



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση

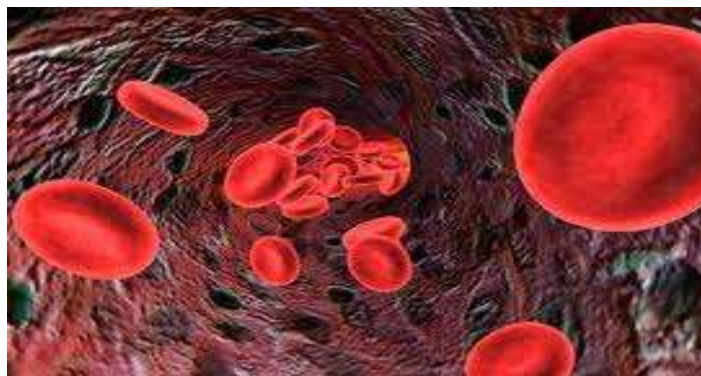


ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η χρήση των παραγόντων ερυθροποίησης έναντι των μεταγγίσεων στην αντιμετώπιση αναιμιών

POST GRADUATE THESIS

The use of erythropoiesis agents against transfusions in the treatment of anemias



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ: Αικατερίνα Κατσακιώρη

NAME OF STUDENT: Aikaterina Katsakiori

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΡΙΑΣ: Χαρά Γεωργατζάκου

NAME OF THE SUPERVISOR: Hara Georgatzakou

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2022



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

The use of erythropoiesis agents against transfusions in the treatment of anemias

AIKATERINA KATSAKIORI

AM 20039

cathykat7123@gmail.com

FIRST SUPERVISOR

HARA GEORGATZAKOU

SECOND SUPERVISOR

SOTIRIOS FORTIS

AIGALEO 2022

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 3/10/2022

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 ^{ος} Εξεταστής	Χαρά Γεωργατζάκου	
2 ^{ος} Εξεταστής	Σωτήριος Φόρτης	

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Αικατερίνα Κατσακιώρη του Δημητρίου, με αριθμό μητρώου 20039 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι: «Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Αικατερίνα Κατσακιώρη

Ευχαριστίες

Στα πλαίσια αυτής της διπλωματικής εργασίας που πραγματοποιήθηκε στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, θέλω να ευχαριστήσω θερμά την Επιβλέπουσα Καθηγήτρια μου κ. Χάρα Γεωργατζάκου, τον Επιβλέπων Καθηγητή κ. Σωτήριο Φόρτη και τον Πρόεδρο της σχολής αλλά και Επιβλέπων Καθηγητή κ. Αναστάσιο Κριεμπάρδη για την καθοδήγηση και εμπιστοσύνη στο πρόσωπο μου για την ανάθεση αυτής της διπλωματικής.

Αφιερώσεις

Είναι πολύ πιο σημαντικό να μάθεις τον άνθρωπο που έχει μία ασθένεια παρά την ασθένεια που έχει ένας άνθρωπος.

Ιπποκράτης (Ιατρός, Φιλόσοφος)

Περίληψη

Κατά τη διάρκεια του περασμένου αιώνα, πολύ λίγες πρωτεΐνες μπόρεσαν να συναγωνιστούν την ερυθροποιητίνη στο να αποσπάσουν αρχικά το επιστημονικό ενδιαφέρον των φυσιολόγων, των κυτταρικών βιολόγων αλλά και των κλινικών ιατρών και των ασθενών τους στη συνέχεια. Η γοητεία της πρωτεΐνης αυτής οφείλεται κατά κύριο λόγο στον κυρίαρχο ρόλο που αυτή διαδραματίζει στην φυσιολογική λειτουργία των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ως την πιο σημαντική, ίσως, ορμόνη που ρυθμίζει την διαδικασία της αιμοποίησης, τον χαρακτηριστικό μηχανισμό ο οποίος διέπει την ρύθμιση του γονιδίου της καθώς και την αξιοσημείωτη επίδραση που έχει ως θεραπευτικός παράγοντας αποτελώντας αναμφισβήτητα την πιο επιτυχημένη φαρμακευτική ουσία η οποία δημιουργήθηκε με την χρήση της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA.

Σκοπός – Μέθοδος: Ο βασικός στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η σύγκριση των παραγόντων ερυθροποίησης έναντι της μετάγγισης αίματος ως τρόπο πρόληψης, θεραπείας και συντήρησης μιας ανθεκτικής αναιμίας σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Για την επίτευξη του συγκεκριμένου στόχου επιλέγει το εργαλείο της αφηγηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας (narrative literature review).

Αποτελέσματα: Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση αναλύθηκαν μία σειρά από δημοσιευμένες μελέτες οι οποίες συνέκριναν την χρήση των παραγόντων ερυθροποίησης σε μία σειρά από παθολογικές καταστάσεις, στις οποίες περιλαμβάνονται οι: 1) Αναιμία λόγω χημειοθεραπείας σε ασθενείς με νεοπλασματικές νόσους, 2) Ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, νοσηλευόμενοι σε μονάδες εντατικής θεραπείας, 3) Αναιμία των πρόωρων νεογνών, 4) Ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και 5) Ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.

Συμπέρασμα: Από την μελέτη της πρόσφατης βιβλιογραφίας διαπιστώνεται ότι η χρήση των παραγόντων ερυθροποίησης αποτελεί μία ικανοποιητική, τόσο σε σχέση με την κλινική αποτελεσματικότητά της, όσο και με την οικονομική αποδοτικότητα, εναλλακτική επιλογή σε σχέση με την μετάγγιση αλλογενούς αίματος. Φυσικά, κάθε παθολογική κατάσταση έχει τα δικά της χαρακτηριστικά, ενώ σε κάθε περίπτωση η

αντιμετώπιση του κάθε ασθενούς ξεχωριστά θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη, με βάση τις συγκεκριμένη παθολογία και ιδιαιτερότητές του.

Λέξεις – Κλειδιά: Αναμία, Ερυθροποιητίνη, Παράγοντες ερυθροποίησης, Μετάγγιση αίματος.

Abstract

During the last century, only a few proteins have been able to compete with erythropoietin in capturing the scientific interest of physiologists, cell biologists, clinicians and their patients. The fascination of this protein is primarily due to the dominant role it plays in the normal function of the erythrocytes, being perhaps the most important hormone regulating the process of haemopoiesis, the characteristic mechanism underlying the regulation of its gene and its remarkable effect as a therapeutic agent, making it arguably the most successful pharmaceutical substance created using recombinant DNA technology.

Purpose - Method: The main objective of this thesis is to compare erythropoiesis stimulating agents versus blood transfusion as a way of prevention, treatment and maintenance of resistant anaemia in different pathological conditions. To achieve this objective, the tool of narrative literature review was chosen.

Results: The present literature review analysed a number of published studies comparing the use of erythropoiesis stimulating agents in a range of pathological conditions, which included: 1) Chemotherapy-induced anaemia in patients with neoplastic diseases; 2) Critically ill patients hospitalized in intensive care units; 3) Anaemia of premature neonates; 4) Patients with end-stage chronic renal failure and 5) Patients with myelodysplastic syndromes.

Conclusion: From the study of recent literature, it is concluded that the use of erythropoiesis stimulating factors is a satisfactory alternative to allogeneic blood transfusion, both in terms of clinical efficacy and cost-effectiveness. Of course, each pathological condition has its own characteristics, and in any case the treatment of each patient should be individualised, based on his or her specific pathology and peculiarities.

Key-words: Anaemia, Erythropoietin, Erythropoiesis stimulating agents, Blood transfusion

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας	4
Ευχαριστίες	5
Αφιερώσεις	6
Περίληψη	7
Abstract.....	9
Συνοπμογραφίες	12
Πρόλογος	13
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.....	14
1.1 Στοιχεία Ανατομίας – Φυσιολογίας	14
1.2 Οι αναιμίες.....	18
1.3 Επιδημιολογικά δεδομένα	20
Κεφάλαιο 2. Η ερυθροποιητίνη και οι παράγοντες ερυθροποίησης	21
2.1 Οι κατευθυντήριες οδηγίες της χρήσης των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης.....	25
2.2 Οι ενδείξεις και η ασφάλεια των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης	28
2.2.1 Ασθενείς με αναιμία λόγω χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας	29
2.2.2 Ασθενείς με αναιμία εξαιτίας χημειοθεραπευτικής αγωγής.....	30
2.2.3 Ασθενείς με αναιμία υπό θεραπευτική αγωγή με Zidovudine λόγω λοίμωξης από HIV	30
2.2.4 Η χρήση ESAs σε ασθενείς υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις....	31
2.5 Το οικονομικό κόστος της χρήσης των παραγόντων ερυθροποίησης.....	31
Κεφάλαιο 3. Μέθοδος	34
Κεφάλαιο 4. Αποτελέσματα	36
4.1 Η χορήγηση ESAs σε ασθενείς με αναιμία λόγω νεοπλασματικής νόσου.....	38
4.2 Η χορήγηση ESAs σε ασθενείς με κρίσιμη την κατάσταση της υγείας τους.	43
4.3 Η χορήγηση ESAs για την αντιμετώπιση της αναιμίας των πρόωρων νεογνών	45
4.3 Η χορήγηση ESAs σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου	47
4.4 Η χορήγηση ESAs σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα	49

Κεφάλαιο 5. Συζήτηση – Συμπεράσματα	54
Αναφορές	59
Πηγές Εικόνων	66
Κατάλογος Πινάκων	66

Συντομογραφίες

EPO: Ερυθροποιητίνη

ESAs: Erythropoiesis-Stimulating agents

G6PD: Glycose-6-phosphate dehydrogenase

Hb: Αιμοσφαιρίνη

QALY: Quality-adjustedlifecycleyears – έτη ζωής προσαρμοσμένα ως προς την ποιότητά τους

Πρόλογος

Η χρήση της ερυθροποιητίνης ως ένα μέσο αντιμετώπισης της αναιμίας σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις είναι πλέον ευρέως αποδεκτή. Ωστόσο η μακροχρόνια χρήση της μπορεί να επιφέρει αρνητικές επιπτώσεις σε μια κατάσταση η οποία είναι ήδη παθολογική. Σκοπός της εργασίας είναι να μελετηθεί εάν η διέγερση της ερυθροποίησης, αποτελεί καθοριστικό ρόλο στην ζωτικότητα των κυττάρων του οργανισμού οδηγώντας σε σημαντική αύξηση της αιμοσφαιρίνης αλλά να διερευνηθούν και οι επιπτώσεις που μπορεί να επιφέρει η χρήση της, σε σύγκριση με την αποτελεσματικότητα και τις αρνητικές επιπτώσεις των μεταγγίσεων στην αντιμετώπιση των αναιμικών καταστάσεων. Η χορήγηση παραγόντων ερυθροποίησης θα διερευνηθεί έναντι της μετάγγισης αίματος ως τρόπο πρόληψης, θεραπείας και συντήρησης μιας ανθεκτικής αναιμίας σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις.

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Ως αναιμία ορίζεται η παθολογική κατάσταση κατά την οποία υπάρχει ελαττωμένη ποσότητα κυκλοφορούντων ερυθροκυττάρων (ερυθρών αιμοσφαιρίων) στον ανθρώπινο οργανισμό. Μπορεί επίσης να οριστεί και ως η ελάττωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης ή της μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε σύγκριση με σταθμισμένο ως προς την ηλικία δείγμα ατόμων (Irwin&Kirchner, 2001). Όπως ακριβώς ισχύει με όλες σχεδόν τις εργαστηριακές αναλύσεις δεδομένων του ανθρώπινου οργανισμού, η «φυσιολογική τιμή» αποτελεί έναν στατιστικό όρο ο οποίος χρησιμοποιείται προκειμένου να ορίσει ένα εύρος τιμών εντός του οποίου βρίσκεται το 95% των τιμών του πληθυσμού αναφοράς (Rempher&Little, 2004). Σύμφωνα λοιπόν με τα παραπάνω, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει ορίσει ως αναιμία την συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης μικρότερης των 13 g/dl, για τους ενήλικες άνδρες και μικρότερης των 12 g/dl για τις ενήλικες – μη εγκυμονούσες γυναίκες (Murphy, 2011). Παρόλα αυτά, οι συγκεκριμένες τιμές φαίνεται ότι έχουν επιλεγεί αυθαίρετα – με τα περισσότερα εργαστήρια να ορίζουν την τιμή της η οποία είναι χαμηλότερη από το 2.5% της κανονικής κατανομής των τιμών της αιμοσφαιρίνης του υγιούς πληθυσμού.

1.1 Στοιχεία Ανατομίας – Φυσιολογίας

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια προέρχονται από τον μυελό των οστών, ως αρχέγονα πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα, μετά από μία σειρά κυτταρικών διαιρέσεων. Τα ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν την μορφή δισκοειδών, απύρηνων κυττάρων, κάθε ένα από τα οποία περιέχει τέσσερις διαφορετικούς τύπους μορίων αιμοσφαιρίνης. Ένα ερυθρό συνήθως επιβιώνει 100 – 120 ημέρες, προτού υποστεί απόπτωση – δηλαδή προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (Koury, 2014).

Η χαρακτηριστική λειτουργία των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι η μεταφορά οξυγόνου από τα τριχοειδή αγγεία εντός του πνευμονικού συστήματος, στα τριχοειδή αγγεία που τροφοδοτούν τους ιστούς του σώματος. Κατά τη διάρκεια της ανταλλαγής θρεπτικών ουσιών μεταξύ των τριχοειδών αγγείων και των ιστών, το οξυγόνο μεταφέρεται και ανταλλάσσεται με διοξείδιο του άνθρακα. Αυτή η λειτουργία είναι ικανή να συμβεί λόγω του πλούσιου σε σίδηρο μορίου

αιμοσφαιρίνης που βρίσκεται μέσα στο κυτταρόπλασμα των ερυθρών αιμοσφαιρίων, το οποίο αναφέρεται ως κυτοσόλιο.

Μόλις τα ερυθρά αιμοσφαίρια φθάσουν στα περιφερικά τριχοειδή αγγεία, το CO₂ διαχέεται από τις περιοχές των ιστών σε αυτά. Το CO₂ στη συνέχεια μετατρέπεται σε όξινο ανθρακικό ανιόν (HCO⁻) από την καρβονική ανυδράση και το πρωτόνιο που προκύπτει δεσμεύεται στη σφαιρίνη και τη σταθεροποιεί στη διαμόρφωση της δεοξυαιμοσφαιρίνης, προάγοντας την απελευθέρωση οξυγόνου στους γύρω ιστούς. Επιπλέον, εκτός από την ανταλλαγή αερίων τα ερυθρά αιμοσφαίρια μπορούν να ρυθμίσουν και άλλες λειτουργίες όπως τον τόνο των αγγείων και αποτελούν παράλληλα ένδειξη για την ομοιόσταση του οργανισμού (Madu&Ughasoro, 2017).

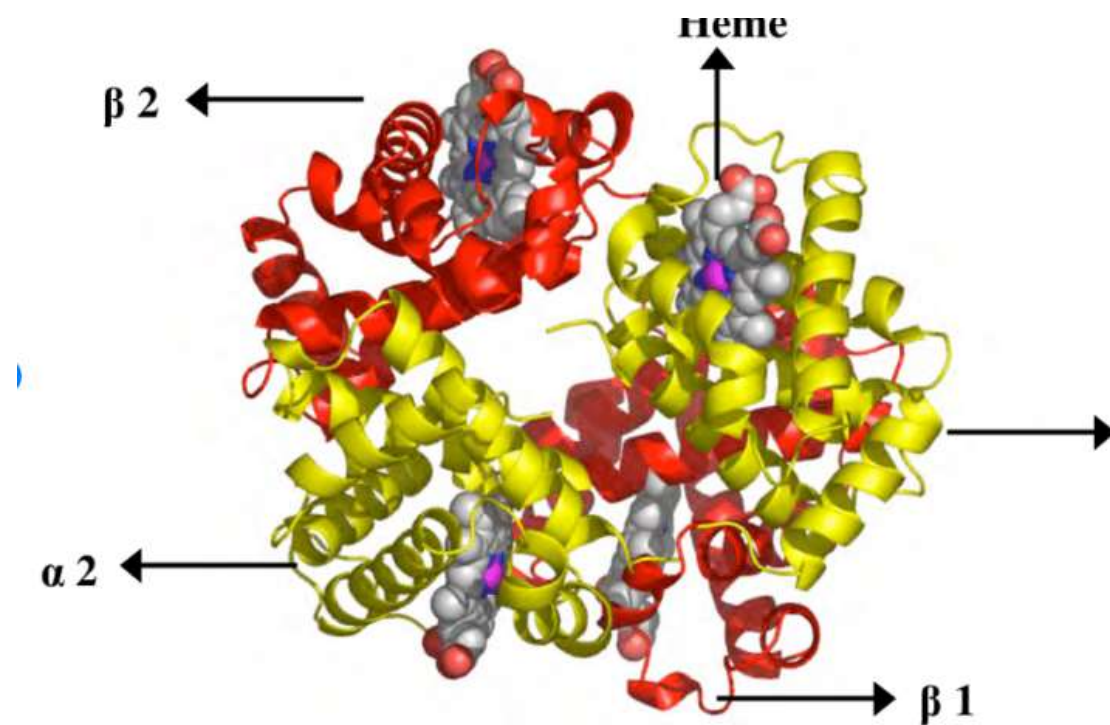
Ως ερυθροποίηση χαρακτηρίζεται ο φυσιολογικός μηχανισμός της παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων, που πραγματοποιείται με ρυθμιζόμενο τρόπο και κάτω από τον έλεγχο της ορμόνης ερυθροποιητίνης. Η ερυθροποιητίνη είναι μία γλυκοπρωτεΐνη η οποία εκκρίνεται από τα περισωληναριακά κύτταρα του νεφρού, με την παραγωγή της να διεγείρεται στην περίπτωση κατά την οποία τα κύτταρα αυτά ανιχνεύουν ελαττωμένη ποσότητα O₂ στην κυκλοφορία του αίματος, η οποία δεν είναι επαρκής για να καλύψει τις ανάγκες του ανθρώπινου μεταβολισμού. Η επιτυχία της διαδικασίας της ερυθροποίησης στηρίζεται σε τέσσερις καθοριστικούς παράγοντες (Vieth&Lane, 2014):

1. Την παρουσία ενός συγκεκριμένου ερεθίσματος για την παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων,
2. Την ικανότητα των πρόδρομων κυττάρων του μυελού των οστών να ανταποκριθούν άμεσα στο συγκεκριμένο ερέθισμα,
3. Την παρουσία των βασικών θρεπτικών συστατικών τα οποία απαιτούνται για την σύνθεση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και, τέλος,
4. Την ολοκλήρωση του φυσιολογικού κύκλου ζωής των κυττάρων αυτών.

