

Το πρόβλημα της Σιδηροπενίας και οι θεραπευτικές προκλήσεις

**Ιωάννης Γ. Γριβέας, MD,PhD
Νεφρολόγος**

Ορισμός αναιμίας

- **Αναιμία είναι η κατάσταση κατά την οποία ανευρίσκεται ελάττωση της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη, ή και του αριθμού των ερυθρών, στη μονάδα του όγκου του αίματος, κάτω από τα φυσιολογικά όρια, για το φύλο και την ηλικία του ατόμου**

Κριτήρια αναιμίας

- Οι "φυσιολογικές τιμές" εξαρτώνται από :
 - Το φύλο
 - Την ηλικία
 - Την γεωγραφική περιοχή



Αναιμία (Επίπεδα Hb)

Ηλικία ή φύλο	Hb (g/dl)	Hb (mmol/l)	Hct
Παιδιά (5 μηνών – 5 ετών)	< 11	< 6.83	33%
Παιδιά (5-12 ετών)	< 11,5	< 7.14	34%
Παιδιά (12-15 ετών)	< 12	< 7.45	36%
Μη-έγκυες γυναίκες (>15 ετών)	< 12	< 7.45	36%
Έγκυες γυναίκες	< 11	< 6.83	33%
Άνδρες (>15 ετών)	<13	< 8.07	39%

World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia 2008. Available at http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency

WHO Classification of Anaemia

Πίνακας I.

Κατάταξη της αναιμίας ανάλογα με τη βαρύτητά της.

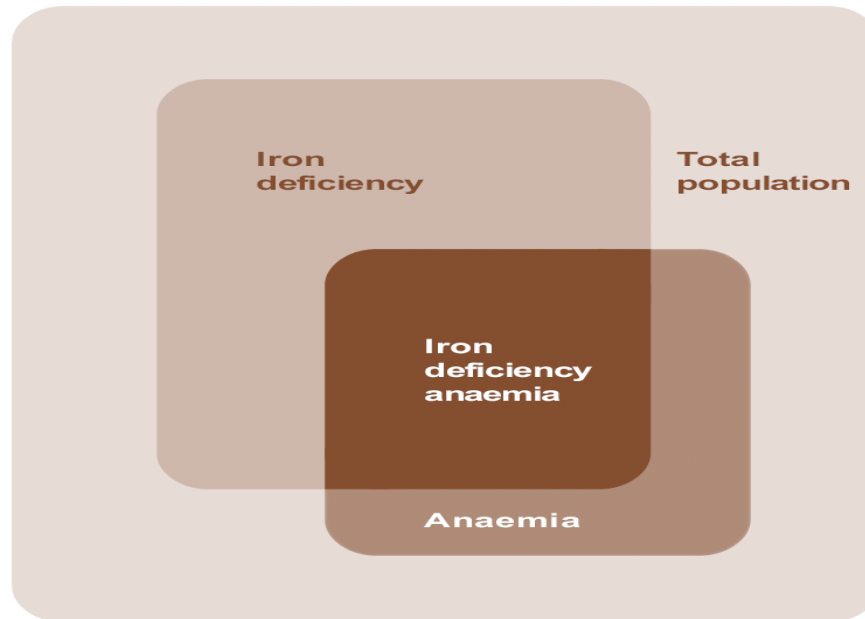
Σοβαρότης	WHO (g/dl)	NCI (g/dl)
Βαθμός 0 (φυσιολ.)	≥ 11	Φυσιολογική
Βαθμός 1 (ηπία)	9,5-10,9	10,0-φυσιολογική
Βαθμός 2 (μετρία)	8,0-9,4	8,0-10,0
Βαθμός 4 (σοβαρά)	6,5-7,9	6,5-7,9
Βαθμός 5 (απειλητική)	$< 6,5$	$< 6,5$



Αναιμία και Σιδηροπενική Αναιμία (ΣΑ)

Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005

WHO Global Database on Anaemia



- Η αναιμία παγκοσμίως συναντάται στο 24.8% του γενικού πληθυσμού, ενώ η σιδηροπενία αποτελεί το βασικότερο αίτιο



World Health Organization



Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta



Ο επιπολασμός της Αναιμίας WHO(1993-2005)

Table 3.2 Global anaemia prevalence and number of individuals affected

Population group	Prevalence of anaemia		Population affected	
	Percent	95% CI	Number (million)	95% CI
Preschool-age children	47.4	45.7-49.1	293	283-303
School-age children	25.4	19.9-30.9	305	238-371
Pregnant women	41.8	39.9-43.8	56	54-59
Non-pregnant women	30.2	28.7-31.6	468	446-491
Men	12.7	8.6-16.9	260	175-345
Elderly	23.9	18.3-29.4	164	126-202
Total population	24.8	22.9-26.7	1620	1500-1740

World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005:
WHO global database on anaemia 2008. Available at
http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency



Τι αναφέρουν τα στοιχεία για την Αναιμία στην Ευρώπη

Table 3.3 *Anaemia prevalence and number of individuals affected in preschool-age children, pregnant women, and non-pregnant women in each WHO region*

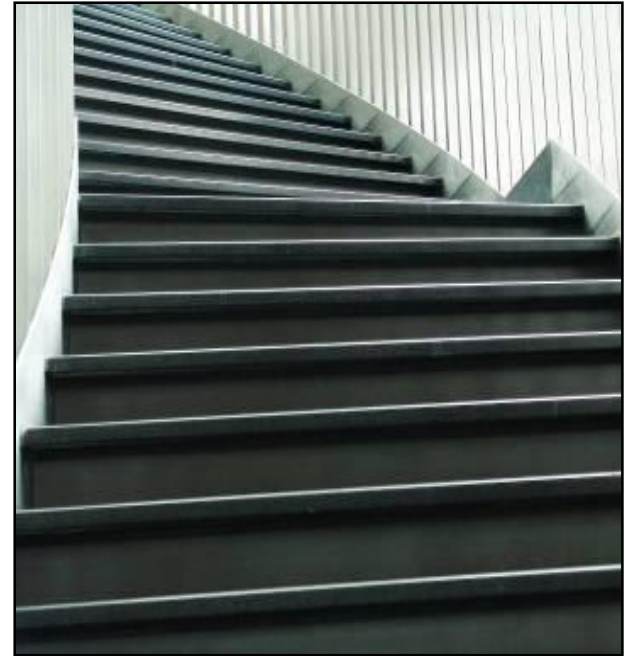
WHO region	Preschool-age children ^a		Pregnant women		Non-pregnant women	
	Prevalence (%)	# affected (millions)	Prevalence (%)	# affected (millions)	Prevalence (%)	# affected (millions)
Africa	67.6 (64.3-71.0) ^b	83.5 (79.4-87.6)	57.1 (52.8-61.3)	17.2 (15.9-18.5)	47.5 (43.4-51.6)	69.9 (63.9-75.9)
Americas	29.3 (26.8-31.9)	23.1 (21.1-25.1)	24.1 (17.3-30.8)	3.9 (2.8-5.0)	17.8 (12.9-22.7)	39.0 (28.3-49.7)
South-East Asia	65.5 (61.0-70.0)	115.3 (107.3-123.2)	48.2 (43.9-52.5)	18.1 (16.4-19.7)	45.7 (41.9-49.4)	182.0 (166.9-197.1)
Europe	21.7 (15.4-28.0)	11.1 (7.9-14.4)	25.1 (18.6-31.6)	2.6 (2.0-3.3)	19.0 (14.7-23.3)	40.8 (31.5-50.1)
Eastern Mediterranean	46.7 (42.2-51.2)	0.8 (0.4-1.1)	44.2 (38.2-50.3)	7.1 (6.1-8.0)	32.4 (29.2-35.6)	39.8 (35.8-43.8)
Western Pacific	23.1 (21.9-24.4)	27.4 (25.9-28.9)	30.7 (28.8-32.7)	7.6 (7.1-8.1)	21.5 (20.8-22.2)	97.0 (94.0-100.0)
Global	47.4 (45.7-49.1)	293.1 (282.8-303.5)	41.8 (39.9-43.8)	56.4 (53.8-59.1)	30.2 (28.7-31.6)	468.4 (446.2-490.6)

^a Population subgroups: Preschool-age children (0.00-4.99 yrs); Pregnant women (no age range defined); Non-pregnant women (15.00-49.99 yrs).

^b 95% Confidence Intervals.

Αναιμία: κλινικές εκδηλώσεις

- Καταβολή
- Ζάλη
- Κεφαλαλγία
- Διαταραχές του ύπνου
- Ψυχρά άκρα
- Ανορεξία
- Αδυναμία συγκέντρωσης
- Αίσθημα παλμών και δύσπνοια μετά από μικρή κόπωση
- Κατάθλιψη



Εργαστηριακοί δείκτες

Htc – Αιματοκρίτης (%) [Το % του συνολικού όγκου αίματος που αποτελείται από ερυθρά κύτταρα]

Hb – Αιμοσφαιρίνη (g/dl)

MCV – Μέσος Όγκος Ερυθροκυττάρων (fl)

MCH – Μέση Αιμοσφαιρίνη Ερυθροκυττάρου (pg)

MCHC – Μέση συγκέντρωση Αιμοσφαιρίνης /Ερυθροκύτταρο (g/dl)

Σίδηρος ορού (μg/dl) [Ο συνδεδεμένος με την τρανσφερίνη ορού σίδηρος]

Φερριτίνη ορού (ng/ml) ή (μg/l)

TIBC – Ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα ορού (μg/dl)

TSAT – Κορεσμός τρανσφερίνης (%)

ΔΕΚ – Αριθμός Δικτυοερυθροκυττάρων (% ερυθρών ή απόλυτος αριθμός)

HRBCs – Ποσοστό υπόχρωμων ερυθροκυττάρων (%)

ΕΡΥΘΡΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΩΝ

ΑΝΑΙΜΙΑ

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΜΥΕΛΟΥ

ΔΕΚ

Normal



Υποαναγεννητική



Απρόσφορη
αιμοποίηση



Αιμόλυση



ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΩΝ

ΥΠΟ-ΑΝΑΓΕΝΗΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ ΔΕΚ < 50 × 10 ⁹	ΑΝΑΓΕΝΗΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ ΔΕΚ ≥ 100 × 10 ⁹
Απλαστική αναιμία	Αιμόλυση
Αμιγής απλασία ερυθράς σειράς	Άνοση
Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο	Μη άνοση
Πενικές αναιμίες <ul style="list-style-type: none">• Έλλειψη σιδήρου• Έλλειψη B12, Φυλλικού οξέος	<ul style="list-style-type: none">• ΣΥΓΓΕΝΗΣ:<ul style="list-style-type: none">• μεμβρανοπάθειες ,• δρεπανοκυτταρική νόσος,• μεσογειακή αναιμία,• ενζυμοπάθειες.• ΕΠΙΚΤΗΤΗ:<ul style="list-style-type: none">• ΡΝΗ• Φάρμακα• Μικροαγγειοπάθεια• Υπερσπληνισμός
Διήθηση μυελού/ Ίνωση	Αιμορραγία
Αναιμία χρόνιας νόσου (ΑΧΝ)	
Μειωμένη παραγωγή ΕΡΟ	

