



ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

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. **ΤΣΙΡΙΩΤΗΣ 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.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΑΡΟΝΤΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

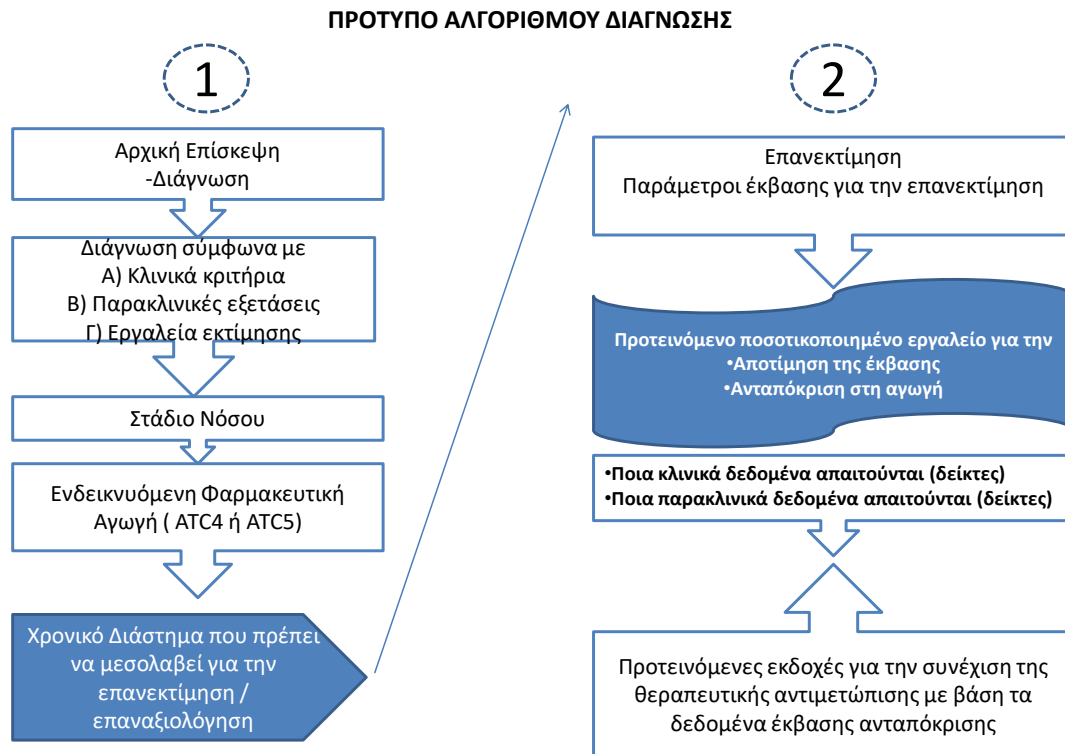
Συμεωνίδης Αργύρης, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Π. Πατρών, Δντής Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ»

Τσαταλάς Κωνσταντίνος, Αιματολόγος, Ομότιμος Καθηγητής Αιματολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

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.

Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα νεοπλασματικά νοσήματα συχνά συνοδεύονται από αναιμία. Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική: αναιμία χρονίας νόσου λόγω του νεοπλάσματος, διήθηση του μυελού από το νεόπλασμα, απώλεια αίματος, έλλειψη σιδήρου, έλλειψη βιταμίνης Β12, αιμόλυση κ.λπ. Ακόμη, σε σπάνιες περιπτώσεις, ο ασθενής έχει και άλλο νόσημα, άσχετο με το νεόπλασμα, που προκαλεί ή επιβαρύνει την αναιμία. Η αναιμία συχνά επιβαρύνεται από τη χορήγηση της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας.

Η ύπαρξη της αναιμίας προκαλεί συμπτώματα, επηρεάζει ουσιαστικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και πιθανότατα παρεμποδίζει την κυτταροξοτικότητα της ακτινοθεραπείας και ορισμένων μορφών χημειοθεραπείας, όταν αυτή έχει ως προαπαιτούμενο την επαρκή οξυγόνωση των κυττάρων.