Η διαδικασία της ερυθροποίησης διεγείρεται ως απάντηση του οργανισμού στις περισσότερες μορφές αναιμίας, εντούτοις χρειάζεται να παρέλθει χρονικό διάστημα 3 – 7 ημερών προκειμένου να κυκλοφορήσουν στο αίμα τα νέα ερυθρά αιμοσφαίρια (Koury, 2014).

Η αιμοσφαιρίνη είναι ένα τετραμερές μόριο, αποτελούμενο από δύο ζεύγη πολυπεπτιδικών αλύσεων (σφαιρίνης), την α και την β, με κάθε άλυσσο να περιέχει ένα σύμπλοκο αίμης – σιδήρου, για την δέσμευση του οξυγόνου (Εικόνα 1). Η συγκεκριμένη δομή της αιμοσφαιρίνης είναι αποτέλεσμα της επίδρασης τόσο γενετικών, όσο και περιβαλλοντικών παραγόντων. Υπάρχουν διάφοροι τύποι αιμοσφαιρίνης – με την αιμοσφαιρίνη Α και Α₂ να αποτελούν αντίστοιχα την κύρια και την δευτερεύουσα μορφή στον ενήλικα ανθρώπινο οργανισμό. Η αιμοσφαιρίνη F, η οποία ανευρίσκεται στο έμβρυο, αποτελεί λιγότερο από το 1% - 2% της κυκλοφορούσας αιμοσφαιρίνης στον ενήλικα, είναι όμως δυνατό σε σπάνιες περιπτώσεις να βρίσκεται σε μεγαλύτερες ποσότητες, σε συνδυασμό με άλλες παραλλαγές της (Bryan&Zakai, 2014).

Κάτω από την επίδραση γενετικών παραγόντων, όπως έχει ήδη αναφερθεί, άλλες μορφές αιμοσφαιρίνης μπορεί να αποτελέσουν την μειοψηφία, αλλά ακόμα και το μεγαλύτερο τμήμα της κυκλοφορούσας αιμοσφαιρίνης, επηρεάζοντας την συνολική ικανότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων να μεταφέρουν οξυγόνο. Για παράδειγμα, η αιμοσφαιρίνη S είναι η επικρατούσα στην δρεπανοκυτταρική νόσο, άλλες παραλλαγές περιλαμβάνουν τις αιμοσφαιρίνες C και E, αλλά και την θαλασσαιμία, κατά την οποία υπάρχει διαταραχή της σύνθεσης μιας εκ των σφαιρινών οι οποίες σχηματίζουν το μόριο της αιμοσφαιρίνης. Στις περισσότερες των περιπτώσεων, οι παραλλαγές της αιμοσφαιρίνης έχουν ως αποτέλεσμα την μειωμένη συγγένεια του μορίου τους με το οξυγόνο, την μικρότερη διάρκεια της ζωής και δημιουργία ασταθών μορίων, γεγονός το οποίο προκαλεί αυξημένα ποσοστά αιμόλυσης (Bryan&Zakai, 2014).



Εικόνα 1: Η τετραμερής δομή της ανθρώπινης αιμοσφαιρίνης.

Οι α-αλυσίδες (α1, α2) παρουσιάζονται με κίτρινο χρώμα, ενώ οι β-αλυσίδες (β1, β2) με κόκκινο. Οι τέσσερις ομάδες της αίμης παρουσιάζονται ως σφαίρες. Πηγή:

https://www.researchgate.net/figure/Tetrameric-structure-of-human-hemoglobin-The-alpha-chains-a1-a2-are-shown-in-yellow_fig1_323322520.

1.2 Οι αναιμίες

Οι αναιμίες μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με διάφορα συστήματα ταξινόμησης. Ένα από τα συστήματα που έχουν σημαντική κλινική αξία είναι ο διαχωρισμός τους σε οξείες και χρόνιες αναιμίες, με τον διαχωρισμό αυτόν να γίνεται με βάση την κλινική εικόνα του ασθενούς και τις αντίστοιχες εργαστηριακές εξετάσεις. Στις πιο συνήθεις μορφές οξείας αναιμίας περιλαμβάνονται οι εξής(Vieth&Lane, 2014):

- Αιμορραγία ως αποτέλεσμα τραύματος,
- Οξεία απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό σύστημα,
- Ρήξη ανευρύσματος μεγάλου αγγείου,
- Αιμορραγία προέλευσης από το ουρογεννητικό σύστημα, όπως για παράδειγμα μετά από τοκετό, ή μετά από ρήξη έκτοπης κύησης,
- Αρκετά πιο σπάνια, οξεία αιμόλυση λόγω απλαστικής κρίσης ή σπληνικού εγκλωβισμού στα πλαίσια της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και, ακόμα πιο σπάνια,
- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, ή και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

Στην περίπτωση κατά την οποία η αναιμία δεν οφείλεται σε οξεία απώλεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων, θα χαρακτηριστεί ως χρόνια, ανάλογα με την αιτία της η οποία μπορεί να είναι είτε αυξημένη καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, είτε ελάττωση του ρυθμού της παραγωγής τους. Μία ταυτόχρονη προσέγγιση με την χρήση του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων (MCV), μπορεί να βοηθήσει στην περαιτέρω περιγραφή και ταξινόμηση του τύπου της χρόνιας αναιμίας. Στους Πίνακες 1 και 2 που ακολουθούν παρουσιάζονται τα συνηθέστερα αίτια των χρόνιων αναιμιών (Vieth&Lane, 2014).

Πίνακας 1: Κατηγοριοποίηση των χρόνιων αναιμιών ανάλογα με την βασική αιτία τους

Καταστροφή / Απώλεια ερυθρών αιμοσφαιρίων	Ελαττωμένη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων
Ενδογενής αιμόλυση: σφαιροκυττάρωση, ελλειπτοκυττάρωση, δρεπανοκυτταρική αναιμία, ανεπάρκεια πυρροβικής κινάσης, ανεπάρκεια 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD).	Διαταραχές της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης: ανεπάρκεια / έλλειψη σιδήρου, μεσογειακή αναιμία, μεγαλοβλαστική αναιμία, αναιμίες χρόνιων παθήσεων.
Εξωγενής αιμόλυση: Αυτοάνοση, μικραγγειοπαθητική, φλεγμονώδους αιτιολογίας, υπερσπληνισμός.	Διαταραχές των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων: απλαστική αναιμία, λευχαιμία.
	Διήθηση μυελού των οστών: λέμφωμα, κακοήγη νεοπλάσματα.
	Ανοσολογικής αιτίας: απλαστική αναιμία, καθαρή απλασία ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Πηγή: Vieth&Lane, (2014)

Πίνακας 2: Οι πιο συνηθισμένες μορφές χρόνιων αναιμιών

Μικροκυτταρική (MCV < 80)	Σιδηροπενική Θαλασαιμία Αναιμία χρόνιων παθήσεων (ρευματοειδής αρθρίτις, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια) Σιδηροβλαστική αναιμία Δηλητηρίαση από μόλυβδο
Νορμοκυτταρική	Νεφρική νόσος Αιμολυτική αναιμία (σφαιροκυττάρωση, ελλειπτοκυττάρωση, δρεπανοκυτταρική αναιμία, ανεπάρκεια G6PD Μη – θυρεοειδικές ενδοκρινολογικές παθήσεις Αυτοάνοση αιτιολογία (φαρμακευτική, ιογενής, ιδιοπαθής) Μικροαγγειοπάθεια Λοίμωξη (ελονοσία, παρβοϊός)
Μακροκυτταρική (MCN > 100)	Μεγαλοβλαστική αναιμία Ανεπάρκεια βιταμίνης B12 Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος Αναστολείς σύνθεσης DNA (μη-μεγαλοβλαστική) Μυελοδυσπλασία Ηπατική νόσος Δικτυοερυθροκυττάρωση Υποθυρεοειδισμός Καταστάσεις ανεπάρκειας μυελού των οστών (απλαστική αναιμία)

Πηγή: Vieth&Lane, (2014)

1.3 Επιδημιολογικά δεδομένα

Τα διάφορα στατιστικά και επιδημιολογικά δεδομένα σε σχέση με τις αναιμίες των διαφόρων μορφών είναι ιδιαίτερα ελλιπή, εξαιτίας τόσο του διαφορετικού τρόπου ορισμού της συγκεκριμένης παθολογικής κατάστασης, όσο και εξαιτίας του διαχωρισμού των διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων οι οποίες νοσούν (για παράδειγμα ανδρικός ή γυναικείος πληθυσμός, βρέφη, έγκυες γυναίκες). Η καλύτερη εκτίμηση σε σχέση με τον επιπολασμό της νόσου φαίνεται ότι προέρχεται από τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για το χρονικό διάστημα 1993-2005 (McCleanetal., 2009). Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, περίπου το 24.8% του παγκόσμιου πληθυσμού πάσχουν από κάποιας μορφής αναιμία, με τα υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται σε παιδιά προσχολικής ηλικίας (ποσοστό που φθάνει το 47.4%), στις έγκυες γυναίκες (ποσοστό 41.8%) και στις γυναίκες που δεν βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης (ποσοστό 30.2%).

Όσον αφορά τα αντίστοιχα δεδομένα για τις Η.Π.Α., η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι πολύ πιο μικρή, φθάνοντας στο 5%. Χαρακτηριστική είναι η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης σε ηλικιωμένους > 65 ετών που αγγίζει το 11%, για να φθάσει στο 30% στην ηλικιακή ομάδα των > 85 ετών (Tettamantietal., 2010). Παρά το γεγονός όμως της τόσο μεγάλης συχνότητας εμφάνισης στις μεγάλες ηλικίες, η αναιμία – οποιασδήποτε μορφής – με κανέναν τρόπο δε θα πρέπει να θεωρείται ως «φυσιολογικό» τμήμα της διαδικασίας της γήρανσης. Στους ηλικιωμένους ενήλικες, οι πιο συνήθεις προδιαθεσικοί παράγοντες για εμφάνιση αναιμίας είναι το ανδρικό φύλο, η ηλικία, διατροφικές ελλείψεις και η παρουσία χρόνιων ασθενειών.

Όσον αφορά τις εγκυμονούσες γυναίκες, στις αναπτυσσόμενες χώρες του πλανήτη περισσότερες από το 50% θα εμφανίσουν αναιμία, με το αντίστοιχο ποσοστό να ελαττώνεται στο 20% στις ανεπτυγμένες χώρες (Lee&Okam, 2011). Σε γενικές γραμμές, οι γυναίκες έχουν χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης σε σύγκριση με τους άνδρες. Επιπλέον οι Αφροαμερικανοί έχουν χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, γεγονός που οφείλεται σε αυξημένη επικράτηση στον οργανισμό τους παραλλαγών αιμοσφαιρίνης (Beutler&West, 2005).

Κεφάλαιο 2. Η ερυθροποιητίνη και οι παράγοντες ερυθροποίησης

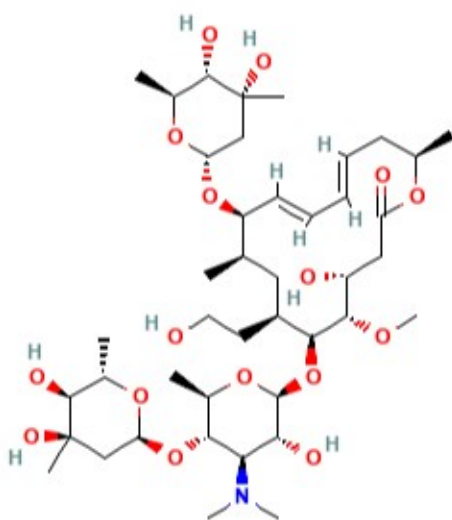
Κατά τη διάρκεια του περασμένου αιώνα, πολύ λίγες πρωτεΐνες μπόρεσαν να συναγωνιστούν την ερυθροποιητίνη στο να αποσπάσουν αρχικά το επιστημονικό ενδιαφέρον των φυσιολόγων, των κυτταρικών βιολόγων αλλά και των κλινικών ιατρών και των ασθενών τους στη συνέχεια. Η γοητεία της πρωτεΐνης αυτής οφείλεται κατά κύριο λόγο στον κυρίαρχο ρόλο που αυτή διαδραματίζει στην φυσιολογική λειτουργία των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ως την πιο σημαντική, ίσως, ορμόνη που ρυθμίζει την διαδικασία της αιμοποίησης, τον χαρακτηριστικό μηχανισμό ο οποίος διέπει την ρύθμιση του γονιδίου της καθώς και την αξιοσημείωτη επίδραση που έχει ως θεραπευτικός παράγοντας αποτελώντας αναμφισβήτητα την πιο επιτυχημένη φαρμακευτική ουσία η οποία δημιουργήθηκε με την χρήση της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA (Bunn, 2013).

Στον άνθρωπο αλλά και στα υπόλοιπα θηλαστικά, η διαδικασία της ερυθροποίησης υπό φυσιολογικές συνθήκες εξελίσσεται με χαμηλό βασικό ρυθμό, έχοντας ως κύριο στόχο την αντικατάσταση των γηρασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων με νεαρά δικτυοερυθροκύτταρα. Στον ανθρώπινο οργανισμό όμως, η παραπάνω αναφερόμενη διαδικασία της ερυθροποίησης μπορεί να αυξηθεί έως και 8 φορές ως αντίδραση σε μία σειρά από κλινικές καταστάσεις, στις οποίες περιλαμβάνεται η αιμορραγία, η αιμόλυση και άλλες καταστάσεις στρες που έχουν ως αποτέλεσμα την σημαντική ελάττωση της παροχής O₂ στο αρτηριακό αίμα, ή την παροχή του στους ιστούς του σώματος. Σε αυτές ακριβώς τις καταστάσεις, η ερυθροποιητίνη αποτελεί τον κυρίαρχο, και πιθανόν μοναδικό μεσολαβητή της υποξικής επαγωγής της ερυθροποίησης (Bunn, 2013).

Κατά την διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, η ερυθροποιητίνη παράγεται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ – μετά όμως από την γέννηση, το 80% της παραγωγής της πραγματοποιείται στους νεφρούς. Οι Erslevetal., (1985), συνειδητοποιώντας ότι η αιματική ροή στον νεφρικό φλοιό αντιστοιχεί σχεδόν απόλυτα με την κατανάλωση του O₂ από τον ανθρώπινο οργανισμό, διατύπωσαν την θεωρία ότι το εγγύς νεφρικό σωληνάριο αποτελεί την ιδανική περιοχή για την παραγωγή της. Το αμέσως επόμενο χρονικό διάστημα, μελέτες υβριδισμού *insitu* απέδειξαν ότι στην

πραγματικότητα η έκφραση του mRNA της ερυθροποιητίνης στον νεφρό εντοπίζεται σε ένα υποσύνολο περισωληναρικών ινοβλαστών του νεφρικού φλοιού, κοντά στα όρια με τον μυελό (Maxwell et al., 1993). Όσον αφορά, τέλος, το ήπαρ, η ερυθροποιητίνη φαίνεται ότι παράγεται τόσο από τα ηπατοκύτταρα, όσο και από τα διάμεσα κύτταρα του οργάνου.