Ταξινόμηση αναιμιών βάσει του μεγέθους των ερυθρών (MCV) και του εύρους κατανομής ερυθρών (RDW)

MCV	Φυσιολογικό RDW	Υψηλό RDW
Μικροκυττάρωση MCV<80 ft	Ετερόζυγος μεσογειακή, Αναιμία χρόνιας νόσου, Κάποιες ετερόζυγες αιμοσφαιρινοπάθειες	Σιδηροπενική αναιμία, Αιμοσφαιρινοπάθεια Η, Fragmentation αιμόλυσις, Κάποια ετερόζυγα μεσογειακά νοσήματα.
Νορμοκυττάρωση MCV=80-100 ft	Αναιμία χρόνιας νόσου, συγγενής σφαιροκυττάρωση, οξεία αναιμία, κάποιες ετερόζυγες αιμοσφαιρινοπάθειες	Μερικά θεραπευμένη σιδηροπενία έλλειψη B12, δρεπανοκυτταρική νόσος
Μακροκυττάρωση MCV>100 ft	Απλαστική αναιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα	Έλλειψη B12 ή φυλλικού, Αυτοάνοση αιμολυτική αν., MDS, ηπατική νόσος, νόσος θυρεοειδούς

Αναιμία: βασικά σημεία (1)

- Η Αναιμία αποτελεί σοβαρό ιατροκοινωνικό πρόβλημα
- Προσβάλλει περίπου το 25% του πληθυσμού σε παγκόσμιο επίπεδο
- Έχει άμεση σχέση με το βιοτικό επίπεδο του πληθυσμού
- Η συχνότητά της είναι αυξημένη στα ηλικιωμένα άτομα
- 25 – 35 % των παθολογικών εισαγωγών σε νοσοκομείο είναι δυνατόν να παρουσιάζει αναιμία
- Αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα όταν συνυπάρχει με άλλα νοσήματα

Αναιμία: βασικά σημεία (2)

- Η αναιμία στις πιο πολλές περιπτώσεις είναι σύμπτωμα υποκείμενης νόσου και η θεραπευτική παρέμβαση θα πρέπει να έχει ως στόχο την ανάταξη μεν της αναιμίας, αλλά συγχρόνως την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου, που είναι ο αιτιολογικός παράγοντας
- Τα συμπτώματα ποικίλουν, καθώς εξαρτώνται από την αιτία της αναιμίας, τη σοβαρότητα της, το χρόνο έναρξης της, καθώς και τη δυνατότητα προσαρμογής του οργανισμού στα χαμηλά επίπεδα

Ο ρόλος του σιδήρου και η Σιδηροπενία

Ο φυσιολογικός ρόλος του σιδήρου

- Μεταφορά ηλεκτρονίων
- Fe^{2+} (κατάσταση αναγωγής) \leftrightarrow Fe^{3+} (κατάσταση οξειδωσης)
- Μεταφορά οξυγόνου (αιμοσφαιρίνη) και αποθήκευση (μυοσφαιρίνη)
- Κυτταρική αναπνοή
- Ένζυμα και πρωτεΐνες ζωτικής σημασίας για τη σύνθεση του DNA

Haas JD, Brownlie T. *J Nutr* 2001;131:676S–88S.

Theil EC. *J Nutr* 2003;133:1549S–53S.

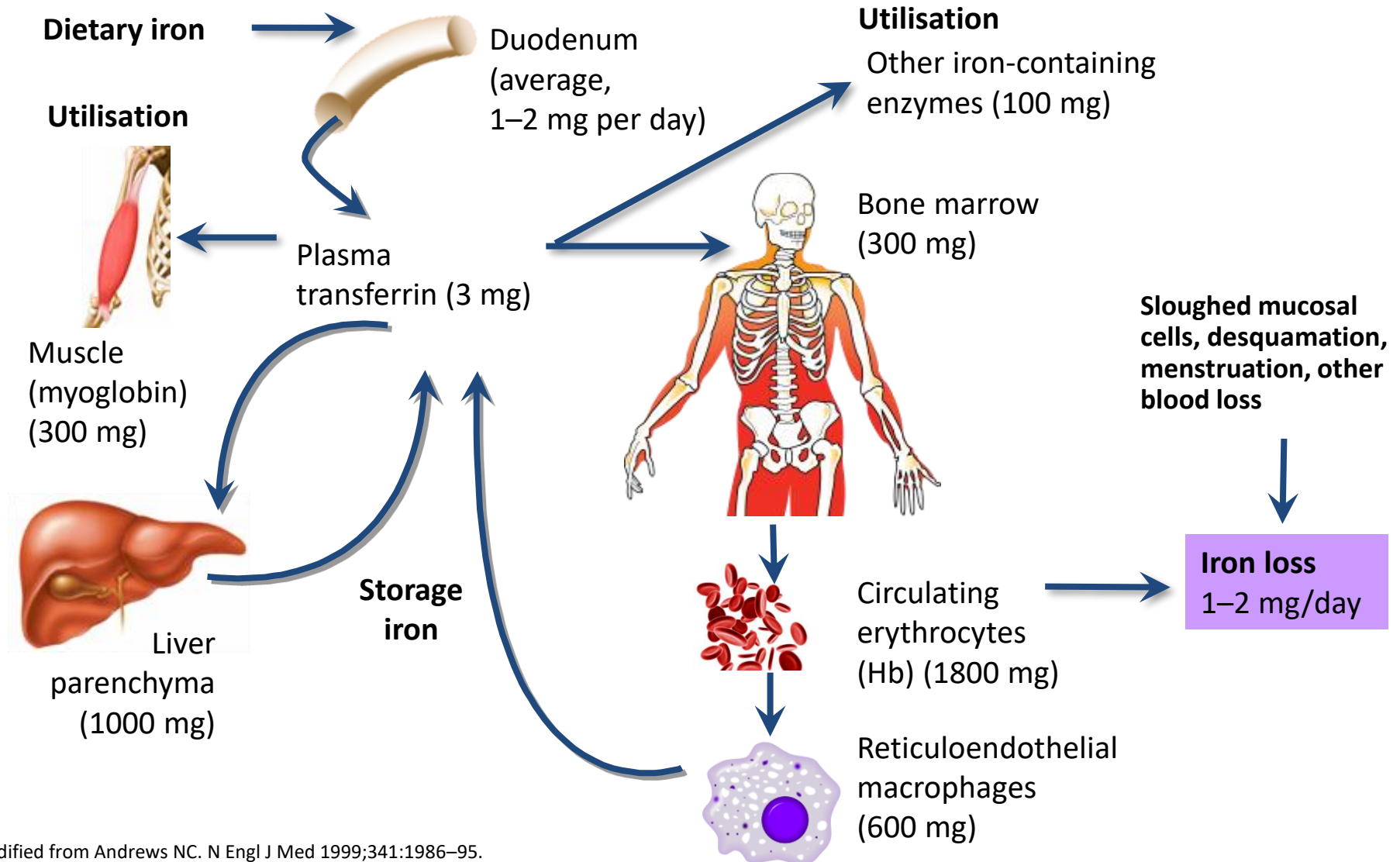
Malyszko J, Mysliwiec M. *Kidney Blood Press Res* 2007;30:15–30.

Ο ρόλος του σιδήρου είναι σημαντικός



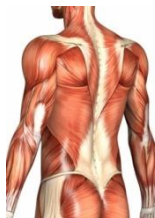
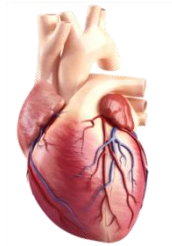
Ο σίδηρος είναι ιδιαίτερα σημαντικός για τα κύτταρα υψηλού μιτογόνου δυναμικού και υψηλών ενεργειακών απαιτήσεων (π.χ. μυοκύτταρα του σκελετικού και καρδιομυοκύτταρα)

Ο μεταβολισμός του Fe σε φυσιολογικές συνθήκες



Ο ζωτικός ρόλος του σιδήρου και οι σοβαρές επιπτώσεις της σιδηροπενίας

Ο σίδηρος είναι σημαντικός για τη βέλτιστη λειτουργία και την επιβίωση¹



Η σιδηροπενία οδηγεί σε:¹



Κύτταρα

- Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία
- Διαταραγμένη ενζυμική δραστηριότητα
- Μη φυσιολογική μεταφορά και δομικές πρωτεΐνες
- Διαταραχή της ανοσολογικής και νευρολογικής λειτουργίας²
- Κυτταρική απόπτωση

