



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ – ΚΛΙΝΙΚΗ
ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ

**«Ανάλυση της επιδημιολογίας, της κλινικής διαχείρισης και του κόστους
θεραπείας της δρεπανοκυτταρικής νόσου στην Ελλάδα »**

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ
Βασίλειος Τσολακίδης

ΟΝΟΜΑ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΑ ΚΑΘΗΓΗΤΗ
Χρυσούλα Πουρζιτάκη
Επίκουρη Καθηγήτρια Φαρμακολογίας και Κλινικής Φαρμακολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Α.Π.Θ

Μέλη Τριμελούς Επιτροπής
Μαρία Παπαιωάννου
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια,
Τμήμα Ιατρικής, Α.Π.Θ
Ευθυμία Βλαχάκη
Επίκουρη Καθηγήτρια,
Τμήμα Ιατρικής, Α.Π.Θ

Δρεπανοκυταρική Νόσος

**Ανάλυση της επιδημιολογίας, της κλινικής
διαχείρισης και του κόστους θεραπείας στην
Ελλάδα**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Κλινικής και Βιομηχανικής Φαρμακολογίας» του τμήματος Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, η οποία εκπονήθηκε υπό την επίβλεψη της Επίκουρης καθηγήτριας Χ.Πουρζιτάκη.

Πριν την παρουσίαση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω ορισμένους από τους ανθρώπους που γνώρισα, συνεργάστηκα μαζί τους και έπαιξαν πολύ σημαντικό ρόλο στην πραγματοποίησή της.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή Δημήτρη Κούβελα που μου έδωσε την ευκαιρία να συμμετέχω στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα του τμήματος της Κλινικής Φαρμακολογίας. Στην συνέχεια, θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στην επιβλέπουσα Επίκουρη καθηγήτρια μου Χρυσούλα Πουρζιτάκη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ' αρχής, την επιστημονική της καθοδήγηση, της υποδείξεις της και την συνεχή της υποστήριξη κατά την διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας αυτής.

Επίσης, ευχαριστώ την αναπληρώτρια καθηγήτρια κυρία Παπαιωάννου Μαρία και την Επίκουρη καθηγήτρια κυρία Βλαχάκη Ευθυμία για τις εποικοδομητικές τους υποδείξεις και την πολύτιμη συμβολή τους στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας, ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Επίσης, ευχαριστώ την κυρία Παντελίδου Δέσποινα (διευθύντρια της μονάδας μεσογειακής αναιμίας του νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ) για την βοήθεια της σχετικά με βιβλιογραφικά δεδομένα καθώς και στοιχείων που συμπεριλήφθησαν στην εργασία.

Επιπροσθέτως, ευχαριστώ τους κυρία Ε. Βλαχάκη, κυρία Δ.Παντελίδου και κύριο Μ. Διαμαντίδη (μονάδα αιμοσφαιρινοπαθειών του Κουτλιμπανίου Νοσοκομείου Λαρίσης) για την συμμετοχή τους στο ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε για την ολοκλήρωση της εργασίας. Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιστημονική ομάδα ερυθροκυττάρου και αιμοσφαιρινοπαθειών της Ελληνικής αιματολογικής εταιρίας, καθώς ευρήματα αυτής της μελέτης βασίστηκαν σε προηγούμενες εργασίες της ομάδας αυτής.

Δεν θα ήθελα να παραλείψω να ευχαριστήσω τους μεταπτυχιακούς φοιτητές του τμήματος κλινικής φαρμακολογίας Μάλλιου Φαίη και Ρηγόπουλο Παναγιώτη για την σημαντική βοήθειά τους καθόλη την διάρκεια της εργασίας καθώς και τους συμφοιτητές μου Βασίλη Περικλή και Ζωή Αηδόνη για την συνεχή στήριξη τους,

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την συνεχή τους συμπαράσταση καθώς και την σύζυγό μου Αναστασία που με στηρίζει συνεχώς σε κάθε μου απόφαση και κάθε μου βήμα.

Στην σύντροφο μου Αναστασία

στα παιδιά μου Αθανάσιο &
Φίλιππο

Και στους γονείς μου Αθανάσιο & Ευπραξία

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Δρεπανοκυταρική Νόσος.....	1
Ανάλυση της επιδημιολογίας, της κλινικής διαχείρισης και του κόστους θεραπείας στην Ελλάδα.....	1
ΕΙΚΟΝΕΣ	6
ΠΙΝΑΚΕΣ	6
ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	8
ABSTRACT.....	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
Βασικές Έννοιες	12
Ο κύκλος ζωής ενός ερυθροκυττάρου.....	13
Αιμοσφαιρίνη.....	13
Αιμοσφαιρίνη F.....	14
Κληρονομικότητα αιμοσφαιρινοπαθειών	15
Γενετικοί παράγοντες	15
Γονότυποι δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων.....	16
Ετερόζυγη μορφή (Hb AS).....	17
Διπλή ετερόζυγη μορφή σε συνδυασμό με μεσογειακή αναιμία (μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία – HbS/B -MA)	18
Ομόζυγη μορφή (Δρεπανοκυτταρική αναιμία- Hb SS).....	19
Δρεπανοκυτταρική αναιμία HbSC	19
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	20
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΔΝ	24
Πηγή: (Thein & Howard,2018).....	24
Αγγειοαποφρακτικές επιπλοκές.....	24
Οξύ Θωρακικό Σύνδρομο (ACS).....	26
Νόσος του κεντρικού νευρικού	26
Αναιμία	27
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	29
The Malaria Hypothesis.....	30

Φορτίο της Νόσου	30
Καταγραφή από 2000-2010.....	32
Καταγραφή από 2010-2015.....	32
Διάγνωση	33
Πρόληψη.....	34
ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	35
Πυλώνες Θεραπείας	35
Υδροξυκαρβαμίδη (υδροξουρία).....	36
Θεραπεία αγγειοαποφρακτικών κρίσεων.....	37
Υπέρηχος.....	39
Μεταγγίσεις	39
Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων	40
Γονιδιακή θεραπεία.....	41
ΑΝΕΚΠΛΗΡΩΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΑΓΚΗ	43
ΚΟΣΤΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	46
ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΠΟ ΑΧΕΠΑ.....	51
Πηγή: Γαληνός, www.imop.gr , ΚΕΝ 2012.....	53
Ερωτηματολόγιο	60
Συμπεράσματα.....	62
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	64

ΕΙΚΟΝΕΣ

Figure 1: Δομή του ερυθροκυττάρου	12
Figure 2: Ερυθροποίηση, δημιουργία του ερυθροκυττάρου.....	13
Figure 3: Εικονογράμματα πλήρους σώματος, αποχρώσεις του κόκκινου που απεικονίζουν τους διάφορους πιθανούς συνδυασμούς της ΔΝ	15
Figure 4: Γονότυποι δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων.....	16
Figure 5: Παθογένεση της ΔΑ. Α) Βασική μοριακή διαταραχή. Β) Μηχανισμός πολυμερισμού και ακόλουθη δρεπάνωση των ερυθροκυττάρων με HbS. C) Μηχανισμός της δρεπάνωσης σε κατάσταση οξυγόνωσης και αποοξυγόνωσης.	21
Figure 6: Σχηματική αναπαράσταση του μηχανισμού της συλλογής των ελευθέρων ριζών (ROS) μέσα στα ερυθροκύτταρα της ΔΝ	23
Figure 7: Οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις της ΔΝ.....	24
Figure 8: Όλοι οι παράγοντες κινδύνου. Άνδρες και γυναίκες, όλες οι ηλικίες , % των συνολικών DALYs, 2017.	29
Figure 9: Οδηγός αντιμετώπισης πόνου.....	37
Figure 10: Θεραπευτικές προσεγγίσεις	42
Figure 11: Περίληψη εργασιών που μελέτησαν τα κόστη υγείας για τους ασθενείς με ΔΑ ή ΔΝ.	47

ΠΙΝΑΚΕΣ

Table 1: Εθνικό μητρώο των αιμοσφαιρινοπαθειών στην Ελλάδα: ανανεωμένα δημογραφικά, υπάρχουσες τάσεις που επηρεάζουν τις γεννήσεις, αιτίες θνητότητας	33
Table 2: Δραστικές ουσίες και ATC κατάταξη.....	38
Table 3: Ελληνικά ΚΕΝ (Κλειστά Ενοποιημένα νοσήλεια) για παθήσεις και διαταραχές των εκτός ταξινόμησης σε κατηγορία ασθενείας.....	49
Table 4: : Ελληνικά ΚΕΝ (Κλειστά Ενοποιημένα νοσήλεια) για παθήσεις και διαταραχές του αίματος, των αιμοποιητικών οργάνων και ανοσολογικές δυσλειτουργίες.	49
Table 5: Εξελθόντες ασθενείς κατά κατηγορίες νόσων και γεωγραφικό διαμέρισμα μόνιμης διαμονής (ημερήσια νοσηλεία,2013).....	50
Table 6: Δειγματοληπτικός έλεγχος στο νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α.....	52
Table 7: Κόστος ιατρικής περίθαλψης ανά πόρο που χρησιμοποιείται	52
Table 8: Κόστος θεραπιές μετάγγισης και αποσιδήρωσης ανά ασθενή ανά μήνα ..	54
Table 9: Εργαστηριακοί έλεγχοι και κόστος αυτών, κατά τη διάγνωση και αντιμετώπιση της ΔΝ	55
Table 10: Θεραπευτικές επιλογές και κόστος ανα κατηγορία.....	57
Table 11: Απαντήσεις ερωτηματολογίου.....	60

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

ΔΕΚ	Δικτυοερυθροκύτταρα
HbF	Εμβρυική αιμοσφαιρίνη
HbS	Αιμοσφαίνη S
ΔΝ	Δρεπανοκυτταρική νόσος
ROS	Ελεύθερες ρίζες
ΔΑ	Δρεπανοκυτταρική αναιμία
ΜΑΚ	Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι μία κληρονομούμενη με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα διαταραχή που οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο της β σφαιρίνης. Είναι επίσης μια πολυοργανική νόσος που χαρακτηρίζεται από αιμόλυση, αγγειοπάθεια λόγω απόφραξης από τα παθολογικά ερυθροκύτταρα και ευπάθεια σε λοιμώξεις. Κατά την διάρκεια των τελευταίων ετών γίνεται όλο και περισσότερο ξεκάθαρο ότι η παθοφυσιολογία της νόσου δεν βασίζεται μόνο σε ένα συγκεκριμένο γεγονός αλλά σε μία πληθώρα διαδικασιών και λειτουργικών ανωμαλιών που συνεργικά οδηγούν στις διάφορες εκφάνσεις της νόσου. Οι επαναλαμβανόμενες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις είναι η πιο κοινή εκδήλωση της νόσου. Η δρεπανοκυτταρική νόσος περιλαμβάνει μια μεγάλη ποικιλία οξέων η χρόνια εκδηλώσεων. Ευθύνεται για μεγάλα ποσοστά νοσηρότητας αλλά και θανάτων λόγω επιπλοκών της νόσου με αποτέλεσμα να επηρεάζει σημαντικά τα συστήματα υγείας και τις οικονομίες πολλών κρατών. Η μετακίνηση πληθυσμών λόγω οικονομικής μετανάστευσης ή διαφυγής από εμπόλεμες ζώνες θα απασχολήσει ακόμη περισσότερο τα συστήματα υγείας στον κόσμο καθώς αυτή η μετακίνηση θα έχει ως αποτέλεσμα και την αύξηση της εμφάνισης της νόσου. Η παρούσα εργασία αναλύει τα επιδημιολογικά στοιχεία, την κλινική διαχείριση και το κόστος θεραπείας της δρεπανοκυτταρικής νόσου στην Ελλάδα. Το ελληνικό μητρώο αιμοσφαιρινοπαθειών έχει καταγράψει 1032 ασθενείς με ΔΝ και η ανάλυση μας βασίστηκε σε αυτόν τον αριθμό. Τα ποσοστά των ομάδων των ασθενών που χρησιμοποίησαν μεμονωμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις (φυλικό οξύ, εμβόλια, Υδροξυκαρβαμίδη, αντιβιοτικά, απλά αναλγητικά, οπιοειδή, μετάγγιση και χηλικοί παράγοντες) εκτιμήθηκαν από προηγούμενες μελέτες. Δεδομένα από προηγούμενες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν επίσης για τον υπολογισμό του συνολικού κόστους της απεικόνισης και των εργαστηριακών εξετάσεων που απαιτούνται για την παρακολούθηση αυτών των ασθενών. Ένα ερωτηματολόγιο σχεδιάστηκε επίσης και χρησιμοποιήθηκε για την ολοκλήρωση αυτής της ανάλυσης. Επιπρόσθετα, τρεις ειδικοί από τρεις μονάδες αιμοσφαιρινοπάθειας στη Βόρεια Ελλάδα κλήθηκαν να απαντήσουν στο ερωτηματολόγιο. Αυτή ήταν η πρώτη προσπάθεια υπολογισμού του συνολικού ετήσιου κόστους θεραπείας των ασθενών με ΔΝ. Το ετήσιο κόστος της ΔΝ εκτιμάται σε 21.152.140 ευρώ. Από το 2013, στην Ελλάδα, έχει τεθεί ένα συνολικό ετήσιο όριο (μειούμενο με τα έτη) για την φαρμακευτική δαπάνη στα 1.945 δισ. Ευρώ. Επομένως παρατηρείται ότι περίπου το 1% του προϋπολογισμού που διατίθεται για φαρμακευτικές δαπάνες χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με ΔΝ.

ABSTRACT

Sickle cell disease is an inherited autosomal recessive disorder due to a mutation in the β globin gene. It is also a multiorgan disease which is characterized by hemolysis, vasculopathy due to obstruction, from the pathological erythrocytes and susceptibility to infections. Over the past few years it has become increasingly clear that the pathophysiology of the disease is based not only on one specific event but on a variety of processes and functional abnormalities that synergistically lead to various manifestations of the disease. Repeated vascular seizures are the most common manifestation of the disease. Sickle cell disease involves a wide variety of acute or chronic manifestations. It is responsible for high rates of morbidity and mortality due to complications of the disease and has a major impact on the health systems and economies of many countries. The displacement of people due to economic migration or escape from conflict zones will further affect the health systems in the world as this displacement will also increase the incidence of the disease. The present study analyzes the epidemiological data, clinical management and treatment costs of sickle cell disease in Greece. In the Greek registry of hemoglobinopathies have been registered 1032 patients with SCD and our analysis has been based on this number. The groups of patients, presented in percentages, using individual therapeutic approaches (Folic Acid, Vaccines, Hydroxycarbamide, Antibiotics, Simple Analgesics, Opioids, Transfusion and Chelation) were estimated by previous studies. Data from previous studies were also used to calculate the total cost of imaging and laboratory examinations required to monitor these patients. A questionnaire was also designed and used to complete this analysis. Additionally, three experts from three hemoglobinopathies units in Northern Greece were asked to respond to the questionnaire. This was the first attempt to calculate the total annual cost of treating the SCD patients. The annual cost of SCD was estimated to be € 21.152.140. Since 2013, in Greece, has been set a limit (decreasing with the years) for pharmaceutical expenditure at 1.945 billion. It is therefore observed that approximately 1% of the budget allocated to pharmaceutical spending is used to treat patients with SCD.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δρεπανοκυταρική αναιμία ή δρεπανοκυταρική νόσος είναι μία ποιοτική διαταραχή και μία εκ των δύο υποτύπων διαταραχών της δομής της αιμοσφαιρίνης. Είναι επίσης κληρονομική νόσος και εμφανίζεται λόγω μετάλλαξης στη θέση 6 της β αλυσού, όπου το γλουταμινικό οξύ αντικαθίσταται από βαλίνη (De piro et al.,2011). Επιπροσθέτως, είναι μία από τις συχνότερες αιμοσφαιρινοπάθειες σε παγκόσμια κλίμακα και η πρώτη κληρονομική νόσος που μελετήθηκε σε μοριακό επίπεδο και παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια, ενώ σήμερα διερευνάται το ενδεχόμενο η ετερογένεια της νόσου να οφείλεται σε γενετικούς πολυμορφισμούς (Μεγαλακάκη, 2013).