Η αντιμετώπιση της αναιμίας είναι επιθυμητή ή ακόμη και επιβεβλημένη. Για τις διορθώσιμες αιτίες της αναιμίας ο τρόπος αντιμετώπισης είναι προφανής. Για την αναιμία που οφείλεται σε αυτό καθαυτό το νεόπλασμα, η αντιμετώπιση εμπεριέχει την επιτυχή αντιμετώπιση του νεοπλάσματος, αν αυτό είναι εφικτό. Υπενθυμίζεται ότι αυτή η αναιμία οφείλεται στην ύπαρξη φλεγμονωδών κυτταροκινών, που προκαλούν διαταραχή στην ερυθροποίηση και στη διακίνηση του σιδήρου. Σε κάθε περίπτωση, η αναιμία αυτή είναι ήπια και κατά κανόνα δεν απαιτεί θεραπεία. Αντίθετα, σε αιματολογικά νοσήματα στα οποία η αναιμία οφείλεται σε διήθηση του μυελού (πχ πολλαπλούν μυέλωμα, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία και άλλα μη Hodgkin λεμφώματα), η αναιμία μπορεί να είναι βαριά, αλλά ανατάσσεται γρήγορα με τη θεραπεία του νοσήματος. Εξαιρέση στα παραπάνω είναι τα χαμηλού κινδύνου μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, όπου η χρήση ερυθροποιητικών παραγόντων αποτελεί δόκιμη θεραπεία.

Η αντιμετώπιση της αναιμίας κατά την περίοδο που χορηγείται χημειο-ακτινοθεραπεία συχνά είναι επιβεβλημένη και μπορεί να γίνει με μεταγγίσεις ή με τη χορήγηση παραγόντων που διεγείρουν την ερυθροποίηση (εποετίνη α, β, θ και ζ καθώς και δαρβεποετίνη – όλοι είναι ανασυνδυασμένες μορφές της φυσικής ερυθροποιητίνης που διαφέρουν ως προς τον τρόπο παραγωγής, σταθεροποίησης και γλυκοζυλίωσης). Στη συνέχεια του κειμένου ο όρος “ερυθροποιητίνη” θα καλύπτει όλους αυτούς παράγοντες.

Βασική διαφορά των δύο αυτών τρόπων αντιμετώπισης της αναιμίας (δηλ. μεταγγίσεις και ερυθροποιητίνη) είναι η ταχύτητα επίτευξης του στόχου (άμεσα με τις μεταγγίσεις, μετά λίγες βδομάδες με τη χορήγηση της ερυθροποιητίνης) καθώς και η πιθανότητα διόρθωσης της αναιμίας (πάντοτε με τις μεταγγίσεις, ~60% με την ερυθροποιητίνη).

Τα προβλήματα των μεταγγίσεων είναι γνωστά: μετάδοση νοσημάτων, διάφορες αντιδράσεις, ανάγκη νοσηλείας και υπερφόρτωση με σίδηρο. Πρέπει, όμως, να αναφερθεί ότι με τις τρέχουσες τεχνικές ελέγχου του αίματος, η μετάδοση νοσημάτων είναι εξαιρετικά

σπάνια. Τέλος, σχεδόν αξεπέραστο εμπόδιο για τη χορήγηση μεταγγίσεων είναι οι θρησκευτικές πεποιθήσεις του ασθενούς.

