



ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

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

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

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

ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ.....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε.....	6
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ.....	7
Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	9

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος (Συντονιστής), Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρύτανης Ε.Κ.Π.Α.

Βασιλακόπουλος Π. Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αναπλ. Καθηγητής Αιματολογίας ΕΚΠΑ, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Γρουζή Ελισάβετ, Αιματολόγος, Συντονίστρια Δ/ντρια ΕΣΥ Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ν. Αθηνών «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Ηλιάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αιματολογικό Τμήμα Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Καττάμης Αντώνης, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Ογκολογικής Αιματολογικής Μονάδας, Α΄ Παν/κή Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείου Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Κουράκλη Αλεξάνδρα, Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών, Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών

Ματσούκα Χάρης, Αιματολόγος, Δ/τρια Αιματολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Πρόεδρος Εθνικού Κέντρου Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α.)

Παγώνη Μαρία, Αιματολόγος, Δ/ντρια, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Πλατά Ελένη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Σακελλάρη Ιωάννα, Αιματολόγος, Δ/ντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν. Θεσ/νίκης «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

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

Τέρπος Ευάγγελος, Αιματολόγος, Αν. Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν. Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Τσαταλάς Κωνσταντίνος, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Δημοκρίτειο Παν. Θράκης, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Τσιριγώτης Παναγιώτης, Αιματολόγος, Επ. Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Χαρχαλάκης Νικόλαος, Διευθυντής, Επιστημονικά και Διοικητικά υπεύθυνος, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Θηραΐος Ελευθέριος, Γενικός Ιατρός, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

Μήτρου Παναγιώτα, MD, PhD. Ειδικός Παθολόγος. Συνεργάτις Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

Ποδηματάς Ιωάννης, Φαρμακοποιός. Ειδικός Σύμβουλος Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

Αραπίδου Ζωή, Ειδικευόμενη Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική και Κλινική Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών, Π.Γ.Ν. "Ευαγγελισμός"

Γαβριατοπούλου Μαρία, Επ. Καθηγήτρια Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Γκίρκας Κωνσταντίνος, Επικουρικός Επιμελητής Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο, Δελαπόρτα Πολυξένη, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ

Διαμαντίδης Μιχάλης, MSc, PhD, Διδάκτωρ ΑΠΘ, Αιματολόγος, Επιμελητής Β ΕΣΥ, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γ.Ν. Λάρισας

Καστρίτης Ευστάθιος, Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Κατσαρού Όλγα, Παθολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Κώτση Παρασκευή, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Μαρινάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Διευθυντής, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. "Γ. Γεννηματάς"

Νομικού Ευφροσύνη, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας- Κέντρο Αιμορροφιλικών Γ.Ν. "Ιπποκράτειο"

Πλατοκούκη Ελένη, Παιδίατρος, Συντονίστρια Διευθύντρια, Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων και Κέντρο Αιμορροφιλικών Παιδιών, Νοσοκομείο Παιδων "Η Αγία Σοφία"

Σολωμού Έλενα, Επ. Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίο

Σταμούλη Μαρία, Επιμελήτρια Α' Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο

Σταυρογιάννη Νίκη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική-ΜΜΜΟ, Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Κακούτη Φωτεινή
Λεγάντη Μαρία

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

Το Υπουργείο Υγείας βρίσκεται σε διαδικασία υλοποίησης μιας μεγάλης μεταρρυθμιστικής προσπάθειας προς όφελος του Πολίτη. Συγκεκριμένα, σε μία προσπάθεια διασφάλισης της ταχύτερης διάγνωσης, της βέλτιστης θεραπείας, της αποτελεσματικότερης παρακολούθησης των ασθενών αλλά και της πλέον αποδοτικής διαχείρισης των πόρων για την υγεία, έχει προχωρήσει από τον Μάιο του 2017 σε ανασύσταση της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την κατάρτιση και επεξεργασία των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων ασθενών.

Η Επιτροπή αυτή είναι υπεύθυνη για την έγκριση και εφαρμογή των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων συνταγογράφησης στην κλινική πράξη, μέσω της ενσωμάτωσής τους στις ηλεκτρονικές εφαρμογές υγείας. Παράλληλα προωθείται η ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων τα οποία θα ενσωματωθούν στα πληροφοριακά συστήματα των νοσοκομείων και θα διασυνδεθούν με το σύστημα των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων, η ανάπτυξη και ενσωμάτωση στη συνταγογράφηση ενός συνοπτικού ιατρικού ιστορικού, η ανάπτυξη του Ατομικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενή και η δημιουργία Μητρώων Χρονίων Παθήσεων.