Σύμφωνα λοιπόν με όλα τα παραπάνω, η ερυθροποιητίνη (EPO) (Εικόνα 2), είναι μία αποτελούμενη από αμινοξέα γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη, η οποία παράγεται και εκκρίνεται από τα διάμεσα κύτταρα, κατά κύριο λόγο του νεφρού και του ήπατος, με βασικό στόχο την διέγερση της παραγωγής των ερυθρών αιμοσφαιρίων στον μυελό των οστών ως άμεση απάντηση στην πτώση των επιπέδων O_2 στους ιστούς του ανθρώπινου οργανισμού. Η ανθρώπινη EPO απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1977 από τα ούρα ασθενών πασχόντων από χρόνια αναιμία, ενώ λίγα χρόνια αργότερα έγινε εφικτή η απομόνωση του γονιδίου της (Lin et al., 1985). Τελικά, το 1984 δύο ξεχωριστές επιστημονικές ομάδες κατόρθωσαν να κλωνοποιήσουν το γονίδιο της EPO και να το εκφράσουν σε κύτταρο ωθηκών κινέζικου χάμστερ, ανοίγοντας με τον τρόπο αυτόν, τον δρόμο για την ανάπτυξη της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης (recombinanthuman EPO-rHuEPO), ως φαρμακευτικού παράγοντα (Kazantir-Zdeh, 2017).



Εικόνα 2: Η δομή του μορίου της ερυθροποιητίνης

Πηγή: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rhepo>.

Περίληπτικά, τα στάδια τα οποία περιλαμβάνει η γενετική μηχανική της rHuEpo, είναι τα παρακάτω (Kazantar-Zdeh, 2017):

1. Η ταυτοποίηση του γονιδίου το οποίο ήταν υπεύθυνο για την παραγωγή της EPO,
2. Η απομόνωση του γονιδίου αυτού,
3. Η εισαγωγή του γονιδίου στα κύτταρα των ωοθηκών του κινέζικου χάμστερ,
4. Η παραγωγή της rHuEPO από τα συγκεκριμένα κύτταρα και, τέλος,
5. Ο «καθαρισμός» της rHuEPO σε σταθερή και βιολογικά ενεργή μορφή προκειμένου να είναι δυνατή η χρήση της στην κλινική πράξη.

Η πρώτη rHuEPO, η ερυθροποιητίνη-άλφα, παρασκευάστηκε από την φαρμακευτική εταιρεία Amgen και άρχισε να χρησιμοποιείται με την εμπορική ονομασία Erogen στις Η.Π.Α. με ένδειξη χρήσης της στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια οι οποίοι υποβαλλόταν σε αιμοκάθαρση, για να συνεχίσει στις υπόλοιπες χώρες του πλανήτη η χρήση της στα επόμενα χρόνια με την εμπορική ονομασία Eprex. Το 1990, δύο χρόνια μετά την ευρεία κυκλοφορία της Eprex, παρασκευάστηκε η πρώτη μη-άλφα ερυθροποιητίνη, η ερυθροποιητίνη-βήτα, με την εμπορική ονομασία Recormon. Η ονομασία «ερυθροποιητίνη-βήτα», ακολούθησε τις κατευθυντήριες οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, σύμφωνα με τις οποίες: «τα ανάλογα της EPO θα πρέπει να ταξινομούνται με ελληνικό γράμμα μετά τον όρο epoetin, έτσι ώστε να είναι δυνατή η διαφοροποίηση των σκευασμάτων της ίδιας ακολουθίας αμινοξέων τα οποία διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τον τύπο της γλυκοζυλίωσής τους» (Loizides et al., 2012).

Καθώς οι πρώτης γενιάς rHuEPOs ήταν φαρμακευτικοί παράγοντες βραχείας δράσης, με χρόνο ημίσειας ζωής τις περίπου 8 ώρες, χρειαζόταν συνεχής λήψη τους προκειμένου να διατηρηθούν ικανοποιητικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Έτσι λοιπόν, οι επόμενης γενιάς EPOs, συμπεριλαμβανομένης της darbepoetin-άλφα (Aranesp) και μίας μεθυλιωμένης παραλλαγής της ερυθροποιητίνης-βήτα (Mircera), αναπτύχθηκαν με τροποποιημένη δομή, ούτως ώστε να παραταθεί σημαντικά ο χρόνος ημίσειας ζωής τους και άρα να ελαττωθεί σε σημαντικό βαθμό ο αριθμός των δόσεων, φθάνοντας έως και την δοσολογία μία φορά την εβδομάδα ή και μία

φορά τον μήνα, για την πιο συνηθισμένη ένδειξη της χρήσης τους, δηλαδή την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια(Kazantar-Zadeh, 2017).Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται περιληπτικά οι έως πρόσφατα παραχθέντες παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης(erythroid-stimulatingagents – ESAs). Όπως φαίνεται στον πίνακα αυτόν, ανάμεσα στους παράγοντες της τρίτης γενιάς, εξέχουσα θέση έχουν οι βιο-ομοειδείς παράγοντες (biosimilars), οι οποίοι σε αντίθεση με τα μικρού μοριακού βάρους φάρμακα τα οποία παράγονται με χημικές διαδικασίες, είναι πρωτεΐνες παρασκευασμένες με μεθόδους γενετικής μηχανικής. Πρόκειται ουσιαστικά για εναλλακτική προς τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς λύση, τα οποία εμφανίζουν πολύ μεγάλη ομοιότητα τόσο από άποψη φυσικοχημικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών, όσο και σε σχέση με τις κλινικές τους επιδόσεις, έχοντας ταυτόχρονα το ιδιαίτερα σημαντικό πλεονέκτημα του μικρότερου κόστους παρασκευής(Singhand Bagnato,2015). Η χρήση των βιο-ομοειδών παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης κατά τα τελευταία 15 έτη, απέδειξε την αποτελεσματικότητά τους, ανάλογη με αυτή των φαρμάκων των προηγούμενων γενιών, χωρίς να εμφανίσουν κλινικά σημαντικές παρενέργειες και ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πίνακας 3: Συνοπτική παρουσίαση των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης

Παράγοντας	Εμπορική Ονομασία	Κάτοχος άδειας	Έτος έγκρισης	Τρόπος παρασκευής
<i>Πρώτη γενιά</i>				
Ερυθροποιητίνη-άλφα	Erogen	Amgen	1989	Τεχνολογία ανασυνδυασμένουDNA
	Eprex	Ortho	1988	
	Procrit	Biotech Amgen	1989	
Ερυθροποιητίνη-βήτα	Recormon	Boehringer	1990	Τεχνολογία ανασυνδυασμένουDNA
Ερυθροποιητίνη-ωμέγα	Eromax	Mannheim	1990	Τεχνολογία ανασυνδυασμένουDNA
	Hamax	Elanex/Baxter		
<i>Δεύτερη γενιά</i>				
Ερυθροποιητίνη-βήτα	NeoRocormon	Roche	1997	Τεχνολογία ανασυνδυασμένουDNA
Darbeoetin-άλφα	Aranesp	Amgen	2001	Τεχνολογία ανασυνδυασμένουDNA
<i>Τρίτη γενιά</i>				
Ερυθροποιητίνη-δέλτα	Dynepo	Shire	2002	Τεχνολογία ενεργοποίησης γονιδίων
Methoxypolyethyleneglycolepoetinβητα	Mircera	Roche	2007	Τεχνολογία ανασυνδυασμένουDNA
Ερυθροποιητίνη-άλφα (βιο-ομοειδής)	Binocrit	Sandoz	2007	Τεχνολογία ανασυνδυασμένουDNA
Ερυθροποιητίνη-ζήτα (βιο-ομοειδής)	Abseamed	Medice		
		Epoetin Alpha Hexal	Hexal	
Ευθροποιητίνη-θήτα	Retacrit	Hospira	2007	Τεχνολογία ανασυνδυασμένουDNA
	Silapo	Stada		
	Biopoin	Teva	2009	Τεχνολογία ανασυνδυασμένουDNA
	Eporatio	RatioPharm		

2.1 Οι κατευθυντήριες οδηγίες της χρήσης των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης

Κατά τη διάρκεια των αρχών της δεύτερης δεκαετίας του αιώνα μας αρκετοί σημαντικοί διεθνείς οργανισμοί κατανάλωσαν σημαντικό χρόνο, προσπάθεια αλλά και χρήματα προκειμένου να θέσουν τις κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την χρήση των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης. Πρόκειται για την Αμερικανική Εταιρεία Αιματολογίας σε συνεργασία με την Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (American Society of Hematology / American Society of Clinical

Oncology–ASH/ASCO), τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου (European Organization for Research and Treatment of Cancer–EORTC) καθώς και το Εθνικό Δίκτυο Συνεργασίας για τον Καρκίνο (National Comprehensive Cancer Network–NCCN) των Η.Π.Α. (Lichtin, 2010). Οι διαδοχικές επικαιροποιήσεις των κατευθυντηρίων οδηγιών που έθεσαν και οι τρεις παραπάνω αναφερόμενοι διεθνείς οργανισμοί αντικατόπτρισαν την αυξανόμενη ανησυχία της επιστημονικής κοινότητας σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και επιβλαβείς δράσεις των ESAs κατά την χορήγησή τους σε ασθενείς πάσχοντες από νεοπλασματικές νόσους με αναιμία και ειδικά στην κατηγορία των ασθενών οι οποίοι δεν λαμβάνουν ταυτόχρονα χημειοθεραπευτική αγωγή.

Ο βασικός προβληματισμός της επιστημονικής κοινότητας που έγινε πράξη με τις συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες ήταν η αποφυγή της αύξησης των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης των ασθενών σε πολύ υψηλά επίπεδα, καθώς η συχνότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου αυξάνει ανάλογα με την αύξηση της τιμής της αιμοσφαιρίνης. Ταυτόχρονα, δόθηκαν προειδοποιήσεις ενάντια στην χρήση των ESAs στο πλαίσιο της θεραπευτικής χημειοθεραπείας ασθενών με νεοπλασματικές νόσους, καθώς ερευνητικά δεδομένα έδειξαν την ελαττωμένη επιβίωση αλλά ταυτόχρονα ταχύτερη ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων μετά την έκθεσή τους στους ESAs (Lichtin, 2010; Smithetal., 2008).

Σύμφωνα λοιπόν με όλα τα παραπάνω, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ASH/ASCO σε σχέση με την χρήση της epoetin και της darbepoetin σε ασθενείς με νεοπλασματικές νόσους μπορούν να συνοψιστούν στα παρακάτω (Rizzoetal., 2008):

- Για ασθενείς με αναιμία οφειλόμενη στην χημειοθεραπεία, συνιστάται η έναρξη της χορήγησης ESA στις περιπτώσεις εκείνες κατά τις οποίες η αιμοσφαιρίνη πλησιάζει ή υποχωρεί σε επίπεδα χαμηλότερα των 10 g/dL, με βασικό στόχο την αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης και την ελάττωση του αριθμού των μεταγγίσεων στους ασθενείς.
- Η θεραπεία με ESAs συνεχίζει να συνιστάται σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα χαμηλού κινδύνου, για τους ακριβώς παραπάνω αναφερόμενους λόγους.

- Από την άλλη πλευρά, δεν υπάρχουν σαφή επιστημονικά δεδομένα τα οποία να αποδεικνύουν αυξημένα ποσοστά επιβίωσης ασθενών στους οποίους έγινε χρήση αγωγής με ESAs.
- Δεν υπάρχουν σαφή επιστημονικά δεδομένα τα οποία αποδεικνύουν ότι είναι απαραίτητη η χορήγηση ESAs σε επίπεδα αιμοσφαιρίνης >10 g/dL (δηλαδή δεν αποδεικνύεται ότι στις τιμές αυτές της αιμοσφαιρίνης ελαττώνεται ο αριθμός των μεταγγίσεων ή βελτιώνεται ουσιαστικά η ποιότητα της ζωής των ασθενών).
- Η συνέχιση της θεραπευτικής αγωγής πέραν των 6 – 8 εβδομάδων, χωρίς ανταπόκριση, εφόσον έχει επιχειρηθεί η κατάλληλη αύξηση της δόσης του ESA κατά πάσα πιθανότητα δεν είναι πλέον ωφέλιμη για τον ασθενή και θα πρέπει να διακοπεί.
- Σε όλες τις περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι βρίσκονται σε αγωγή με ESAs θα πρέπει να γίνεται τακτικός έλεγχος των αποθηκών σιδήρου και ταυτόχρονα να δίδεται συμπληρωματική αγωγή με σίδηρο (Bastitet al., 2008).
- Οι ESAs θα πρέπει να χορηγούνται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται υπό χημειοθεραπευτική αγωγή ή σε κλινικές καταστάσεις οι οποίες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων και επιπλοκών.
- Επιπλέον, οι ASH/ASCO συνιστά την αποφυγή χρήσης ESAs σε ασθενείς με νεοπλασματικές νόσους οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε χημειοθεραπευτική αγωγή, καθώς μία σειρά από μελέτες αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων αλλά και ελαττωμένη επιβίωση των ασθενών κάτω από τις συγκεκριμένες συνθήκες (Smithetal., 2008).

Παρόλα αυτά, όπως καταλήγουν τα συμπεράσματα της επιτροπής των ASH/ASCO, οι συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν σε όλες τις περιπτώσεις να λαμβάνουν υπ' όψιν τους τα ξεχωριστά χαρακτηριστικά και διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς. Σε καμία περίπτωση δεν έχουν ως στόχο να αντικαταστήσουν την κρίση του ιατρού σε σχέση με την αντιμετώπιση του κάθε ασθενούς αλλά και της κάθε κλινικής περίπτωσης και δε θα πρέπει να θεωρηθεί ότι περιλαμβάνουν όλες τις ανάλογες θεραπευτικές παρεμβάσεις οι οποίες

αποσκοπούν εύλογα στην επίτευξη του ίδιου θεραπευτικού αποτελέσματος (Rizzoetal., 2008).

2.2 Οι ενδείξεις και η ασφάλεια των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ερυθροποιητίνη είναι μία γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη η οποία παράγεται κατά κύριο λόγο από τους νεφρούς και έχει ως βασικό σκοπό την διέγερση της παραγωγής των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι δύο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες ανασυνδυασμένες μορφές της είναι η epoetinalfa και η darbepoetinalfa, οι οποίες αποτελούν στενά συγγενή ανάλογα της ερυθροποιητίνης, έχοντας παρόμοιο με αυτήν προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Οι ESAs, αποτελούν ένα ιδιαίτερα αποτελεσματικό θεραπευτικό μέσο για την αντιμετώπιση της αναιμίας σε έναν μεγάλο αριθμό ασθενών οι οποίοι πάσχουν από διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις, με τελικό αποτέλεσμα την ελάττωση του αριθμού των μεταγγίσεων αίματος οι οποίες είναι αφενός μεν δαπανηρές, αφετέρου δε μπορεί να προκαλέσουν σημαντικό αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών (Fisbane, 2010).

Δυστυχώς όμως, ύστερα από αρκετό χρονικό διάστημα συστηματικής χρήσης των ESAs στην κλινική πράξη, μία σειρά από κλινικές δοκιμές και μετα-αναλύσεις απέδειξαν ότι η χρήση τους δεν ήταν τόσο ασφαλής όσο είχε αρχικά υποτεθεί. Οι Phrommintikuletal., (2007), σε μία από τις πρώτες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις εννέα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με ομάδα ελέγχου σε ασθενείς με αναιμία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ο οποίοι έλαβαν θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική αυξημένη θνητότητα από κάθε αιτία (λόγος σχετικού κινδύνου 1.17, $p = 0.031$) στην ομάδα των ασθενών στους οποίους ο στόχος ήταν η επίτευξη υψηλών επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε σύγκριση με την ομάδα του χαμηλότερου στόχου επιπέδων αιμοσφαιρίνης. Επιπλέον, στην πρώτη ομάδα των ασθενών διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντικός αυξημένος κίνδυνος ανεπαρκούς ελέγχου της αρτηριακής τους πίεσης (λόγος σχετικού κινδύνου 1.27, $p = 0.004$).

Δύο χρόνια αργότερα οι Tonelli et al., (2009), σε μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 52 δημοσιευμένων κλινικών δοκιμών σχετικά με τα

οφέλη αλλά και τους κινδύνους της χρήσης των ESAs σε ασθενείς με νεοπλασματικές νόσους, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ενώ από την μια πλευρά οι συγκεκριμένοι παράγοντες προσφέρουν βελτίωση σε μία σειρά σχετιζόμενων με την ασθένεια παραμέτρων της ποιότητας ζωής των ασθενών, μειώνοντας ταυτόχρονα την ανάγκη μεταγγίσεων αίματος, από την άλλη πλευρά είχαν ως αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών (ιδίως θρομβοεμβολικών επεισοδίων) και τελικά τον κίνδυνο θανάτου των ασθενών. Το τελικό συμπέρασμα των συγγραφέων ήταν ότι η χρήση των ESAs δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συστηματική βάση (θεραπεία ρουτίνας) ως εναλλακτική της μετάγγισης αίματος σε ασθενείς με σχετιζόμενη με νεοπλασματική νόσο αναιμία.