Η νόσος εντοπίζεται κυρίως σε περιοχές της υποσαχάριας Αφρικής, της Μέσης Ανατολής (Σαουδική Αραβία),της Ινδίας και χώρες της Μεσογείου (Ελλάδα, Κύπρος, Ιταλία, Τουρκία, Λίβανο, και Ισραήλ). Στις Ηνωμένες πολιτείες η δρεπανοκυταρική νόσος είναι η πιο κοινή γενετικά κληρονομούμενη αιματολογική διαταραχή και παρατηρείται κυρίως στους πληθυσμούς των Αφροαμερικάνων. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι υπάρχουν σημαντικές γεωγραφικές διαφοροποιήσεις ακόμη και μέσα στην ίδια γεωγραφικά εντοπισμένη περιοχή (Piel and Williams, 2016).

Η παγκόσμια επίπτωση της δρεπανοκυταρικής νόσου εκτιμάται ότι ανέρχεται στις 300,000 με 400,000 νέες γεννήσεις τον χρόνο παρουσιάζοντας πολύ υψηλά ποσοστά παιδικής θνησιμότητας σε περιοχές με αναπτυσσόμενες οικονομίες όπως η Αφρική και η Ινδία (Piel FB et al., 2010). Είναι μία χρόνια νόσος με τρομακτικές συνέπειες στην υγεία και στην οικονομία. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το προσβαλλόμενο άτομο κληρονομεί το μη φυσιολογικό αλληλίο της αιμοσφαιρίνης HbS και από τους δύο γονείς και έχει μία ομόζυγη κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται ως δρεπανοκυταρική αναιμία. Οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι διάφορα αποφρακτικά αγγειακά επεισόδια, αιμολυτική αναιμία καθώς και διαταραχές της λειτουργίας των οργάνων λόγω των συνεχών επεισοδίων της δρεπάνωσης (McGann and Ware, 2011).

Η έγκαιρη διάγνωση, η εφαρμογή μέτρων πρόληψης, όπως ο εμβολιασμός καθώς και η κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση, βοήθησαν στην αντιμετώπιση της νόσου, με αποτέλεσμα ο μέσος όρος και η ποιότητα ζωής των ασθενών να έχει αυξηθεί σημαντικά. Εντούτοις, λόγω των μεγάλων μετακινήσεων των πληθυσμών που παρατηρούνται κατά τις τελευταίες δεκαετίες, αναμένεται ότι η δρεπανοκυταρική νόσος θα απασχολεί όλο και περισσότερο τις δημόσιες υπηρεσίες υγείας παγκοσμίως.

Σκοπός της παρούσας μελέτης, είναι να αναδείξει τα επιδημιολογικά στοιχεία της δρεπανοκυταρικής νόσου, την κλινική διαχείρισή της στην Ελλάδα, καθώς και τις οικονομικές προεκτάσεις που συνοδεύονται με τη θεραπεία της νόσου εγχώρια.

Βασικές Έννοιες

Για την καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της δρεπανοκυτταρικής νόσου, καθώς και της αποτελεσματικότητας ή μη της φαρμακευτικής αγωγής, αλλά και των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να εμφανιστούν, περιγράφονται βασικές παράμετροι που σχετίζονται με την εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου, όπως η φυσιολογία του ερυθροκυττάρου και της αιμοσφαιρίνης, η κληρονομικότητα των αιμοσφαιρινοπαθειών, οι γονότυποι της νόσου και οι γενετικές προεκτάσεις της.

Τα ώριμα ερυθροκύτταρα του ανθρώπινου περιφερικού αίματος είναι κύτταρα χωρίς πυρήνα τα οποία στερούνται τα συνηθισμένα κυτταρικά οργανίδια. Το ανθρώπινο ερυθροκύτταρο είναι ένας αμφίκυκλος δίσκος, 7,2μm σε διάμετρο και έχει πάχος 2,4μm στην περιφέρεια και 1μm στο κέντρο. Η συγκεκριμένη αυτή μορφή καθιστά τα ερυθροκύτταρα αρκετά εύκαμπτα, με αποτέλεσμα να μπορούν να διέλθουν από τα τριχοειδή αγγεία των οποίων η ελάχιστη διάμετρος είναι 3 μm. Περισσότερο από το 90% του βάρους του ερυθρού αιμοσφαιρίου αποτελείται από την αιμοσφαιρίνη (Internet Archive, 2009). Κύρια λειτουργία των ερυθροκυττάρων είναι η μεταφορά του οξυγόνου, που προσλαμβάνεται από τους ιστούς, και του διοξειδίου του άνθρακα, που παράγεται από τα κύτταρα του σώματος (εικόνα 1). Τα ερυθροκύτταρα περιέχουν μεγάλες ποσότητες μιας πρωτεΐνης, της αιμοσφαιρίνης, με την οποία ενώνεται το οξυγόνο και, σε μικρότερο βαθμό, το διοξείδιο του άνθρακα, εναλλακτικά. Τα ερυθροκύτταρα αποτελούν ειδικές διαφοροποιήσεις κυττάρων από τα οποία απουσιάζει πλήρως η εσωτερική διαμερισματοποίηση και περιέχουν κυρίως τα μόρια της αιμοσφαιρίνης (περίπου 3×10^8 μόρια αιμοσφαιρίνης). Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, τα ερυθροκύτταρα εμφανίζονται ως δίσκοι έχοντας τις δυο κοίλες επιφάνειες προς το κέντρο του δίσκου (eclass.uoa.gr).

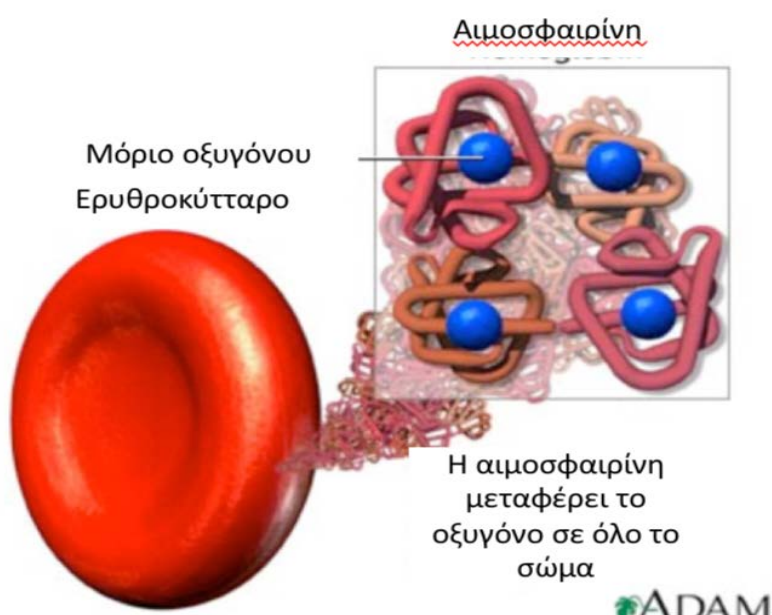


Figure 1: Δομή του ερυθροκυττάρου

Πηγή: www.eclass.uoa.gr

Ο κύκλος ζωής ενός ερυθροκυττάρου

Ο σχηματισμός του ερυθρού αιμοσφαιρίου ή αλλιώς η διαδικασία της ερυθροποίησης, ξεκινά με την διαφοροποίηση των αδέσμευτων βλαστοκυττάρων από μη διαφοροποιημένα βλαστικά κύτταρα, σε διαφοροποιημένα. Τα κύτταρα περνάνε από μία σειρά σταδίων ανάπτυξης μέχρι να γίνουν ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια (ερυθροκύτταρα). Κατά την διαδικασία αυτή τα κύτταρα χάνουν τον πυρήνα τους και αποκτούν αιμοσφαιρίνη, (Εικόνα 2). Δίκτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ) και ώριμα ερυθροκύτταρα απελευθερώνονται από τον μυελό στην κυκλοφορία του αίματος. Τα ΔΕΚ ωριμάζουν σε ερυθροκύτταρα μέσα στην κυκλοφορία σε 1,5 ημέρα. Η παραγωγή των ΔΕΚ είναι ένας δείκτης του επιπέδου της ερυθροποίησης. Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των ΔΕΚ στο αίμα, τόσο μεγαλύτερος είναι και ο ρυθμός παραγωγής ερυθροκυττάρων στον μυελό των οστών. Ο λόγος των ΔΕΚ προς τα ερυθρά αιμοσφαίρια στην κυκλοφορία είναι 1:100. Ο κύκλος ζωής ενός ερυθροκυττάρου διαρκεί περίπου 120 ημέρες. Τα γηρασμένα ερυθροκύτταρα φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος κυρίως στο σπλήνα και σε μικρότερο αριθμό στα κύτταρα κύτταρα του Kupffer στο ήπαρ. Τα προϊόντα της φαγοκυττάρωσης ανακυκλώνονται, αποθηκεύονται, καταβολίζονται και εκκρίνονται (Givens Bell, 1999).

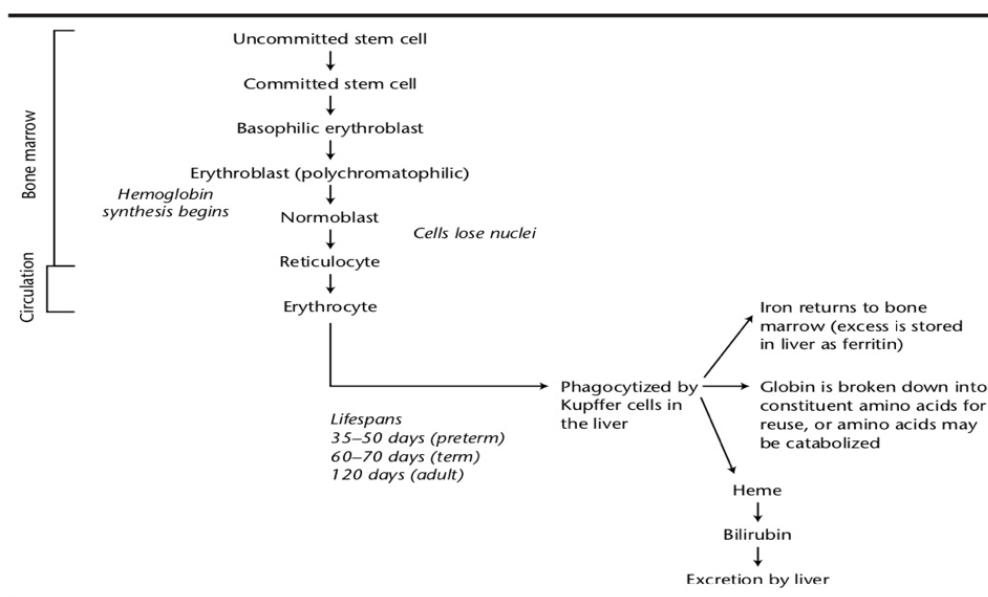


Figure 2: Ερυθροποίηση, δημιουργία του ερυθροκυττάρου

Πηγή: (Givens Bell, 1999).

Αιμοσφαιρίνη

Η αιμοσφαιρίνη αποτελείται από μία βασική πρωτεΐνη τη σφαιρίνη και την αίμη που είναι το σύμπλεγμα σιδήρου-πορφυρίνης. Το μοριακό βάρος της αιμοσφαιρίνης είναι

68,000 kDa (Internet Archive, 2009). Υπάρχουν τρεις τύποι φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης: η αιμοσφαιρίνη A (HbA), η αιμοσφαιρίνη F (HbF), και η αιμοσφαιρίνη A2 (HbA2). Κάθε μόριο αιμοσφαιρίνης περιέχει τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες οι οποίες διαφέρουν μεταξύ τους. Η αιμοσφαιρίνη A περιέχει 2 αλυσίδες σφαιρίνης (α) και 2 αλυσίδες σφαιρίνης (β) και αποτελεί το 95-97% της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης. Η αιμοσφαιρίνη A2 περιέχει 2 αλυσίδες σφαιρίνης (α) και 2 αλυσίδες σφαιρίνης (δ) και αποτελεί το 2,5-3,5% της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης. Η αιμοσφαιρίνη F περιέχει 2 αλυσίδες σφαιρίνης (α) και 2 αλυσίδες σφαιρίνης (γ) και αποτελεί <1% της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης (Mansour et al., 2015).

Η κύρια λειτουργία της αιμοσφαιρίνης είναι η μεταφορά οξυγόνου από τους πνεύμονες στα τριχοειδή των ιστών. Η αιμοσφαιρίνη μπορεί να προσδέσει ένα μόριο οξυγόνου σε κάθε μια από τις τέσσερις ομάδες αίμης. Ο βαθμός κορεσμού των θέσεων πρόσδεσης οξυγόνου σε ολόκληρο το μόριο της αιμοσφαιρίνης, μπορεί να ποικίλει από μηδέν έως 100%, αν όλες οι θέσεις είναι κατειλημμένες (eclass.uoa.gr)). Καθώς τα ερυθρά αιμοσφαίρια περνούν από το τριχοειδές σύστημα των πνευμόνων, συντίθεται η αίμη. Η αιμοσφαιρίνη υπάρχει είτε σε κατάσταση T (Tense- state) ή σε κατάσταση R (Relaxed state). Στην T- state δεν υπάρχει οξυγόνο που να είναι συνδεδεμένο στην αιμοσφαιρίνη και η αιμοσφαιρίνη είναι γνωστή ως δεοξυαιμοσφαιρίνη. Ηλεκτρικές δυνάμεις συγκρατούν σφιχτά τις υπομονάδες της δεοξυαιμοσφαιρίνης μεταξύ τους. Από την στιγμή που ένα μόριο οξυγόνου συνδεθεί με μία υπό μονάδα, η δομή αρχίζει να χαλαρώνει, καθιστώντας ευκολότερο άλλα μόρια οξυγόνου να συνδεθούν με άλλες μη κατελλειμένες θέσεις. Από την στιγμή που και οι τέσσερις θέσεις καταληφθούν από μόρια οξυγόνου η αιμοσφαιρίνη είναι στην R state και χαρακτηρίζεται ως οξυ-αιμοσφαιρίνη. Σχεδόν 98% της αιμοσφαιρίνης μεταφέρεται στους ιστούς ως οξυ-αιμοσφαιρίνη (Givens Bell, 1999). Ο πληθυσμός των ερυθροκυττάρων στην δρεπανοκυτταρική νόσο χαρακτηρίζεται από ετερογένεια, κάποια είναι νεαρά και με μικρή διάρκεια ζωής, άλλα είναι νεαρά και ζουν περισσότερο, κάποια είναι εξαιρετικά συμπαγή και άλλα ασυνήθιστα ελαφριά (Steinberg, 2016).