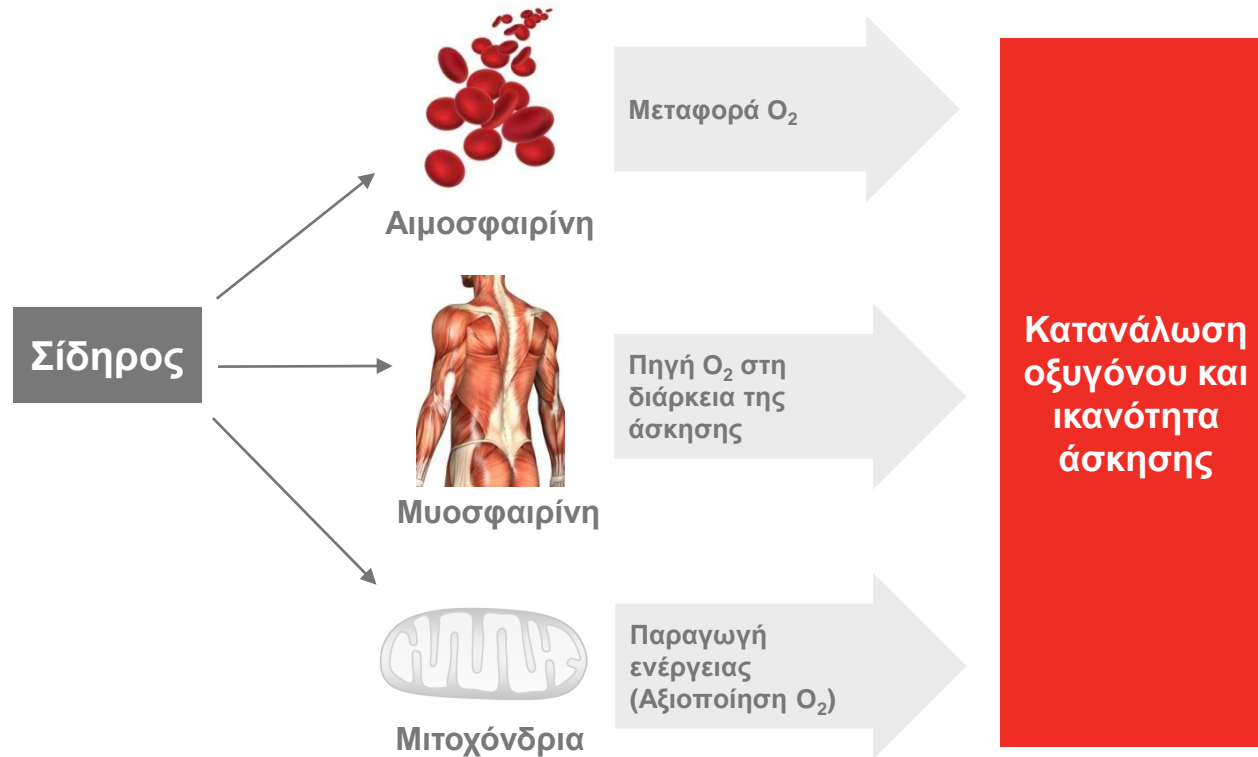
- Αναδιαμόρφωση των ιστών
- Μειωμένη οργανική λειτουργία



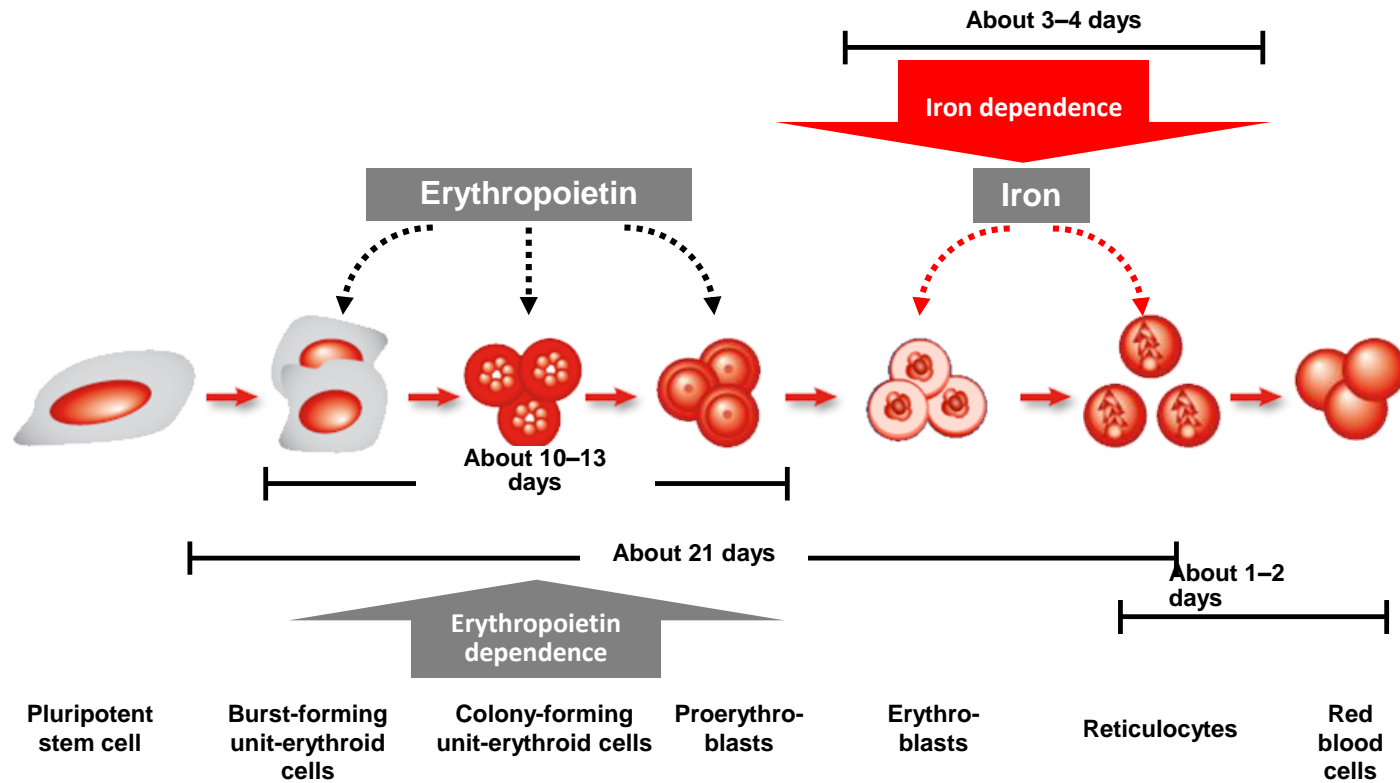
Οργανισμός

- Μειωμένη ικανότητα άσκησης/ενέργεια¹⁻³
- Μειωμένη αποδοτικότητα κατά την εργασία
- Διαταραγμένη γνωστική απόδοση και συμπεριφορά
- Αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα

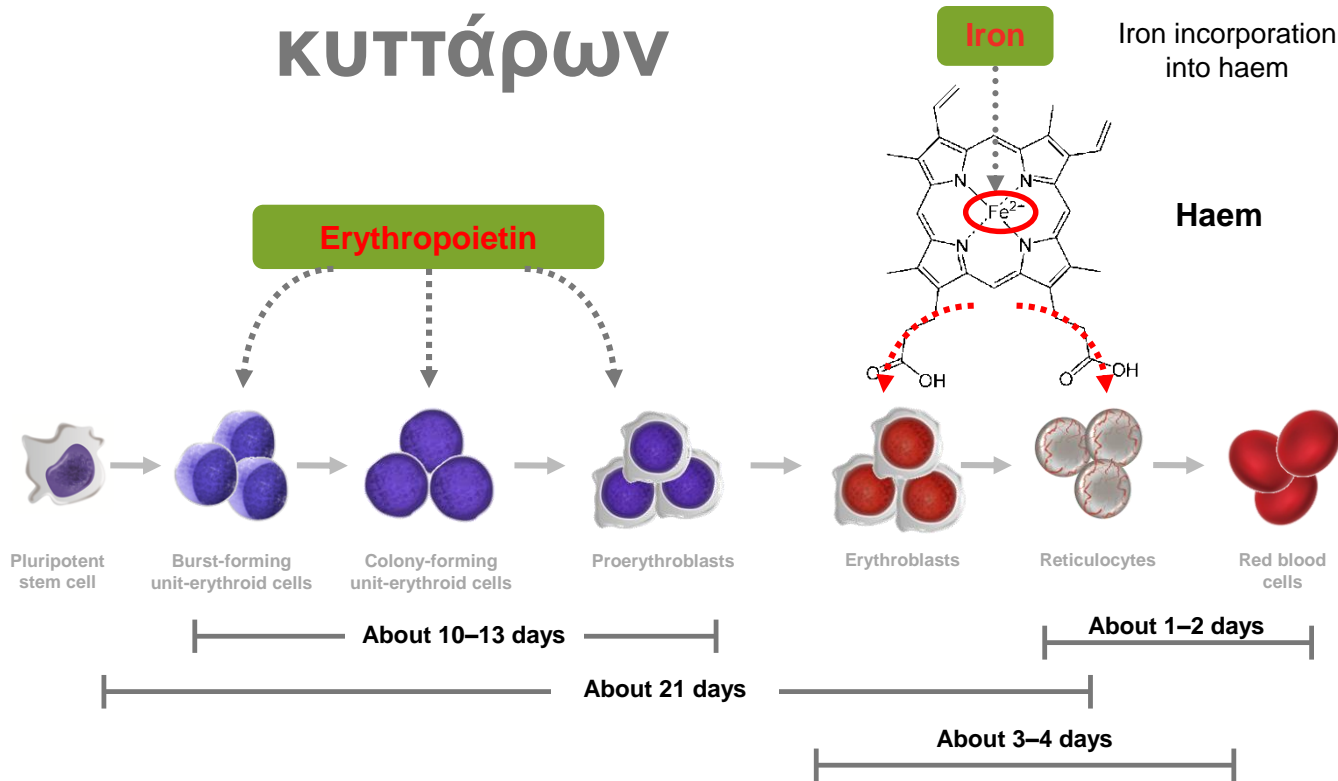
Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για τη μεταφορά, την αποθήκευση του οξυγόνου και τον οξειδωτικό μεταβολισμό στο μυϊκό σύστημα¹⁻³