Η αντιμετώπιση της αναιμίας με τη χορήγηση ερυθροποιητίνης προσέκρουσε σε δύο ουσιώδη προβλήματα, που παρατηρήθηκαν κατά την αντιμετώπιση των ασθενών: α. αύξηση της συχνότητας της θρομβοεμβολικής νόσου (~1.5x) και β. Αύξηση της πιθανότητας προόδου ή υποτροπής του νεοπλάσματος. Η αυξημένη επίπτωση της θρομβοεμβολικής νόσου έχει παρατηρηθεί κυρίως, αλλά όχι μόνο, στις περιπτώσεις που ο θεραπευτικός στόχος ήταν η σχετικά υψηλή τιμή αιμοσφαιρίνης (>12 g/dL) καθώς επίσης και στις περιπτώσεις που συνυπήρχαν, πέραν του νεοπλάσματος, και άλλοι θρομβοφιλικό παράγοντες. Η αρνητική επίδραση στην πιθανότητα εκκρίζωσης του νεοπλάσματος έχει παρατηρηθεί σε νεοπλάσματα μαστού, πνεύμονα, τραχήλου μήτρας και κεφαλής-τραχήλου και αποδίδεται σε διάφορους, μη επαρκώς καθορισμένους, μηχανισμούς. Πάντως, το φαινόμενο αυτό έχει παρατηρηθεί κυρίως σε ασθενείς που δεν λάμβαναν χημειοθεραπεία και στους οποίους ο θεραπευτικός στόχος ήταν τιμή αιμοσφαιρίνης >12 g/dL

Για τους παραπάνω λόγους η χορήγηση ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα έχει αποτελέσει το αντικείμενο πληθώρας τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών και μετα-αναλύσεων τους. Για το συγκεκριμένο θέμα υπάρχει και μία συστηματική ανασκόπηση του Οργανισμού Cochrane. Σημαντικοί επιστημονικοί οργανισμοί (ESMO, EORTC, ASCO/ASH, NCCN κ.λπ.) έχουν εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της αναιμίας με ερυθροποιητίνη σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο, οι οποίες ταυτίζονται με μικρές διαφορές. Όπως έχουν καθιερωθεί στην κλινική πράξη, σε όλες τις ενδείξεις θεραπείας με ερυθροποιητικούς παράγοντες (ESAs - εποετίνη α, β, θ και ζ καθώς και δαρβεποετίνη) ο αρχικός στόχος επί μεταγγιζόμενων ασθενών είναι η πλήρης απεξάρτηση από μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων , η άνοδος της τιμής αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα μεταξύ 11-12 gr/dl και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Με βάση την τρέχουσα διεθνή βιβλιογραφία, οι κατευθυντήριες αρχές χορήγησης ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με αιματολογικά και ογκολογικά νοσήματα συνοψίζονται στις παρακάτω:

1. Η ερυθροποιητίνη μπορεί να χορηγηθεί **μόνον σε ασθενείς με μη μυελικής αρχής νεοπλασία (συμπαγείς όγκοι και λεμφικής αρχής αιματολογικές κακοήθειες - πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες)** που εμφανίζουν **αναιμία λόγω της χορηγηθείσας χημειοθεραπείας ή/και ακτινοθεραπείας** και αφού προηγουμένως έχει αντιμετωπισθεί οποιοδήποτε άλλο αίτιο της αναιμίας.
2. Ερυθροποιητίνη μπορεί ακόμη να χορηγηθεί στις περιπτώσεις που με το νεόπλασμα συνυπάρχει και άλλο αίτιο που προκαλεί αναιμία και για το οποίο η ερυθροποιητίνη έχει ένδειξη, δηλ. χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και χαμηλού κινδύνου μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.
3. Σε ότι αφορά στα **μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα χαμηλότερου κινδύνου** (κατά IPSS low και intermediate 1) η χορήγηση ερυθροποιητίνης έχει αποδεδειγμένο όφελος σε ασθενείς με χαμηλά (< 500 mIU/ml) επίπεδα ορού ενδογενούς ερυθροποιητίνης κατά τη διάγνωση και όχι πλήρη εξάρτηση από μεταγγίσεις (>2 μονάδες RBC/μήνα).