Η σύνταξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασίστηκε στις εισηγήσεις των αντίστοιχων Επιστημονικών Ομάδων Εργασίας αποτελούμενων από ιατρούς με αποδεδειγμένη εκπαίδευση, εξειδίκευση και εμπειρία στο εκάστοτε γνωστικό αντικείμενο.

Απώτερος στόχος είναι να αποτελέσουν τα εργαλεία αυτά ηλεκτρονικής υγείας ένα χρήσιμο βοήθημα για την εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτική με στόχο την αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας, αλλά και ένα εργαλείο συλλογής μεγάλων δεδομένων (big data) για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με πολιτικές υγείας.

Ευχαριστούμε θερμά όσους εργάστηκαν με συνέπεια, υπευθυνότητα και θυσία του προσωπικού τους χρόνου για την ολοκλήρωση του έργου.

Γιώργος Γιαννόπουλος

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

Πρόεδρος της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης,
την ολοκλήρωση των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και
τη δημιουργία μητρώων ασθενών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε

Την πρόσφατη δεκαετία οι εξελίξεις στα νοσήματα της Αιματολογίας είναι ραγδαίες. Έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη νέες διαγνωστικές εξετάσεις. Έχουν εγκριθεί πολλά νέα φάρμακα και στοχευμένες θεραπευτικές αγωγές. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με αιματολογικές παθήσεις αλλά μεγαλύτερη δυσκολία των Αιματολόγων να επιλέξουν την καταλληλότερη εξέταση και αγωγή για την αντιμετώπιση των ασθενών τους.

Η Ομάδα Εργασίας (ΟΕ) της Αιματολογίας συγκροτήθηκε με σκοπό τη δημιουργία Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων σε όλο το φάσμα των Αιματολογικών παθήσεων. Η Ο.Ε. της Αιματολογίας πλαισιώθηκε από έγκριτους αιματολόγους με εξειδίκευση σε συγκεκριμένα καλοήγη και κακοήγη νοσήματα του αίματος. Στην ΟΕ συμμετέχουν με αλφαβητική σειρά οι:

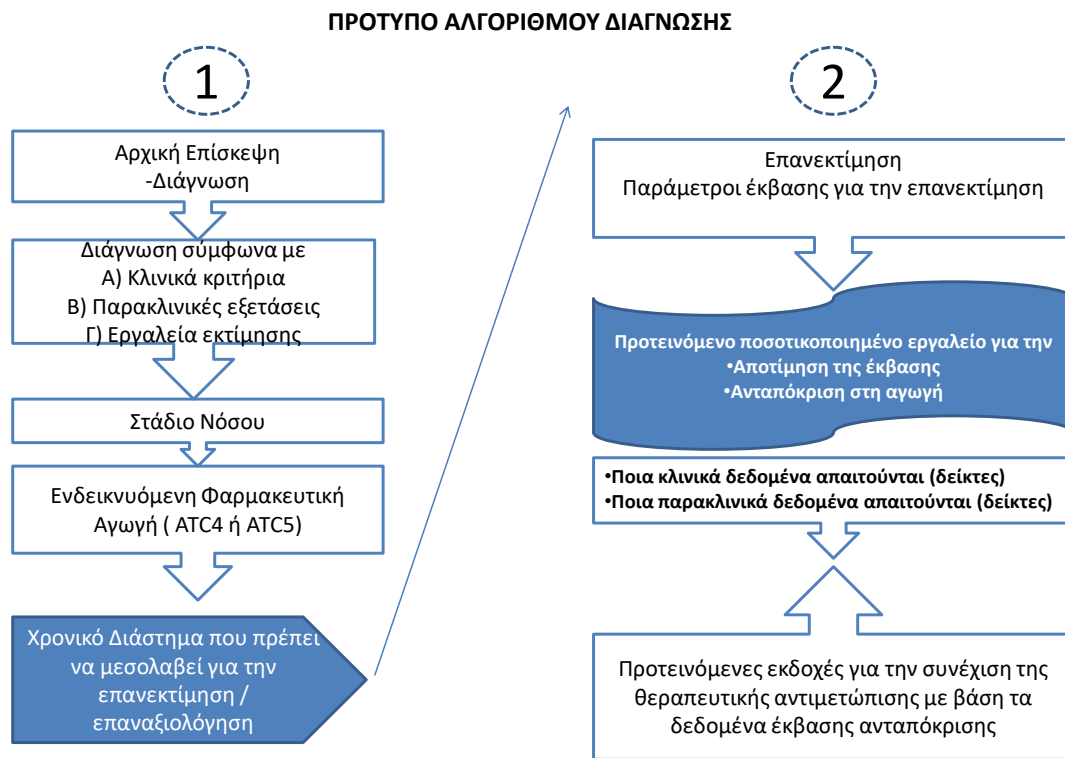
Θ. Βασιλακόπουλος, Ε. Γρουζή, Θ. Ηλιάκης, Α. Καττάμης, Α. Κουράκλη, Χ. Ματσούκα, Μ. Παγώνη, Ε. Πλατά, Ι. Σακελλάρη, Α. Συμεωνίδης, Ε. Τέρπος, Κ. Τσαταλάς, Π. Τσιριγώτης, Ν. Χαρχαλάκης. Μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, οι συνάδελφοι περιέγραψαν σε εξαιρετικά κείμενα τις εργαστηριακές εξετάσεις που είναι απαραίτητες για τη διάγνωση του κάθε νοσήματος, την παρακολούθησή του και την αξιολόγηση των παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής καθώς και των εξετάσεων που χρειάζονται στην υποτροπή συγκεκριμένων ασθενειών. Επίσης παρουσιάστηκαν με σαφήνεια οι θεραπευτικές επιλογές για κάθε φάση της νόσου και αναλύθηκαν οι δόσεις των φαρμάκων και τα θεραπευτικά σχήματα που έχουν λάβει έγκριση για χρήση στην Ελλάδα. Σε δεύτερο χρόνο, τα πρωτόκολλα αυτά παρουσιάστηκαν σε όλα τα μέλη της Ο.Ε. τα οποία βοήθησαν με συγκεκριμένες προτάσεις στην τελική διαμόρφωσή τους. Το έργο της Ο.Ε. υποστηρίχτηκε ουσιαστικά από συναδέλφους (Ε. Θηραίος, Π. Μήτρου) και υπαλλήλους του Υπουργείου Υγείας. Θα ήθελα από τη θέση του Προέδρου της ΟΕ να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλλαν στη δημιουργία των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων.