Αιμοσφαιρίνη F

Η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη (HbF) παράγεται από τα πρόδρομα ερυθροκύτταρα από την 10^η με 12^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης μέχρι τους πρώτους 6 μήνες μετά την γέννηση του μωρού (StatPearls, 2019). Τα γονίδια που εκφράζουν τις πρωτεΐνες της γ - αλυσίδας βρίσκονται στην περιοχή της β - αλυσίδας στο χρωμόσωμα 11. Το γεγονός ότι η HbF περιέχει αλανίνη ή γλυκόζη στην θέση 136 που είναι ουδέτερα μη πολικά αμινοξέα, οδηγεί σε αλλαγές στην διαμόρφωση της πρωτεΐνης που παίζουν σημαντικό ρόλο στην μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς που είναι σημαντικοί στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Λόγω της υψηλής συγγένειας με το οξυγόνο η αιμοσφαιρίνη F είναι λιγότερο πιθανό να αποξυγονωθεί, να υποστεί δρεπάνωση και να προκαλέσει επώδυνες κρίσεις στους ασθενείς αυτούς. Επομένως λόγω των αυξημένων επιπέδων

της HbF στην εμβρυϊκή ηλικία οι δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς δεν εκδηλώνουν συμπτώματα από την νόσο.

Κληρονομικότητα αιμοσφαιρινοπαθειών

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες και οι θαλασαιμίες κληρονομούνται ως αυτοσωμικές υπολειπόμενες διαταραχές, όπου οι φορείς γονείς μεταφέρουν την νόσο στους απογόνους τους. Σε περίπτωση που και οι δύο γονείς είναι ετεροζυγώτες για την αιμοσφαιρίνη S υπάρχει 25% πιθανότητα να έχουν ένα παιδί με ομόζυγη ΔN ή ΔΑ. Όταν ο ένας από τους γονείς είναι ετεροζυγώτης για την αιμοσφαιρίνη S (HbS) και ο άλλος είναι ετεροζυγώτης για μια εκ των είτε HbS ή θαλασαιμίες, τότε το παιδί είναι διπλός ετεροζυγώτης, (εικόνα 3). Οι ετεροζυγώτες είναι ασυμπτωματικοί φορείς της νόσου (στίγμα). Η ΔN όπως θα δούμε στην συνέχεια εκφράζεται σε καταστάσεις

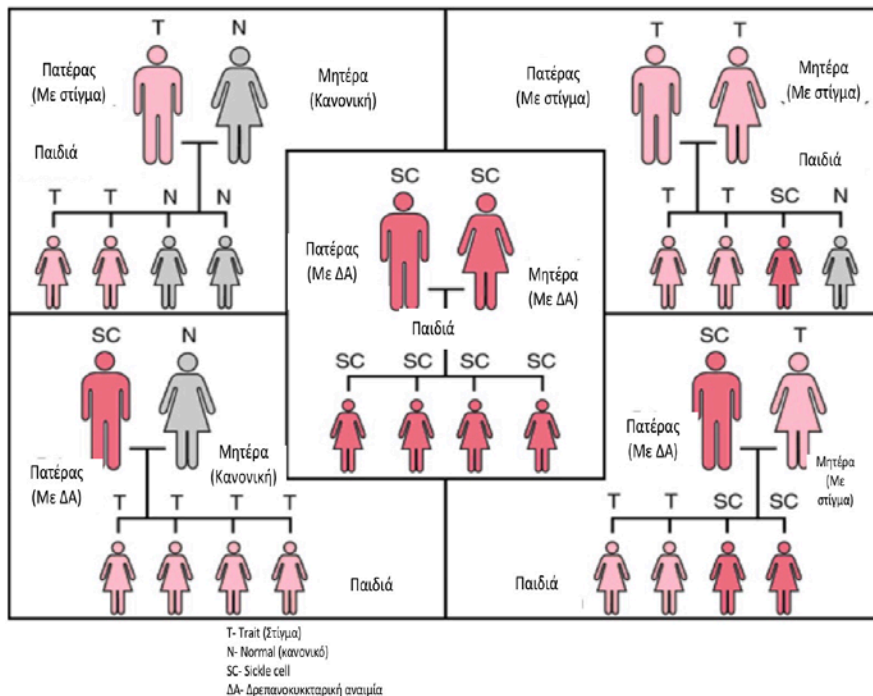


Figure 3: Εικονογράμματα πλήρους σώματος, αποχρώσεις του κόκκινου που απεικονίζουν τους διάφορους πιθανούς συνδυασμούς της ΔN

Πηγή:(Internet Archive, 2009)

ομοζυγωτίας ή διπλής ετεροζυγωτίας για τα δύο παθολογικά γονίδια της αιμοσφαιρίνης ή για την HbS και τις θαλασαιμίες (Internet Archive, 2009)

Γενετικοί παράγοντες

Ο κλινικός φαινότυπος της δρεπανοκυτταρικής νόσου έχει μεγάλη ποικιλία. Εκτός των περιβαλλοντολογικών παραγόντων φαίνεται ότι γενετικές παραλλαγές

κληρονομούμενες με την μετάλλαξη της δρεπανοκυτταρικής νόσου έχουν ένα πολύ σημαντικό ρόλο στο να διαμορφώνουν την πορεία της νόσου. Η συνύπαρξη της α-θαλασαιμίας και η συνεχής παραγωγή της αιμοσφαιρίνης F είναι κάποιοι σημαντικοί παράγοντες (Gardner and Thein, 2016).

Γονότυποι δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων

Όπως φαίνεται και στην [εικόνα 4](#), τα δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα περιλαμβάνουν

1. Την ετερόζυγο μορφή της δρεπανοκυτταρικής νόσου (HbAS)
 2. Την ομόζυγο μορφή ή δρεπανοκυτταρική αναιμία HbS
 3. Μικτές ετερόζυγες καταστάσεις της αιμοσφαιρίνης όπως την μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (S-β0/S-β+)
 4. Νόσος HbSC
 5. Αιμοσφαιρινοπάθεια SD
 6. Άλλες
- (Steinberg, 2016)

	%HbSb	%HbFb	Άλλη παραλλαγή b/τύπος θαλασαιμίας	Εθνικότητα c	Σχόλια
HbS/HbS	Συνήθως >90	5-20	Όχι HbA	Αφρικανική, Αραβική, Ινδική, Ελληνική	Ο πιο κοινός γονότυπος
HbS/HbC	50	~ 2	50% HbC	Δυτική Αφρική	Λιγότερη αιμόλυση
HbS/β0 thal	Συνήθως >90	5-20	Όχι HbA		Πολλές διαφορετικές β0 και β+ μεταλλάξεις υπάρχουν
HbS/β+ thal	70-90	2-10	10-30% HbA	Αφρικανική, Ελληνική	
HbS/δβ0 thal	~ 75	10-25	Χαμηλό HbA 2	Ποικίλος	Διάφορες μεταλλάξεις της δβ0 θαλασαιμίας υπάρχουν
HbS/HbO Arabia	~ 50	~ 5	~ 45% HbO Arab	Μείγμα μαύρου/καυκάσιου	Μπορεί να θεωρηθεί εσφαλμένως σοβαρή HbSC
HbS/HbD Los Angeles	~ 60	~ 2	HbD Punjab ~40%	HbD βρισκόμενο στο Punjab	Σοβαρή νόσος όπως HbS/HbS
HbS/HbE	~ 70	~ 2	~ 30% HbE	Αφρικανική/ NA Ασιατική	Ήπια ασθένεια όπως κάποιες HbS-β θαλασαιμίες
HbS/HbS/HbG Philadelphia	~ 60	~ 3	HbS/ G υβρίδιο ~30%	Αφρικανική	Η HbG Philadelphia είναι μία μορφή της α-σφαιρίνης
HbA/HbS	30-40	Κανονικο	60-70% HbA	Αφρικανική, Αραβική, Ινδική, Ελληνική	Καμία αιμόλυση η αγγειοαπόφραξη
HbS/HPFH	~ 70	~ 30	~ 30	Αφρικανική	Παν Κυτταρική διανομή της HbF

Figure 4: Γονότυποι δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων

Πηγή: (Steinberg, 2016)

Ετερόζυγη μορφή (Hb AS)

Παγκοσμίως 300.000 άτομα, μεταξύ των οποίων και το 8% των Αφρο-Αμερικανών είναι φορείς/ετεροζυγώτες της δρεπανοκυτταρικής νόσου (ΔΝ). Τα άτομα με HbAS φέρουν ένα παθολογικό γονίδιο αιμοσφαιρίνης S κι ένα φυσιολογικό. Τα άτομα αυτά έχουν 35-40% HbS και 55-60% HbA. Οι ετεροζυγώτες έχουν ελάχιστα κλινικά προβλήματα και φυσιολογική διάρκεια ζωής. Αυτοί οι ασθενείς συνήθως δεν έχουν αναιμία και τα ερυθροκύτταρα τους έχουν κανονική εμφάνιση. Ωστόσο, φαίνεται ότι τόσο σε εργαστηριακό όσο και σε κλινικό επίπεδο υπάρχει κάποια επιβάρυνση της υγείας, κυρίως σε ό,τι αφορά τη μικροκυκλοφορία. Σε περιπτώσεις όμως υποξικής κρίσης μπορεί να εκδηλωθεί δρεπανοκυτταρική κρίση.

Τα ερυθρά τους αιμοσφαίρια απαιτούν χαμηλότερη πίεση O₂ (PO₂) σε σχέση με τα ερυθρά αιμοσφαίρια των ομοζυγωτών προκειμένου να υποστούν δρεπάνωση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να παρουσιάζουν δρεπανοκυτταρικές κρίσεις μόνο όταν γίνουν πολύ υποξικοί (Μπουραντάς,2006). Οι ετεροζυγώτες συχνά παρουσιάζουν διαταραχή της συγκέντρωσης των ούρων και υποσθενουρία λόγω μικροσκοπικών εμφράκτων στη μυελώδη μοίρα του νεφρού. Επίσης, τα άτομα εμφανίζουν μακροσκοπική αιματουρία και επί πλέον οι γυναίκες, ειδικά στην εγκυμοσύνη, εμφανίζουν συχνά λοιμώξεις του ουροποιητικού.

Επίσης, μερικές φορές παρατηρείται σπληνικό έμφρακτο το οποίο συμβαίνει συνήθως σε μεγάλο υψόμετρο και μπορεί να εκδηλωθεί με ήπιο άλγος στο αριστερό υποχόνδριο που υφίσταται αυτομάτως, ενώ σπανίως μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη σπληνός. Επίσης, στους ετεροζυγώτες HbAS καταγράφεται αυξημένος αριθμός αιφνιδίων θανάτων κατά τη διάρκεια έντονης σωματικής άσκησης που αποδίδεται σε ραβδο-μυόλυση, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και καρδιακές αρρυθμίες, φαινόμενα πυροδοτούμενα από δρεπάνωση και απόφραξη των αγγείων.. Σε συνθήκες έντονης υποξίας (μεγάλο υψόμετρο, γενική αναισθησία, πνευμονία) είναι δυνατόν να εμφανίσουν σοβαρές επιπλοκές όπως νέκρωση των νεφρικών θηλών, έμφρακτα στο σπλήνα, πριαπισμό, απόφραξη κεντρικής αρτηρίας αμφιφληστροειδούς κ.α. Τα νεογνά των οποίων οι μητέρες είναι φορείς της HbS παρουσιάζουν μικρότερο βάρος σε σύγκριση με τα νεογνά μητέρων με φυσιολογική Hb και η συχνότητα αυξημένων ενδομήτριων θανάτων είναι αυξημένη (Παπαδοπούλου,1997).

Διπλή ετερόζυγη μορφή σε συνδυασμό με μεσογειακή αναιμία (μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία – HbS/B -MA)

Η S-β θαλασαιμία αποτελεί ένα ετερόζυγο δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο όπου συνυπάρχει η ετερόζυγη μορφή της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (Ss) και η ετερόζυγη μορφή της β θαλασαιμίας (Bβ). Όταν δεν παράγονται καθόλου β αλυσίδες (sβ0) η κλινική εικόνα είναι παρόμοια της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Όταν παράγονται έστω και λίγες β αλυσίδες (sβ+) η κλινική εικόνα είναι ηπιότερη της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (Παπαδοπουλου, 1997).

Ανάλογα με την βαρύτητα των παθολογικών γονιδίων της β – MA που συνδυάζονται με την αιμοσφαιρινοπάθεια S, διακρίνουμε δύο βασικά σύνδρομα μικροδρεπανοκυτταρικής αναιμίας:

A) το σύνδρομο HbS/β0 – MA όταν το γονίδιο της MA αναστέλλει πλήρως την παραγωγή β – αλυσίδων και συνεπώς της HbA

B) το σύνδρομο HbS/ β+ MA όταν δεν αναστέλλεται πλήρως η παραγωγή β-αλυσίδων.

Το σύνδρομο HbS/ β+ - MA έχει με την σειρά του τρεις υπό τύπους ανάλογα με την ποσότητα HbA που επιτρέπει η σύνθεση του παθολογικού γονιδίου της M.A (Παπαδοπουλου,1997)

- 1) HbS/β+ -MA τύπος I με HbA 3-5%
- 2) HbS/β+ -MA τύπος II με HbA 8-14%
- 3) HbS/β+ - MA τύπος III με HbA 20-35%

Σε ασθενείς με Sβ0 thal η σχετική ποσότητα της HbS μέσα στο ερυθροκύταρο είναι συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρείται στους ομοζυγώτες της νόσου, και έτσι ο φαινότυπος της νόσου είναι παρόμοιος με την HbSS. Αντιθέτως ο φαινότυπος της Sβ+ μπορεί να ποικίλει βάση της έκφρασης της HbA. Για τον λόγο αυτό η ποσότητα της HbS που υπάρχει στα ερυθροκύταρα μπορεί να είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στην HbSC δρεπανοκυτταρική νόσο, με επίπεδα αιμοσφαιρίνης υψηλότερα από 9g/dL, σπληνομεγαλία και ήπια αιμόλυση. Επίσης, ο φαινότυπος της Sβ+ μπορεί να είναι ακόμη καλύτερος αν περισσότερη από 20% αιμοσφαιρίνης A έχει συντεθεί. Απουσία της HbA στο ερυθροκύταρο μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη αναιμία, μικρότερη ανάπτυξη, περισσότερη αιμόλυση και επομένως περισσότερη οστεοπόρωση/ οστεοπενία και περισσότερη απορρόφηση σιδήρου η οποία θα αυξήσει τον κορεσμό της τρανσφερίνης (Saad and Gilli, 2016).