Η αρχική περίοδος χορήγησης ερυθροποιητίνης για την επίτευξη θεραπευτικής ανταπόκρισης είναι **2 μήνες** και επί αποτυχίας μπορεί να δοκιμαστεί για **παρατερόω χρονικό διάστημα 2 μηνών** η συγχορήγηση ερυθροποιητίνης και αυξητικών παραγόντων κοκκιοκυττάρων (G-CSF) σε μικρές δόσεις 0.3-0.5 μg/kg δύο ή τρεις φορές εβδομαδιαίως. **Η συνέχιση χορήγησης ερυθροποιητίνης πέραν των αρχικών 4 μηνών δικαιολογείται μόνο επί επίτευξης κλινικής ανταπόκρισης.**

4. Η ανταπόκριση στην ερυθροποιητίνη συνοδεύεται από εξάλειψη των συμπτωμάτων της αναιμίας και **θα πρέπει να τεκμηριώνεται με την προσκόμιση της αντίστοιχης γενικής αίματος.**
5. Η ερυθροποιητίνη **δεν πρέπει να χορηγείται για** την ήπια αναιμία που προκαλείται από το νεόπλασμα στα πλαίσια των παθογενετικών μηχανισμών της χρόνιας νόσου.
6. Η ερυθροποιητίνη **δεν πρέπει να χορηγείται όταν** η χημειοθεραπεία χορηγείται με απώτερο στόχο την εξάλειψη του νεοπλασματος.
7. **Ο ουδός χορήγησης της ερυθροποιητίνης είναι** τα 10 g/dL αιμοσφαιρίνης, αν ο ασθενής είναι συμπτωματικός και τα 8 g/dL, αν ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός.
8. Στόχος της θεραπείας είναι η άνοδος της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα >10 g/dL. **Η αιμοσφαιρίνη σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να ανέβει σε επίπεδα >12g/dL.**
9. Προϋπόθεση για την ανταπόκριση στην ερυθροποιητίνη είναι η επάρκεια δυνάμενου να χρησιμοποιηθεί σιδήρου. **Αυτό πιθανά απαιτεί τη χορήγηση σιδήρου από το στόμα ή, συνηθέστερα, ενδοφλέβια.** Σημειώνεται ότι στους συγκεκριμένους ασθενείς η τιμή της φερριτίνης που υποδηλώνει επάρκεια των αποθηκών σιδήρου είναι >100 ng/mL και ο κορεσμός της τρανσφερρίνης που υποδηλώνει ικανοποιητική δυνατότητα διακίνησης του σιδήρου είναι >20%.
10. Η άνοδος της αιμοσφαιρίνης επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 8 βδομάδες με ανώτατο όριο τις 12 βδομάδες.
11. **Η θεραπεία θεωρείται ότι έχει αστοχή αν η αιμοσφαιρίνη δεν ανέβει >1 g/dL ή αν δεν μειωθούν οι ανάγκες σε μεταγγίσεις.**
12. **Δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των διαφόρων ερυθροποιητινών** ως προς τη δυνατότητα αντιμετώπισης της αναιμίας και, κατά συνέπεια, είναι άσκοπο όταν αστοχήσει μία να γίνει προσπάθεια με κάποια άλλη.
13. **Η ερυθροποιητίνη θα πρέπει να αποφεύγεται αν συνυπάρχει και άλλος, πέραν του νεοπλασματος θρομβοφιλικός παράγοντας,** πχ εγχείρηση, ακινησία, κληρονομική θρομβοφιλία, χορήγηση ανοσοτροποποιητικών παραγόντων (IMiDs), ιστορικό θρόμβωσης κ.λπ. Σε αντίθετη περίπτωση, θα πρέπει να χορηγείται και κάποια προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή. Σαφή δεδομένα δεν υπάρχουν και ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να στηριχθεί σε οδηγίες από άλλες καταστάσεις και στη κρίση του.