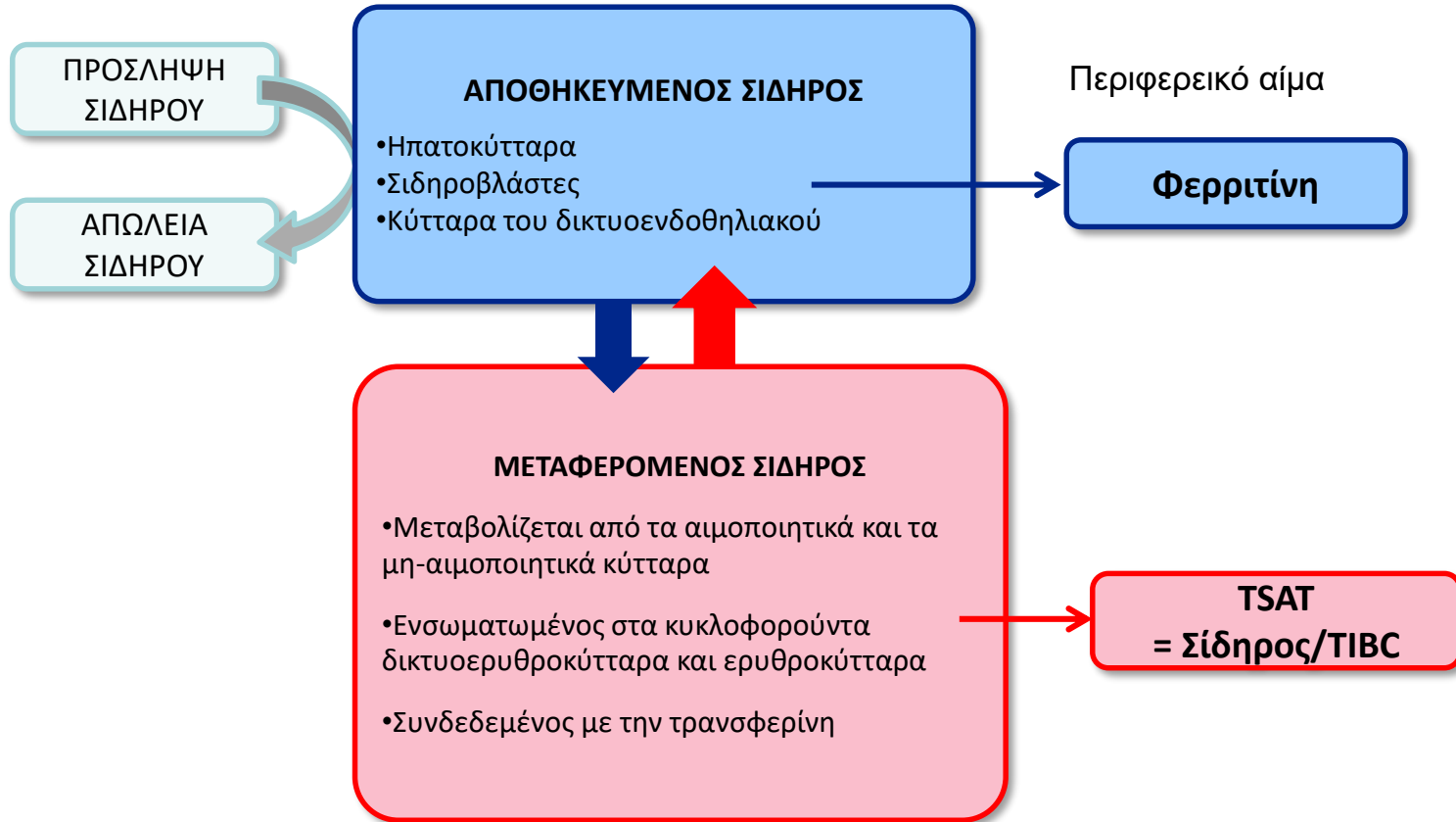
Ο σίδηρος είναι καθοριστικός στη διαδικασία της ερυθροποίησης



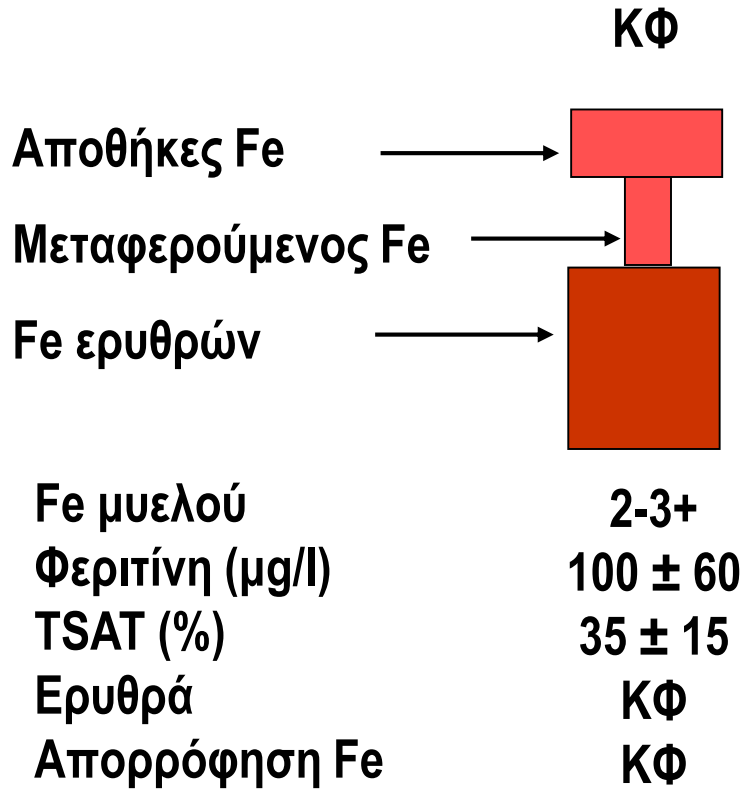
Ο σίδηρος και η ερυθροποιητίνη παίζουν ζωτικό ρόλο στην παραγωγή των ερυθρών κυττάρων



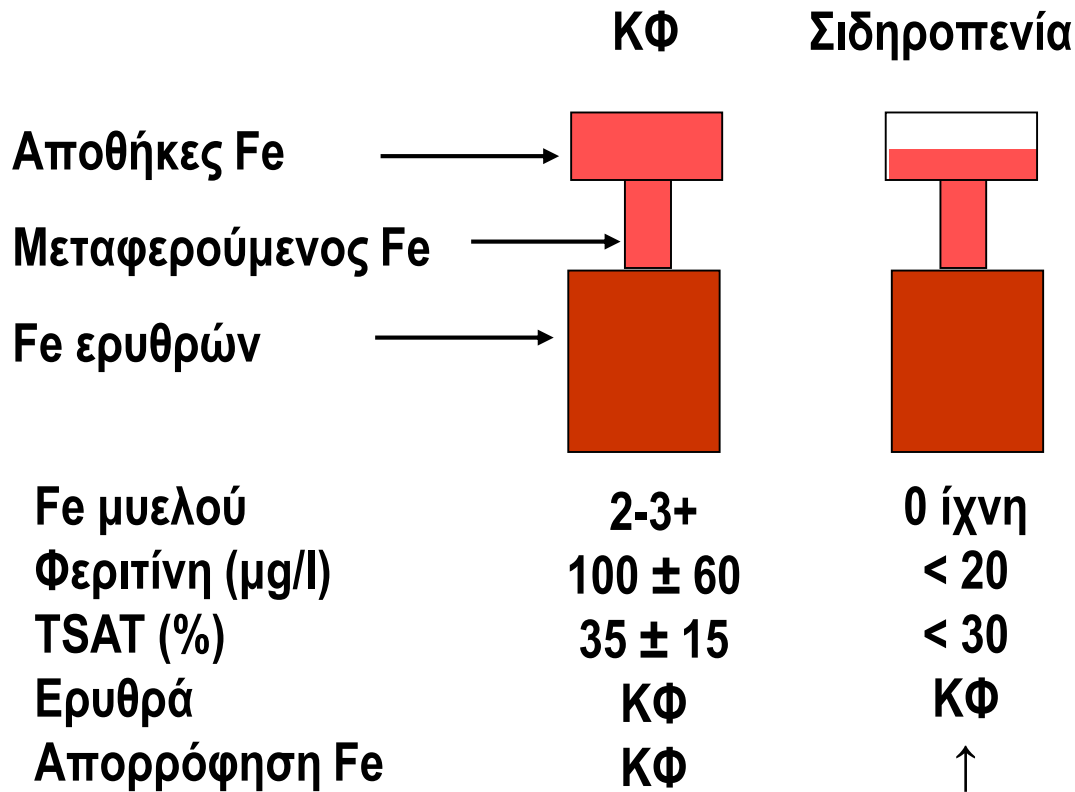
Ορισμός της σιδηροπενίας: Δείκτες αποθήκευσης και αξιοποίησης του σιδήρου