Ως αποτέλεσμα όλων των παραπάνω προβληματισμών σε σχέση με την ασφάλειά τους, παρατηρήθηκε στις αρχές της περασμένης δεκαετίας μία σταδιακή ελάττωση της αποδοχής και της χρήσης των ESAs για την αντιμετώπιση των αναιμιών διαφόρων αιτιών. Προφανώς, σύμφωνα με τον Fisbane, (2010), η συγκεκριμένη ανησυχία και προβληματισμός είναι εύλογοι, σε καμία όμως περίπτωση οι κλινικοί ιατροί δε θα πρέπει να απέχουν από την χρήση των ESAs αντίθετα, θα πρέπει να γνωρίζουν με ακρίβεια τόσο τις ενδείξεις, όσο και τα πιθανά προβλήματα που μπορεί να δημιουργηθούν σε σχέση με την ασφάλεια της χρήσης τους. Οι τέσσερις βασικές ενδείξεις χρήση των ESAs, είναι οι παρακάτω.

2.2.1 Ασθενείς με αναιμία λόγω χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας

Οι ESAs έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν αποτελεσματικά τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) και αναιμία. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Πρωτοβουλίας για την Ποιότητα της Έκβασης της Νεφρικής Νόσου Kidney(DiseaseOutcomesQualityInitiative/KDOQI, 2007):

1. Η επιλογή του επιπέδου της Hb από το οποίο θα ξεκινήσει η χρήση των ESAs, αλλά και του στόχου της Hb που θα τεθεί, θα πρέπει σε όλες τις περιπτώσεις να είναι εξατομικευμένος, λαμβάνοντας υπόψιν τα πιθανά οφέλη στην ποιότητα ζωής του ασθενούς αλλά και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να προκληθούν (Σύσταση κλινικής πράξης – Clinical practice recommendation).

2. Σε γενικές γραμμές, σε ασθενείς με ΧΝΑ (τόσο σε αυτούς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση όσο και σε αυτούς που δεν υποβάλλονται), ο επιλεγμένος στόχος επίτευξης των επιπέδων Hb θα πρέπει να κυμαίνεται στα επίπεδα των 11.0 – 12.0 g/dL (Σύσταση κλινικής πράξης – Clinical practice recommendation).
3. Σε καμία περίπτωση ο στόχος επιπέδου Hb σε ασθενείς με ΧΝΑ δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 13.0 g/dL (Κατευθυντήρια οδηγία κλινικής πράξης – Clinical practice guideline, μετρίως ισχυρή αποδεικτική ισχύς).

Όσον αφορά την ασφάλεια των ESAs στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση δε θα πρέπει να κάνουν χρήση τους, ενώ ταυτόχρονα υπολογίζεται ότι έως και το 25% των ασθενών θα χρειαστεί να χρησιμοποιήσει ή να τροποποιήσει την δόση ενός αντιυπερτασικού φαρμακευτικού σκευάσματος μετά της έναρξη της θεραπείας με ESAs. Σε έναν μικρό αριθμό ασθενών έχουν αναφερθεί επιληπτικές κρίσεις κατά την έναρξη της θεραπείας, ενώ τέλος κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης ορισμένοι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν αυξημένη αντιπηκτική προστασία με ηπαρίνη προκειμένου να προληφθούν θρομβοεμβολικά επεισόδια (Pfefferetal., 2009).

2.2.2 Ασθενείς με αναιμία εξαιτίας χημειοθεραπευτικής αγωγής

Ο βασικός στόχος της χρήσης ESAs στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών είναι η ελάττωση της ανάγκης μεταγγίσεων αίματος. Η θεραπευτική παρέμβαση με ESAs δεν θα πρέπει να ξεκινάει από επίπεδα Hb > 10 g/dL, με τον θεραπευτικό στόχο να μην υπερβαίνει τα επίπεδα Hb > 10 g/dL (Fisbane, 2010).

2.2.3 Ασθενείς με αναιμία υπό θεραπευτική αγωγή με Zidovudine λόγω λοίμωξης από HIV

Οι πρόσφατες κλινικές μελέτες οι οποίες αφορούν ασθενείς οι οποίοι είχαν αναιμία, ακολουθώντας θεραπευτική αγωγή με Zidovudine για την αντιμετώπιση της λοίμωξης με HIV έδειξαν ότι η χρήση των ESAs ελαττώνει σε σημαντικό βαθμό την ανάγκη για πραγματοποίηση μεταγγίσεων αίματος. Μάλιστα, στους ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με τους ESAs είχαν κλινικά και εργαστηριακά ανάγκη για πραγματοποίηση μετάγγισης αίματος, μετά την λήψη των

ESAs το 43% δεν χρειάστηκε μετάγγιση κατά τον 2^ο και 3^ο μήνα της θεραπείας, σε σύγκριση με το 18% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (placebo). Τέλος, δεν φαίνεται στην συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών να προκύπτουν ουσιαστικά προβλήματα ασφάλειας χρήσης των ESAs (Sullivanetal., 2011).

2.2.4 Η χρήση ESAs σε ασθενείς υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις

Σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς με επίπεδα Hb ανάμεσα σε 10 – 13 g/dl σε ασθενείς οι οποίοι για διάφορους λόγους δεν δύνανται ή δε θέλουν να υποβληθούν σε μεταγγίσεις αίματος, η χρήση epoetinalfa ελάττωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την ανάγκη μετάγγισης αίματος (23% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η epoetinalfa έναντι 45% στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακα). Τέλος, όσον αφορά την ασφάλεια, οι ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε ορθοπαιδικές χειρουργικές επεμβάσεις έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και συνιστάται σε αυτούς η χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής (Fisbane, 2010).

2.5 Το οικονομικό κόστος της χρήσης των παραγόντων ερυθροποίησης

Η θεραπευτική αγωγή με την χρήση παραγόντων ερυθροποίησης αποτελεί μία ιδιαίτερα δαπανηρή θεραπευτική παρέμβαση, για παράδειγμα κατά το έτος 2005 ο βασικός δημόσιος ασφαλιστικός οργανισμός των Η.Π.Α. (Medicare) δαπάνησε περισσότερα από 2 δισεκατομμύρια δολάρια για την χρήση ESAs μόνο για ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (US Government Accountability Office,2006). Είναι φανερό ότι το οικονομικό κόστος είναι ιδιαίτερα υψηλό, κάτι που σημαίνει ότι όλοι οι εμπλεκόμενοι παράγοντες και φορείς (κρατικές ρυθμιστικές αρχές, ιατρικές εταιρείες, ασφαλιστικά ταμεία, και παρασκευάστριες φαρμακευτικές εταιρείες) θα πρέπει να βρίσκονται σε συνεχή και στενή συνεργασία προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη ισορροπία στην χρήση των παραγόντων αυτών και η αποφυγή της κατάχρησής τους.

Για παράδειγμα, μία μονομερής σύσταση από την πλευρά των παρασκευαστικών εταιρειών για την αύξηση της χρήσης τους μέσω της αύξησης του ορίου – στόχου της αιμοσφαιρίνης θα μπορούσε να εκληφθεί ως άσκηση πίεσης

από την πλευρά της φαρμακευτικής βιομηχανίας. Από την άλλη πλευρά όμως, οι προσπάθειες ελάττωσης της χρήσης των ESAs μέσω της ελάττωσης των τιμών – στόχων της αιμοσφαιρίνης, προκειμένου να ελαττωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα θα μπορούσε να θεωρηθεί ως προσχηματική και ενδεχομένων υποβιβάζοντας την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής τους ασθενών που έχουν ανάγκη χρήση των συγκεκριμένων παραγόντων(Charytan, 2010).

Τελικά, καθώς σε ολοένα και περισσότερα υγειονομικά συστήματα και ασφαλιστικά ταμεία των περισσότερων κρατών του κόσμου υιοθετείται το σύστημα της αποζημίωσης της θεραπείας με τους ESAs με σταθερό – συγκεκριμένο ποσό, είναι φανερό ότι θα πρέπει να εφαρμοστούν στρατηγικές διαχείρισης οι οποίες θα συνδυάζουν την αποτελεσματικότητα με την εξοικονόμηση οικονομικών πόρων. Οι στρατηγικές αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν (Charytan, 2010) :

- Την σταδιακή μετάβαση από την ενδοφλέβια στην υποδόρια οδό χορήγησης των παραγόντων,
- Την ελάττωση των τιμών – στόχων της αιμοσφαιρίνης αλλά και την ελάττωση των δόσεων χορήγησης σε ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στην θεραπευτική αγωγή,
- Την αύξηση της ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου,
- Την αύξηση του αριθμού των κατ' οίκον θεραπειών αιμοκάθαρσης και τέλος,
- Την βελτιστοποίηση των διαστημάτων χορήγησης των ESAs.

Επιπλέον, σύμφωνα με όλα τα παραπάνω είναι φανερό ότι η θεραπεία με ESAs οι οποίοι χορηγούνται μία φορά τον μήνα παρέχει σημαντικά πλεονεκτήματα ενάντια σε αντίστοιχους παράγοντες οι οποίοι απαιτούν συχνότερη χορήγηση και σε κάθε περίπτωση μπορεί να επιτύχει ικανοποιητικά κλινικά και εργαστηριακά αποτελέσματα με έναν ικανοποιητικό από άποψης οικονομικών μεγεθών, τρόπο.

Κεφάλαιο 3. Μέθοδος

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο βασικός στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η σύγκριση των παραγόντων ερυθροποίησης έναντι της μετάγγισης αίματος ως τρόπο πρόληψης, θεραπείας και συντήρησης μιας ανθεκτικής αναιμίας σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Για την επίτευξη του συγκεκριμένου στόχου επιλέγει το εργαλείο της αφηγηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας (narrative literature review), το οποίο ενώ ακολουθεί σε ένα μεγάλο βαθμό της μεθοδολογία της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης (systematic literature review), παρέχει μεγαλύτερη ευχέρεια στην επιλογή αλλά και στον τρόπο της παρουσίασης των σχετικών με το θέμα δημοσιευμένων άρθρων (Dayand Gastel, 2012), ενώ φυσικά δεν είναι αναγκαία η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων, όπως απαιτείται κατά την πραγματοποίηση μιας μετα-ανάλυσης (meta-analysis).

Οι βάσεις επιστημονικών δεδομένων οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για την ανεύρεση των σχετικών δημοσιευμένων μελετών ήταν οι: Pubmed/NCBI, GoogleScholar και Cochrane Library of Systematic Reviews. Οι λέξεις – κλειδιά (mesh terms) οι οποίες τέθηκαν στις μηχανές αναζήτησης των συγκεκριμένων βάσεων δεδομένων ήταν οι: Anemia, Erythropoiesis stimulating factors, ESAs, bloodtransfusions, σε διάφορους συνδυασμούς μεταξύ των και με την χρήση των διαζευκτικών όρων AND και OR. Τα κριτήρια επιλογής των δημοσιευμένων άρθρων τα οποία συμπεριλήφθηκαν και παρουσιάστηκαν στην παρούσα αφηγηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ήταν τα παρακάτω:

1. Καθώς ο αριθμός των κλινικών μελετών στις οποίες διερευνάται η αποτελεσματικότητα των ESAs αλλά και των μεταγγίσεων αίματος σε μία σειρά από παθολογικές καταστάσεις είναι ιδιαίτερα μεγάλος, αποφασίστηκε να επιλεγούν τα δημοσιευμένα άρθρα στα οποία πραγματοποιούνταν άμεση σύγκριση ανάμεσα στις δύο αυτές μεθόδους αντιμετώπισης της αναιμίας: δηλαδή ουσιαστικά ESAs versus blood transfusions.
2. Επελέγησαν για παρουσίαση ανασκοπήσεις (συστηματικές και αφηγηματικές βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις), μελέτες σειρών

περιστατικών (caseseries) καθώς και πρωτότυπες κλινικές μελέτες (τυχαιοποιημένες ή μη- τυχαιοποιημένες).

3. Γλώσσα συγγραφής των μελετών η αγγλική.
4. Χρονολογία δημοσίευσης μετά το 2000 χρονική περίοδο κατά την οποία ήδη είχε αρχίσει να γίνεται ευρεία κλινική χρήση των διαφόρων ESAs.

Από την άλλη πλευρά, αποκλείστηκαν οι παρουσιάσεις περιστατικών, οι πειραματικές – *in vitro* μελέτες καθώς και οι μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ζώα.

Στο αμέσως επόμενο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της παρούσας αφηγηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας.

Κεφάλαιο 4. Αποτελέσματα

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται περιληπτικά τα βασικά χαρακτηριστικά των δημοσιευμένων άρθρων τα οποία θα παρουσιαστούν. Η καταγραφή τους γίνεται ανάλογα με την ξεχωριστή θεματική ενότητα στην οποία αυτά περιλαμβάνονται και όχι με την χρονολογία της δημοσίευσής τους.

Η θεραπευτική χορήγηση ερυθροποιητίνης έλαβε την έγκριση στις Η.Π.Α. για την διατήρηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης ήδη από το 1989 για ασθενείς με αναιμία εξαιτίας διαφόρων παθολογικών καταστάσεων, και το 1997 για ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις. Η έγκριση η οποία δόθηκε για την χρήση της ήταν ταχεία σε συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις (για παράδειγμα σε ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια), σταδιακή σε άλλες (ασθενείς με νεοπλασματικές νόσους) και αρκετά πιο καθυστερημένη στους ασθενείς μετά από πραγματοποίηση χειρουργικής επέμβασης. Από το συγκεκριμένο χρονικό σημείο η θεραπεία με ερυθροποιητίνη και στη συνέχεια με τους νεώτερους ESAs έγινε αντικείμενο εξαντλητικής έρευνας, ειδικά στην σύγκρισή της με τις μεταγγίσεις αίματος, όχι μόνο λόγω του παραδοσιακού φόβου που συνοδεύει τις επιπλοκές των μεταγγίσεων αίματος, αλλά και σε σχέση με τις οικονομικές παραμέτρους των δύο διαφορετικών αυτών θεραπευτικών παρεμβάσεων (Goodnough, 2001).

Ο Goodnough (2003), δημοσίευσε μία από τις πρώτες αφηγηματικές βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις – Απόψεις ειδικών σχετικά με την σύγκριση των έως το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα επιστημονικών δεδομένων της χορήγησης ερυθροποιητίνης έναντι των μεταγγίσεων αίματος για την αντιμετώπιση της αναιμίας. Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται τα στατιστικά δεδομένα σε σχέση με την συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από μεταγγίσεις αίματος.

Όσον αφορά την χρήση της ερυθροποιητίνης, ο συγγραφέας αναφέρει τα ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της χρήσης της σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου, στους οποίους η χορήγηση της ερυθροποιητίνης είχε ως αποτέλεσμα την στατιστικά σημαντική ελάττωση της ανάγκης μετάγγισης αίματος, σε ποσοστά τα οποία κυμαινόταν από 11.4% - 22.8% (Feaganetal., 2000). Το συγκεκριμένο χρονικό

διάστημα είχε εγκριθεί και αρχίσει να χρησιμοποιείται η darberoetinalfa, ένα μόριο – προϊόν γενετικής μηχανικής το οποίο ήταν βιοχημικά διαφορετικό από την ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (eroetinalfa), και η οποία είχε μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής (έως και 48.8 ώρες με την υποδόρια οδό χορήγησής της) και άρα πιο παρατεταμένη βιολογική δράση (Egrie and Browne, 2001).

Το τελικό συμπέρασμα του συγγραφέα (Goodnough, 2003), ήταν ότι η εξέλιξη των νέων τεχνολογιών και επιστημονικών ανακαλύψεων, στις οποίες περιλαμβάνεται η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη αλλά και η darberoetinalfa, δίνουν νέες και σημαντικές εναλλακτικές επιλογές έναντι στην συνήθη πρακτική της μετάγγισης αλλογενούς αίματος, προσφέροντας πιθανά πλεονεκτήματα, τόσο όσον αφορά τους κινδύνους ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίοι παραδοσιακά συνόδευαν τις μεταγγίσεις αίματος, όσο και σε σχέση με το τελικό κόστος της διαδικασίας.

Πίνακας 4: Ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από μετάγγιση αίματος
Πηγή: Goodnough et al., (1999).