14. Η χορήγηση ερυθροποιητίνης ενδείκνυται σε περιπτώσεις τακτικά μεταγγιζόμενων ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες που έχουν αναπτύξει αλλοανοσοποίηση σε σπάνιο αντιγόνο και υπάρχει δυσχέρεια στην εξεύρεση και χορήγηση κατάλληλου αίματος. Στην περίπτωση αυτή η δόση του ερυθροποιητικού παράγοντα θα πρέπει να προσαρμόζεται για την επίτευξη ρυθμού μετάγγισης που υπήρχε πριν την εμφάνιση της αλλοανοσοποίησης και να διακόπτεται όταν επιτευχθεί αρνητικοποίηση της παρουσίας του αλλοαντισώματος
15. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται πλήρως για τους κινδύνους από τη χορήγηση της ερυθροποιητίνης, δηλ. την αυξημένη επίπτωση της θρομβοεμβολικής νόσου και την ενδεχόμενη ταχύτερη εξέλιξη του νεοπλάσματος.
16. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η αναιμία μπορεί να αντιμετωπισθεί και με μεταγγίσεις και να τους αναλύονται τα υπέρ και τα κατά των δύο θεραπευτικών μεθόδων.

Πέραν των ασθενών με αιματολογικά και ογκολογικά νοσήματα, η χορήγηση ερυθροποιητίνης ενδείκνυται, επιπρόσθετα, κατά την προετοιμασία αυτόλογης προκατάθεσης αίματος επί προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης, με βάση κλινικά πρωτόκολλα τα οποία πρέπει να συγκροτηθούν με τη συνεργασία των αρμοδίων χειρουργών με τους ιατρούς των κέντρων Αιμοδοσίας. Μέχρι τη συγκρότηση ευρέως αποδεκτών πρωτοκόλλων προκατάθεσης αίματος, τα τοπικά αντίστοιχα πρωτόκολλα θα συνδιαμορφώνονται από τις αρμόδιες χειρουργικές ειδικότητες και των ιατρών των Μονάδων Αιμοδοσίας.

Θεραπευτικό πρωτόκολλο χορήγησης Luspatercept

Για την αντιμετώπιση της αναιμίας των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων και συγκεκριμένα της υποκατηγορίας της σιδηροβλαστικής αναιμίας, συνιστάται η χορήγηση του αναστολέα της ερυθροβλαστικής απόπτωσης Luspatercept.

Το Luspatercept ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις αναιμία λόγω ΜΔΣ με πολύ χαμηλό, χαμηλό ή ενδιάμεσο κίνδυνο, με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες, οι οποίοι είχαν μη ικανοποιητική ανταπόκριση στην χορήγηση ερυθροποιητίνης ή είναι ακατάλληλοι για θεραπεία που βασίζεται στην χορήγηση ερυθροποιητίνης (επίπεδα ερυθροποιητίνης ορού ≥ 500 mU/ml ή πλήρης εξάρτηση από μεταγγίσεις με ≥ 2 μονάδες RBC/μήνα). Επισημαίνεται ότι η παρουσία μετάλλαξης SF3B1, προσδιορίζει επίσης τον τύπο της σιδηροβλαστικής αναιμίας. Πριν από κάθε χορήγηση του Luspatercept θα πρέπει να αξιολογείται το επίπεδο αιμοσφαιρίνης (Hb) των ασθενών. Σε περίπτωση που πραγματοποιηθεί μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) πριν από την τρίτη χορήγηση της δόσης, για λόγους προσδιορισμού της δόσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο Hb προ της μετάγγισης. Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Luspatercept είναι 1 mg/kg χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες υποδορίως. Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μετάγγιση με RBC μετά από τουλάχιστον 2 διαδοχικές δόσεις στην δόση έναρξης 1 mg/kg, η δόση πρέπει να αυξηθεί στα 1.33 mg/kg. Εάν οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε μετάγγιση με RBC μετά από τουλάχιστον 2 διαδοχικές δόσεις σε επίπεδο δόσης με 1.33 mg/kg, η δόση πρέπει να αυξηθεί στα 1.75 mg/kg. Η αύξηση της δόσης δεν θα πρέπει να γίνεται συχνότερα από κάθε 6 εβδομάδες (2 χορηγήσεις) και δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τη μέγιστη δόση των 1.75 mg/kg κάθε 3