Βάσει της (Larissi et al., 2019), οι διπλοί ετεροζυγώτες ασθενείς παρουσιάζουν σε σημαντικό βαθμό δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και της ενεργοποίησης της πήξης. Τα επίπεδα του growth differentiation factor-15 (GDF-15) σχετίζονται με αιμόλυση, αυξημένη πήξη και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και μπορεί να βοηθήσουν στην ταυτοποίηση μιας υποομάδας ασθενών υψηλού κινδύνου.

Ομόζυγη μορφή (Δρεπανοκυτταρική αναιμία- Hb SS)

Οι ασθενείς με HbS φέρουν δύο παθολογικά γονίδια αιμοσφαιρίνης S ένα από κάθε γονέα, δηλαδή είναι ομοζυγώτες. Η αιμοσφαιρίνη αυτών περιλαμβάνει 2-20% HbF, ενώ το υπόλοιπο είναι HbS.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ποικίλουν από ασθενή σε ασθενή, αλλά και στον ίδιο τον ασθενή με την πάροδο του χρόνου. Γενικά στους περισσότερους (60%) τα συμπτώματα της νόσου είναι ήπια και μπορούν να αντιμετωπίζονται μόνοι τους τις επώδυνες αποφρακτικές κρίσεις. Περίπου 15-20% των ομοζυγωτών, εμφανίζουν σοβαρές κρίσεις, που πολλές φορές απαιτούν θεραπεία σε νοσοκομείο. Η συχνότητα των κρίσεων σχετίζεται αρνητικά με την επιβίωση γιατί προκαλούν βλάβη βασικών οργάνων (Μπουραντάς, 2006).

Δρεπανοκυτταρική αναιμία HbSC

Παρόλο τον υψηλό της επιπολασμό, η δρεπανοκυτταρική νόσος της αιμοσφαιρίνης SC θεωρείται συχνά ηπιότερη μορφή σε σχέση με την ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία. Είναι η δεύτερη συχνότερη μορφή δρεπανοκυτταρικής νόσου παγκοσμίως. Εμφανίζεται λόγω μίας μετάλλαξης στο κωδικόνιο 6 της αλυσίδας της Β σφαιρίνης όπου το γλουταμινικό οξύ αλλάζει σε λυσίνη. Τα ερυθροκύτταρα περιέχουν 50% της HbS και 50% HbC. Οι φορείς της HbC υποφέρουν από οξεία αγγειοαποφρακτικά επεισόδια και από ένα αριθμό επιπλοκών που είναι δευτερεύουσες στην χρόνια νόσο (Saad and Gilli, 2016).

Τα άτομα με HbSC έχουν υψηλότερη τιμή αιμοσφαιρίνης και ηπιότερες αγγειοαποφρακτικές επιπλοκές, αλλά παρουσιάζουν σε υψηλό ποσοστό υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια από τη 2η δεκαετία της ζωής. Τα ερυθρά τους αιμοσφαίρια είναι μικροκύτταρα με αυξημένη MCHC, παρατηρούνται δε αρκετά στοχοκύτταρα και ενδο-ερυθροκυτταρικοί κρύσταλλοι και σπάνια δρεπανοκύτταρα (Μεγαλακάκη, 2013).

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η Δρεπανοκυτταρική νόσος χαρακτηρίζεται από μία μορφολογική ανωμαλία στην αλυσίδα της βήτα σφαιρίνης του μορίου της αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η δρεπανοειδής μετάλλαξη αφορά μία αλλαγή βάσης (GAT->GTT) στο 6^ο κωδικόνιο του έξωνίου-1 του γονιδίου της βήτα-σφαιρίνης στο χρωμόσωμα 11. Η αλλαγή αυτή οδηγεί στην σύνθεση του πολυπεπτιδίου της βήτα-σφαιρίνης του μορίου της αιμοσφαιρίνης. Η μετάλλαξη αυτή προκαλεί την αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος από βαλίνη και αυτό έχει ως αποτέλεσμα της δημιουργία της δρεπανοκυτταρικής αιμοσφαιρίνης (HbS). Αυτή η αντικατάσταση των υδροφοβικών αμινοξέων έχει ως αποτέλεσμα στο να πάρει η αιμοσφαιρίνη την δρεπανοειδή μορφή όταν είναι σε κατάσταση αποοξυγόνωσης (Ndefo et al., 2008).

Στην παθογένεση της δρεπανοκυτταρικής νόσου εντοπίζονται τρία κύρια προβλήματα τα οποία είναι υπεύθυνα για τις διάφορες κλινικές εκδηλώσεις: η διαταραχή της κυκλοφορίας, η καταστροφή των ερυθροκυττάρων και η στάση της ροής του αίματος. Αυτά πιθανώς σχετίζονται άμεσα με δυο κύριες διαταραχές στην λειτουργία των ερυθρών αιμοσφαιρίων που αφορούν τον πολυμερισμό τους και την καταστροφή της μεμβράνης. Οι διαλυτότητες των HbS και HbA είναι ίδιες όταν είναι οξυγονομένες. Λόγω της αυξημένης υδροφοβικότητας ως αποτέλεσμα της αντικατάστασης του γλουταμινικού οξέως από βαλίνη, η διαλυτότητα της αποοξυγονομένης αιμοσφαιρίνης HbS μειώνεται σε 17g/dL(170g/L; 10.55 mole/L). Ο κορεσμός της αποοξυγονομένης HbS οδηγεί σε ενδομοριακή σύνδεση και σχηματισμό λεπτών δεσμίδων ινών τα οποία αρχικά είναι ασταθή, αλλά η αυξημένη δέσμευση της δεοξυ-HbS τελικά έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία διασυνδεδεμένων ινών και σταθερών πολυμερών. Η διαδικασία αυτή επηρεάζεται από MCHC, θερμοκρασία, ενδοκυττάριο pH και την ποσότητα της HbS (De piro et al.,2011). Λόγω του πολυμερισμού των μορίων της αιμοσφαιρίνης S τα ερυθροκύτταρα παίρνουν μη φυσιολογικό σχημα που μοιάζει με δρέπανο, εξού και η ονομασία της πάθησης, τα οποία είναι δύσκαμπτα και με αυξημένη προσκολλησιμότητα στα τοιχώματα των αγγείων (Αναγνωστόπουλος & Παπαδόπουλος, 2004).

Ο πολυμερισμός επιτρέπει μόρια της αποοξυγονομένης αιμοσφαιρίνης να εμφανίζονται με την μορφή ημιστερεού ζελέ που προεξέχει μέσα στο κυτταρόπλασμα, οδηγώντας σε παραμόρφωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (δρεπανοειδής μορφή) και απώλεια της παραμορφωσιμότητας. Η παρουσία των δρεπανοειδών ερυθροκυττάρων αυξάνει το ιξώδες του αίματος και ενθαρρύνει την απόφραξη των τριχοειδών και μικρών φλεβικών αγγείων. Τέτοιες παθολογικές καταστάσεις οδηγούν σε τοπική υποξία των ιστών. Παρουσία οξυγόνου, τα πολυμερή μέσα στα ερυθροκύτταρα χάνονται και τα ερυθροκύτταρα επιστρέφουν τελικά στην κανονική τους μορφή. Η διαδικασία αυτή οδηγεί σε σε μία αγγεοαποφρακτική κατάσταση, στην οποία η αιμοσφαιρίνη HbS έχει την ικανότητα να συμπιέζεται μέσα

στην μικροαγγείωση όταν οξυγονωθεί και παίρνει την δρεπανοειδή μορφή όταν αποξυγονωθεί. Αυτή η κυκλική διαδικασία από την δρεπανοειδή σε μη δρεπανοειδή μορφή έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης, απώλεια της ελαστικότητας της μεμβράνης και εκ νέου διεύθυνση των επιφανειακών φωσφολιπιδίων. Επιπροσθέτως, η καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης αλλάζει την μεταφορά του σιδήρου, που οδηγεί σε απώλεια καλίου και νερού το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μία κατάσταση αφυδάτωσης που ευνοεί την δημιουργία της δρεπανοειδούς μορφής. Έπειτα από συνεχείς επαναλήψεις αυτής της διαδικασίας, όπως είδαμε και νωρίτερα, η μεμβράνη του ερυθρού αιμοσφαιρίου εξελίσσεται σε μια πιο συμπαγή μορφή, σε ένα μη αναστρέψιμο δρεπανοειδές κύτταρο (εικόνα 5). Περισσότερο συμπαγείς μεμβράνες των ερυθροκυττάρων που περιέχουν την αιμοσφαιρίνη HbS επιβραδύνουν την κυκλοφορία τους ειδικά μέσω της μικρόκυκλοφορίας. Επίσης, τα δρεπανοειδή ερυθροκύτταρα έχουν την τάση να προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και να αυξάνουν τον πολυμερισμό και την καταστροφή τους (De piro et al.,2011). Οι ανώμαλες ιδιότητες προσκόλλησης του δρεπανοκυττάρου μπορεί να οδηγήσουν σε ενεργοποίηση των υποδοχέων συγκόλλησης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ανώμαλες αλληλεπιδράσεις μεταξύ ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων, αιμοπεταλίων, ενδοθηλίου και τις εξωκυττάριας οι οποίες οδηγούν στην αυξημένη προσκόλληση αυτών. Οι σελεκτίνες E και P είναι προς τα πάνω ρυθμισμένες στην δρεπανοκυτταρική νόσο και μεσολαβούν στην προσκόλληση των κυττάρων, όπου ο βαθμός προσκόλλησης καθορίζει και την σοβαρότητα της νόσου (Gardner, 2018).

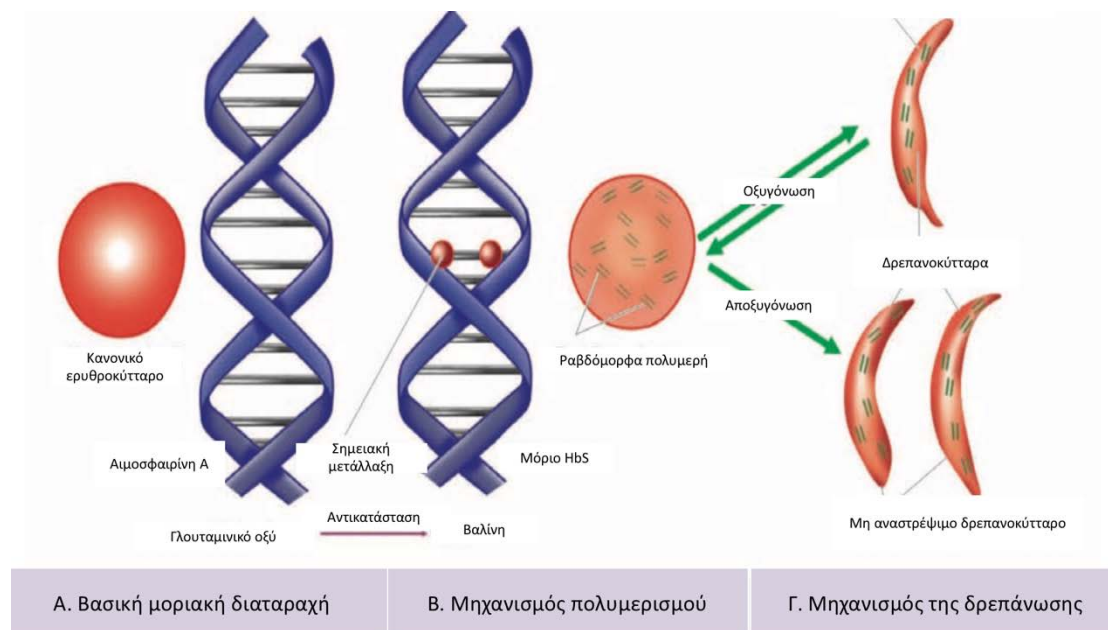


Figure 5: Παθογένεση της ΔΑ. Α) Βασική μοριακή διαταραχή. Β) Μηχανισμός πολυμερισμού και ακόλουθη δρεπάνωση των ερυθροκυττάρων με HbS. Γ) Μηχανισμός της δρεπάνωσης σε κατάσταση οξυγόνωσης και αποοξυγόνωσης.

Πηγή: (Internet archive,2009)

Σε καταστάσεις ομοζυγωτίας η αιμοσφαιρίνη HbS παίρνει την δρεπανοειδή μορφή όταν από-οξυγονώνεται ή όταν η πίεση του οξυγόνου είναι περίπου 40mm Hg. Η αποοξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη συσσωματώνεται και πολυμερίζεται δημιουργώντας ένα ημιστέρεο ζελέ που μετατρέπει το σχήμα και την ικανότητα παραμόρφωσης του κυττάρου. Έπειτα από συνεχή επεισόδια αποοξυγόνωσης τα κύτταρα παραμένουν μόνιμα στην δρεπανοειδή μορφή. Αυτά τα δρεπανοειδή ερυθρά αιμοσφαίρια προσκολλώνται ανώμαλα στα τοιχώματα των αγγείων και αυτό οδηγεί σε συγκέντρωση περισσότερων κυττάρων που εμποδίζουν την ροή του αίματος στην μικροκυκλοφορία, το οποίο με την σειρά του οδηγεί σε υποξία των ιστών (Carol Mattson Porth, 2015). Το οξειδωτικό στρες παίζει ένα πολύ σημαντικό ρόλο τόσο στην παθοφυσιολογία της νόσου όσο και τις διάφορες συνδεόμενες επιπλοκές. Το οξειδωτικό στρες είναι αποτέλεσμα μιας συνεχούς παραγωγής ελεύθερων ριζών (reactive oxygen species / ROS), που μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή του ενδοθηλίου και οξεία φλεγμονή. Κάποια αντιοξειδωτικά ένζυμα όπως το υπεροξειδία της δισμουτάσης και της καταλάσης παίζουν συχνά σημαντικό προστατευτικό ρόλο (Antwi-Boasiako et al., 2019).

Τα δρεπανοκύτταρα και τα κυκλοφορούντα δίκτυοερυθροκύτταρα ξεκινούν την συγκόλληση με τα κύτταρα του ενδοθηλίου, πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα και αιμοπετάλια, που οδηγεί σε ένα καταρράκτη από καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων, ένα δυσλειτουργικό αγγειακό σύστημα, ισχαιμία, (reactive oxygen species/ROS) και τελικά καταστροφή σημαντικών οργάνων. Το μεγαλύτερο μέρος της υπάρχουσας βιβλιογραφίας υποδήλωνε ότι τα ROS αυξάνουν γνωστά μονοπάτια της αιμόλυσης και της συγκόλλησης (εικόνα 6). Επίσης, παίζει ένα ανεξάρτητο ρόλο στη παθοφυσιολογία της ΔΝ. Τα αγγειοαποφρακτικά επεισόδια καθώς και η αιμόλυση παράγουν ROS και προκαλούνται από τα ROS και έτσι δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος (Jagadeeswaran and Rivers, 2017).