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα εμφάνισης / μεταγγιζόμενη μονάδα
<i>Λοίμωξη</i>	
Ιογενής	
Ηπατίτις Α	1/1.000.000
Ηπατίτις Β	1/80.000 – 1/250.000
Ηπατίτις C	1/800.000 – 1/1.7 × 10 ⁶
HIV	1/1.4 × 10 ⁶ – 1/2.4 × 10 ⁶
HTLVτύποι Ι και ΙΙ	1/250.000 – 1/2.000.000
ParvovirusB19	1/10.000
Βακτηριακή	
Προσβολή ερυθρών αιμοσφαιρίων	1/500.000
Προσβολή αιμοπεταλίων	1/2.000
Οξείες αιμολυτικές αντιδράσεις	1/2500.000 – 1/1.000.000
Επιβραδυνόμενες αιμολυτικές αντιδράσεις	1/1.000
Σχετιζόμενη με την μετάγγιση οξεία προσβολή των πνευμόνων	1/1.500.000

4.1 Η χορήγηση ESAs σε ασθενείς με αναιμία λόγω νεοπλασματικής νόσου

Η αναιμία στους πάσχοντες από νεοπλασματική νόσο ασθενείς σχετίζεται με μία σειρά συμπτωμάτων στα οποία περιλαμβάνεται η κόπωση, η κατάθλιψη και η ελάττωση της γνωστικής λειτουργίας. Η κόπωση και η καταβολή μάλιστα, μπορεί να αποτελούν τα πιο κοινά αλλά και οδυνηρά συμπτώματα της νεοπλασματικής νόσου, προκαλώντας σε πολλές των περιπτώσεων περισσότερα ενοχλήματα και από αυτά τα οποία σχετίζονται με το άλγος. Οι συνέπειες των παρενεργειών της αναιμίας περιλαμβάνουν την κοινωνική απομόνωση, την αδυναμία εργασίας και άσκησης των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής και την ελάττωση της σεξουαλικής ικανότητας του ατόμου. Επιπλέον, πιθανολογείται ότι τα χαμηλά επίπεδα Hb αποτελούν δείκτη δυσμενούς πρόγνωσης της νόσου. Για όλα τα παραπάνω, η άμεση διόρθωση της αναιμίας είναι αναγκαία, λόγω της υψηλής συσχέτισης του επιπέδου τη Hb με την συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών (Ludwig & Frinz, 1998).

Το 2006 ο Laird (2006), δημοσίευσε μία σύντομη αφηγηματική ανασκόπηση – άποψη ειδικών της έως τότε βιβλιογραφίας, πραγματοποιώντας μία από τις πρώτες συγκρίσεις της χρήσης ESAs με τις μεταγγίσεις για την αναιμία η οποία οφειλόταν σε κακοήθες νόσους, αλλά και στην θεραπεία για την αντιμετώπισή τους. Όπως ανέφερε, τα πιο αξιόπιστα, έως τότε, βιβλιογραφικά δεδομένα, τα οποία είχαν αποτυπωθεί από την συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Bohlius et al., (2005), είχε δείξει ότι η χρήση της EPO στις περιπτώσεις αναιμίας σχετιζόμενες με νεοπλασματικές νόσους βελτιώνει σημαντικά την αιματολογική απάντηση ασθενών οι οποίοι κατά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής είχαν επίπεδα $Hb < 10 \text{ g.dL}^{-1}$, γεγονός που σημαίνει ότι ελαττώνεται η έκθεσή τους σε μεταγγίσεις αλλογενούς αίματος. Παρόλα αυτά, η ανάλυση των αποτελεσμάτων των σχετικών ερευνών όσον αφορά την επιβίωση των ασθενών, τις παρενέργειες της θεραπευτικής αγωγής και την ανταπόκριση του όγκου των ασθενών ήταν ασαφής. Όπως άλλωστε αναφέρει ο συγγραφέας (Laird, 2006), η αιματολογική απάντηση είναι εύκολο να μετρηθεί – ωστόσο η πραγματική προσπάθεια της μετάφρασης της αύξησης της Hb στην βελτίωση της καταβολής και της συνολικής ποιότητας ζωής των ασθενών, είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη. Βέβαια, ειδικά για τις

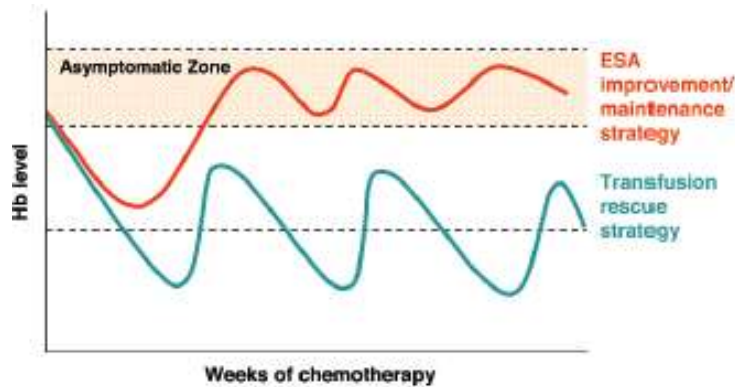
περιπτώσεις των ογκολογικών ασθενών, φαίνεται ότι ο βασικός στόχος της χρήσης EPO είναι η κατά το δυνατόν ελάττωση της ανάγκης χρήσης αλλογενούς αίματος (το οποίο είναι πολύ πιθανόν να καταστεί δυσεύρετο στο μέλλον), παρά η επίτευξη σημαντικής διαφορά στην βελτίωση της ποιότητας ζωής· σε όλες τις περιπτώσεις θα πρέπει να σταθμίζονται όλα τα παραπάνω δεδομένα με το αυξημένο οικονομικό κόστος της χρήσης των ESAs.

Δύο χρόνια αργότερα, οι Spano & Khayat, (2008), δημοσίευσαν μία αφηγηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την σύγκριση των ESAs με τις μεταγγίσεις αίματος σε ασθενείς με αναιμία οφειλόμενη στην χημειοθεραπευτική αγωγή νεοπλασματικών νόσων. Στην Εικόνα 3 παρουσιάζεται με σχηματικό τρόπο τα συμπεράσματα από την συγκεκριμένη σύγκριση των δύο θεραπευτικών μεθόδων. Όπως είναι φανερό, με την χρήση των ESAs επιτυγχάνονται πολύ καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τον έλεγχο των συμπτωμάτων των ασθενών κατά την διάρκεια της χημειοθεραπευτικής αγωγής σε σύγκριση με την χρήση μεταγγίσεων αίματος.

Πραγματοποιώντας μετά-ανάλυση των αποτελεσμάτων 15 δημοσιευμένων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με ομάδα ελέγχου, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση της EPO είχε στατιστικά σημαντικά καλύτερη αιματολογική απάντηση σε σύγκριση με την τακτική των μεταγγίσεων αίματος. Ένα επιπλέον σημαντικό εύρημα της μετα-ανάλυσης ήταν ότι οι ασθενείς οι οποίοι ξεκίνησαν την θεραπευτική αγωγή με EPO μόνο όταν τα επίπεδα Hb ήταν < 10 g/dl, είχαν στατιστικά σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να χρειαστούν τελικά μετάγγιση αίματος, σε σύγκριση με αυτούς στους οποίους η παρέμβαση ξεκίνησε σε επίπεδα Hb 10 – 11 g/dl.

Σύμφωνα με τους συγγραφείς (Spano & Khayat, 2008), το 80% των ασθενών οι οποίοι ακολουθούν χημειοθεραπεία θα εμφανίσουν αναιμία σε κάποιο στάδιο της θεραπείας τους, η οποία σχετίζεται με σημαντική ελάττωση του επιπέδου ποιότητας της ζωής τους, απαραίτητη προϋπόθεση για να επιτευχθεί συμμόρφωση στην θεραπευτική τους αγωγή. Στην ομάδα αυτή των ασθενών φαίνεται ότι η χρήση epoetin υπερτερεί των μεταγγίσεων αίματος. Όσο πιο γρήγορα ξεκινήσει η χορήγηση epoetin alfa, τόσο γρηγορότερα επιτυγχάνεται ο στόχος της Hb, τόσο

λιγότερες μεταγγίσεις αίματος χρειάζονται με ταυτόχρονη διατήρηση του επιπέδου της ποιότητας ζωής των ασθενών.



Εικόνα 3: Η σύγκριση των μεταγγίσεων αίματος με την χρήση ESAs κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπευτικής αγωγής των ασθενών.

Είναι φανερή η υπεροχή των ESAs στον έλεγχο των συμπτωμάτων των ασθενών.

Πηγή: Spano & Khayat, (2008).

Αν και στα πρώτα χρόνια της χρήσης τους οι ESAs αντιμετωπίστηκαν με ιδιαίτερο ενθουσιασμό ειδικά για την ομάδα των ασθενών με νεοπλασματικές νόσους, εντούτοις υπήρξαν κλινικές μελέτες οι οποίες έδειξαν μικρότερα ποσοστά επιβίωσης, αυξημένη εξέλιξη του όγκου και/ ή αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών σχετιζόμενων με την χρήση τους (Vadhan-Raj et al., 2004; Bennett et al., 2008). Μάλιστα, σε όλες τις σχετικές μελέτες, η δόση των ESAs που χρησιμοποιήθηκε είχε ως στόχο την επίτευξη και διατήρηση των επιπέδων της $Hb \geq 12$ g/dl. Τα παραπάνω είχαν ως αποτέλεσμα, το 2007 να δοθούν οι παρακάτω κατευθυντήριες οδηγίες από τον FDA (Food and Drug Administration) των Η.Π.Α. για χρήση των ESAs σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο (Centers for Medicare & Medicaid services, 2010):

- 1) Έναρξη της χρήσης των ESAs σε επίπεδα $Hb < 10$ g/dl,
- 2) Θεραπευτικός στόχος Hb τα 10 g/dl και τέλος,
- 3) Διάρκεια θεραπευτικής αγωγής ≤ 8 εβδομάδες μετά το πέρας της χημειοθεραπείας.

Με βάση όλα τα παραπάνω οι Vadham-Raj et al., (2008), δημοσίευσαν μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης προκειμένου να διερευνήσουν την επίδραση που είχαν οι παραπάνω αναφερόμενες κατευθυντήριες οδηγίες στην χρήση των ESAs αλλά και των μεταγγίσεων αίματος. Πιο συγκεκριμένα αναλύθηκαν τα στοιχεία των ασθενών οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν σε ένα εξειδικευμένο ογκολογικό κέντρο ανάμεσα στο χρονικό διάστημα 2006-2008 (με τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες να τίθενται σε εφαρμογή στο μέσο της συγκεκριμένης περιόδου, το 2007). Τα βασικά αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι:

- Ο αριθμός των ασθενών οι οποίοι έλαβαν αγωγή με ESAs σε σχέση με το 2006 ελαττώθηκε κατά 26% το 2007 και 61% το 2008.
- Ο αριθμός μονάδων ESAs που χρησιμοποιήθηκαν σε σχέση με το 2006, ελαττώθηκε κατά 29% το 2007 και 80% το 2018.
- Παρά τα παραπάνω εντυπωσιακά νούμερα, ο αριθμός των μεταγγίσεων αίματος αυξήθηκε κατά μόλις 2% το 2007 και 8% το 2018.
- Ενώ δεν μεταβλήθηκε ο μέσος όρος της τιμής της Hb κατά την ημέρα της πρώτης μετάγγισης αίματος (Hb = 8.4 g/dl), εντούτοις σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός ασθενών έλαβε ESAs σε επίπεδα Hb < 10 g/dl.

Το τελικό συμπέρασμα των συγγραφέων ήταν ότι, η πολύ σημαντική ελάττωση της χρήσης των ESAs δεν οδήγησε σε αντίστοιχη αύξηση των μεταγγίσεων του αίματος στους ογκολογικούς ασθενείς. Φαίνεται δηλαδή ότι η ελάττωση του ορίου της αιμοσφαιρίνης για την χρήση των ESAs, τελικά ελαττώνει την αποτελεσματικότητά τους· κατά πάσα πιθανότητα δηλαδή οι ESAs είναι περισσότερο αποτελεσματικοί οι παράγοντες πρόληψης παρά ως παράγοντες θεραπείας της αναιμίας σε ογκολογικούς ασθενείς (Vadham-Raj et al., 2008).

Την ίδια χρονιά οι Dicato & Plawny, (2010), δημοσίευσαν μία αφηγηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της χρήσης των ESAs και των μεταγγίσεων αίματος στην θεραπευτική αντιμετώπιση της αναιμίας των ογκολογικών ασθενών. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι τα βασικά πεδία προβληματισμού όσον αφορά την χρήση των ESAs, σχετίζονται με:

- 1) Την πιθανότητα οι ESAs να ευνοούν την αύξηση της ταχύτητας εξέλιξης του όγκου,

- 2) Την πιθανότητα αύξησης των ποσοστών θνητότητας από την χρήση τους,
- 3) Την πιθανότητα αύξησης της συχνότητας εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων,
- 4) Την πιθανότητα εμφάνισης καθαρής απλασίας ερυθρών αιμοσφαιρίων (pure red cell aplasia – PRCA) και τέλος,
- 5) Την πιθανότητα αύξησης της αρτηριακής πίεσης, εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων ή ακόμα και οξέων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, ειδικά σε ασθενείς με συνυπάρχουσα χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και / ή σακχαρώδη διαβήτη.

Από την άλλη πλευρά η εναλλακτική της χρήσης των ESAs είναι οι μεταγγίσεις αίματος, οι οποίες επίσης σχετίζονται με την εμφάνιση μιας σειράς ανεπιθύμητων ενεργειών (Πίνακας 4). Σύμφωνα με τους συγγραφείς (Dicato & Plawny, 2010), τελικά και οι δύο μέθοδοι δεν φαίνεται να μεταβάλλουν την φυσική πορεία της νόσου. Η απόφαση θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη, αναμένοντας πιθανόν τα αποτελέσματα περαιτέρω κλινικών μελετών και συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων τους. Έως τότε, συνιστάται:

- 1) Το ανώτερο όριο – στόχος Hb να είναι τα 12 mg/dl,
- 2) Σε ασθενείς με προοπτική θεραπείας οι ESAs να χορηγούνται με ιδιαίτερη προσοχή (πιθανόν να προτιμώνται οι μεταγγίσεις) και τέλος,
- 3) Σε ασθενείς με αναιμία σχετιζόμενη με την νεοπλασματική νόσο και όχι με την χημειοθεραπεία, να αποφεύγεται η χρήση των ESAs.

Η τελευταία δημοσιευθείσα μελέτη η οποία θα παρουσιαστεί στην παρούσα ενότητα (Borg et al., 2008), αναφέρεται σε διαφορετικό πλαίσιο: πρόκειται για μία σύγκριση του κόστους – αποδοτικότητας 9 (cost-effectiveness) της θεραπείας με epoetin alpha και της θεραπείας με μεταμόσχευση ερυθρών αιμοσφαιρίων σε ασθενείς με αναιμία οφειλόμενη στην πραγματοποίηση χημειοθεραπείας. Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε στη Σουηδία (τρεις μεγάλες νοσοκομειακές μονάδες), μία χώρα στην οποία σημαντικό ρόλο στην λήψη θεραπευτικών αποφάσεων και στον καθορισμό κατευθυντηρίων οδηγιών έχει η σχέση κόστους – αποδοτικότητας της κάθε θεραπευτικής παρέμβασης.

Το μοντέλο το οποίο χρησιμοποίησαν οι συγγραφείς ήταν ένα μοντέλο Markov (μία στοχαστική μέθοδος μελέτης τυχαίων μεταβαλλόμενων συστημάτων,

όπου θεωρείται ότι οι μελλοντικές καταστάσεις δεν εξαρτώνται απαραίτητα από τις προηγούμενες) (Gagnius, 2017), με το οποίο έγινε συσχέτιση ανάμεσα στο κόστος της κάθε μίας υπό μελέτη θεραπείας και των ετών ζωής προσαρμοσμένων ως προς την ποιότητά της (quality-adjusted life years – QALY) των ασθενών. Τα βασικά αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι:

- Το κόστος για κάθε κερδισμένο QALY από την χορήγηση EPO, με έναρξη την τιμή της Hb < 10 mg/dl υπολογίζεται στα 24.700 euro, αυξημένη κατά 870 euro σε σύγκριση με την μετάγγιση αίματος.
- Ο θεραπευτικός στόχος της χρήσης EPO για Hb 12mg/dl οδηγεί σε εκτιμώμενο κόστος ανά QALY 40% λιγότερο από το εάν ο θεραπευτικός στόχος είχε τεθεί για Hb 13mg/dl.
- Τελικά, το υπολογιζόμενο κόστος καθώς και η διαφορά κόστους (ανάμεσα στην χρήση ESAs και στην χρήση μεταγγίσεων αίματος), είναι μέσα στα αποδεκτά για το Σουηδικό Σύστημα Υγείας πλαίσια του κόστους – αποδοτικότητας για τιμή – στόχο της Hb τα 12 mg/dl. Από την άλλη πλευρά, ο αντίστοιχος στόχος για 13 mg/dl αυξάνει σημαντικά και σε μη-παραδεκτό επίπεδο το συνολικό κόστος / QALY της θεραπείας.

