στενή ηπατική απεικονιστική και κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση για έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία.</p> <p>Σε ήπαρ χωρίς εστιακή βλάβη (χωρίς μάζα) και χωρίς αύξηση της AFP, αρκεί ο έλεγχος με υπέρηχο κάθε 6 ΜΗΝΕΣ.</p> <p>Σε ήπαρ χωρίς εστιακή βλάβη (χωρίς μάζα) και με αύξηση της AFP άνω του φυσιολογικού, απαιτείται αξονική τομογραφία ήπατος και/ή μαγνητική τομογραφία ήπατος με δυναμική μελέτη (3-6 φάσεις) και/ή ηπατοεκλεκτική σκιαγράφιση κάθε 6 μήνες.</p> <p>Σε περίπτωση εύρεσης ηπατικής εστιακής βλάβης (μάζας) απαιτείται παρακολούθηση με αξονική τομογραφία ήπατος και/ή μαγνητική τομογραφία ήπατος ανάλογα με την κλινική ένδειξη του ογκολογικού συμβουλίου.</p> <p>Επί ενδείξεων: Έλεγχος ύπαρξης εξωμυελικών εστιών αιμοποίησης (συνήθεις θέσεις: πλευρές, σπονδυλική στήλη)</p>
ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (Θώρακος, άνω – κάτω κοιλίας, με έμφαση στο ήπαρ, οπισθοπεριτοναίου)	Επί ενδείξεων ύπαρξης εξωμυελικών εστιών αιμοποίησης (συνήθεις θέσεις: πλευρές, σπονδυλική στήλη)	<p>**Λόγω της αυξανόμενης επίπτωσης των ηπατικών νεοπλασιών στους θαλασσαιμικούς πάσχοντες, βλ. και αξονική τομογραφία.</p> <p>Επί ενδείξεων: Έλεγχος ύπαρξης εξωμυελικών εστιών αιμοποίησης (συνήθεις θέσεις: πλευρές, σπονδυλική στήλη)</p>
ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΓΙΑ ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΩΣΗ ΗΠΑΤΟΣ (MRI T2* ΗΠΑΤΟΣ, LIC) ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΣ (MRI T2* ΚΑΡΔΙΑΣ)	Εκτίμηση αιμοσιδήρωσης ήπατος και μυοκαρδίου, αν η διάγνωση έχει γίνει σε μεγαλύτερη ηλικία	<p>Ανά 1-2 ΕΤΗ, αναλόγως της σταθερότητας της αγωγής και της φερριτίνης. Επί εξαιρέσεων (σοβαρή αιμοσιδήρωση με επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία, εντατική αγωγή αποσιδήρωσης), σε συντομότερο διάστημα (6 ΜΗΝΕΣ).</p> <p>***Λόγω της αυξανόμενης επίπτωσης των ηπατικών νεοπλασιών στους θαλασσαιμικούς πάσχοντες, συνιστάται παράλληλα με την MRI T2* ΗΠΑΤΟΣ (εκτίμηση αιμοσιδήρωσης ήπατος) να γίνεται και δεύτερη ταυτόχρονη MRI ΗΠΑΤΟΣ για εκτίμηση νεοπλασιών ήπατος</p>
Έλεγχος ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ	Εκτίμηση οστικής πυκνότητας, αν η	Ανά 2-3 ΕΤΗ, αναλόγως των αρχικών ευρημάτων και της ανάγκης θεραπείας