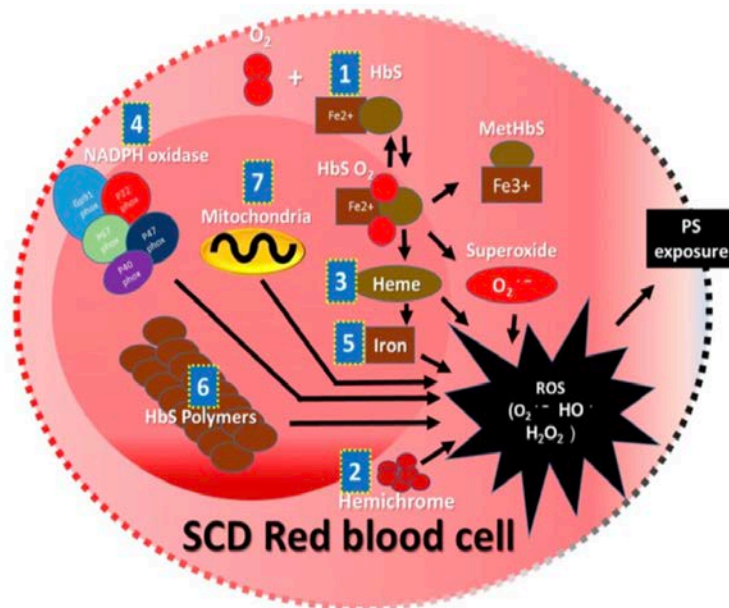


Figure 6: Σχηματική αναπαράσταση του μηχανισμού της συλλογής των ελευθέρων ριζών (ROS) μέσα στα ερυθροκύτταρα της ΔΝ

Πηγή: (Jagadeeswaran and Rivers, 2017)

Εκτός από την καταστροφή που προκαλείται στις μεμβράνες των δρεπανοκυττάρων από τον πολυμερισμό της HbS, σε συνδυασμό με τα ROS οδηγούν τελικά σε αιμόλυση. Κατά την αιμόλυση ελευθερώνονται ενδοκυττάρια ROS στην κυκλοφορία. Τα ROS δημιουργούνται συνήθως ενδογενώς σε υγιή ερυθροκύτταρα. Παρόλα ο αυτο-αντιοξειδωτικός μηχανισμός των ερυθροκυττάρων εξουδετερώνει τα ROS. Στην ΔΝ η παραγωγή των ROS στα δρεπανοκύτταρα είναι σαφώς μεγαλύτερη από τα υγιή όπως και η συσσώρευση τους καθώς υπάρχει μειωμένη δραστηριότητα του αμυντικού αντί οξειδωτικού μηχανισμού (Jagadeeswaran and Rivers, 2017).

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΔΝ

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι μια βαριά νόσος που χαρακτηρίζεται από χρόνια, μη φυσιολογική λειτουργία η οποία μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη των οργάνων και πρόωρο θάνατο. Προσβεβλημένα άτομα από την νόσο μπορεί να παρουσιάσουν σοβαρή αιμολυτική αναιμία, χρόνια υπερχολυθριναιμία και αγγειοαποφρακτικές κρίσεις (εικόνα 7). Τα παιδιά μπορεί να παρουσιάσουν καθυστέρηση στην ανάπτυξη τους, και να είναι επιρρεπή σε οστεομυελίτιδα. Η υπερχολυθριναιμία, που προέρχεται από την διάσπαση της αιμοσφαιρίνης συχνά μπορεί να οδηγήσει σε ίκτερο και στην δημιουργία λίθου στην χοληδόχο κύστη (Carol Mattson Porth, 2015). Γενικά, είναι μία νόσος που δεν χαρακτηρίζεται μόνο από αγγειοαποφρακτικά επεισόδια, αναιμία, και αιμόλυση αλλά επίσης από αυξημένη φλεγμονή, υπερπηκτικότητα, αυξημένο οξειδωτικό στρες και ελαττωματικό μεταβολισμό της αργινίνης (Gardner, 2018).

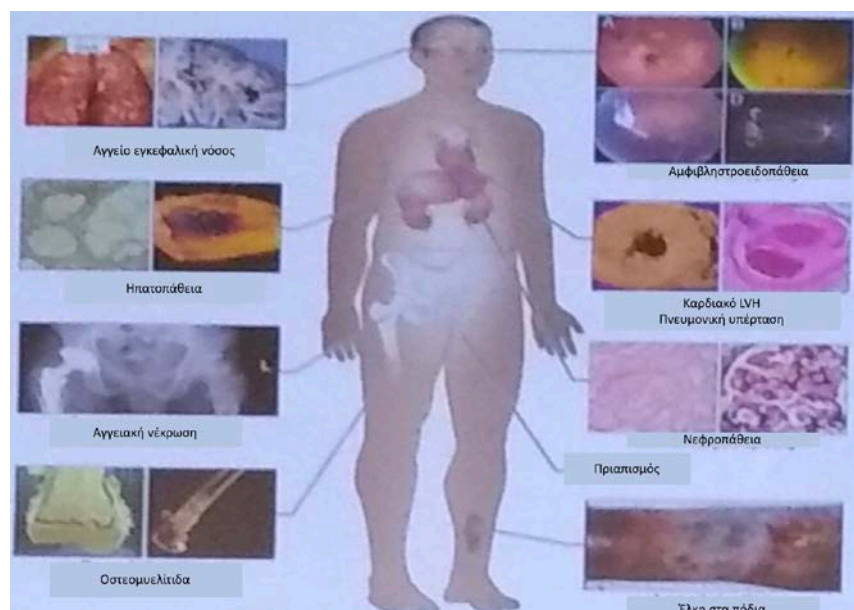


Figure 7: Οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις της ΔΝ

Πηγή: (Thein & Howard, 2018)

Αγγειοαποφρακτικές επιπλοκές

Η απόφραξη μικρών αγγείων, λόγω της δρεπανοειδούς μορφής των παθολογικών ερυθροκυττάρων, αποτρέπει στα μόρια οξυγόνου που μεταφέρει η αιμοσφαιρίνη να φτάσουν στους ιστούς. Στην κατάσταση αυτή της υποξυγοναιμίας ο οργανισμός απαντά με φλεγμονή, κύρια εκδήλωση της οποίας είναι το άλγος που μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό. Η συνηθέστερη κλινική εκδήλωση της δρεπανοκυτταρικής νόσου είναι το άλγος στα οστά (Αναγνωστόπουλος & Παπαδόπουλος, 2004).

Βάσει των (Manwani and Frenette, 2013), παρόλο που οι ακριβείς μηχανισμοί παραμένουν ανεπαρκώς διευκρινισμένοι, φαίνεται ότι τα ενεργοποιημένα προσκολλημένα ερυθροκύτταρα που είναι μεγαλύτερα και πιο συμπαγή, οδηγούν στην εμφάνιση αγγειοαποφρακτικών κρίσεων σε φλεβικές συλλογές. Από την άλλη τα ερυθροκύτταρα της ομόζυγου μορφής μπορεί να παίζουν ρόλο στην αγγειοαπόφραξη μικρότερων αγγείων όπου δεν υπάρχει ισχυρό φλεγμονώδες ερέθισμα. Τέτοια ερεθίσματα μπορεί να είναι η φλεγμονή, στρες, αυξημένο ιξώδες, μειωμένη ροή, αιμόλυση, και ένας συνδυασμός άλλων παραγόντων. Αυτή είναι μια δυναμική διαδικασία και μπορεί να αντιστραφεί με στοχευμένες θεραπείες.

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι τα αγγειοαποφρακτικά επεισόδια πυροδοτούνται συχνά από ένα φλεγμονώδες ή περιβαλλοντολογικό ερέθισμα, που συμπεριλαμβάνει μόλυνση, υποξία, αφυδάτωση, οξειδωση, η κάποια άλλη άγνωστη αιτία. Οι ασθενείς με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική (HbSS) και μικροδρεπανοκυτταρική HbS/β0, όπως έχουμε ήδη αναφέρει, έχουν βαρύτερη κλινική εικόνα από αυτούς με μικροδρεπανοκυτταρική HbS/β+ ή με μικτή HbSC (Μεγαλακάκη,2013).

Ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο παρουσιάζουν σπληνικό εγκλωβισμό πριν το τέλος της παιδικής ηλικίας. Ο σπλήνας επηρεάζεται λόγω των στενών του αγγείων και του κύριου ρόλου που έχει στο λεμφικό σύστημα. Η σπληνική αποφρακτική κρίση οδηγεί σε επώδυνη μεγέθυνση του σπλήνα λόγω της ενδοσπληνικής παγίδευσης των ερυθροκυττάρων. Ασθενείς με σπληνική αποφρακτική κρίση μπορεί να παρουσιάζουν ξαφνική πτώση στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και θα πρέπει να είναι κάποιος πολύ προσεκτικός για υποβολαιμικό σοκ. Αποτελεί μια από τις πιο επικίνδυνες επιπλοκές της νόσου. Χαρακτηρίζεται από οξεία και επώδυνη διόγκωση του οργάνου, με κατακόρυφη πτώση του αιματοκρίτη και αύξηση των δίκτυο-ερυθροκυττάρων. Αν δεν αντιμετωπιστεί σωστά θα μπορούσε να αποτελέσει μια πολύ επικίνδυνη για τη ζωή κατάσταση διότι το αναιμικό σοκ μπορεί να αποβεί θανατηφόρο σε μερικές ώρες. Καθώς η κρίση σπληνικού εγκλωβισμού υποτροπιάζει σε ποσοστό 50%, συνιστάται σπληνεκτομή σε δεύτερο χρόνο (Hebbel et al., 1980) &(24).

Ο πριαπισμός είναι μια άλλη αγγειοαποφρακτική επιπλοκή που συμβαίνει σε ασθενείς με ΔΝ. Εκδηλώνεται σε άνδρες ασθενείς με 89% πιθανότητα να υπάρξει τουλάχιστον ένα επεισόδιο μέχρι την ηλικία των 20 ετών με μέσο όρο εκδήλωσης πρώτου επεισοδίου τα 12 έτη. Η συχνότητα στους ενήλικες κυμαίνεται από 30-45% (Mantadakis et al., 1999)& (BRUNO et al., 2001).

Ηπατική νόσος

Η ηπατική νόσος αποτελεί μία σοβαρή αιτία νοσηρότητας η θνητότητας για τους ασθενείς με ΔΝ. Επομένως το ήπαρ είναι ένα από τα όργανα που έχουν επηρεαστεί από την νόσο οδηγώντας στην δρεπανοκυτταρική ηπατική νόσο. Αυτός βέβαια είναι

ένας ορισμός ομπρέλα που περιλαμβάνει την οξεία ηπατική νόσο, την ενδοηπατική χολόσταση, τον ηπατικό εγκλωβισμό, την οξεία χολολιθίαση, την χρόνια ηπατική νόσο και την χρόνια ιογενή ηπατίτιδα. Η πιο σοβαρή μορφή ηπατικής νόσου είναι η οξεία ενδοηπατική χολόσταση (Suddle, 2019). Εμφανίζεται κυρίως στους ομοζυγώτες ασθενείς με ΔΝ και σε μικρότερο βαθμό σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία HbC και μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (Banerjee, 2001). Οι εκδηλώσεις της ηπατοπάθειας μπορεί να ποικίλουν από μικρές ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, μέχρι δραματικές οξείες κλινικές κρίσεις που σχετίζονται με ένα φαινότυπο οξείας ηπατικής ανεπάρκειας σε κίρρωση (Tavabie and Suddle, 2016).

Οξύ Θωρακικό Σύνδρομο (ACS)

Το οξύ θωρακικό σύνδρομο είναι μια συχνή πνευμονική επιπλοκή της δρεπανοκυτταρικής νόσου που χαρακτηρίζεται από πυρετό, πλευρικό πόνο και ακτινολογικά διήθηση του πνεύμονα. Είναι η δεύτερη αιτία νοσηλείας μετά τις αποφρακτικές κρίσεις και επαναλαμβανόμενα επεισόδια αυτού μπορεί να οδηγήσουν σε εξουθενωτική χρόνια πνευμονική νόσο. Είναι επίσης κύρια αιτία θανάτου στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς, αποτελώντας σχεδόν το 25% όλων των θανάτων. Μόνο στο ένα τρίτο των περιπτώσεων είναι γνωστή η αιτία εμφάνισης θωρακικού συνδρόμου και οφείλεται κυρίως σε πνευμονικές λοιμώξεις, πνευμονικό έμφρακτο και μεταβολισμό του λιπώδους ιστού. Φαίνεται ότι συνδέεται με προηγούμενη ύπαρξη άσθματος (Saraf et al., 2014). Είναι ένα σύνδρομο οξείας πνευμονικής διαταραχής, που επηρεάζει παιδιά και ενήλικες ανεξαρτήτως υποτύπου της ΔΝ. Σίγουρα είναι μία επιπλοκή της αγγείο-αποφρακτικής κρίσης, που συνήθως εμφανίζεται μετά την έναρξη του αγγείο-αποφρακτικού άλγους. Είναι πιο κοινό στα παιδιά και αν παραμείνει αθεράπευτο έχει υψηλή θνησιμότητα (9% σε ενήλικες), (Vichinsky et al., 2000).

Όπως σε μία οξεία πνευμονική βλάβη παρατηρείται και σε άλλες καταστάσεις σήψη, μεταγίσεις, τραύμα, ένα αρχικό ερέθισμα οδηγεί σε μία υπερφλεγμονώδη αντίδραση στους πνεύμονες με την έκκριση κυτοκινών, μεγέθυνση και μαζική συσσώρευση ουδετεροφίλων και στείρας φλεγμονής που με την σειρά της οδηγεί σε λύση του ενδοθηλιακού φραγμού, κυψελιδική διαρροή και διακοπή της ανταλλαγής οξυγόνου. Στην πιο ακραία της μορφή η οξεία πνευμονική βλάβη παρουσιάζεται η εξελίσσεται ως οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (ARDS) (Ware and Matthay, 2000).

Νόσος του κεντρικού νευρικού

Η νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος είναι πολύ κοινή επιπλοκή της νόσου και συνήθως εκφράζεται ως εγκεφαλικό επεισόδιο και/ ή αγγείοπάθεια. Εγκεφαλικό

επεισόδιο συμβαίνει στο 10% των παιδιών με ΔΝ και συνήθως αφορά μεγάλα εγκεφαλικά αγγεία που επηρεάζουν μεγάλο μέρος του εγκεφάλου. Αν μείνει χωρίς θεραπεία υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να ξανασυμβεί. Με την χρήση των μεταγγίσεων, το ρίσκο κυμαίνεται στο 22% (Scothorn et al., 2002). Το σιωπηλό εγκεφαλικό ορίζεται ως ένα έμφρακτο σε μελέτες απεικόνισης ασθενών με φυσιολογική νευρολογική εξέταση και συμβαίνει στο 22% των ασθενών με ΔΝ. (Pegelow, 2002).

Αναιμία

Μία σημαντική επίσης εκδήλωση της νόσου είναι η αναιμία, όπου συνήθως παρατηρείται σοβαρή χρόνια αιμολυτική αναιμία (κυρίως εξωαγγειακή) με ενδιάμεσα επεισόδια απλαστικών κρίσεων. Τα συμπτώματα της αναιμίας είναι γενικώς ήπια καθώς η αιμοσφαιρίνη S ελευθερώνει στους ιστούς ευκολότερα το οξυγόνο από ότι η αιμοσφαιρίνη A (Internet Archive, 2009).