4.2 Η χορήγηση ESAs σε ασθενείς με κρίσιμη την κατάσταση της υγείας τους

Η αναιμία αποτελεί μία ιδιαίτερα συχνά παρατηρούμενη παθολογική κατάσταση σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς οι οποίοι έχουν εισαχθεί και νοσηλεύονται με μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), με την αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισής της να κυμαίνεται σε ποσοστά 65% - 95% κατά την διάρκεια της πρώτης εβδομάδος νοσηλείας των ασθενών στην ΜΕΘ. Οι λόγοι της εμφάνισής της είναι πολυπαραγοντικοί, συμπεριλαμβανομένων της διαταραχής της φυσιολογικής διαδικασίας της ερυθροποίησης αλλά και της σημαντικά μικρότερης διάρκειας ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (Hayden et al., 2012).

Έως και σήμερα, η συνηθέστερη θεραπευτική παρέμβαση προκειμένου να αντιμετωπιστεί η αναιμία στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών είναι οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων, με τουλάχιστον έναν στους τέσσερις ασθενείς οι οποίοι

νοσηλεύονται σε ΜΕΘ να λαμβάνουν μετάγγιση σε κάποια στιγμή της νοσηλείας τους. Βέβαια, όπως έχει ήδη αναφερθεί η μετάγγιση αίματος και παραγώγων του συνδέεται με μία σειρά από ανεπιθύμητες ενέργειες, στις οποίες περιλαμβάνονται η βλάβη του πνευμονικού παρεγχύματος, η υπερφόρτωση της κυκλοφορίας του ασθενούς και τελικά η αυξημένη θνητότητα (Vincent et al., 2018). Για όλα λοιπόν τα παραπάνω, πολύ νωρίς αναζητήθηκαν ασφαλέστερες εναλλακτικές θεραπευτικές μέθοδοι, ανάμεσα στις οποίες περιλαμβάνεται η χρήση των ESAs.

Οι Wijnberge et al., (2020), δημοσίευσαν μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της πρόσφατης βιβλιογραφίας σε σχέση με την αποτελεσματικότητα της χρήσης των ESAs ως εναλλακτικής θεραπείας των μεταγγίσεων αίματος στην αναιμία των βαρέως πασχόντων ασθενών. Ως πρωτεύοντα κριτήρια έκβασης της ανασκόπησης τέθηκε η διαφορά στον αριθμό των ασθενών οι οποίοι τελικά έλαβαν μετάγγιση αίματος, καθώς και η διαφορά των επιπέδων Hb των ασθενών οι οποίοι έλαβαν αγωγή με ESAs, ενώ ως δευτερεύοντα κριτήρια έκβασης τέθηκαν η σύγκριση των ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και της θνητότητας από τις δύο ξεχωριστές θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Συνολικά στην συγκεκριμένη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετήθηκαν 18 δημοσιευμένες κλινικές μελέτες (8.616 οι συμμετέχοντες ασθενείς), από τις οποίες οι 8 συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση. Τα βασικά ευρήματα της ανασκόπησης ήταν τα εξής:

- Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς στους οποίους έγινε χρήση ESAs είχαν μία μικρή μόνο ελάττωση του ποσοστού τους που χρειάστηκε μετάγγιση μίας ή περισσότερων μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων (Σχετικός Κίνδυνος: 0.88, με διάστημα εμπιστοσύνης 0.78 – 1.00).
- Πολύ μικρή ήταν η βελτίωση των επιπέδων της Hb: μέση διαφορά -0.31 g/dl, διάστημα εμπιστοσύνης -0.51 - -0.05).
- Παρόμοια ήταν η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από τις δύο θεραπευτικές παρεμβάσεις (Σχετικός κίνδυνος 1.02, διάστημα εμπιστοσύνης 0.90 – 1.15) και τέλος,

- Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την θνητότητα ανάμεσα στις δύο ομάδες των ασθενών (Σχετικός κίνδυνος 0.80, διάστημα εμπιστοσύνης 0.61 – 1.05).

Το τελικό συμπέρασμα των συγγραφέων (Wijnberge et al., 2020), ήταν ότι στην ομάδα των ασθενών με πολύ σοβαρή κατάσταση της υγείας τους οι οποίοι νοσηλεύονται σε περιβάλλον ΜΕΘ, η χρήση των ESAs έχει ως αποτέλεσμα την μικρή μόνο ελάττωση του αριθμού των ασθενών που χρήζουν μετάγγισης αίματος και την πολύ μικρή αύξηση των τιμών της αιμοσφαιρίνης, μεταβολές οι οποίες θεωρείται ότι έχουν αμφίβολη κλινική σημασία· από την άλλη πλευρά, δεν διαπιστώθηκαν ουσιαστικές διαφορές τόσο στις ανεπιθύμητες ενέργειες όσο και στην θνητότητα των ασθενών. Με βάση όλα τα παραπάνω δεν υποστηρίζεται επιστημονικά η συστηματική χρήση των ESAs στην συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών.

Αρκετά χρόνια νωρίτερα οι Mac Laren & Sullivan (2005), είχαν δημοσιεύσει τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης δύο μεγάλων πολυκεντρικών κλινικών μελετών προκειμένου να διερευνήσουν την σύγκριση κόστους – οφέλους (cost-effectiveness) της χρήσης της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης (rHuEPO) σε σχέση με την μετάγγιση αίματος σε ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύονται σε κρίσιμη κατάσταση σε ΜΕΘ. Τα βασικά κριτήρια έκβασης της μελέτης ήταν η ελάττωση του ποσοστού μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων, καθώς και η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από τις δύο διαφορετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Το τελικό συμπέρασμα της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ότι η χρήση της rHuEPO αποδείχθηκε αποτελεσματική, ως προς το κόστος της, τακτική, σε ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύονται σε ΜΕΘ, καθώς κατά κύριο λόγο με την χρήση της ελαττώνονται τα ποσοστά των νοσοκομειακών βακτηριακών λοιμώξεων.

4.3 Η χορήγηση ESAs για την αντιμετώπιση της αναιμίας των πρόωρων νεογνών

Η μεγάλη πλειοψηφία των πρόωρων νεογνών ειδικά εκείνων τα οποία γεννιούνται με βάρος μικρότερου του ενός kg, έχουν ανάγκη από λήψη πολλαπλών μεταγγίσεων αίματος κατά την διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της ζωής τους. Για

την συγκεκριμένη τακτική βέβαια, κατά καιρούς έχουν διατυπωθεί μία σειρά από ερωτήματα, στα οποία συμπεριλαμβάνονται τα εξής (Strauss, 2000):

- 1) Ποιες είναι οι κλινικές ενδείξεις αλλά και η φυσιολογική βάση των πολλαπλών μεταγγίσεων αίματος στην συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών;
- 2) Ποια είναι τα πλέον κατάλληλα παράγωγα αίματος τα οποία θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν για τις μεταγγίσεις;
- 3) Ποιες είναι οι πιθανές τροποποιήσεις που θα πρέπει να γίνουν στα συγκεκριμένα παράγωγα αίματος, συμπεριλαμβανομένων της ελάττωσης του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, της ελάττωσης του μεταγγιζόμενου όγκου ή και της ακτινοβολίας των παραγώγων αίματος με ακτινοβολία γ και τέλος,
- 4) Ποιος είναι ο ρόλος στην συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση των ESAs.

Προκειμένου να απαντηθεί το τελευταίο ερώτημα, ο Strauss (2006), δημοσίευσε μία αφηγηματική ανασκόπηση της έως τότε βιβλιογραφίας, προκειμένου να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της χορήγησης της rHuEPO στην προσπάθεια να αντιμετωπιστεί η αναιμία των πρόωρων νεογνών. Όπως αναφέρει ο συγγραφέας, έως και το έτος 1999, είχαν δημοσιευθεί πλέον των 20 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με ομάδα ελέγχου προκειμένου να διερευνήσουν το συγκεκριμένο ερώτημα, με τα αποτελέσματά τους όμως να είναι ασαφή. Σε μια προσπάθεια να αναλύσουν τα αποτελέσματα αυτά, οι Vamvakas & Strauss (2001), έκαναν μία μετα-ανάλυση των συγκεκριμένων κλινικών μελετών – από τις οποίες μόνο τέσσερις πληρούσαν τα ποιοτικά και μεθοδολογικά κριτήρια. Το συμπέρασμά τους ήταν ότι δεν μπορούν να δοθούν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες σε σχέση με την χρήση της rHuEPO στην συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών.

Μία σειρά από παράμετροι θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν, όπως είναι για παράδειγμα η πιθανή τοξικότητα της rHuEPO σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα, αλλά και η περιορισμένη κλινική εμπειρία της χρήσης της. Το τελικό συμπέρασμα της συγκεκριμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης (Strauss, 2006), ήταν ότι με τα έως τότε βιβλιογραφικά δεδομένα, δεν είναι δυνατόν να δοθούν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες σε σχέση με την χρήση της rHuEPO στην αντιμετώπιση της αναιμίας των πρόωρων νεογνών. Ενώ είναι σαφές ότι η χρήση της είναι

αποτελεσματική στην διέγερση της διαδικασίας της ερυθροποίησης στα πρόωρα νεογνά, εντούτοις η αποτελεσματικότητά της στην εξάλειψη, ή τουλάχιστον στην σημαντική ελάττωση της ανάγκης μεταγγίσεων αίματος δεν έχει αποδειχθεί πλήρως.

Αρκετά χρόνια αργότερα οι Ohlsson & Aher (2017), δημοσίευσαν στην Cochrane Library of Systematic Reviews μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας σε σχέση με την αποτελεσματικότητα της χρήσης ESAs σε πρόωρα βρέφη ή σε βρέφη τα οποία γεννήθηκαν με πολύ χαμηλό βάρος προκειμένου να ελαττωθεί η ανάγκη μεταγγίσεων σε αυτά τα βρέφη. Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 34 κλινικές μελέτες (3.643 συνολικά βρέφη). Τα κύρια συμπεράσματα της μελέτης ήταν τα εξής:

- Η πρώιμη χορήγηση ESAs ελαττώνει στατιστικά σημαντικά τον αριθμό μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων καθώς και τον συνολικό όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μεταγγίζονται στα πρόωρα νεογνά.
- Εντούτοις, οι συγκεκριμένες ελαττώσεις είναι μικρές και πιθανόν έχουν περιορισμένη κλινική σημασία.
- Επιπλέον, στην μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν αποφεύγονται οι κίνδυνοι που συνοδεύουν την μετάγγιση αίματος, καθώς τα περισσότερα νεογνά λαμβάνουν εκτός από ESAs και μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων.
- Με βάση όλα τα παραπάνω, η χορήγηση της EPO δεν συνιστάται καθώς τα κλινικά οφέλη της έως σήμερα έχουν αποδειχθεί περιορισμένα. Περαιτέρω έρευνα χρειάζεται και όσον αφορά την χρήση της darbopoetin χρήζει περαιτέρω επιστημονικής έρευνας.

4.3 Η χορήγηση ESAs σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου

Πριν από το 1989, η θεραπευτική αντιμετώπιση της αναιμίας των ασθενών με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια γινόταν αποκλειστικά με μεταγγίσεις αίματος και δεν ήταν καθόλου αποτελεσματική. Οι συνεχείς μεταγγίσεις προκαλούσαν μία σειρά από ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων, της αλλοανοσοποίησης καθώς και της υπερφόρτωσης με σίδηρο.

Επιπλέον, η ίδια η αντιμετώπιση της αναιμίας ήταν αποτελεσματική μόνο παροδικά, με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης τα οποία επιτυγχάνονταν να ήταν στην πλειοψηφία των περιπτώσεων < 8 g/dL (Churchill et al., 1992).

Το 1989 οι ESAs έλαβαν αδειοδότηση στις Η.Π.Α. για την θεραπευτική αντιμετώπιση της αναιμίας η οποία οφείλεται σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η αποτελεσματικότητα των ESAs για την συγκεκριμένη ένδειξη αποδείχθηκε εξαιρετική, καθώς αντιμετώπισε επιτυχημένα την αναιμία στην πλειοψηφία των ασθενών, ελαττώνοντας σημαντικά την ανάγκη για πραγματοποίηση σε αυτούς συστηματικών μεταγγίσεων και ταυτόχρονα ελαττώνοντας την υπερφόρτωσή τους με σίδηρο. Όλα τα παραπάνω οδήγησαν στην ευρύτατη χρήση των ESAs για την συγκεκριμένη θεραπευτική ένδειξη το αμέσως επόμενο χρονικό διάστημα. Το 2012 οι Naci et al., (2012), δημοσίευσαν μία αναδρομική μελέτη σειράς προκειμένου να διερευνήσουν την κλινική αποτελεσματικότητα αλλά και την οικονομική αποδοτικότητα της χρήσης των ESAs σε ασθενείς τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, συγκρίνοντας την δράση των ESAs με την μέθοδο των μεταγγίσεων αίματος.

Οι συγγραφείς συνέκριναν μία σειρά ασθενών (χρονικό διάστημα 1995 – 2004) οι οποίοι έλαβαν αγωγή με ESAs με μία αντίστοιχη – ιστορικά σειρά ασθενών οι οποίοι ελάμβαναν αποκλειστικά θεραπεία με μεταγγίσεις αίματος. Τα βασικά κριτήρια έκβασης της μελέτης ήταν η επιβίωση των ασθενών (κερδισμένα έτη ζωής – life-years gained, τα έτη ζωής προσαρμοσμένα ως προς την ποιότητά τους – QALYs καθώς και το κόστος της θεραπευτικής παρέμβασης.

Μετά από την επεξεργασία των σχετικών δεδομένων, το τελικό συμπέρασμα των συγγραφέων ήταν ότι η χρήση των ESAs ήταν κλινικά επωφελής για τους ασθενείς, ενώ ταυτόχρονα δεν αύξησε στατιστικά σημαντικά το κόστος της θεραπείας: πιο συγκεκριμένα, το συνολικό κόστος για την ομάδα των ESAs υπολογίστηκε στα 155.47 δισεκατομμύρια δολάρια ενώ για την ομάδα των μεταγγίσεων στα 155.22 δισεκατομμύρια δολάρια, με τις τιμές των QALYs να είναι αντίστοιχα 2.56 εκατομμύρια και 2.29 εκατομμύρια. Είναι προφανές ότι σε σύγκριση με τις μεταγγίσεις αίματος η χρήση των ESAs προσδίδει σημαντικό κλινικό όφελος, χωρίς ταυτόχρονα να επιβαρύνει οικονομικά το σύστημα περίθαλψης.

4.4 Η χορήγηση ESAs σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Η επίμονη, χρόνια κυτταροπενία των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων αποτελεί μία σημαντική πρόκληση στην προσπάθεια της θεραπευτικής αντιμετώπισης των συγκεκριμένων παθολογικών καταστάσεων. Στους περισσότερους ασθενείς παρατηρείται ανθεκτική αναιμία η οποία πιθανόν οφείλεται στην ενδομυελική απόπτωση των πρόγονων κυττάρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ σε πολλούς από αυτούς παρατηρείται ταυτόχρονα θρομβοκυττοπενία και / ή ουδετεροπενία. Τελικά, ο ένας στους τρεις ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο τελικά θα μεταπέσει σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (Komrokji & Bennett, 2007).

Μία από τις βασικές αιτίες νοσηρότητας αλλά και αυξημένης θνητότητας των ασθενών χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου, είναι οι επιπλοκές και ανεπιθύμητες ενέργειες των μεταγγίσεων, στις οποίες περιλαμβάνονται η υπερφόρτωση με σίδηρο με τις τοξικές επιδράσεις του στο ήπαρ και τον καρδιακό μυ, οι αλλεργικές αντιδράσεις αλλά και οι λοιμώξεις. Σε αντίθεση με την δράση που έχουν στην οφειλόμενη στις χημειοθεραπείες αναιμία των νεοπλασματικών ασθενών, η οποία είναι κατά κύριο λόγο υποστηρικτική, ο ρόλος των ESAs στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα είναι και θεραπευτικός, καθώς αντιμετωπίζουν την βασική παθολογική διαταραχή της ερυθροποίησης.

Το 2007 ο Mudle δημοσίευσε μία αφηγηματική ανασκόπηση της έως τότε βιβλιογραφίας προκειμένου να συγκρίνει τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της χρήσης ESAs έναντι των μεταγγίσεων αίματος σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Αφού μελετήθηκαν μία σειρά από κλινικές δοκιμές στις οποίες τα κριτήρια έκβασης ήταν ο αριθμός των μεταγγίσεων οι οποίες αποφεύχθηκαν, η συχνότητα εμφάνισης οξείας μυελογενούς λευχαιμίας καθώς και η συνολική επιβίωση των ασθενών, κατέληξε στα παρακάτω συμπεράσματα:

- Η χρήση των ESAs ελαττώνει την ανάγκη μεταγγίσεων αίματος και βελτιώνει την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής των ασθενών με ήπιας και μέσης βαρύτητας μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.
- Η θεραπεία με ESAs δεν φαίνεται να προκαλεί ουσιαστική νοσηρότητα ή επιβάρυνση της θνητότητας των ασθενών.