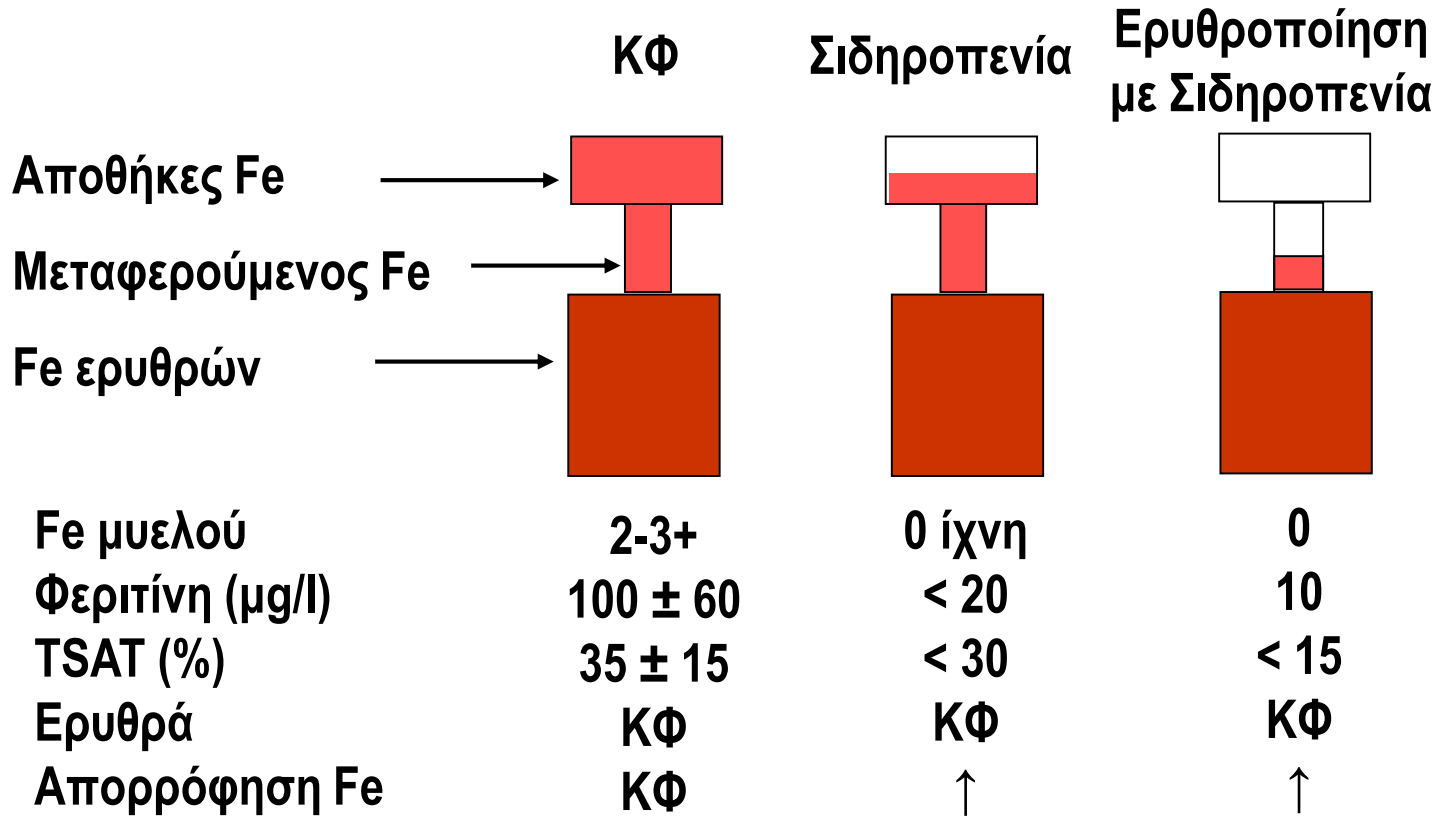
Στάδια Σιδηροπενικής Αναιμίας



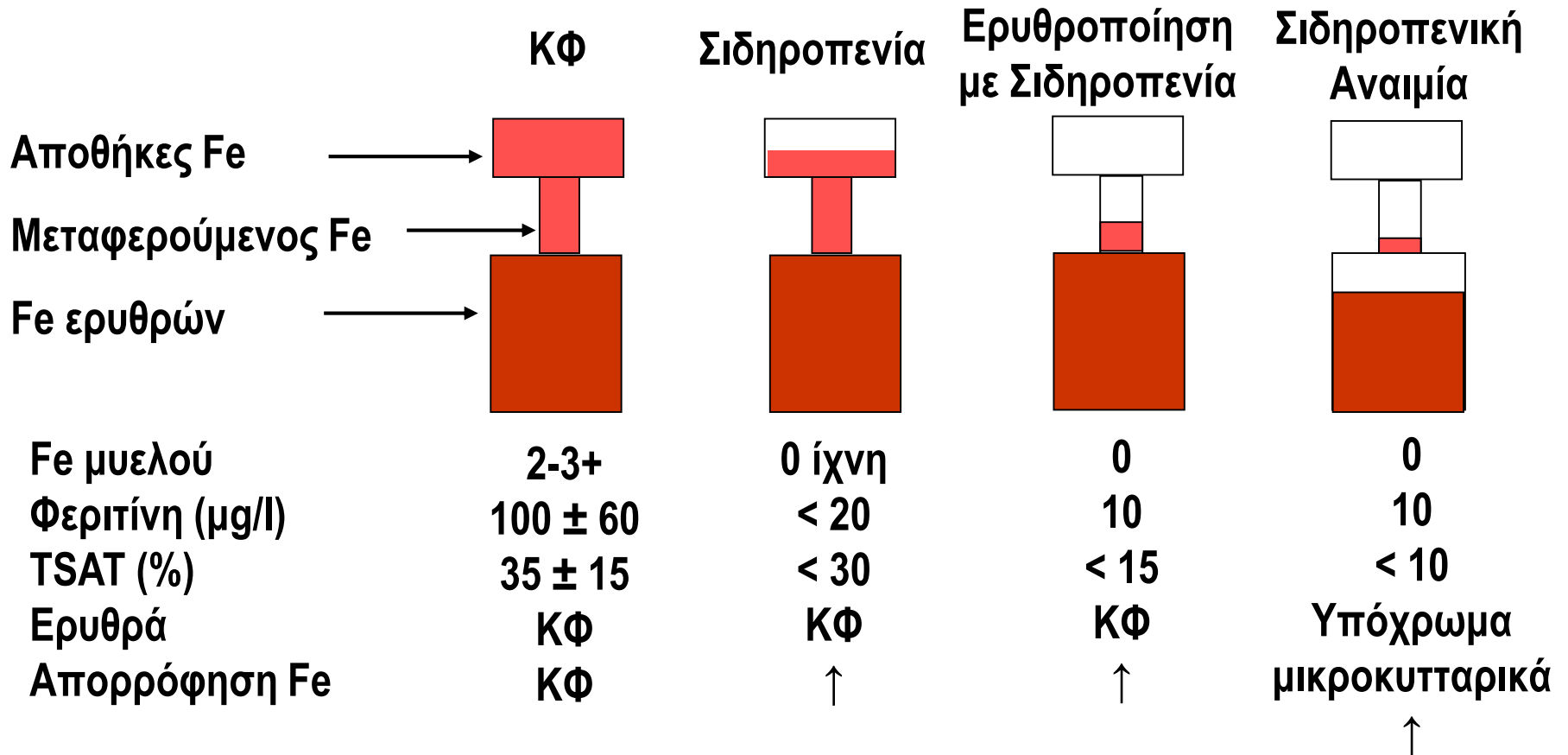
Στάδια Σιδηροπενικής Αναιμίας



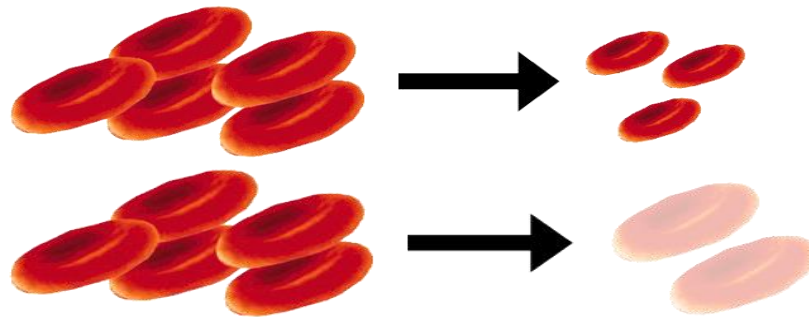
Στάδια Σιδηροπενικής Αναιμίας



Στάδια Σιδηροπενικής Αναιμίας



Στη σιδηροπενική αναιμία τα RBCs είναι μικροκυτταρικά και υπόχρωμα



ΕΡΓ. ΔΕΙΚΤΕΣ

↓ Hb

↓ MCV & MCHC

↓ TSAT

↓ Φεριτίνη ορού & σίδηρος ορού

↑ TIBC

Η σιδηροπενία μπορεί να είναι συμπτωματική με ή χωρίς αναιμία

Συμπτωματολογία

Σωματική απόδοση

- Κόπωση
- Δύσπνοια
- Μειωμένη αντοχή
- Μειωμένη ζωτικότητα

Νοητική απόδοση

- Απώλεια συγκέντρωσης
- Απώλεια μνήμης
- Δυσκολία στην επικοινωνία

Ψυχολογία και συμπεριφορά

- Νευρική κατάσταση
- Καταθλιπτική διάθεση
- Συναισθηματική αστάθεια

Συμπτωματολογία

Διαταραγμένη ανοσολογική λειτουργία

- Αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις

Θερμοτροποποίηση

- Δυσανεξία στο κρύο

Τροφικές διαταραχές

- Ωχρότητα στο πρόσωπο
- Απώλεια μαλλιών
- Εύθραυστα νύχια

Άλλες νοσηρότητες

- Διαταραχές στην όρεξη
- Σύνδρομο ανήσυχων άκρων
- Αθηροσκλήρυνση
- Καρδιαγγειακό νόσημα

Απόλυτη Σιδηροπενία - Αίτια

Ανεπαρκής λήψη διαιτητικού Fe

- Φτωχή διατροφή
- Χρόνιος αλκοολισμός
- Μειωμένη κατανάλωση ζωικών πρωτεϊνών και ασκορβικού οξέος

Αυξημένες απαιτήσεις σε Fe

- Εγκυμοσύνη
- Νηπιακή ηλικία/εφηβεία
- Αιμοκάθαρση
- Χειρουργείο
- Γαστρεντερική αιμορραγία
- Δωρεά αίματος
- Εμμηνόπαυση
- Λοχεία

Ανεπαρκής απορρόφηση από το γαστρεντερικό

- Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
- Αλληλεπίδραση με φάρμακα/τροφή

Λειτουργική Σιδηροπενία

Επαρκείς αποθήκες Fe σε συνδυασμό με αδυναμία κινητοποίησης του Fe για να καλύψει τις αυξημένες ανάγκες της ερυθροποίησης κατά την θεραπεία με ερυθροποιητικούς παράγοντες (ESAs)

Χαρακτηριστικά

- Ανεπαρκής ανταπόκριση της Hb στη θεραπεία με ESAs
- Φυσιολογικά ή υψηλά επίπεδα φερριτίνης ορού
- TSAT συνήθως <20%
- Αυξημένος αριθμός υπόχρωμων ερυθρών και δικτυοερυθροκυττάρων
- Σε σοβαρές περιπτώσεις μειωμένα MCV ή και MCHC
- Ανταπόκριση στη θεραπεία με IV Fe

ESAs: erythropoiesis-stimulating agents, MCV: mean corpuscular volume, MCHC: mean corpuscular haemoglobin concentration

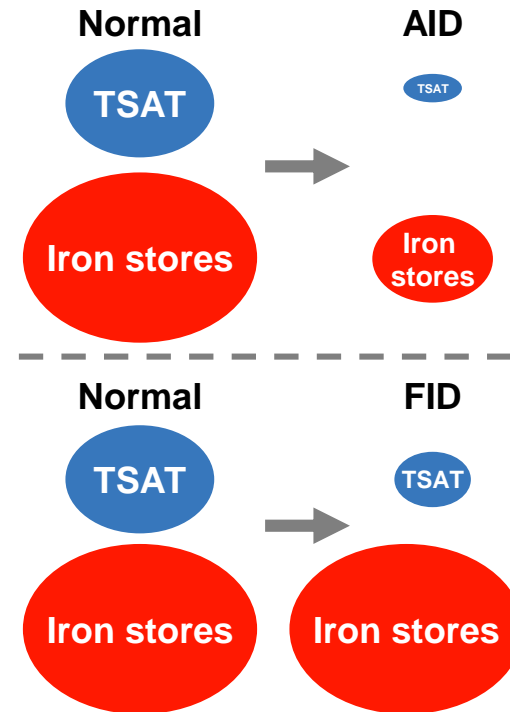
Απόλυτη και λειτουργική σιδηροπενία

Απόλυτη Σιδηροπενία (AID)

- Άδειες αποθήκες σιδήρου¹
- ERBP²
 - Φερριτίνη ορού <100 ng/mL και TSAT <20%

Λειτουργική σιδηροπενία (FID)

- **Ανεπαρκής διάθεση σιδήρου** για να καλύψει τις ανάγκες, παρά τα φυσιολογικά ή αυξημένα αποθέματα σιδήρου¹
- ERBP²
 - ΧΝΝ προ-τελικού σταδίου: φερριτίνη ορού <200 ng/mL και TSAT <25%
 - Αιμοκάθαρση: φερριτίνη ορού <300 ng/mL και TSAT <25%



Διάγνωση της σιδηροπενίας

Παράμετροι αξιολόγησης της κατάστασης του Fe

Table 3. Parameters for the assessment of iron status^{4,5,23}


	Assessment	Target values
Serum ferritin level	Iron stores	200–500 µg/l (CKD) 100±60 µg/l
Transferrin saturation (TSAT)	Functional iron	30–40%
Proportion of hypochromic red blood cells (%HRC)	Functional iron deficiency	<2.5%
Reticulocyte haemoglobin content	Functional iron deficiency	35 pg/cell
Soluble serum transferrin receptor	Iron deficiency (especially in the case of infection or inflammation)	Women (pre-menopausal) 1.9–4.4 mg/l Men 2.2–5.0 mg/l

Table 4: Parameters for the assessment of iron status

	Hb	MCV	Ferritin	TSAT	ZPP	sTfR
ID	N	N	↓	N	N	N
ID erythropoiesis	N	N	↓	↓	↑	↑
IDA	↓	N or ↓	↓	↓	↑	↑
FID ^{1,3}	↓	N or ↓	N, ↓ or ↑	↓	↑	↑
Anaemia of chronic disease	↓	N or ↓	N or ↑	↓	N or ↑	N or ↑
Anaemia of chronic disease + ID	↓	N or ↓	N or ↓	↓	↑	(or N?)