Βάσει της (Gladwin and Sachdev, 2012), η χρόνια αναιμία στην δρεπανοκυτταρική νόσο οδηγεί στην διαστολή του καρδιακού θαλάμου και σε μια σημαντική αύξηση της μάζας του αριστερού κόλπου της καρδιάς. Αυτό συνοδεύεται συχνά με διαταραχή στην διαστολή του αριστερού κόλπου, το οποίο επίσης αποτελεί ένα σημαντικό προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Τόσο η πνευμονική υπέρταση όσο και η διαστολική διαταραχή συνδέονται με σημαντικές δυσκολίες στην ικανότητα εξάσκησης σε αυτούς τους ασθενείς.

Η απλαστική κρίση παρουσιάζει ξαφνική ωχρότητα και αδυναμία, το οποίο επιβεβαιώνεται από γρήγορη πτώση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης που σχετίζονται με δικτυοκυτταροπενία. Συνήθως το ερέθισμα για την απλαστική κρίση είναι ο παρβοϊός B19 ο οποίος καταστέλλει την παραγωγή των ερυθροκυττάρων στον μυελό. Μπορεί επίσης να προκληθεί και από άλλες ιογενείς λοιμώξεις. Ο μικρός κύκλος ζωής των δρεπανοειδών ερυθροκυττάρων οδηγεί στην επιδείνωση της αναιμίας του ασθενούς η οποία μπορεί να πάει σε ακόμη χαμηλότερα επίπεδα (Internet Archive, 2009).

Η αιμόλυση είναι μία από τις κύριες εκφάνσεις της ΔΝ που συμβάλλει στην παθοφυσιολογία και στην φαινοτυπική της ποικιλομορφία. Η απελευθερωμένη (Decompartmentalized) αιμοσφαιρίνη, η αργινίνη 1, η ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη και νουκλεοτίδια της αδενίνης είναι όλα προϊόντα της αιμόλυσης τα οποία προάγουν αγγειοκινητική διαταραχή, αυξητική αγγειοπάθεια και κλινικές επιπλοκές πνευμονικής και συστημικής αγγειοπάθειας, όπως είναι η πνευμονική υπέρταση, έλκη κάτω άκρων, πριαπισμός, χρόνια νεφρική νόσος και ισχαιμικό εγκεφαλικό μεγάλων αρτηριών. Το οξείδιο του αζώτου απενεργοποιείται από την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη σε μια αντίδραση διοξυγόνωσης που μετατρέπει την αιμοσφαιρίνη σε μεθαιμοσφαιρίνη. Η ενδοαγγειακή αιμόλυση αποτελεί ένα εσωτερικό μηχανισμό για

την ανθρώπινη αγγειακή νόσο η οποία οδηγεί σε διάφορες κλινικές επιπλοκές στην ΔΝ και σε άλλες κληρονομικές ή επίκτητες αιμολυτικές αναιμίες (Kato, Steinberg and Gladwin, 2017)

Βάσει της (Gladwin and Sachdev, 2012), ένα από τα συνηθέστερα αρχικά συμπτώματα στα παιδιά κάτω των πέντε ετών είναι η δακτυλίτιδα, κατά την οποία εμφανίζεται συμμετρική επώδυνη διόγκωση της ραχιαίας επιφάνειας χεριών και ποδιών. Τα νεαρά παιδιά εμφανίζουν καθυστέρηση της σωματικής και γενετήσιου ανάπτυξης και μεγάλη ευαισθησία στις λοιμώξεις (Παπαδοπούλου 1997).

Εκτός από τα συμπτώματα που εκδηλώνονται στο σώμα, οι ασθενείς που πάσχουν από δρεπανοκυτταρική νόσο επηρεάζονται σε αρκετά μεγάλο βαθμό και συναισθηματικά. Τα προβλήματα ψυχικής υγείας είναι συχνά σε ασθενείς που πάσχουν από δρεπανοκυτταρική νόσο. Αυτά τα προβλήματα μπορεί να περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, μη ενδεικνυόμενες στρατηγικές αντιμετώπισης του πόνου, μειωμένη ποιότητα ζωής λόγω άγχους, κατάθλιψη και περιορισμούς στην καθημερινή λειτουργικότητα, καθώς και νευρογνωστικές διαταραχές (Anim et al., 2016).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επίπτωση και ο επιπολασμός μιας νόσου αποτελούν θεμελιώδεις έννοιες στην επιδημιολογία. Ο επιπολασμός εκφράζει την αναλογία των ατόμων που επηρεάζονται από μία συγκεκριμένη ασθένεια σε μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή ενώ η επίπτωση αντιπροσωπεύει τον αριθμό των νέων περιπτώσεων της νόσου σε μία συγκεκριμένη χρονική περίοδο και τοποθεσία (WARD, 2013).

Έχει εκτιμηθεί ότι παγκοσμίως 14 εκατομμύρια μωρά θα γεννηθούν με δρεπανοκυτταρική αναιμία μεταξύ των ετών 2010 και 2050, με το 80% αυτών να βρίσκεται στην υπο- Σαχάριο Αφρική. Η εκτίμηση του επιπολασμού προσδιορίζεται λαμβάνοντας υπόψη της γενετικής επικράτησης, τον ρυθμό θνησιμότητας καθώς και στοιχεία από νοσοκομειακά αρχεία (εικόνα 8). Εκτιμάται ότι στις ΗΠΑ υπάρχουν περίπου 100,000 άτομα με δρεπανοκυτταρική αναιμία (επίπτωση). Στην υπό-Σαχάριο Αφρική εκτιμάται ότι θα μπορούσαν να είναι πάνω από 6,000,000 άτομα με δρεπανοκυτταρική αναιμία, υποθέτοντας ότι η αναμενόμενη επιβίωση για αυτούς είναι στο 50% μικρότερο από το κανονικό, όπως φαίνεται στην εικόνα 8, (Adekile and Makani, 2016).

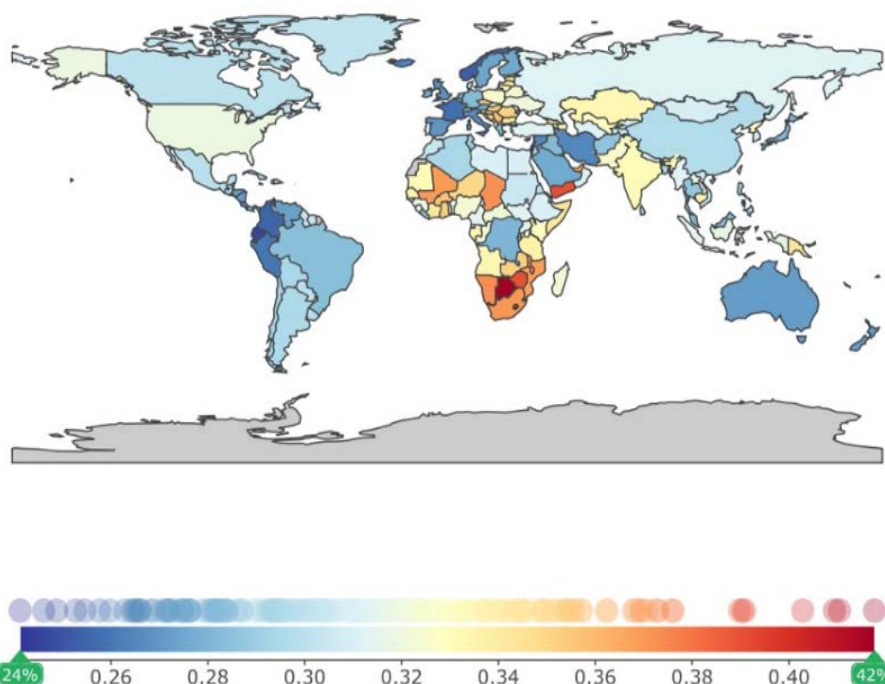


Figure 8: Όλοι οι παράγοντες κινδύνου. Άνδρες και γυναίκες, όλες οι ηλικίες, % των συνολικών DALYs, 2017.

Πηγή: (GBD compare)

The Malaria Hypothesis

Παρόλο που ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο μπορούν να βρίσκονται σε διάφορες περιοχές της Μεσογείου, Ινδίας, Μέσης Ανατολής και Αμερικής, φαίνεται ότι η καταγωγή της νόσου συνδέεται περισσότερο με περιοχές της Αφρικής. Μελέτες δείχνουν ότι η γεωγραφική αντιστοιχία που υπάρχει στις αιμοσφαιρινοπάθειες μπορεί να αντικατοπτρίζει ένα σημαντικό πλεονέκτημα στην προστασία από το πλασμώδιο της ελονοσίας στους ετερόζυγους ασθενείς της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Η υπόθεση αυτή είναι γνωστή ως η υπόθεση της ελονοσίας (malaria hypothesis). Φαίνεται ότι η βελτιωμένη επιβίωση μεταξύ φορέων της μετάλλαξης (HbAS) που έχουν εκτεθεί στο πλασμώδιο της ελονοσίας μπορεί να υποδηλώνει ένα εξελικτικό πλεονέκτημα, που θα μπορούσε να αντισταθμίσει τον πρώιμο θάνατο των δρεπανοκυτταρικών ασθενών. Σήμερα, έχει αποδειχθεί από διάφορες μελέτες ότι η προστασία από την σοβαρή και θανατηφόρα ελονοσία λόγω αυτού του φαινομένου βάσει της φυσικής επιλογής στα πλαίσια της εξέλιξης, φτάνει και πάνω από 90% (Piel and Williams, 2016).

Μεταξύ της αρχής του 16ου αιώνα και το τέλος του 20ου, εκατομμύρια Αφρικανοί, κυρίως από περιοχές της Δυτικής και κεντρικής Αφρικής, εξαναγκάστηκαν να μετακινηθούν στις περιοχές της Καραϊβικής και της Ανατολικής ακτής της Αμερικής στα πλαίσια του δουλεμπορίου. Αυτή η μετακίνηση από περιοχές με υψηλά ποσοστά επιπολασμού της δρεπανοκυτταρικής νόσου σε περιοχές που οι αιμοσφαιρινοπάθειες δεν υπήρχαν οδήγησε στο να παρουσιάζονται παρόμοια ποσοστά της συχνότητας εμφάνισης της μετάλλαγμένης αιμοσφαιρίνης S σε Αφροαμερικάνους με αυτά που παρατηρήθηκαν σε κατοίκους της Αφρικής. Το γεγονός αυτό εξηγεί γιατί η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι η πιο κοινή κληρονομούμενη αιματολογική διαταραχή στις Ηνωμένες πολιτείες Αμερικής (Piel and Williams, 2016).

Φορτίο της Νόσου

Βάσει του (Wastnedge et al., 2018) και παγκόσμιων μετά αναλύσεων, ο επιπολασμός της ομόζυγης δρεπανοκυτταρικής νόσου είναι 111,91 στις 100.000 ζωντανές γεννήσεις, με την Αφρική να έχει 1125,49 στις 100.000 και την Ευρώπη 43,12 στις 100.000. Επίσης, ο επιπολασμός της ετερόζυγου δρεπανοκυτταρικής νόσου ήταν 4229,72 στις 100.000 γεννήσεις ζωντανών μωρών, με την Αφρική να έχει 16.121,91 στις 100.000 και την Ευρώπη τον χαμηλότερο επιπολασμο 803,57 στις 100.000.

Το γεγονός ότι η νόσος είναι γενετικά μεταφερόμενη έχει πολλές επιπτώσεις τόσο ηθικής αλλά και οικονομικής φύσεως. Παρουσιάζεται μεγάλη ποικιλομορφία στην νόσο μεταξύ διαφόρων εθνικοτήτων και φυλετικών ομάδων. Μέρος αυτής της

ποικιλίας μπορεί να οφείλεται στην μεταβλητότητα της φαινοτυπικής έκφρασης της νόσου.

Έχει εκτιμηθεί ότι το 2015 σχεδόν 4,4 εκατομμύρια άνθρωποι είχαν δρεπανοκυτταρική νόσο και 43 εκατομμύρια ήταν ετεροζυγώτες. Ο πιο κοινός γονότυπος είναι η ύπαρξη της ομόζυγου μορφής της αιμοσφαιρίνης SS(HbSS) (Lim, Fast and Morris, 2016).

Στις ΗΠΑ εκτιμάται ότι 1 στα 375-600 μωρά που γεννιούνται σε πληθυσμούς Αφροαμερικανών έχουν ομόζυγη δρεπανοκυτταρική νόσο. Στην Τζαμάικα αντίστοιχα το ποσοστό αυτό είναι 3 στις 1000 γεννήσεις. Η παρουσία ετεροζυγωτίας στην Αφρική διαφοροποιείται στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές με την μεγαλύτερη συγκέντρωση του να εντοπίζεται σε δυτικές, κεντρικές και ανατολικές περιοχές της Αφρικής όπου ο επιπολασμός κυμαίνεται από 10-30% (Nietert, Silverstein and Abboud, 2002). Στις ΗΠΑ η μέση προσδοκώμενη ηλικία επιβίωσης ήταν 20 χρόνων στα 70ς ενώ στα 90ς αυξήθηκε στα 42 για τους άνδρες και στα 48 για τις γυναίκες στην πιο σοβαρή μορφή της νόσου (Lanzkron, Carroll and Haywood, 2013). Η ΔΝ νόσος, όπως έχουμε αναφέρει έχει συσχετιστεί με πρώιμη παιδική θνητότητα αλλά σήμερα στις ΗΠΑ περισσότερο από 90% των ασθενών με ΔΝ ζουν μέχρι την ενήλικη ζωή (Joshi, 2015).

Σε χώρες με φτωχά οικονομικά συστήματα υγείας και υψηλά επίπεδα φτώχειας η ΔΝ παραμένει ένας δολοφόνος των νεογνών και των παιδιών, μαζί με άλλες νόσους όπως η ελονοσία και το HIV/AIDS. Σε μη ανεπτυγμένες χώρες το 90% των παιδιών με ΔΝ δεν επιβιώνουν μέχρι την ενηλικίωση τους. Το πρόβλημα γίνεται ολοένα και μεγαλύτερο. Μέχρι το 2050 ο αριθμός των ανθρώπων με ΔΝ αναμένεται να αυξηθεί κατά 30% παγκοσμίως (Piel et al., 2013).

Σύμφωνα με (Loukouroulos, 2011), η Ελλάδα στην οποία ζουν 11.000.000 κάτοικοι η μέση συχνότητα των φορέων της αιμοσφαιρίνης S είναι 1%. Ο συνολικός αριθμός ομόζυγων δρεπανοκυτταρικών ασθενών και ασθενών με μικροδρεπανοκυτταρική νόσο, αγγίζει τις μερικές εκατοντάδες. Επίσης, η νόσος εντοπίζεται σε μεγαλύτερα ποσοστά σε εύφορες περιοχές με χαμηλό υψόμετρο όπως Θεσσαλία, Δυτική Πελοπόννησο, και Δυτική Ήπειρο. Μικρότερα ποσοστά εμφάνισης της νόσου παρατηρούνται σε περιοχές με μεγάλο υψόμετρο και στην Μακεδονία. Τέλος συγκεκριμένες συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης HbS παρατηρήθηκαν στον Ορχομενό (Βοιωτία), Δυτική Πελοπόννησο και στην Χαλκιδική όπου η συχνότητα των ετεροζυγοτών ασθενών αγγίζει το 20%. Επίσης, στο ITHANET portal αναφέρεται ότι ο επιπολασμός της ΔΝ υπολογίζεται ότι είναι 2%, η επίπτωση είναι 206 νέες γεννήσεις νεογνών με ΔΝ τον χρόνο και οι μέχρι το 2013 εκτιμώμενοι ασθενείς με ΔΝ ήταν 1080 (www.ithanet.eu)

Καταγραφή από 2000-2010

Το 2010 έγινε μία αρχική προσπάθεια στην Ελλάδα για την πλήρη καταγραφή των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες. Παρατηρήθηκε ότι στον γενικό πληθυσμό η ετερόζυγη κατάσταση της δρεπανοκυτταρικής νόσου αφορά 1-2% του γενικού πληθυσμού και σε μερικές περιοχές ανέρχεται σε 15-20%. Σε ένα σύνολο 4506 ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες που είχαν καταγραφεί, οι 205 ήταν ομόζυγοι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο και οι 875 ήταν ασθενείς με διπλή ετεροζυγωτία.