	διάγνωση έχει γίνει σε μεγαλύτερη ηλικία	από τον ενδοκρινολόγο
Οξυμετρία	X	Επί κλινικών ενδείξεων
ΒΥΘΟΣΚΟΠΗΣΗ	X	Επί κλινικών ενδείξεων από οφθαλμίατρο και ανά ΕΤΟΣ σε περίπτωση θεραπείας με δεσφεριοξαμίνη ή/και δεφεριπρόνη ή/και δεφερασιρόξη
Ακουολογικός έλεγχος	X	Επί κλινικών ενδείξεων από ΩΡΛ και ανά ΕΤΟΣ σε περίπτωση θεραπείας με δεσφεριοξαμίνη ή/και δεφεριπρόνη ή/και δεφερασιρόξη
Μέτρηση CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA125, PSA, NSE	Επί κλινικών ενδείξεων	Επί κλινικών ενδείξεων, πρόβλεψη για αλληπάλληλες συγκριτικές μετρήσεις
Μαστογραφία, test Παπανικολάου – Υπερηχογραφικός έλεγχος γυναικολογικός και κοιλίας, έλεγχος προστάτου, κολονοσκόπηση, γαστροσκόπηση και λοιπά μέτρα προληπτικού ελέγχου νεοπλασματικών νοσημάτων	-	Σύμφωνα με τις κοινές οδηγίες για την ηλικία και το φύλο
Έλεγχος θρομβοφιλίας: Factor V Leiden G•A ₁₆₉₁	Επί κλινικών ενδείξεων	Άπαξ
Έλεγχος θρομβοφιλίας: Μετάλλαξη προθρομβίνης G•A ₂₀₂₁₀	Επί κλινικών ενδείξεων	Άπαξ
Έλεγχος για πρωτεΐνες C, S, Αντιθρομβίνη III	Επί κλινικών ενδείξεων	Άπαξ
Συλλογή ούρων 24ώρου, κάθαρση κρεατινίνης	Επί κλινικών ενδείξεων	Πριν από την έναρξη θεραπείας με δεφερασιρόξη. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με δεφερασιρόξη κάθε 6 ΜΗΝΕΣ. Επί κλινικών ενδείξεων, πρόβλεψη για αλληπάλληλες συγκριτικές μετρήσεις
Τυχαίο δείγμα ούρων (λόγος λεύκωμα ούρων / κρεατινίνη ούρων) Λεύκωμα ούρων 24ώρου	Επί κλινικών ενδείξεων	Ανά ΜΗΝΑ σε περίπτωση θεραπείας με δεφερασιρόξη. Επί κλινικών ενδείξεων, πρόβλεψη για αλληπάλληλες συγκριτικές μετρήσεις
Μέτρηση χοληστερίνης (HDL, LDL), τριγλυκεριδίων, ομοκυστεΐνης	Επί κλινικών ενδείξεων	Ανά ΕΤΟΣ, εκτός αν τεθεί διαφορετική ένδειξη από τον καρδιολόγο.
Triplex καρωτίδων, Triplex άνω και κάτω άκρων	Επί κλινικών ενδείξεων	Επί κλινικών ενδείξεων
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (ύψος, βάρος)	X	Ανά ΕΤΟΣ, και συχνότερα επί κλινικών ενδείξεων
HLA – τυποποίηση σε αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς	X	Όταν υπάρχει το ενδεχόμενο αλλογενούς μεταμόσχευσης σε μεγαλύτερη ηλικία

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Ριζική θεραπεία επιτυγχάνεται με **γενετική τροποποίηση** (γονιδιακή θεραπεία- προς το παρόν στα πλαίσια κλινικών δοκιμών) και με **μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων** από συμβατό συγγενή –κατά προτίμηση- αλλά και μη συγγενή δότη.

Κλασσική αντιμετώπιση για την πλειοψηφία των ασθενών αποτελούν οι **μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων, η αποσιδήρωση και η αντιμετώπιση των επιπλοκών.**

Οι **μεταγγίσεις** έχουν στόχο τη διατήρηση Hb> 9-10gr/dl και την αποτροπή εξωμυελικής αιμοποίησης.

Μείωση του φορτίου των μεταγγίσεων μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση του παράγοντα ωρίμανσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, luspatercept. Το luspatercept είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης που δεσμεύει επιλεγμένους συνδέτες της υπερ-οικογένειας μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα-β (TGF-β). Ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με β-μεταγγισοεξαρτώμενη θαλασσαιμία. Δεδομένης της ανομοιογενούς απάντησης, η χρήση του φαρμάκου δεν πρέπει να επεκτείνεται αν δεν υπάρχει βελτίωση στο φορτίο των μεταγγίσεων ή στο βαθμό της αναιμίας μετά από 3 δόσεις στο μέγιστο επίπεδο δόσης. Στενή παρακολούθηση χρειάζονται οι ασθενείς με ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων ή με συμπτωματικές εξωμυελικές εστίες αιμοποίησης, δεδομένου ότι η χρήση του φαρμάκου μπορεί να σχετίζεται με αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης παρόμοιων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η **αποσιδήρωση** στοχεύει στην αποτροπή συσσώρευσης σιδήρου –από την αυξημένη απορρόφηση από το γαστρεντερικό και από την υπερφόρτωση από τις μεταγγίσεις. Οι ηλικικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται είναι: 1) η **δεσφεριοξαμίνη**, σε υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση, σε δόσεις 20-60mg/kg ημερησίως, επί 3-7 ημέρες εβδομαδιαίως, ενώ σε ιδιαίτερα σοβαρές περιπτώσεις η δόση μπορεί να αυξηθεί με πολλή προσοχή σε 80mg/kg για βραχύ χρονικό διάστημα 5-7 ημερών. Χορηγείται ως πρώτη γραμμής θεραπεία σε ηλικίες > 2 ετών 2) η **δεφεριπρόνη**, από το στόμα, σε μορφή σιροπιού ή δισκίων, σε δόση 50-100mg/kg ημερησίως, σε 3 δόσεις, σε συνεχή χορήγηση-συνήθης δόση 75mg/kg. Χορηγείται ως δεύτερης γραμμής θεραπεία, εφόσον η θεραπεία 1ης γραμμής δεν γίνεται ανεκτή ή είναι αναποτελεσματική. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για κάτω των 6 ετών και λίγα δεδομένα για 6-10 ετών, για αυτό και πρέπει να χορηγείται με προσοχή, 3) η **δεφερασιρόξη**, από το στόμα, σε μια ημερήσια χορήγηση, σε δόση 7-28mg/kg ημερησίως, με συνήθης δόση 21mg/kg. Χορηγείται ως πρώτη γραμμής θεραπεία σε ασθενείς > 6 ετών και ως δεύτερης γραμμής σε ηλικίες >2 ετών, εφόσον η θεραπεία με δεσφεριοξαμίνη δεν γίνεται ανεκτή ή είναι αναποτελεσματική.