Στόχος μας είναι τα διαγνωστικά και θεραπευτικά αυτά πρωτόκολλα, που καλύπτουν όλο το φάσμα των αιματολογικών νόσων, να αποτελέσουν ένα πολύτιμο οδηγό για τους συναδέλφους αιματολόγους στην καθημερινή πρακτική τους αλλά και να βοηθήσουν την Πολιτεία στη διαμόρφωση του απαραίτητου πλαισίου για την ομαλή συνταγογράφηση των απαραίτητων εξετάσεων και φαρμακευτικών σκευασμάτων για τους αιματολογικούς ασθενείς.

Με τη συνεργασία όλων πιστεύω ότι αυτός ο στόχος είναι εφικτός.

Μελέτιος Α. Δημόπουλος,
Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας
Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής
Νοσοκομείο Αλεξάνδρα
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Πρύτανης ΕΚΠΑ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

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

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

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

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

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

Τα νεοπλασματικά νοσήματα συχνά συνοδεύονται από αναιμία. Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική: αναιμία χρονίας νόσου λόγω του νεοπλάσματος, διήθηση του μυελού από το νεόπλασμα, απώλεια αίματος, έλλειψη σιδήρου, έλλειψη βιταμίνης B12, αιμόλυση κ.λπ. Ακόμη, σε σπάνιες περιπτώσεις, ο ασθενής έχει και άλλο νόσημα, άσχετο με το νεόπλασμα, που προκαλεί ή επιβαρύνει την αναιμία. Η αναιμία συχνά επιβαρύνεται από τη χορήγηση της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας.

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

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

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

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

Τα προβλήματα των μεταγγίσεων είναι γνωστά: μετάδοση νοσημάτων, διάφορες αντιδράσεις, ανάγκη νοσηλείας και υπερφόρτωση με σίδηρο. Πρέπει, όμως, να αναφερθεί ότι με τις τρέχουσες τεχνικές ελέγχου του αίματος, η μετάδοση νοσημάτων είναι εξαιρετικά σπάνια. Τέλος, σχεδόν αξεπέραστο εμπόδιο για τη χορήγησης μεταγγίσεων είναι οι θρησκευτικές πεποιθήσεις του ασθενούς.