N: normal; ↑: increased; ↓: decreased; MCV: mean corpuscular volume; ZPP: zinc protoporphyrin; TSAT: transferrin saturation
sTfR: serum transferrin receptor; BM: bone marrow
Adapted from Roest 2000, Goodnough 2010 and Goodnough 2011.

Φερριτίνη ορού – Αποθήκες σιδήρου

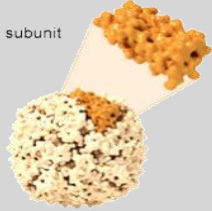
Μετρούμενη παράμετρος	Πλεονεκτήματα	Περιορισμοί
<ul style="list-style-type: none">Αποθήκες σιδήρου¹  <p>Φερριτίνη</p>	<ul style="list-style-type: none">Ο πιο χρήσιμος δείκτης για την αξιολόγηση των αποθηκών σιδήρου²Στα υγιή άτομα, η φερριτίνη ορού σχετίζεται με τα αποθέματα σιδήρου στον οργανισμό²	<ul style="list-style-type: none">Τα φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα φερριτίνης δεν αποκλείουν απόλυτη ή λειτουργική σιδηροπενία³Διαφορές ανάλογα με το φύλο (φυσιολογικά χαμηλότερη στις γυναίκες)¹Αντιδραστήριο οξείας φάσης¹Τα επίπεδα της φερριτίνης μπορεί να είναι αυξημένα σε άτομα με συνυπάρχοντα φλεγμονώδη νοσήματα, λοίμωξη, κακοήθεια ή ηπατική νόσο^{2,3}

1. Wish JB. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:S4–8

2. Crichton RR, et al. *Iron therapy with special emphasis on intravenous administration* (4th edition). UNI-MED Verlag AG, Bremen

3. Macdougall IC. *Curr Opin Nephrol Hyperten* 1994;3:620–5

Η φερριτίνη είναι μια σημαντική παράμετρος για την αξιολόγηση της σιδηροπενίας

Εργαστηριακή Παράμετρος	Τι μετράει	Πλεονεκτήματα	Περιορισμοί
<p>Φερριτίνη ορού</p>  <p>subunit</p> <p>Φερριτίνη</p>	Αποθήκες σιδήρου ²	<ul style="list-style-type: none">• Ο πιο χρήσιμος δείκτης για την αξιολόγηση των αποθηκών σιδήρου⁴• Τα χαμηλά επίπεδα είναι εξαιρετικά ειδικά για ύπαρξη σιδηροπενίας³• Στα υγιή άτομα σχετίζεται με τα αποθέματα σιδήρου στον οργανισμό⁴• Εύκολη και ευρέως διαθέσιμη μέτρηση, με μέτριο κόστος	<p>Αντιδραστήριο οξείας φάσης² π.χ. μπορεί να αυξηθεί από συνυπάρχοντα φλεγμονώδη νοσήματα, λοίμωξη, κακοήθεια ή ηπατική νόσο^{1,4}</p> <p>Τα φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα φερριτίνης δεν αποκλείουν λειτουργική σιδηροπενία¹</p> <p>Διαφορές ανάλογα με το φύλο (φυσιολογικά χαμηλότερη στις γυναίκες)²</p>

Το TSAT είναι μια σημαντική παράμετρος για την αξιολόγηση της σιδηροπενίας

Εργαστηριακή παράμετρος	Τι μετράει	Πλεονεκτήματα	Περιορισμοί
TSAT  Τρανσφερίνη	Διαθέσιμος σίδηρος για ερυθροποίηση ¹ TSAT = σίδηρος ορού/ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα (TIBC) x 100 TIBC: Total iron binding capacity	<ul style="list-style-type: none">• Πιο αξιόπιστος δείκτης από τη φερριτίνη³• Υψηλότερη ευαισθησία από τη φερριτίνη³• Η απουσία (ή σχεδόν η απουσία) επισημασμένου σιδήρου στο μυελό των οστών σχετίζεται με TSAT <20%²• Εύκολη και ευρέως διαθέσιμη μέτρηση, με μέτριο κόστος	<ul style="list-style-type: none">• Αξιοσημείωτη ημερήσια διακύμανση^{1,2}• Αντιδραστήριο οξείας φάσης²• Επηρεάζεται από τη φλεγμονή, την κακή θρέψη και τα χρόνια νοσήματα²

Σύνδρομο δέσμευσης Fe/AXN

Επαρκείς αποθήκες Fe με τον Fe δεσμευμένο στα μακροφάγα

- **Φλεγμονή (Αναιμία Χρονίας Νόσου:AXN)**
 - Λοιμώξεις
 - Κακοήθειες
 - Αυτοάνοσα νοσήματα
 - Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN)
- Σε ασθενείς με φλεγμονώδη νοσήματα, η αναιμία είναι πολύ συχνή και προκαλείται από διάφορους παράγοντες όπως η αιμορραγία και τα υποκείμενα νοσήματα. Ωστόσο το κύριο αίτιο της αναιμίας στα φλεγμονώδη νοσήματα είναι η AXN

Αναιμία Χρονίας Νόσου (ΑΧΝ)

- Οι όροι *Αναιμία Χρονίας Νόσου* ή "*Αναιμία φλεγμονής*" χρησιμοποιούνται εναλλακτικά για να υποδείξουν μια κατάσταση που παρατηρείται συχνά στα κλινικά στάδια ενός ευρέος φάσματος νοσημάτων όπως οι λοιμώξεις, τα φλεγμονώδη νοσήματα και οι κακοήθειες
- Η ΑΧΝ είναι η δεύτερη σε συχνότητα μορφή αναιμίας μετά τη ΣΑ και παρατηρείται σε ασθενείς με χρόνια ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, κυρίως σε νοσηλευόμενους
 - έως και 26.1% στους άντρες
 - έως και 20.1% στις γυναίκες ηλικίας άνω των 85 ετών
- Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ΑΧΝ αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας και νοσηλείας κατά 5 φορές, όπως υποστηρίζεται από μια μεγάλης κλίμακας προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε κατά τα έτη 2003-2007

ΑΧΝ: Αιτιολογία

Νοσήματα σχετιζόμενα με ΑΧΝ				
Λοίμωξη	Κακοήθεια	Αυτοάνοσα	Νεφρός	Καρδιά
Ιική	Σταθεροί όγκοι	Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (ΧΝΑ)	Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΧΚΑ)
Βακτηριακή	Αιματολογικές κακοήθειες	Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και σχετικά νοσήματα		
Παρασιτική		Αγγειίτιδα		
Μυκητιασική		Σαρκοείδωση		
		Φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου		

Table 1

The most common causes of ACD. The prevalence is estimated and shown as range. Modified from Weiss 2005 [1].

Disease	Prevalence (%)
Infections (acute and chronic)	18-95
Cancer (hematologic and solid tumors)	30-77
Autoimmune disorders	8-71
Chronic kidney diseases	23-50
GvHD after solid-organ transplantation	8-70

ΑΧΝ: Παθοφυσιολογία

- Η παθογένεση της ΑΧΝ είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική, σχετίζεται με την υποκείμενη χρόνια νόσο, αλλά κυρίως καθορίζεται από την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος που οδηγεί σε μεταβολές στο ισοζύγιο του Fe
- **Τουλάχιστον 3 βασικοί μηχανισμοί συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ΑΧΝ**
 1. Η μείωση της διάρκειας ζωής των ερυθρών κυττάρων
 2. Ο μειωμένος πολλαπλασιασμός των ερυθροειδών προγονικών κυττάρων
 3. Η αυξημένη πρόσληψη και κατακράτηση του Fe στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ)