- Πρόκειται για μία πολύ καλά ανεκτή και ασφαλή θεραπευτική παρέμβαση, με την οποία αποφεύγονται πολλές από τις παρενέργειες οι οποίες προκαλούνται από τις επανειλημμένες μεταγγίσεις αίματος.
- Εντούτοις, δεν αποτελεί θεραπεία της νόσου, αλλά μάλλον την βέλτιστη εναλλακτική – παρηγορητική προσέγγιση έναντι των μακροχρόνιων μεταγγίσεων αίματος.

Πίνακας 5: Τα χαρακτηριστικά των δημοσιευμένων άρθρων

Συγγραφέας, Χώρα	Είδος μελέτης	Συμμετέχοντες	Κριτήρια έκβασης	Αποτελέσματα
Goodnough, (2003), Η.Π.Α.	Αφηγηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας- Άποψη ειδικών		Αποτελεσματικότητα, κόστος των δύο μεθόδων	Η χρήση των ESAs αποτελεί εναλλακτική επιλογή της μεθόδου μεταγγίσεων αλλογενούς αίματος. Χρειάζεται περαιτέρω μελέτη για την διερεύνηση της αποτελεσματικότητάς της .
Laird, (2006), Μ. Βρετανία	Αφηγηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας- Άποψη ειδικών	Αναιμία λόγω χημειοθεραπείας σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο	Επίπεδα Hb, ανάγκη μεταγγίσεων, ποιότητα ζωής, οικονομικό κόστος	Η έλλειψη αίματος προς μετάγγιση αλλά και οι πιθανές επιπλοκές των μεταγγίσεων θα πρέπει να σταθμιστούν προσεκτικά σε σχέση με το όφελος και το οικονομικό κόστος της χρήσης της ανθρώπινης ερυθροποιητίνης
SpanoandKhayat, (2008).	Αφηγηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας	Αναιμία λόγω χημειοθεραπείας σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο	Επίπεδα Hb, ανάγκη μεταγγίσεων, ποιότητα ζωής	Όσο νωρίτερα ξεκινάει η θεραπεία με epoetinalfa τόσο πιο νωρίς επιτυγχάνονται τα επιθυμητά επίπεδα Hb ενώ ταυτόχρονα χρειάζονται λιγότερες μεταγγίσεις αίματος και βελτιώνεται το επίπεδο ζωής των ασθενών. Η epoetin φαίνεται ότι είναι υπέρτερη των μεταγγίσεων
Borg et al., (2008), Σουηδία	Αναδρομική μελέτη σειράς (Markovcohortmodel)	Αναιμία λόγω χημειοθεραπείας σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο (n = 59)	Ανάλυση κόστους – οφέλους των δύο μεθόδων	Εάν ο θεραπευτικός στόχος της Hb τεθεί στα 12 g/dL, η χρήση των ESAs θεωρείται αποδοτική οικονομικά. Αντίθετα, ο στόχος των 13g/dL ανεβάζει σε υπέρμετρο βαθμό το κόστος της θεραπευτικής παρέμβασης
Vadham-Rajetal., (2010), Η.Π.Α.	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης	Αναιμία λόγω χημειοθεραπείας σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο (n = 83400)	Μονάδες αίματος οι οποίες μεταγγίστηκαν, δόσεις ESAs που χορηγήθηκαν	Η ελάττωση της χρήσης των ESAs, αντίθετα από τα αναμενόμενα, δεν οδήγησε σε αύξηση της ανάγκης μεταγγίσεων στην συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών
Dicato and	Αφηγηματική	Αναιμία λόγω		Και οι δύο επιλογές

Plawny, (2010), Λουξεμβούργο	ανασκόπηση της βιβλιογραφίας	χημειοθεραπείας σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο		συνοδεύονται από μία σειρά ανεπιθύμητων δράσεων οι οποίες δεν αλλάζουν τελικά την πορεία της νόσου. Η απόφαση θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη
McLaren and Sullivan, (2005), Η.Π.Α.	Μετα-ανάλυση 2 μεγάλων κλινικών μελετών	Ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση της υγείας τους, νοσηλεύόμενοι σε μονάδες ΜΕΘ	Σύγκριση κόστους- αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness) των δύο μεθόδων	Η χρήση της rHuEPO είναι αποτελεσματική όσον αφορά το κόστος (cost-effective), λόγω της ελάττωσης της συχνότητας των νοσοκομειακών βακτηριακών λοιμώξεων που σχετίζονται με τις μεταγγίσεις αίματος.
Wijnbergeetal., (2020), Ολλανδία	Συστηματική ανασκόπηση και μετα- ανάλυση – 18 κλινικές μελέτες	Ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση της υγείας τους, νοσηλεύόμενοι σε μονάδες ΜΕΘ	Επίπεδα Hb, παρενέργειες, ποσοστά θνητότητας	Τα αποτελέσματα δεν υποστηρίζουν την συστηματική χρήση των ESAs για την αντιμετώπιση της αναιμίας ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση, νοσηλεύόμενους σε ΜΕΘ
Strauss,(2006), Η.Π.Α.	Αφηγηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας	Αναιμία των πρόωρων νεογνών	Κινητοποίηση της ερυθροποίησης, ανάγκη μεταγγίσεων αίματος	Δεν είναι σαφής η αποτελεσματικότητα της rHuEPO στην στατιστικά σημαντική ελάττωση της ανάγκης μεταγγίσεων στα πρόωρα νεογνά.
Ohlsson and Aher, (2017), Καναδάς	Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας	Αναιμία των πρόωρων νεογνών. 34 κλινικές μελέτες με 3.634 νεογνά	Ανάγκη μεταγγίσεως αίματος, παρενέργειες	Υπάρχει όφελος από την χρήση ESAs, που όμως πιθανόν δεν είναι κλινικά σημαντικό. Δεν συνιστάται η συστηματική χορήγηση (ρουτίνας) EPOσε πρόωρα νεογνά.
Naci et al., (2011)	Αναδρομική μελέτη σειράς (Markovcohortmodel)	Ασθενείς με τελικού σταδίου Χ.Ν.Α. (n = 272.667)	Ποιότητα ζωής και κόστος παρεμβάσεων	Η χορήγηση ESAs θεωρείται οικονομικά αποτελεσματική (cost- effective) θεραπευτική μέθοδος. Επιπλέον παρέχει σημαντικά κλινικά πλεονεκτήματα στην συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών με ανεκτό κόστος για το σύστημα υγείας.
Mundle, (2007), Η.Π.Α.	Αφηγηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας	Ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα	Ανάγκη μεταγγίσεων, ποιότητα ζωής των ασθενών	Οι ESAs αποτελούν μία καλά ανεκτή παρέμβαση που

αντιμετωπίζει μία
σειρά από
ανεπιθύμητες
ενέργειες των
μεταγγίσεων αίματος.
Όμως, δεν αποτελεί
οριστική θεραπευτική
μέθοδο.

Κεφάλαιο 5. Συζήτηση – Συμπεράσματα

Η θεραπεία με την χρήση της ερυθροποιητίνης ως μέθοδος στήριξης των επιπέδων του αιματοκρίτη του ασθενούς έλαβε έγκριση για πρώτη φορά το 1989 για ασθενείς με αναιμία η οποία οφειλόταν σε μία σειρά από χρόνιες παθολογικές καταστάσεις, και αρκετά χρόνια αργότερα, το 1997 για ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις. Η υιοθέτηση της χρήσης της σε για ορισμένες ενδείξεις (ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια) έγινε με μεγάλη ταχύτητα, για άλλες ενδείξεις (ασθενείς με νεοπλασματικές νόσους), με σταδιακά βήματα, ενώ για άλλες ενδείξεις (ασθενείς μετά από την πραγματοποίηση χειρουργικών επεμβάσεων) με σχετικά αργό ρυθμό. Κατά τη διάρκεια του συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος οι κίνδυνοι (επιπλοκές και ανεπιθύμητες ενέργειες) οι οποίοι συνόδευαν τις μεταγγίσεις αίματος ελαττωνόταν σταδιακά, ενώ από την άλλη πλευρά το κόστος των μεταγγίσεων αυξανόταν με ταχύ ρυθμό. Ταυτόχρονα, η ανακάλυψη και εξέλιξη νέων τεχνικών, όπως είναι για παράδειγμα η οξεία νορμοβολαιμική αιμοαραίωση (acute normovolemic hemodilution – ANH) καθώς και οι νεώτεροι παράγοντες ερυθροποίησης έχουν προσφέρει εναλλακτικές επιλογές έναντι της κλασικής μετάγγισης ετερόλογου αίματος και παραγώγων του. πλέον, κατά την διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών, η θεραπεία της αναιμίας με ερυθροποιητίνη και άλλους παράγοντες ενίσχυσης της ερυθροποίησης, σε συνδυασμό ή και χωρίς την χρήση αυτόλογου αίματος, έχει υποστεί λεπτομερή επιστημονική έρευνα ως εναλλακτική επιλογή της μετάγγισης ετερόλογου αίματος (Goodnough, 2001).

Τόσο στην επιστημονική έρευνα σε σχέση με τους ESAs, όσο και στην αντίστοιχη η οποία αφορά τις μεταγγίσεις αίματος, νέα στοιχεία έρχονται συνεχώς στο φως. Χαρακτηριστικό παράδειγμα, το οποίο αποδεικνύει την επίδραση στον ανθρώπινο οργανισμό της EPO πέραν του κεντρικού ρόλου που διαδραματίζει η συγκεκριμένη πρωτεΐνη στην διαδικασία της ερυθροποίησης, αποτελεί και το γεγονός ότι αρκετά νωρίς διαπιστώθηκε ότι διέρχεται του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και στην συνέχεια ασκεί σημαντικό βαθμού νευροπροστατευτική δράση σε πειραματόζωα στα οποία πραγματοποιήθηκε πειραματική βλάβη του κεντρικού νευρικού συστήματος (Brines et al., 2000). Σύμφωνα λοιπόν με τα συγκεκριμένα

μοντέλα, η συστηματική χορήγηση EPO σε πειραματόζωα έδειξε ότι πέραν της ενίσχυσης της αιμοποίησης, ασκεί νευροπροστατευτική επίδραση σε περιπτώσεις εστιακής αναιμίας του εγκεφάλου, εγκεφαλικής διάσεισης, αυτοάνοσης εγκεφαλοπάθειας αλλά και σε επιληπτικές κρίσεις (Sanchez et al., 2009). '

Επιπλέον, όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι νεώτεροι παράγοντες ενίσχυσης της ερυθροποίησης οι οποίοι έχουν παραχθεί με τις σύγχρονες τεχνολογίες της γενετικής μηχανικής αποτελούνται από μόρια τα οποία έχουν σημαντικές βιοχημικές διαφορές σε σύγκριση με την ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (περιέχουν πρόσθετα τμήματα υδατανθράκων και σιαλικού οξέος), με αποτέλεσμα να παρατείνεται σημαντικά ο χρόνος ημίσειας ζωής τους στον ανθρώπινο ορό και άρα να αυξάνεται αντίστοιχα και η *in vivo* βιολογική τους δράση. Για παράδειγμα, οι νεώτεροι ESAs, σε μία σειρά από φαρμακοκινητικές μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια έδειξαν τριπλάσια χρόνο ημίσειας ζωής των νεώτερων ESAs σε σύγκριση με την EPO κατά την ενδοφλέβιο οδό χορήγησης τους (25.3 ώρες έναντι 8.5 ωρών αντίστοιχα), ενώ επιπλέον με την χρήση της υποδορίου οδού χορήγησης ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται έως και τις 48.8 ώρες (Egrie & Browne, 2001).

Με την παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε μία αφηγηματική ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας σε σχέση με την σύγκριση των παραγόντων ερυθροποίησης έναντι της μετάγγισης αίματος ως τρόπο πρόληψης, θεραπείας και συντήρησης μιας ανθεκτικής αναιμίας σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Τα βασικά ευρήματα της συγκεκριμένης ανασκόπησης μπορούν να συνοψισθούν στα εξής:

- 1) Η χρήση των ESAs σε περιπτώσεις αναιμίας οφειλόμενης σε χημειοθεραπευτική αγωγή ασθενών με νεοπλασματικές νόσους έχει γίνει αντικείμενο αναλυτικής επιστημονικής έρευνας. Τελικά φαίνεται ότι και οι δύο θεραπευτικές επιλογές (ESAs και μεταγγίσεις αίματος), προκαλούν μία σειρά από ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ κατά πάσα πιθανότητα δεν μεταβάλλουν την πορεία της νεοπλασματικής νόσου (Dicato & Plawny, 2010). Προκειμένου η χρήση των ESAs να είναι και οικονομικά αποδοτική (cost-effectiveness), παράγοντας ο οποίος πλέον έχει μεγάλη σημασία για την αξιολόγηση της κάθε θεραπευτικής παρέμβασης, ο θεραπευτικός στόχος

της Hb θα πρέπει να τεθεί στα 12 g/dl, και οπωσδήποτε < 12 g/dl, επίπεδο το οποίο ανεβάζει σε υπέρμετρο βαθμό το κόστος της θεραπευτικής παρέμβασης (Borg et al., 2008). Τελικά, τα δεδομένα της πρόσφατης βιβλιογραφίας δεν καταλήγουν σε σαφές συμπέρασμα για το ποια από τις δύο μεθόδους είναι η βέλτιστη – σε κάθε περίπτωση η απόφαση θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη, καθοδηγούμενη από τα ξεχωριστά χαρακτηριστικά και ανάγκες του κάθε ενός ασθενούς.

- 2) Αντικρουόμενα φαίνεται ότι είναι τα αποτελέσματα της σύγκρισης ESAs και μεταγγίσεων αίματος σε ασθενείς με κρίσιμη κατάσταση της υγείας τους οι οποίοι νοσηλεύονται σε ΜΕΘ: ενώ οι πρώιμες μελέτες έδειξαν ότι οι ESAs υπερτερούν, κυρίως λόγω της ελάττωσης της συχνότητας εμφάνισης βακτηριακών ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων (McLaren & Sullivan, 2005), η πλέον πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (Wijnberge et al., 2020), κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υποστηρίζεται η συστηματική χρήση τους, αλλά μόνο η εξατομικευμένη για την κάθε περίπτωση.
- 3) Αντίστοιχα – ασαφή είναι τα ευρήματα τα οποία σχετίζονται με την αναιμία των πρόωρων νεογνών: υπάρχει σχετικό όφελος από την χρήση των ESAs, που όμως δεν είναι πιθανότατα κλινικά σημαντικό. Και σε αυτή την περίπτωση η απόφαση για την επιλογή της χρήσης ESAs ή της μετάγγισης αίματος θα πρέπει να λαμβάνεται ξεχωριστά για τον κάθε ασθενή, ενώ δεν υποστηρίζεται η συστηματική χορήγηση (χορήγηση ρουτίνας) των ESAs σε πρόωρα νεογνά (Ohlsson & Aher, 2017).
- 4) Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, από την σύγκριση των ESAs με τις μεταγγίσεις αίματος φαίνεται ότι πλεονεκτούν οι πρώτοι, καθώς προσφέρουν σημαντικά οφέλη στην κλινική εικόνα αλλά και στην ποιότητα ζωής των ασθενών, με ταυτόχρονα αποδεκτό για τα υγειονομικά συστήματα των διαφόρων κρατών οικονομικό κόστος (Naci et al., 2011) και τέλος,
- 5) Όσον αφορά τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, τα ευρήματα της πρόσφατης βιβλιογραφίας είναι ανάλογα με αυτά που αναφέρθηκαν για την οφειλόμενη στην χημειοθεραπεία αναιμία των ασθενών με νεοπλασματικές νόσους: παρά το γεγονός ότι με την χρήση των ESAs αντιμετωπίζονται

ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των μεταγγίσεων αίματος, εντούτοις δεν φαίνεται ότι οι παράγοντες αυτοί να έχουν την δυνατότητα να τροποποιήσουν την φυσική πορεία της νόσου, αποτελώντας δηλαδή οριστική θεραπεία γι'αυτήν (Mundle, 2007).

Σύμφωνα με τον Fisbane (2010), η κατάλληλη θεραπεία της χρόνιας αναιμίας δίδει την δυνατότητα της σημαντικής βελτίωσης της κλινικής εικόνας αλλά και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Σήμερα, η πιο συνηθισμένη θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπισή της, πέραν των μεταγγίσεων αίματος, για τους ασθενείς με χρόνια αναιμία η οποία δεν οφείλεται σε έλλειψη σιδήρου ή βιταμινών, είναι η χρήση των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης, οι οποίοι έχει αποδειχθεί ότι μπορούν να προσφέρουν σημαντική βελτίωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής (και ειδικά της συμπτωματολογίας της καταβολής και της χρόνιας κόπωσης), ασθενών με νεοπλασματικές παθήσεις, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, σύνδρομο επίκτητης ανοσοποιητικής ανεπάρκειας (HIV / AIDS), καθώς και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Μάλιστα, ειδικά για τις νεοπλασματικές παθήσεις έχει αποδειχθεί ότι η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών η οποία παρατηρείται μετά από την αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης είναι ανεξάρτητη από την ίδια την εξέλιξη του νεοπλασματικού όγκου (Sabbatini, 2000).