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

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

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

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

ερυθροποιητίνης κατά τη διάγνωση και **απαιτείται να προσκομίζονται τα εξής στοιχεία τεκμηρίωσης της κατηγοριοποίησης των ασθενών**

- Προσκόμιση διαγνωστικών στοιχείων του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (μυελόγραμμα ή οστεομυελική βιοψία)
- Επίπεδα ερυθροποιητίνης ορού < 500 mIU/ml
- Καρυότυπος μυελού των οστών

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

4. Η ανταπόκριση στην ερυθροποιητίνη συνοδεύεται από εξάλειψη των συμπτωμάτων της αναιμίας και **θα πρέπει να τεκμηριώνεται με την προσκόμιση της αντίστοιχης γενικής αίματος.**
5. Η ερυθροποιητίνη **δεν πρέπει να χορηγείται για** την ήπια αναιμία που προκαλείται από το νεόπλασμα στα πλαίσια των παθογενετικών μηχανισμών της χρόνιας νόσου.
6. Η ερυθροποιητίνη **δεν πρέπει να χορηγείται όταν** η χημειοθεραπεία χορηγείται με απώτερο στόχο την εξάλειψη του νεοπλασματος.
7. **Ο ουδός χορήγησης της ερυθροποιητίνης είναι** τα 10 g/dL αιμοσφαιρίνης, αν ο ασθενής είναι συμπτωματικός και τα 8 g/dL, αν ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός.
8. Στόχος της θεραπείας είναι η άνοδος της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα >10 g/dL. **Η αιμοσφαιρίνη σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να ανέβει σε επίπεδα >12g/dL.**
9. Προϋπόθεση για την ανταπόκριση στην ερυθροποιητίνη είναι η επάρκεια δυνάμενου να χρησιμοποιηθεί σιδήρου. **Αυτό πιθανά απαιτεί τη χορήγηση σιδήρου από το στόμα ή, συνηθέστερα, ενδοφλέβια.** Σημειώνεται ότι στους συγκεκριμένους ασθενείς η τιμή της φερριτίνης που υποδηλώνει επάρκεια των αποθηκών σιδήρου είναι >100 ng/mL και ο κορεσμός της τρανσφερρίνης που υποδηλώνει ικανοποιητική δυνατότητα διακίνησης του σιδήρου είναι >20%.
10. Η άνοδος της αιμοσφαιρίνης επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 8 βδομάδες με ανώτατο όριο τις 12 βδομάδες.
11. **Η θεραπεία θεωρείται ότι έχει αποχτήσει αν η αιμοσφαιρίνη δεν ανέβει >1 g/dL ή αν δεν μειωθούν οι ανάγκες σε μεταγγίσεις.**
12. **Δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των διαφόρων ερυθροποιητινών** ως προς τη δυνατότητα αντιμετώπισης της αναιμίας και, κατά συνέπεια, είναι άσκοπο όταν αποχτήσει μία να γίνει προσπάθεια με κάποια άλλη.

13. Η ερυθροποιητίνη θα πρέπει να αποφεύγεται αν συνυπάρχει και άλλος, πέραν του νεοπλάσματος θρομβοφιλικός παράγοντας, πχ εγχείρηση, ακινησία, κληρονομική θρομβοφιλία, χορήγηση ανοσοτροποποιητικών παραγόντων (IMiDs), ιστορικό θρόμβωσης κ.λπ. Σε αντίθετη περίπτωση, θα πρέπει να χορηγείται και κάποια προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή. Σαφή δεδομένα δεν υπάρχουν και ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να στηριχθεί σε οδηγίες από άλλες καταστάσεις και στη κρίση του.
14. Η χορήγηση ερυθροποιητίνης ενδείκνυται σε περιπτώσεις τακτικά μεταγγιζόμενων ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες που έχουν αναπτύξει αλλοανοσοποίηση σε σπάνιο αντιγόνο και υπάρχει δυσχέρεια στην εξεύρεση και χορήγηση κατάλληλου αίματος. Στην περίπτωση αυτή η δόση του ερυθροποιητικού παράγοντα θα πρέπει να προσαρμόζεται για την επίτευξη ρυθμού μετάγγισης που υπήρχε πριν την εμφάνιση της αλλοανοσοποίησης και να διακόπτεται όταν επιτευχθεί αρνητικοποίηση της παρουσίας του αλλοαντισώματος
15. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται πλήρως για τους κινδύνους από τη χορήγηση της ερυθροποιητίνης, δηλ. την αυξημένη επίπτωση της θρομβοεμβολικής νόσου και την ενδεχόμενη ταχύτερη εξέλιξη του νεοπλάσματος.
16. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η αναιμία μπορεί να αντιμετωπισθεί και με μεταγγίσεις και να τους αναλύονται τα υπέρ και τα κατά των δύο θεραπευτικών μεθόδων.

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

Βιβλιογραφία

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