Ρύθμιση του μεταβολισμού του Fe από την εψιδίνη

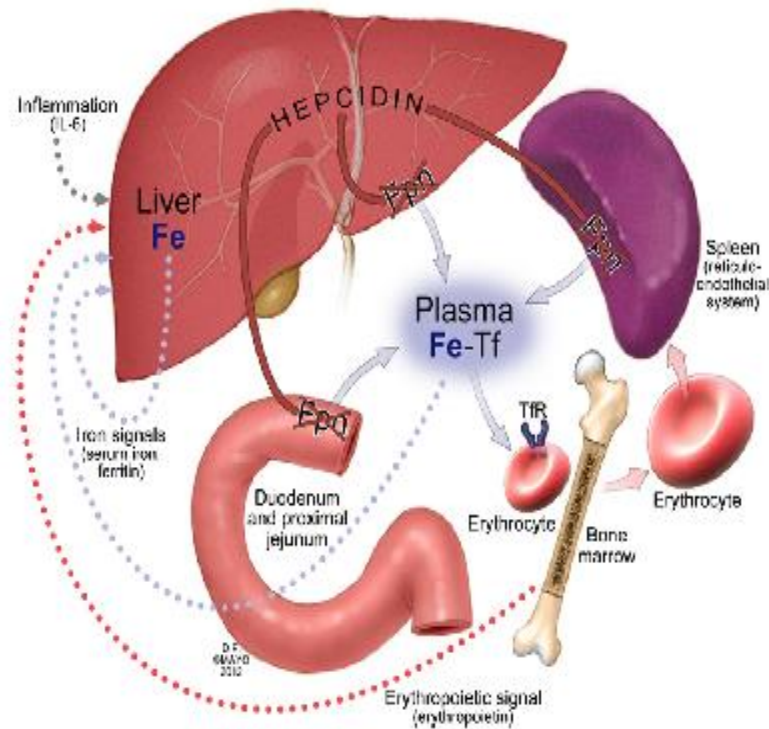
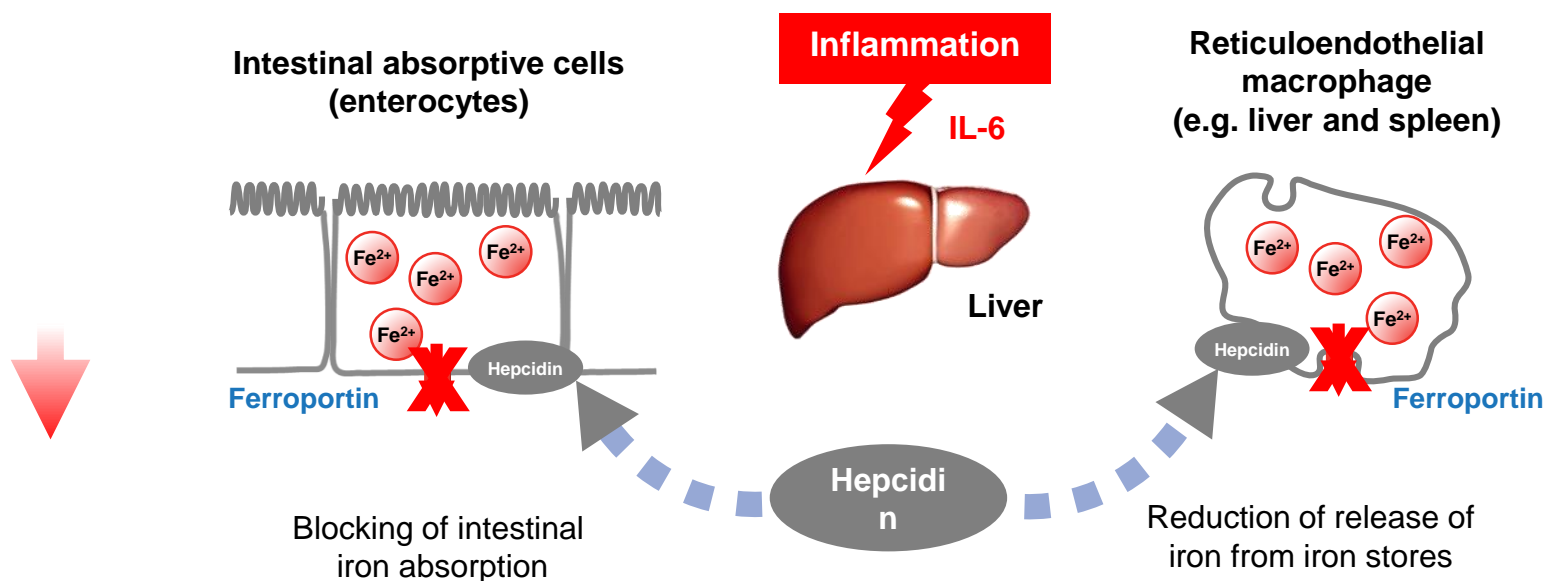


Figure 1. Regulation of iron metabolism by hepcidin. Hepcidin production by the liver is regulated by inflammation via cytokines, iron levels/stores, and erythropoiesis. Hepcidin binds to its receptor ferroportin (iron export protein) present on hepatocytes, macrophages and duodenal enterocytes, resulting in internalization and degradation of ferroportin. In addition, hepcidin inhibits intestinal absorption of iron by duodenal enterocytes. The end result is that iron is trapped within the hepatocytes and macrophages resulting in hypoferrremia, functional iron deficiency and iron-restricted erythropoiesis. Abbreviations: Fpn, ferroportin; Tf, transferrin; TfR, transferrin receptor. Modified with permission from Ganz et al. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a011668.

Η εψιδίνη και η φλεγμονή παίζουν καθοριστικό ρόλο στη δέσμευση του σιδήρου και την ανάπτυξη λειτουργικής σιδηροπενίας



Σιδηροπενική Αναιμία: Θεραπεία

- Μεταγγίσεις αίματος
- Ερυθροποιητικοί παράγοντες
- Oral iron
- IV iron

Poggiali E, et al. *Eur J Int Med* 2013

Cullis J. *Clin Med* 2013;13(2):193-6

Gangat N and Wolanskyj A. *Semin Hematol* 2013;50:232-238

Μεταγγίσεις

- Οι οδηγίες ERBP συστήνουν τις στρατηγικές περιορισμένης μετάγγισης¹
- Το κύριο όφελος με τις μεταγγίσεις, είναι η διατήρηση επαρκούς οξυγόνωσης των ιστών και η βελτίωση των συμπτωμάτων της αναιμίας²
- Κυρίως συστήνονται σε ασθενείς που:²
 - δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με ESA
 - έχουν αυξημένο κίνδυνο για ΑΕ σχετιζόμενες με τη θεραπεία με ESA (π.χ. προηγούμενη ή τρέχουσα κακοήθεια, ιστορικό εγκεφαλικού)
 - απαιτείται γρήγορη διόρθωση της αναιμίας⁶
- Αυξάνουν τον κίνδυνο άλλο-ευαισθητοποίησης σε αντισώματα HLA:³
 - μπορεί να καθυστερήσουν ή να αποκλείσουν μεταμόσχευση νεφρού
- Αυξημένος κίνδυνος για αντιδράσεις ανοσολογικού χαρακτήρα, μετάδοσης λοιμώξεων, σφάλματος στη μετάγγιση²



Ερυθροποιητικοί παράγοντες

- Υψηλά μεταβαλλόμενη ανταπόκριση ανάλογα με τον τύπο της υποκείμενης νόσου και την ενεργότητά της, την διαθεσιμότητα του Fe και άλλους παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση αναιμίας
- Περιορισμένες ενδείξεις στην αναιμία λόγω ΧΝΝ και στην αναιμία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία
- Πρόσφατες κλινικές μελέτες αναφέρουν αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, εγκεφαλικού, εξέλιξης των κακοηθειών και θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ESAs και είχαν ως στόχο επίπεδα $Hb \geq 13$ g/dL
- Ο FDA συστήνει την σωστή χορήγησή τους στις εγκεκριμένες ενδείξεις, με περιορισμένη χρήση σε ασθενείς με κακοήθεια και στόχευση τιμής $Hb \leq 12$ g/dL σε ασθενείς με ΧΝΝ

Σιδηροθεραπεία

- Oral



- Intravenous



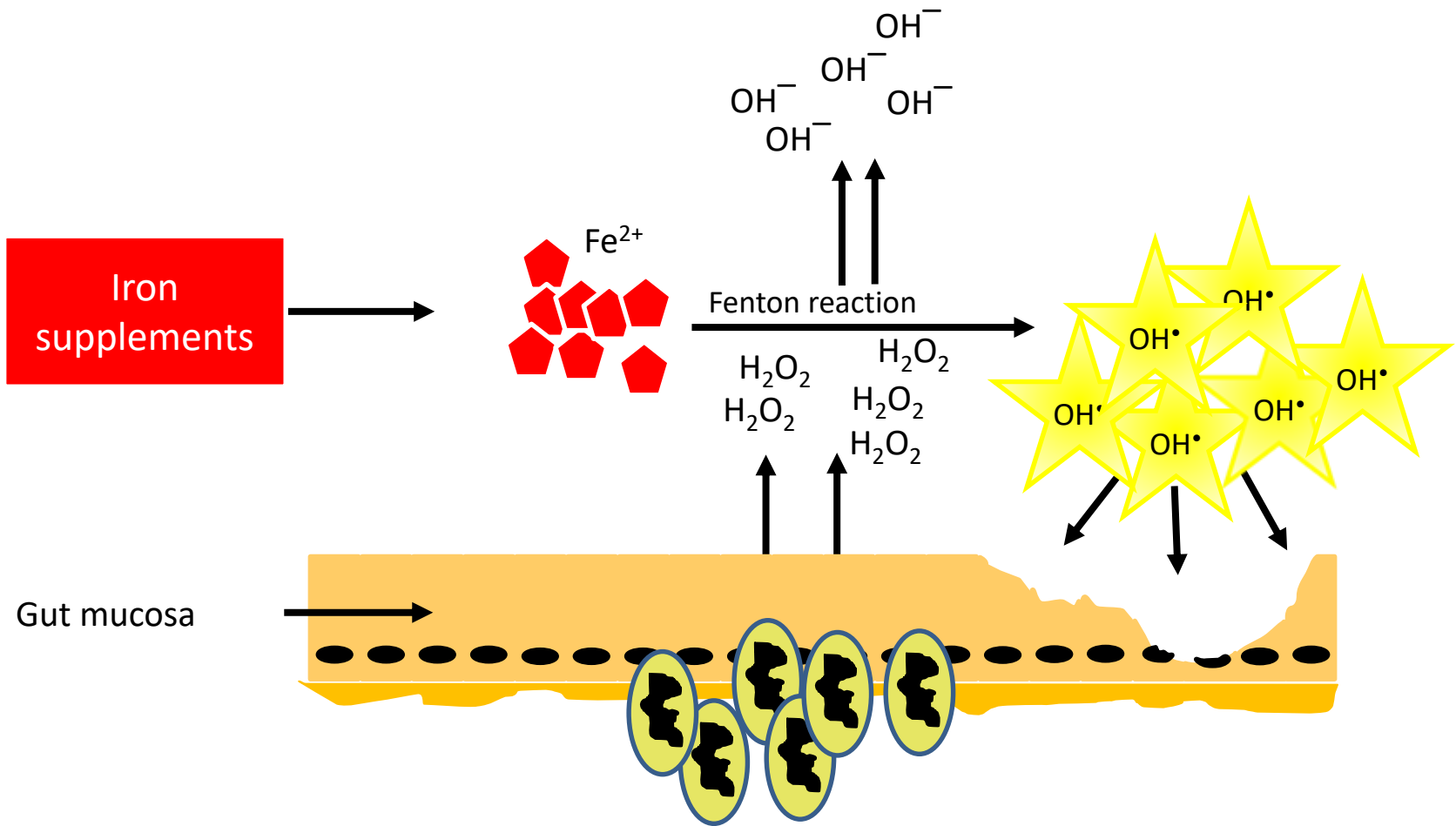
Per os σιδηροθεραπεία

- Συχνές, δόσοεξαρτώμενες γαστρεντερικές διαταραχές, ιδιαίτερα με τον θειικό σίδηρο^{1,2}
 - Σε ποσοστό έως και 20% των ασθενών¹
 - Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, μετεωρισμός, ναυτία, διάρροια, καούρες^{2,3}
 - Μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τη διατροφική πρόσληψη³
- Η λήψη των δισκίων με το φαγητό μπορεί να βελτιώσει την ανοχή, αλλά οδηγεί σε μειωμένη απορρόφηση του σιδήρου¹
- Μικρή εντερική απορρόφηση
 - Αυξημένη σύνθεση εψιδίνης⁴
 - Οίδημα στο βλεννογόνο και μειωμένη ροή αίματος στις εντερικές λάχνες⁵
- **Η ανταπόκριση στον per os σίδηρο είναι μικρότερη και πιο αργή^{4,6}**
- **Κίνδυνος φτωχής συμμόρφωσης στη θεραπεία⁷**



1. Macdougall IC. *Kidney Int* 1999;69:S61-6.
2. Fishbane S. *Am J Kidney Dis* 2007;49:736-43.
3. Fishbane S, Maesaka JK. *Am J Kidney Dis* 1997;29:319-33.
4. Macdougall IC. *J Ren Care* 2009;35 Suppl 2:8-13.
5. Sica DA, et al. *Congest Heart Fail* 2003;9:287-92.
6. Qunibi WY, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1599-607.
7. Ho PM, et al. *Circulation* 2009;119:3028-35.