Ένα από τα σημαντικότερα, ίσως, προβλήματα τα οποία αντιμετωπίζει ο κλινικός ιατρός στην καθημερινή πράξη, είναι οι πάρα πολλές αλλαγές και τροποποιήσεις οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί κατά την διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών στις οδηγίες χορήγησης, τις κατευθυντήριες οδηγίες καθώς και στις πολιτικές αποζημιώσεις των συστημάτων υγείας των διαφόρων κρατών σε σχέση με την χορήγηση των ESAs. Όλα τα παραπάνω, σε συνδυασμό με την μεγάλη ποικιλία και διαφοροποίηση των ασθενών οι οποίοι πάσχουν από χρόνια αναιμία διαφόρων αιτιολογιών, προκαλεί σε πολλές των περιπτώσεων σύγχυση και αβεβαιότητα στους επαγγελματίες υγείας οι οποίοι είναι επιφορτισμένοι με την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.

Με την παρούσα διπλωματική εργασία διερευνήθηκε η πρόσφατη βιβλιογραφία σε σχέση με την σύγκριση της χρήσης των ESAs έναντι των μεταγγίσεων αίματος σε μία σειρά από διαφορετικές μεταξύ τους παθολογικές καταστάσεις. Το τελικό συμπέρασμα το οποίο μπορεί να εξαχθεί είναι ότι οι παράγοντες διέγερσης της

ερυθροποίησης αποτελούν πολύτιμο όπλο και απαραίτητη θεραπευτική επιλογή στην προσπάθεια του κλινικού ιατρού να αντιμετωπίσει με επιτυχία την χρόνια αναιμία. Πρόκειται για φαρμακευτικούς παράγοντες οι οποίοι αποτελούν μία ικανοποιητική, τόσο σε σχέση με την κλινική αποτελεσματικότητά της, όσο και με την οικονομική αποδοτικότητα, εναλλακτική επιλογή σε σχέση με την μετάγγιση αλλογενούς αίματος. Φυσικά, κάθε παθολογική κατάσταση έχει τα δικά της χαρακτηριστικά, ενώ σε κάθε περίπτωση η αντιμετώπιση του κάθε ασθενούς ξεχωριστά θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη, με βάση τις συγκεκριμένη παθολογία και ιδιαιτερότητές του.

Αναφορές

Bastit, L., Vandebroek, A., Altintas, S., Gaede, B., Pintér, T., Suto, T. S., Mossman, T. W., Smith, K. E. and Vansteenkiste, J. F. (2008). Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *Journal of Clinical Oncology*, 26(10) pp. 1611–1618.

Bennett, C. L., Silver, S. M., Djulbegovic, B., Samaras, A. T., Blau, C. A., Gleason, K. J., Barnato, S. E., Elverman, K. M., Courtney, D. M., McKoy, J. M., Edwards, B. J., Tigue, C. C., Raisch, D. W., Yarnold, P. R., Dorr, D. A., Kuzel, T. M., Tallman, M. S., Trifilio, S. M., West, D. P., Lai, S. Y. and Henke, M. (2008). Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*, 299(8) pp. 914–924.

Beutler, E. and West, C. (2005). Hematologic differences between African-Americans and whites: the roles of iron deficiency and alpha-thalassemia on hemoglobin levels and mean corpuscular volume. *Blood*, 106(2) pp. 740–745.

Bohlius, J., Langensiepen, S., Schwarzer, G., Seidenfeld, J., Piper, M., Bennett, C. and Engert, A. (2005). Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(7) pp. 489–498.

Borg, S., Glenngård, A. H., Osterborg, A. and Persson, U. (2008). The cost-effectiveness of treatment with erythropoietin compared to red blood cell transfusions for patients with chemotherapy induced anaemia: a Markov model. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, 47(6) pp. 1009–1017.

Brines, M. L., Ghezzi, P., Keenan, S., Agnello, D., De Lanerolle, N. C., Cerami, C., Itri, L. M. and Cerami, A. (2000). Erythropoietin crosses the blood–brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. National Acad Sciences, 97(19) pp. 10526–10531.

Bryan, L. J. and Zakai, N. A. (2012). Why is my patient anemic? *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 26(2) pp. 205–230, vii.

Bunn, H. F. (2013). Erythropoietin. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3(3) p. a011619.

Centers for Medicare & Medicaid Services (2010). Decision Memo for Erythropoiesis Stimulating Agents (ESAs) for Non-Renal Disease Indications (CAG-00383N).

Washington, DC: Department of Health & Human Services, 2007.

Charytan, C. (2010). Bundled-rate legislation for Medicare reimbursement for dialysis services: implications for anemia management with ESAs. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. *Am Soc Nephrol*, 5(12) pp. 2355–2362.

Churchill, D. N., Taylor, D. W., Cook, R. J., LaPlante, P., Barre, P., Cartier, P., Fay, W. P., Goldstein, M. B., Jindal, K. and Mandin, H. (1992). Canadian hemodialysis morbidity study. *American Journal of Kidney Diseases*. Elsevier, 19(3) pp. 214–234.

Day, R. A. and Gastel, B. (n.d.) *How to write and publish a scientific paper*. Cambridge University Press.

Dicato, M. and Plawny, L. (2010). Erythropoietin in cancer patients: pros and cons. *Current opinion in oncology*. LWW, 22(4) pp. 307–311.

Egrie, J. C. and Browne, J. K. (2001). Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *British Journal of Cancer*, 84 Suppl 1, April, pp. 3–10.

Erslev, A. J., Caro, J. and Besarab, A. (1985). Why the kidney? *Nephron*. Karger Publishers, 41(3) pp. 213–216.

Feagan, B. G., Wong, C. J., Kirkley, A., Johnston, D. W., Smith, F. C., Whitsitt, P., Wheeler, S. L. and Lau, C. Y. (2000). Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogeneic blood transfusion in total hip joint arthroplasty. A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 133(11) pp. 845–854.

Fishbane, S. (2010). The role of erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia. *Am J Manag Care*, 16(3) pp. S67–S73.

Gagniuc, P. A. (2017). *Markov chains: from theory to implementation and experimentation*. John Wiley & Sons.

- Goodnough, L. T., Brecher, M. E., Kanter, M. H. and AuBuchon, J. P. (1999). Transfusion medicine. First of two parts--blood transfusion. *The New England Journal of Medicine*, 340(6) pp. 438–447.
- Goodnough, L. T. (2001). Erythropoietin therapy versus red cell transfusion. *Current Opinion in Hematology*, 8(6) pp. 405–410.
- Goodnough, L. T. (2003). Management of anemia: Erythropoietin therapy or red blood cell transfusion? *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. Wiley Online Library, 4(6) pp. 219–225.
- Hayden, S. J., Albert, T. J., Watkins, T. R. and Swenson, E. R. (2012). Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 185(10) pp. 1049–1057.
- Irwin, J. J. and Kirchner, J. T. (2001). Anemia in children. *American Family Physician*, 64(8) pp. 1379–1386.
- Kalantar-Zadeh, K. (2017). History of erythropoiesis-stimulating agents, the development of biosimilars, and the future of anemia treatment in nephrology. *American journal of nephrology*. Karger Publishers, 45(3) pp. 235–247.
- KDOQI (2007). KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *American Journal of Kidney Diseases*, 50(3) pp. 471–530.
- Komrokji, R. S. and Bennett, J. M. (2007). Evolving classifications of the myelodysplastic syndromes. *Current opinion in hematology*. LWW, 14(2) pp. 98–105.
- Koury, M. J. (2014). Abnormal erythropoiesis and the pathophysiology of chronic anemia. *Blood Reviews*, 28(2) pp. 49–66.
- Laird, J. (2006). Erythropoietin: Can we afford to use it? Can we afford not to? *Transfusion Medicine*. Wiley Online Library, 16(3) pp. 204–205.
- Lee, A. I. and Okam, M. M. (2011). Anemia in pregnancy. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 25(2) pp. 241–259, vii.

Lichtin, A. E. (2010). Clinical practice guidelines for the use of erythroid-stimulating agents: ASCO, EORTC, NCCN. *Hematopoietic Growth Factors in Oncology*. Springer pp. 239–248.

Lin, F.-K., Suggs, S., Lin, C.-H., Browne, J. K., Smalling, R., Egrie, J. C., Chen, K. K., Fox, G. M., Martin, F. and Stabinsky, Z. (1985). Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. National Acad Sciences, 82(22) pp. 7580–7584.

Loizides, U., Dominici, M., Manderson, T., Rizzi, M., Robertson, J. S., de Sousa Guimarães Koch, S., Timón, M. and Balocco, R. (2021) 'The harmonization of World Health Organization International Nonproprietary Names definitions for cell and cell-based gene therapy substances: when a name is not enough.' *Cytotherapy*, 23(5) pp. 357–366.

Ludwig, H. and Fritz, E. (1998). Anemia of cancer patients: patient selection and patient stratification for epoetin treatment. *Seminars in Oncology*, 25(3 Suppl 7) pp. 35–38.

MacLaren, R. and Sullivan, P. W. (2005). Cost-effectiveness of recombinant human erythropoietin for reducing red blood cells transfusions in critically ill patients. *Value in health*. Elsevier, 8(2) pp. 105–116.

Madu, A. J. and Ughasoro, M. D. (2017). Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Medical Principles and Practice*, 26(1) pp. 1–9.

Maxwell, P. H., Osmond, M. K., Pugh, C. W., Heryet, A., Nicholls, L. G., Tan, C. C., Doe, B. G., Ferguson, D. J., Johnson, M. H. and Ratcliffe, P. J. (1993). Identification of the renal erythropoietin-producing cells using transgenic mice. *Kidney international*. Elsevier, 44(5) pp. 1149–1162.

McLean, E., Cogswell, M., Egli, I., Wojdyla, D. and de Benoist, B. (2009). Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutrition*, 12(4) pp. 444–454.

Mundle, S. D. (2007). Erythropoiesis-stimulating agents versus RBC transfusion in MDS: comparison of long-term outcomes. *Future Medicine*.

Murphy, J. (2011). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1; <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin>).

Naci, H., de Lissovoy, G., Hollenbeak, C., Custer, B., Hofmann, A., McClellan, W. and Gitlin, M. (2012). Historical clinical and economic consequences of anemia management in patients with end-stage renal disease on dialysis using erythropoietin stimulating agents versus routine blood transfusions: a retrospective cost-effectiveness analysis. *Journal of Medical Economics*, 15(2) pp. 293–304.

Ohlsson, A. and Aher, S. M. (2017). Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, November, p. CD004863.

Pfeffer, M. A., Burdmann, E. A., Chen, C.-Y., Cooper, M. E., de Zeeuw, D., and TREAT Investigators (2009). A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*, 361(21) pp. 2019–2032.

Phrommintikul, A., Haas, S. J., Elsik, M. and Krum, H. (2007). Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 369(9559) pp. 381–388.

Rempher, K. J. and Little, J. (2004). Assessment of red blood cell and coagulation laboratory data. *AACN clinical issues*, 15(4) pp. 622–637; quiz 644–645.

Rizzo, J. D., Somerfield, M. R., Hagerty, K. L., Seidenfeld, J., Bohlius, J., Bennett, C. L., Cella, D. F., Djulbegovic, B., Goode, M. J., Jakubowski, A. A., Rarick, M. U., Regan, D. H., Lichtin, A. E., American Society of Clinical Oncology, and American Society of Hematology (2008). Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 26(1) pp. 132–149.

Sabbatini, P. (2000). The relationship between anemia and quality of life in cancer patients. *The oncologist*. Oxford University Press, 5(S2) pp. 19–23.

Sanchez, P. E., Fares, R. P., Risso, J.-J., Bonnet, C., Bouvard, S., Le-Cavorsin, M., Georges, B., Moulin, C., Belmeguenai, A. and Bodennec, J. (2009). Optimal neuroprotection by erythropoietin requires elevated expression of its receptor in neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. National Acad Sciences, 106(24) pp. 9848–9853.

Singh, S. C. and Bagnato, K. M. (2015). The economic implications of biosimilars. *The American Journal of Managed Care*, 21(16 Suppl) pp. s331-340.

Smith Jr, R. E., Aapro, M. S., Ludwig, H., Pintér, T., Smakal, M., Ciuleanu, T. E., Chen, L., Lillie, T. and Glaspy, J. A. (2008). Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology, 26(7) pp. 1040–1050.

Spano, J.-P. and Khayat, D. (2008). Treatment options for anemia, taking risks into consideration: erythropoiesis-stimulating agents versus transfusions. *The Oncologist*. Oxford University Press, 13(S3) pp. 27–32.

Strauss, R. G. (2000). Data-driven blood banking practices for neonatal RBC transfusions. *Transfusion*. 40(12) pp. 1528–1540.

Strauss, R. G. (2006). Controversies in the management of the anemia of prematurity using single-donor red blood cell transfusions and/or recombinant human erythropoietin. *Transfusion medicine reviews*. 20(1) pp. 34–44.

Sullivan, P.S., Hanson, D.L., Richardson, J.T., Brooks, J.T., 2011. Trends in the treatment of anemia using recombinant human erythropoietin in patients with HIV infection. *The open AIDS Journal* 5, 113.

Tettamanti, M., Lucca, U., Gandini, F., Recchia, A., Mosconi, P. et al., (2010). Prevalence, incidence and types of mild anemia in the elderly: the “Health and Anemia” population-based study. *Haematologica*, 95(11) pp. 1849–1856.

Tonelli, M., Hemmelgarn, B., Reiman, T., Manns, B., Reaume, M. N., Lloyd, A., Wiebe, N. and Klarenbach, S. (2009). Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association journal* 180(11) pp. E62-71.

US Government Accountability Office (2006). END-STAGE RENAL DISEASE Bundling Medicare's Payment for Drugs with Payment for All ESRD Services Would Promote Efficiency and Clinical Flexibility.

Vadhan-Raj, S., Skibber, J. M., Crane, C., Bueso-Ramos, C. E., Rodriguez-Bigas, M. A., Feig, B. W., Lin, E. H., Ajani, J. A., Collard, M. and Johnson, M. M. (2004).

Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of epoetin alfa (Procrit) in patients with rectal and gastric cancer undergoing chemo-radiotherapy (CT/RT) followed by surgery: early termination of the trial due to increased incidence of thrombo-embolic events (TEE). *American Society of Hematology*.

Vadhan-Raj, S., Zhou, X., Sizer, K., Lal, L., Wang, X., Roquemore, J., Shi, W., Benjamin, R. S. and Lichtiger, B. (2010). Impact of safety concerns and regulatory changes on the usage of erythropoiesis-stimulating agents and RBC transfusions. *The oncologist*. Oxford University Press, 15(12) pp. 1359–1369.

Vamvakas, E. C. and Strauss, R. G. (2001). Meta-analysis of controlled clinical trials studying the efficacy of rHuEPO in reducing blood transfusions in the anemia of prematurity. *Transfusion*, 41(3) pp. 406–415.

Vieth, J. T. and Lane, D. R. (2014). Anemia. *Emergency Medicine Clinics*. Elsevier, 32(3) pp. 613–628.

Vincent, J.-L., Jaschinski, U., Wittebole, X., Lefrant, J.-Y., Jakob, S. M., Almekhlafi, G. A., Pellis, T., Tripathy, S., Rubatto Birri, P. N. and Sakr, Y. (2018). Worldwide audit of blood transfusion practice in critically ill patients. *Critical care*. Springer, 22(1) pp. 1–9.

Wijnberge, M., Rellum, S. R., de Bruin, S., Cecconi, M., Oczkowski, S. and Vlaar, A. P. (2020). Erythropoiesis-stimulating agents as replacement therapy for blood transfusions in critically ill patients with anaemia: A systematic review with meta-analysis. *Transfusion Medicine*. Wiley Online Library, 30(6) pp. 433–441.

Πηγές Εικόνων

Εικόνα 1: Η τετραμερής δομή της ανθρώπινης αιμοσφαιρίνης.	17
Εικόνα 2: Η δομή του μορίου της ερυθροποιητίνης.....	22
Εικόνα 3: Η σύγκριση των μεταγγίσεων αίματος με την χρήση ESAs κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπευτικής αγωγής των ασθενών.	40

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Κατηγοριοποίηση των χρόνιων αναιμιών ανάλογα με την βασική αιτία τους.....	19
Πίνακας 2: Οι πιο συνηθισμένες μορφές χρόνιων αναιμιών.....	19
Πίνακας 3: Συνοπτική παρουσίαση των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης.....	25
Πίνακας 4: Ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από μετάγγιση αίματος.....	37
Πίνακας 5: Τα χαρακτηριστικά των δημοσιευμένων άρθρων	51