Στο διάστημα 2000-2010 παρατηρήθηκαν 15 γεννήσεις και 10 θάνατοι ασθενών με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική νόσο καθώς και 28 και 51 αντίστοιχα ασθενών με μικροδρεπανοκυτταρική νόσο. Φαίνεται ότι η κύρια αιτία θανάτου στους ασθενείς αυτούς ήταν οι ηπατικές διαταραχές όπως η ηπατική ανεπάρκεια (ΗΠΑ), το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, η ηπατική ίνωση και η ηπατική ανεπάρκεια αφορούσε το 20% των ασθενών. Άλλες σημαντικές αιτίες θανάτου είναι τα εγκεφαλικά επεισόδια, η πνευμονική νόσος και οι λοιμώξεις (Voskaridou et al., 2012).

Βάσει της Kalleas et al., (2012) που κατέγραψε από το 2000 μέχρι το 2010 την συχνότητα χαρακτηριστικών φαινοτύπων των αιμοσφαιρινοπαθειών στην Χαλκιδική, η περιοχή με την υψηλότερη επίπτωση στην ΔΝ στην Ελλάδα είναι η Χαλκιδική. Σε ένα δείγμα ίσο με το 3,7% του συνολικού πληθυσμού της Χαλκιδικής που μελετήθηκε, φάνηκε ότι η ετερόζυγος β-θαλασαιμία ήταν η πιο κοινή αιμοσφαιρινοπάθεια και ο δεύτερος πιο κοινός φαινότυπος ήταν η ετερόζυγος HbS (4,1%). Η διπλή ετερόζυγος μορφή της νόσου β-thal/HbS παρατηρήθηκε σε 1,2% των ασθενών. Παρατηρήθηκε ότι μετά το 2008 ο αριθμός των ετεροζυγών ασθενών με HbS έχει μειωθεί.

Καταγραφή από 2010-2015

Στην δεύτερη αυτή καταγραφή συμμετείχαν 38 κέντρα από όλη την Ελλάδα και αφορούσε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες που καταγράφηκαν από το 2010-2015. Καταγράφηκαν 4032 ασθενείς εκ των οποίων οι 1032 είχαν δρεπανοκυτταρική αναιμία και μικροδρεπανοκυτταρική νόσο (25.6%). Ο αριθμός των μωρών που γεννήθηκαν με δρεπανοκυτταρική αναιμία ή μικροδρεπανοκυτταρική νόσο μειώνεται με την πάροδο των ετών, με τη μεγαλύτερη μείωση να παρατηρείται στην ομάδα των ασθενειών με μικροδρεπανοκυτταρική νόσο. Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 1), φαίνεται ότι η κυριότερη αιτία θανάτου στο διάστημα 2010-2015, στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο ήταν τα καρδιακά επεισόδια (14.93%) σε αντίθεση με τις ηπατικές διαταραχές που ήταν η κυριότερη αιτία θανάτου σε αυτή την ομάδα ασθενών το χρονικό διάστημα 2000-2010. Η αυξημένη συχνότητα σε θανάτους λόγω καρδιακών επιπλοκών μπορεί να είναι αποτέλεσμα στεφανιαίας αρτηριακής νόσου και υπερφόρτωσης σιδήρου λόγω των μεταγγίσεων. Επίσης, η αυξημένη αναμενόμενη επιβίωση των ασθενών με ΔΝ οδηγεί στην δημιουργία καρδιαγγειακών επιπλοκών όπως πνευμονική υπέρταση, αγγειοπάθεια και καρδιακή

δυσλειτουργία που είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιακή σχετιζόμενη θνητότητα (Voskaridou et al., 2018).

Table 1: Εθνικό μητρώο των αιμοσφαινοπαθειών στην Ελλάδα: ανανεωμένα δημογραφικά, υπάρχουσες τάσεις που επηρεάζουν τις γεννήσεις, αιτίες θνητότητας

	ΘΑΛΑΣ 2000-2010		ΔΝ 2000-2010		ΘΑΛΑΣ 2010-2015		ΔΝ 2010-2015	
	n	%	n	%	N	%	n	%
Πνευμονικός εμβολισμός	5	3,31	10	11,1	8	4,79	5	7,46
Οξύ θωρακικό σύνδρομο	1	0,66	0	0	0	0	4	5,97
Καρδιακή νόσος	77	50,99	8	8,89	47	28,14	10	14,93
Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC)	19	12,58	9	10	28	16,77	2	2,99
Ηπατική ανεπάρκεια	9	5,96	13	14,44	11	6,59	8	11,94
Εγκεφαλικό	7	4,64	14	15,46	5	2,99	9	13,43
Νεφρική ανεπάρκεια	1	0,66	4	4,44	8	4,79	6	8,96
Δρεπανοκυτταρική κρίση	0	0	3	3,33	0	0	0	0
Πολυ οργανική ανεπάρκεια	1	0,66	2	2,22	2	1,20	1	1,49
Μικροβιακές λοιμώξεις	10	6,62	7	7,78	12	7,19	5	7,46
Κακοήθεια άλλη από HCC	8	5,30	7	7,78	10	6,00	4	5,97
Άλλες αιτίες (HIV, αυτοκινητιστικό ατύχημα)	9	5,96	7	7,78	14	8,38	5	7,46
Άγνωστες αιτίες: καρδιακή ανακοπή	0	0	0	0	17	10,18	6	8,96
Άγνωστες αιτίες	4	2,66	6	6,68	5	2,98	2	2,98
Σύνολο	151	100	90	100	167	100	67	100

Πηγή: (Voskaridou et al., 2018)

Διάγνωση

Κατά την διάγνωση, στις αιματολογικές εξετάσεις η αιμοσφαιρίνη κυμαίνεται από 6-8g/dL με δικτυοερυθροκυττάρωση, λόγω ικανοποιητικής υπερπλασίας του μυελού. Στο επίχρισμα αίματος μπορεί να εμφανίζονται δρεπανοειδή κύτταρα και μορφές υποσπληνισμού (Mansour et al., 2015). Η αναιμία συνήθως είναι ορθόχρωμη και ορθοκυτταρική. Η μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (MCHC) είναι φυσιολογική παρά τη σποραδική παρουσία πυκνών δρεπανοκυττάρων στο περιφερικό αίμα. Συχνά παρατηρείται ήπια ουδετεροφιλία και θρομβοκυττάρωση, πιθανότατα λόγω της υποβόσκουσας φλεγμονώδους κατάστασης. Τα επίπεδα ερυθροποιητίνης είναι χαμηλότερα από τα αναλογούντα προς το βαθμό της αναιμίας. Λόγω της συνεχούς αιμόλυσης σημειώνεται αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων, της γαλακτικής αφυδρογονάσης και της έμμεσης χολερυθρίνης και μείωση των απτοσφαιρινών του ορού, ενώ στο μυελό των οστών παρατηρείται αντιρροπιστική υπερπλασία της ερυθράς σειράς. Η ΤΚΕ είναι πάντοτε χαμηλή (Μεγαλακάκη, 2013). Η ηλεκτροφόρηση της αιμοσφαιρίνης χρησιμοποιείται για να διαγνώσει την ύπαρξη ανώμαλων τύπων αιμοσφαιρίνης. Στην συνέχεια υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης χρησιμοποιείται για να επιβεβαιώσει την διάγνωση (Mansour et al., 2015).

Πρόληψη

Η πρόληψη είναι μία πολύ σημαντική και αποτελεσματική πρακτική για να ελέγξει την γέννηση νέων ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο σε χώρες που έχουν μεγάλο αριθμό φορέων της νόσου. Η γέννηση λιγότερων φορέων της νόσου μπορεί να οδηγήσει στην καλύτερη διαχείριση και αντιμετώπιση της νόσου με πιο αποτελεσματική χρήση των πόρων της υγείας. Η ενημέρωση για την πρόληψη μέσω των ΜΜΕ, σχολείων, και άλλων ομάδων έχουν βοηθήσει σημαντικά. Στην Ελλάδα γενετικός έλεγχος γίνεται σε όλα τα μεγάλα κέντρα και προγεννητικός μοριακός έλεγχος προσφέρεται κεντρικά στην Αθήνα. Είναι σημαντικό να χρησιμοποιείται μια μέθοδος απλή και οικονομική συμπεριλαμβανομένου των συνεχών ελέγχων ποιότητας καθώς και την πιστοποίηση των αποτελεσμάτων. Τα τμήματα αυτά προσφέρουν γενικές αιματολογικές εξετάσεις, ηλεκτροφόρηση της αιμοσφαιρίνης ή χρωματογραφία μαζί με τεστ για δρεπάνωση. Βάσει των ετήσιων ρυθμών τα τελευταία 35 χρόνια μέχρι το 2011 είχαν καταφέρει να φέρουν στην ζωή υγιή παιδιά 12.000 ζευγάρια που ήταν σε ρίσκο για τα δύο γονίδια (θαλασαιμία, HbS), (Loukoroulos, 2011).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Πυλώνες Θεραπείας

Η αντιμετώπιση της νόσου απαιτεί μακροχρόνια και συχνή παρακολούθηση των ασθενών, όπως φαίνεται στον (πίνακα 1). Στόχος της ολοκληρωμένης φροντίδας είναι η μείωση του αριθμού των νοσηλειών, επιπλοκών και θνητότητας. Το σημαντικότερο βήμα στην θεραπεία της δρεπανοκυτταρικής νόσου είναι η κατανόηση της παθογένειας της δρεπάνωσης. Η αύξηση της αιμοσφαιρίνης HbF και η αναστολή της δρεπάνωσης είναι δύο σημαντικές προτεραιότητες στην αντιμετώπιση της νόσου (Μπουραντάς, 2006). Μία πολύ σημαντική ομάδα συμβαμάτων που πρέπει να στοχεύει η θεραπεία, είναι η διαχείριση των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων, της χρόνιας αναιμίας και του χρόνιου άλγους. Ένας άλλος πολύ σημαντικός πυλώνας που στοχεύουν οι υπάρχουσες θεραπείες είναι η πρόληψη των διαφόρων επιπλοκών της νόσου. Η πρόληψη από διάφορες λοιμώξεις και από πιθανά εγκεφαλικά επεισόδια είναι κάποιοι εξίσου σημαντικοί στόχοι της θεραπείας (Mangla, Ehsan and Maruvada, 2019).

Η κατάλληλη διαχείριση της νόσου ξεκινάει με το να γίνει η πρώιμη αναγνώριση της νόσου ειδικά στα πρώτα χρόνια της ζωής, στην βρεφική ηλικία, πριν την εμφάνιση των ενδείξεων και συμπτωμάτων της νόσου. Ελλείψει της πρώιμης διάγνωσης και διαχείρισης η ΔΝ ενεργεί πολλές φορές σαν ένας αργός και αόρατος δολοφόνος, με πολλά έμβρυα να καταλήγουν ξαφνικά από βακτηριακή σήψη ή οξεία κρίση σπληνικού εγκλωβισμού στην διάρκεια των πρώτων χρόνων της ζωής (McGann, Nero and Ware, 2013). Οι ασθενείς με ΔΝ έχουν αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις, κυρίως από πνευμονιόκοκκο και σαλμονέλα. Επομένως ένας πολύ σημαντικός στόχος είναι η προστασία από διάφορες πιθανές βακτηριακές λοιμώξεις οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν στον θάνατο κάτω από ορισμένες συνθήκες. Η χορήγηση της πενικιλίνης δύο φορές ημερησίως, συνδυαστικά με ένα πρόγραμμα εμβολιασμού μπορεί να προλάβει τέτοιες καταστάσεις. Με μερικές εξαιρέσεις η χρήση της πενικιλίνης δεν παρουσιάζει κάποιο όφελος μετά την ηλικία των 5 ετών (Galactéros, n.d.). Τα οπιοειδή είναι η πιο κοινή θεραπεία στην αντιμετώπιση του οξύ και χρόνιου πόνου στην ΔΝ. Οι δόσεις που χρησιμοποιούνται είναι αρκετά μεγαλύτερες και διαρκούν περισσότερο σε σύγκριση με αυτές που χρησιμοποιούνται σε άλλες καταστάσεις με αποτέλεσμα τόσο τα θεραπευτικά οφέλη όσο και οι ανεπιθύμητες ενέργειες να είναι σημαντικές στην ΔΝ (Tran, Gupta and Gupta, 2017).

Βάσει του (Γενική γραμματεία υπουργείου υγείας, 2018), για την ΔΝ οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν καθημερινά τουλάχιστον 1 mg φυλλικού οξέος για την πρόληψη για πιθανή εμφάνιση μακροκυτταρικής αναιμίας. Επίσης, μέχρι την ηλικία των 5 ετών κρίνεται απαραίτητη η χημειοπροφύλαξη με καθημερινή χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής. Για τους ασθενείς με σπληνική δυσλειτουργία/ασπληνία χρήζει

έγκαιρη ενεργητική ανοσοποίηση βάση του εθνικού προγράμματος εμβολιασμού. Η υπέρμετρη διόγκωση του σπλήνα που κινδυνεύει να διαρραγεί ή που δίνει συμπτώματα πόνου ή δυσπεπτικά ενοχλήματα, η κλινική εικόνα υπερσπληνισμού με λευκοπενία ή θρομβοπενία ή/ και προϊούσα αύξηση αναγκών σε μεταγγίσεις καθώς και επεισόδια σοβαρού σπληνικού εγκλωβισμού, αποτελούν ενδείξεις για σπληνεκτομή.