εβδομάδες. Η δόση δεν θα πρέπει να αυξηθεί αμέσως μετά από μία καθυστέρηση δόσης. Για ασθενείς με επίπεδα Hb >9 g/dL πριν από τη χορήγηση δόσης και οι οποίοι δεν έχουν ακόμα επιτύχει ανεξαρτησία από μεταγγίσεις, μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δόσης κατά την κρίση του ιατρού. Δεν μπορεί ωστόσο να αποκλειστεί ο «κίνδυνος» αύξησης της Hb πάνω από τον ουδό στόχο, με ταυτόχρονη μετάγγιση. Εάν ένας ασθενής χάσει την ανταπόκριση (δηλ. ανεξαρτησία από μεταγγίσεις), η δόση θα πρέπει να αυξηθεί κατά ένα επίπεδο δόσης (0.8 – 1 – 1.33 – 1.75 mg/kg). Σε περίπτωση αύξησης της Hb >2 g/dL εντός 3 εβδομάδων απουσία μετάγγισης σε σύγκριση με την τιμή της Hb στην προηγούμενη δόση, η δόση του Luspatercerpt θα πρέπει να μειωθεί κατά ένα επίπεδο δόσης. Εάν η Hb είναι ≥ 11.5 g/dL απουσία μετάγγισης για τουλάχιστον 3 εβδομάδες, η δόση θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου η Hb είναι ≤ 11 g/dL. Εάν υπάρχει επίσης ταυτόχρονη ταχεία αύξηση της Hb από την τιμή της Hb στην προηγούμενη δόση (>2 g/dL εντός 3 εβδομάδων απουσία μετάγγισης) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μία μείωση δόσης κατά ένα επίπεδο πιο κάτω μετά την καθυστέρηση της δόσης. Η δόση δεν πρέπει να μειωθεί κάτω από τα 0.8 mg/kg.

Το Luspatercerpt θα πρέπει να διακόπτεται εάν οι ασθενείς δεν παρουσιάσουν μείωση του φορτίου μετάγγισης (για ασθενείς με εξαρτώμενο από μεταγγίσεις ΜΔΣ) ή αύξηση από την αρχική τιμή της Hb απουσία μεταγγίσεων μετά από 9 εβδομάδες θεραπείας (3 δόσεις) στο μέγιστο επίπεδο δόσης, εάν δεν δοθούν εναλλακτικές εξηγήσεις για την ανεπαρκή ανταπόκριση (π.χ. αιμορραγία, χειρουργική επέμβαση, άλλες ταυτόχρονες ασθένειες) ή εάν εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα οποιαδήποτε στιγμή.

Βιβλιογραφία

1. Bokemeyer C, Aapro M, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43: 258–270.
2. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010; 116: 4045–4059.
3. Tonia T, Mettler A, Robert N et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD003407.
4. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2018; doi:10.1093/annonc/mdx758.
5. Bohlius J, Tonia T, Nuesch E et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: systematic review and meta-analyses of published and unpublished data. *Br J Cancer* 2014; 111: 33–45.
6. Henke M, Laszig R, Rube C et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255–1260.
7. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5960–5972.
8. Wright JR, Ung YC, Julian JA et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1027–1032.
9. Leyland-Jones B, Bondarenko I, Nemsadze G et al. A randomized, open-label, multicenter, phase III study of epoetin alfa (EPO) plus standard supportive care versus standard supportive care in anemic patients with metastatic breast cancer (MBC) receiving standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1197–1207.
10. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol.* 1997;99(2):344-351
11. Santini V, Schemenau J, Levis A, et al. Can the revised IPSS predict response to erythropoietic-stimulating agents in patients with classical IPSS low or intermediate-1 MDS? *Blood.* 2013;122(13):2286-2288
12. NCCN Guidelines Version 2.2018, Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia
13. Guillermo Garcia-Manero, Ghulam J. Mufti, Pierre Fenau, et al: *Blood.* 2022 Jan 27; 139(4): 624–629. doi: 10.1182/blood.2021012589
14. Rami S. Komrokji, Uwe Platzbecker, Pierre Fenau, et al: *Leukemia.* 2022; 36(5): 1432–1435. Published online 2022 Feb 26. doi: 10.1038/s41375-022-01521-4