Συνδυασμοί των ηλικικών παραγόντων –κυρίως της δεσφεριοξαμίνης με δεφεριπρόνη- χρησιμοποιούνται και πρέπει να έχουν ένδειξη σε περιπτώσεις ανεπαρκούς αποσιδήρωσης με μονοθεραπεία, σε σοβαρή υπερφόρτωση ζωτικών οργάνων-ιδίως της καρδιάς- και σε περιπτώσεις που απαιτούν γρήγορη αποσιδήρωση, λόγω σοβαρού κινδύνου θνησιμότητας από επιπλοκές. Άλλοι συνδυασμοί ηλικικών παραγόντων, όπως των 2 των από του στόματος παραγόντων, έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες με καλά αποτελέσματα αλλά αποτελούν θεραπείες εκτός ενδείξεων.

Λοιπή αγωγή: Φυλλικό οξύ, αλλοπουρινόλη (επί ενδείξεων), θυροξίνη και λοιπή ορμονική υποκατάσταση (επί ενδείξεων), συμπληρώματα διατροφής, βιταμίνες-ιχνοστοιχεία (επί ενδείξεων), αντιμετώπιση επιπλοκών της νόσου (θεραπεία καρδιοπάθειας, πνευμονικής υπέρτασης, θρομβοφιλίας, σακχ. διαβήτη, οστεοπόρωσης) σύμφωνα με τις οδηγίες των ειδικών (καρδιολόγου, ενδοκρινολόγου κλπ) . Επί ύπαρξης ηπατίτιδας C αντιμετώπιση σύμφωνα με τα τρέχοντα πρωτόκολλα, σε συνεργασία με ηπατολόγο. Σε περίπτωση κύησης, στενή συνεργασία με γυναικολόγο, διακοπή αποσιδήρωσης για το πρώτο 3-μηνο, και επί ενδείξεων θεραπεία με δεσφεριοξαμίνη μόνο, καλύτερα κατά το 3^ο τρίμηνο.

Σπληνεκτομή

Απαιτείται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις.

Ενδείξεις: υπερσπληνισμός , αυξημένες ανάγκες μεταγγίσεων (> 200-220ml/kg ετησίως), συμπτωματική σοβαρή σπληνομεγαλία.

Προηγούνται εμβολιασμοί για ελυτροφόρα μικρόβια (πνευμονιόκοκκο, αιμόφιλο ινφλουέντζα, μηνιγγιτιδόκοκκο) , χορηγείται προφυλακτική αγωγή με πενικιλίνη, ή αμπικιλίνη για 2 έτη τουλάχιστον ή σύμφωνα με την τρέχουσα πρακτική, και οι εμβολιασμοί επαναλαμβάνονται σύμφωνα με τις οδηγίες. Σε πάσχοντες που εμφανίζουν θρομβοκυττάρωση μετά την σπληνεκτομή συνιστάται αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, ενώ σε ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου ή σε συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου για θρόμβωση, συνιστάται αντιπηκτική αγωγή.

Ριζική θεραπεία

Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από απόλυτα συμβατό συγγενή δότη, ιδίως σε ηλικίες κάτω από τα 14 ετών, μπορεί να αποτελέσει θεραπεία επιλογής για τους ασθενείς με θαλασσαιμία. Μεταμόσχευση από εναλλακτικούς δότες ή σε μεγαλύτερες ηλικίες, έχει αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας και χαμηλότερα ποσοστά μακροχρόνιας επιβίωσης ελεύθερης μεταγγίσεων. Πρόσφατα εγκρίθηκε από το EMA η γονιδιακή θεραπεία Casgevy (exagamglogene autotemcel) χρησιμοποιώντας CRISPR-Cas9 μεθοδολογία

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 4th ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2021.
2. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and beta-Thalassemia. *N Engl J Med* 2021; **384**(3): 252-60.
3. Kattamis A, Voskaridou E, Delicou S, et al. Real-world complication burden and disease management paradigms in transfusion-related beta-thalassaemia in Greece: Results from ULYSSES, an epidemiological, multicentre, retrospective cross-sectional study. *EJHaem* 2023; **4**(3): 569-81.
4. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. *Lancet* 2022; **399**(10343): 2310-24.
5. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. *N Engl J Med* 2020; **382**(13): 1219-31.

6. Taher AT, Origa R, Perrotta S, et al. New film-coated tablet formulation of deferasirox is well tolerated in patients with thalassemia or lower-risk MDS: Results of the randomized, phase II ECLIPSE study. *Am J Hematol* 2017; **92**(5): 420-8.
7. Goulas V, Kourakli-Symeonidis A, Camoutsis C. Comparative effects of three iron chelation therapies on the quality of life of greek patients with homozygous transfusion-dependent Beta-thalassemia. *ISRN Hematol* 2012; **2012**: 139862.