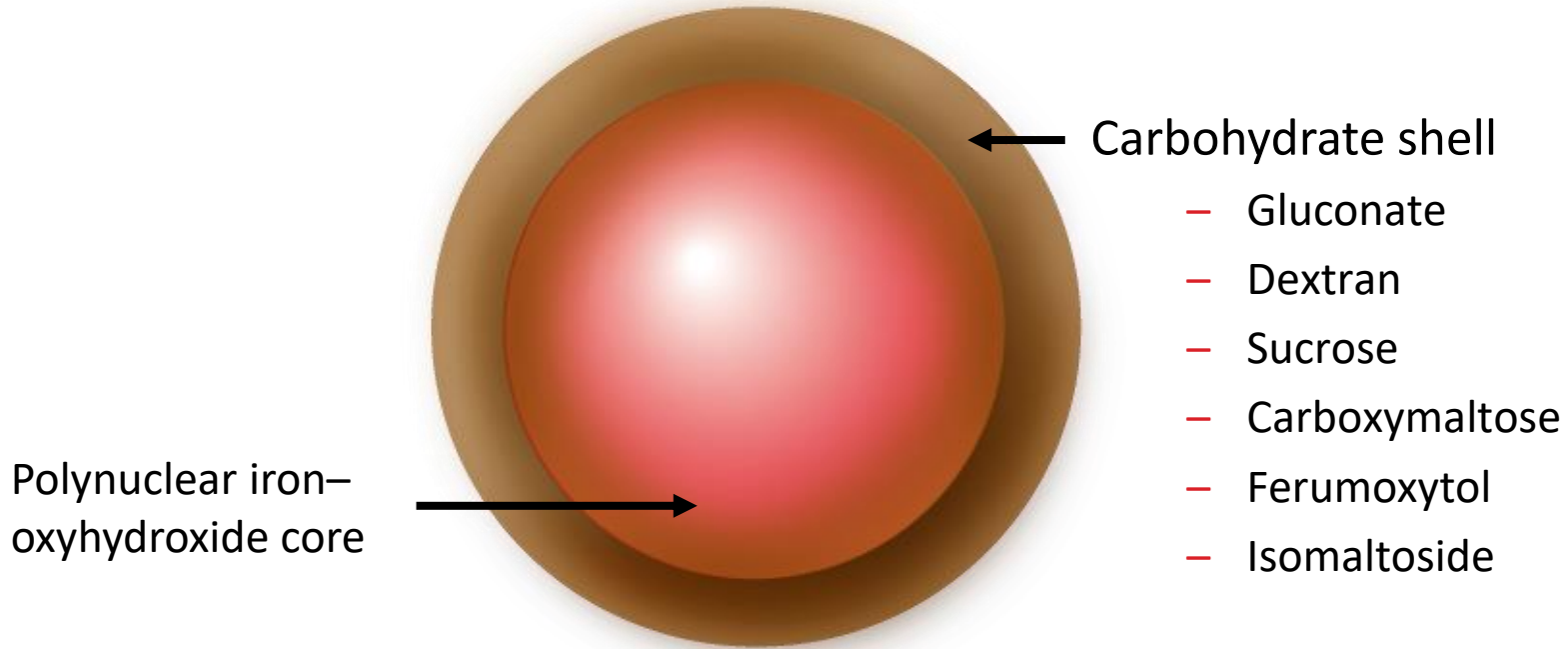
Oral iron και οξειδωτικό στρες



IV iron

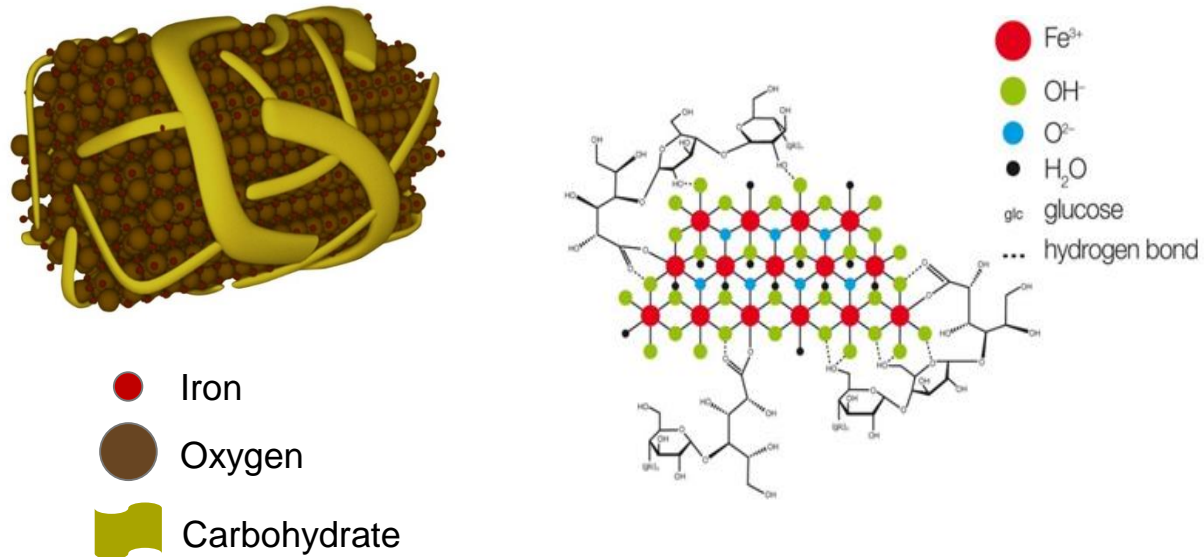
- **Υπερέχει της per os σιδηροθεραπείας**
- **Διορθώνει γρηγορότερα και αποτελεσματικότερα την Hb**
- **Αναπληρώνει με επιτυχία τις αποθήκες σιδήρου**
- **Δεν εμφανίζει προβλήματα δυσανεξίας – συμμόρφωσης**

Η δομή του IV iron



Η μοριακή δομή του καρβοξυμαλτοζικού σιδήρου (Ferinject)

Το μόριο του Καρβοξυμαλτοζικού σιδήρου



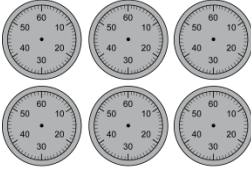




Σύμπλοκο τρισθενούς σιδήρου-οξυυδροξειδίου με καρβοξυμαλτόζη

Ferinject: 1 g σιδήρου σε 15 λεπτά

- Σταθερό σύμπλοκο που επιτρέπει την ελεγχόμενη αποδέσμευση του σιδήρου
- Αποτελεσματική διόρθωση της σιδηροπενίας
 - Μια απλή δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει:
 - Τα 15 mg σιδήρου/kg ΣΒ με IV ένεση
 - Τα 20 mg σιδήρου/kg ΣΒ με IV έγχυση
 - Τα 1000 mg σιδήρου
- **Μέγιστη αθροιστική δόση: 1000 mg σιδήρου/εβδομάδα**
- Χαμηλή ανοσογονικότητα
- Ενδείκνυται για τη θεραπεία της ανεπάρκειας σιδήρου όταν τα από του στόματος χορηγούμενα σκευάσματα σιδήρου είναι αναποτελεσματικά ή δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Η διάγνωση της σιδηροπενίας πρέπει να βασίζεται σε εργαστηριακές εξετάσεις



Σκευάσματα IV Fe

	Iron dextran (CosmoFer®) ¹	Iron isomaltoside (Monofer®) ²	Iron sucrose (Venofer®) ³	Ferumoxytol (Rienso®) ⁴	Ferric carboxymaltose (Ferinject®) ⁵
Μέγιστη εφάπαξ χορηγούμενη δόση (mg)	20mg/kg	1000 mg 20 mg/kg	200mg* 4mg/kg	510mg	1000mg ή 20mg/kg
Χρόνος χορήγησης της μέγιστης εφάπαξ δόσης**	 4-6 hours	 60 min	 30 min	 17 seconds (μόνο IV)	 15 min (IV έγχυση/ένεση)
Απαιτείται δοκιμαστική δόση;	OXI	OXI	OXI	-	OXI

* Σε μερικές χώρες η μέγιστη δόση μπορεί να είναι τα 500 mg

1. CosmoFer SPC

2. Monofer SPC

3. Venofer SPC

4. Rienso SPC (Ένδειξη μόνο στη ΧΝΑ, δεν κυκλοφορεί ακόμα στην Ελλάδα)

5. Ferinject SPC

Η IV σιδηροθεραπεία

- Θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής σύμφωνα με τις νέες οδηγίες KDIGO για την αναιμία (εναλλακτικά συστήνεται η χορήγηση per os σιδήρου για διάστημα 1-3 μήνες σε ασθενείς με ΧΝΝ προ-τελικού σταδίου)¹
- Έχει ανώτερο αποτέλεσμα συγκριτικά με τον per os σίδηρο στη διόρθωση της Hb και την αποκατάσταση των αποθηκών σιδήρου^{2,4}
- Συστήνεται σε όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ που λαμβάνουν θεραπεία με ESA^{1,3}
- Είναι αποδεδειγμένα μια αποτελεσματική και καλά ανεκτή θεραπεία πρώτης γραμμής για τη σιδηροπενική αναιμία⁴
- Ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας υπάρχει αλλά είναι σπάνιος⁵