Υδροξυκαρβαμίδη (υδροξουρία)

Η υδροξυκαρβαμίδη είναι η πρώτη θεραπεία που το FDA είχε εγκρίνει για την διαχείριση της ΔΝ και ενδείκνυται για την χορήγηση σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν τουλάχιστον 3 επώδυνες κρίσεις μέσα στους τελευταίους 12 μήνες. Ο τρόπος με τον οποίο συμβάλει η υδροξυκαρβαμίδη στον έλεγχο της νόσου είναι ότι προλαμβάνει τις επιπλοκές καθώς αυξάνει τις συγκεντρώσεις της HbF και της ολικής αιμοσφαιρίνης, μειώνοντας την συγκόλληση των δρεπανοκυττάρων στο ενδοθήλιο και αυξάνοντας, τον χρόνο πολυμερισμού (Ndefo et al., 2008). Η υδροξυκαρβαμίδη είναι ένα κύτταροτοξικό, αντι-μεταβολικό, και αντινεοπλασματικό μέσο που χρησιμοποιείται εδώ και μερικές δεκαετίες για την αντιμετώπιση κυρίως σοβαρών μυελουπερπλαστικών νεοπλασιών, χρόνια μυελογενή λευχαιμία και HIV. Η αποτελεσματικότητα της υδροξουρίας στις παραπάνω περιπτώσεις οφείλεται στην ιδιότητά της να ενεργεί ως ισχυρός αναστολέας της ριβονουκλεοτιδικής αναγωγής, ένα ένζυμο που είναι απαραίτητο για την σύνθεση και επισκευή του DNA (McGann and Ware, 2011). Η κλινική αποτελεσματικότητα της υδροξουρίας σε ασθενείς με ΔΝ παρουσιάστηκε στην πολυκεντρική μελέτη της υδροξουρίας στην ΔΑ (MSH) μία φάσεως 3 διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη όπου συμμετείχαν 299 ασθενείς με ΔΑ, όπου φάνηκε ότι μείωσε κατά 44% τον μέσο ετήσιο αριθμό επώδυνων κρίσεων. Η μελέτη αυτή διεκόπη 4 μήνες νωρίτερα από τον προκαθορισμένο χρόνο λόγω των δεδομένων ότι η υδροξουρία μειώνει την συχνότητα των επώδυνων κρίσεων, του οξύ θωρακικού συνδρόμου καθώς και την ανάγκη για μεταγγίσεις (Charache et al., 1995). Όπως αναφέραμε η Υδροξυκαρβαμίδη ενδείκνυται για την θεραπεία ενηλίκων αλλά και ανηλίκων ασθενών με ΔΝ. Παρότι η Υδροξουρία μπορεί να μειώσει την εμφάνιση σχετικών με την νόσο επιπλοκών, η χρόνια επιβάρυνση και βλάβη των οργάνων παραμένει και είναι ιδιαίτερα σημαντικό. Στοιχεία από σύγχρονες μελέτες δείχνουν ότι η χρόνια βλάβη των οργάνων είναι η πρωταρχική αιτία θανάτου σε ενήλικες ασθενείς με ΔΝ (Hamideh and Alvarez, 2013).

Το Siklos 100mg/tab, BTX 30 της εταιρίας ADDMEDICA, FRANCE είναι η μοναδική εγκεκριμένη Υδροξυκαρβαμίδη στην Ελλάδα για την συγκεκριμένη ένδειξη: πρόληψη υποτροπιαζουσών οδυνηρών αγγειοαποφρακτικών κρίσεων που περιλαμβάνουν οξύ θωρακικό σύνδρομο σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι πάσχουν από

συμπτωματικό δρεπανοκυτταρικό σύνδρομο. Είναι εγκεκριμένο με την διαδικασία της κεντρικής έγκρισης και στις 29-6-2007 η Ευρωπαϊκή επιτροπή χορήγησε το Siklos άδεια κυκλοφορίας που ισχύει σε όλη την Ευρώπη. Δεδομένου δε του μικρού αριθμού ασθενών με σύνδρομο ΔΑ και συνεπώς της σπανιότητας της νόσου το Siklos χαρακτηρίστηκε ορφανό φάρμακο (www.hellenicparliament.gr).

Η χρήση αυξητικών παραγόντων ερυθροποίησης κυρίως ερυθροποιητίνη και δαρβοποετίνη έδωσε δοσοεξαρτώμενα αλλά ανομοιογενή αποτελέσματα. Ενδύκνυται σε ασθενείς με σοβαρή αναιμία ή νεφρική δυσλειτουργία/ ανεπάρκεια εφόσον δεν χορηγούνται μεταγγίσεις (Γενική γραμματεία υπουργείου υγείας, 2018).

Θεραπεία αγγειοαποφρακτικών κρίσεων

Η κλασική θεραπεία των επώδυνων αγγειοαποφρακτικών κρίσεων περιλαμβάνει κατάκλιση, ανάπαυση, μεγάλη πρόσληψη υγρών (νερό από το στόμα και οροί ενδοφλεβίως), αναλγητικό τύπου παρακεταμόλη, αντιφλεγμονώδες, λήψη αντιβιοτικού αν συνυπάρξουν σημεία λοίμωξης και αντιπηκτικού τύπου ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους επίπεδα σοβαρού πολυεστιακού πόνου (εικόνα 9). Χρήση οξυγόνου και μετάγγιση αίματος απαιτείται μόνο σε επίπεδα οξυγοναιμίας (Αναγνωστόπουλος, & Παπαδόπουλος, 2004).

Οδηγός αντιμετώπισης Πόνου

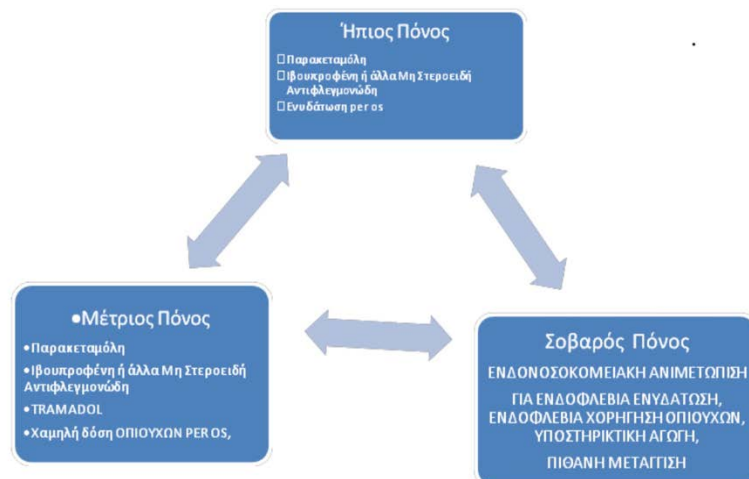


Figure 9: Οδηγός αντιμετώπισης πόνου

Πηγή: (Γενική γραμματεία υπουργείου υγείας, 2018)

Table 2: Δραστικές ουσίες και ATC κατάταξη.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ATC ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ
Αναστολέας της αναγωγής του διφωσφορικού ριβοζονουκλεοτιδίου	
Υδροξυκαρβαμίδη	L01XX05
Φάρμακα κατά των λοιμώξεων για συστηματική χορήγηση	
Πενικιλίνη	J01CE01
Αμοξικιλίνη + Κλαβουλανικό οξύ	J01CR02
Φάρμακα παθήσεων κεντρικού νευρικού συστήματος	
Πεθιδίνη	N02AB02
Μορφίνη	N02AA01
Υδρομορφόνη	N02AA03
Τραμαδόλη	N02AX02
Φάρμακα κατά της αναιμίας	
Ερυθροποιητίνη	B03XA01
Δαρβοποιητίνη	B03XA02
Φυλικό οξύ	B03BB01
Φάρμακα αρθροπαθειών και μυοσκελετικών παθήσεων	

Χηλικοί παράγοντες σιδήρου	
Δεφεροξαμίνη	V03AC01
Δεφεριπρόνη	V03AC02
Δεφερασιρόξη	V03AC03
Φάρμακα κατά των λοιμώξεων για συστηματική χορήγηση	
Κεκαθαρμένο πολυσακχαριδικό αντιγόνο πνευμονιόκοκκου	J07AL01
Εμβόλιο μηνιγγιτιδόκοκκου πολυσακχαριδικό τετραδύναμο	J07AH09
Εμβόλιο μηνιγγιτιδόκοκκου A, C, Y, W-135, τετρασθενές καθαρισμένο αντιγόνο πολυσακχαριτών συζευγμένο	J07AH08
Εμβόλιο αιμόφιλου ινφλουέντσας τύπου B συζευγμένο με πρωτεΐνη	J07AG01
Εμβόλιο ηπατίτιδας B	J07BC01
Εμβόλιο ηπατίτιδας A	J07BC02

Πηγή: Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων, (2017)

Υπέρηχος

Επιπλοκές στα όργανα της κοιλιακής χώρας είναι πολύ κοινές στην δρεπανοκυτταρική νόσο. Ο υπέρηχος είναι ένα εργαλείο που χρησιμοποιείται για να εξετάσει την συχνότητα και τον βαθμό αυτών των επιπλοκών. Η μέθοδος αυτή είναι διαθέσιμη και πολλά κέντρα συμβουλεύουν τους ασθενείς τους να κάνουν υπέρηχο στην κοιλιακή χώρα μια φορά τον χρόνο στα πλαίσια της καθιερωμένης παρακολούθησής τους. Παρατηρήθηκε ότι η ηπατομεγαλία ήταν ένα από τα κοινά ευρήματα με συχνότητα 33-43% σε ομόζυγους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς και 58-43% σε ασθενείς με μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία. Σημαντική μεγένθυση του ήπατος παρατηρήθηκε σε δύο ασθενείς (Kattamis et al., 2003).

Μεταγγίσεις

Στόχος των μεταγγίσεων είναι η βελτίωση της δυνατότητας μεταφοράς οξυγόνου, η μείωση των επεισοδίων αιμόλυσης, και ο περιορισμός της παραγωγής

κυκλοφορούντων δυκτιοερυθροκυττάρων. Οι κίνδυνοι από τις μεταγγίσεις περιλαμβάνουν κυτταρική ετεροανοσοποίηση, υπέρ αιμόλυση, υπερευαισθησία, και υπερφόρτωση σιδήρου. Η μετάγγιση ενδείκνυται για την συμπτωματική αναιμία, απλαστική κρίση, σπληνικό εγκλωβισμό με σοβαρή αναιμία, και προστασία από τις κρίσεις.

Η υπέρ αιμόλυση είναι μία καλά αναγνωρίσιμη αλλά και παράλληλα απειλητική για την ζωή επιπλοκή των μεταγγίσεων που αφορούν ασθενείς με ΔΝ. Χαρακτηρίζεται ως οξεία όταν εκδηλώνεται μέσα σε 5 ημέρες από την μετάγγιση ή καθυστερημένη όταν εκδηλώνεται 5 με 20 ημέρες μετά την μετάγγιση. Η κατάσταση αυτή μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αναιμία, άλγος ακόμη και θάνατο. Παρόλο που η καθυστερημένη αιμολυτική αντίδραση της μετάγγισης με υπέρ αιμόλυση μπορεί να είναι καταστροφική μέσα σε λίγες ώρες η διάγνωσή της παραμένει δύσκολη καθώς παρουσιάζεται με συμπτώματα αγγείο αποφρακτικής κρίσης (Vlachaki et al., 2018).

Συχνές μεταγγίσεις αίματος σε ασθενείς με Β-θαλασαιμία, ΔΝ, ή ΜΔΣ (Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα) μπορούν να οδηγήσουν σε μία πολύ σοβαρή επιπλοκή γνωστή ως υπερφόρτωση σιδήρου λόγω της μετάγγισης ή αιμοσιδήρωση. Καθώς ο σίδηρος εισέρχεται στο σώμα του ασθενούς λόγω της μετάγγισης, συσσωρεύεται στο σώμα λόγω της απουσίας φυσικών μηχανισμών απομάκρυνσης του. Η περίσσεια του σιδήρου αρχικά απορροφάται από το σπλήνα που είναι το πρωτεύον όργανο ανακύκλωσης και αποθήκευσης του σιδήρου. Από την στιγμή που το σώμα χάνει την ικανότητα του να ελέγχει την ομοιόσταση του σιδήρου, ο Σίδηρος ξεκινάει να αποθηκεύεται και σε άλλα όργανα όπως το ήπαρ και η καρδιά που συχνά μπορεί να προχωρήσει σε δυσλειτουργία των οργάνων αυτών και καταστροφή τους. Η αιμοσιδήρωση μπορεί να αντιμετωπιστεί με χηλικούς παράγοντες που έχουν την ικανότητα να ενώνονται με τον σίδηρο και να δημιουργούν ένα σύμπλεγμα πολύπλοκο που προωθεί την απομάκρυνση του από τον οργανισμό (HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, n.d.)

Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

Ριζική θεραπεία με σκοπό την ίαση μπορεί να γίνει μόνο μέσω της μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΚ). Δεδομένης όμως της τοξικότητας της μεταμόσχευσης, η θεραπεία αυτή πρέπει να γίνεται μόνο σε ασθενείς με βαριά κλινική εικόνα και επισφαλή πρόγνωση και μόνο με απόλυτο συμβατό συγγενή δότη. Μεταμοσχεύσεις από εναλλακτικούς δότες αποτελούν ακόμα πειραματικές μεθόδους με υψηλή τοξικότητα (Charache et al., 1995). Η ΜΑΚ χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο σε νέα παιδιά που παρουσιάζουν πρώιμες εκδηλώσεις της ΔΝ. Οι πιο ηλικιωμένοι ασθενείς θεωρούνται λιγότερο επιλέξιμοι λόγω μεγαλύτερης πιθανότητας εμφάνισης οργανικής τοξικότητας και εμφάνισης νόσου του ξενιστή από την ΜΑΚ (Platt, 2005). Μάλιστα διάφορες μελέτες σε παιδιά έδειξαν μακροχρόνια επιβίωση χωρίς νόσο που κυμαινόταν από 82-86% (Bhatia and Walters, 2007). Οι

περισσότεροι ασθενείς με ΔN δεν έχουν ένα HLA-συμβατό συγγενή δότη. Επομένως, είναι πολύ σημαντικό να γίνουν μελέτες οι οποίες θα εξετάσουν την χρήση εναλλακτικών πηγών αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων, που θα πρέπει να συμπεριλάβουν όχι μόνο μη συγγενείς συμβατούς δότες ή μερικώς συμβατού ομφαλοπλακούντιου μοσχεύματος αλλά και απλοταυτόσημους δότες. Αν μεγαλώσουμε την ομάδα των δωρητών ενδεχομένως θα μπορούσε να αυξηθεί η διαθεσιμότητα της MAK σε όλους τους επιλέξιμους ασθενείς με ΔN (Nottage, Esterrp and Hankins, 2016).

Γονιδιακή θεραπεία

Η MAK όπως προαναφέραμε μπορεί να προσφερθεί σε λίγους ασθενείς και να έχει σημαντικό αποτέλεσμα. Για τον λόγο αυτό η ελπίδα για μία θεραπεία που θα είχε σκοπό την ίαση και θα είχε εφαρμογή σε πολλούς ασθενείς οδήγησε στην ανάπτυξη της γονιδιακής θεραπείας. Θεωρητικά η εισαγωγή ενός γονιδίου που θα περιορίζε την HbS στο 70-80% θα είχε πολύ καλά κλινικά αποτελέσματα. Προς το παρόν η γονιδιακή θεραπεία είναι στα σπάργανα καθώς έχουν γίνει ικανοποιητικές προσπάθειες σε μοντέλα ποντικών, αλλά η εφαρμογή στον άνθρωπο έχει ακόμα αρκετές και συχνά απροσδόκητες δυσχέρειες. Πάντως αναφέρεται ένας ασθενής με θαλασσαιμία στον οποίον εφαρμόστηκε γονιδιακή θεραπεία με επιτυχία (Dong, Rivella and Breda, 2013) & (Payen and Leboulch, 2012).

Φαίνεται ότι η γονιδιακή θεραπεία έχει προχωρήσει στο σημείο να μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε άνθρωπο και το 2017 καταγράφηκε η χρήση της σε ασθενή με ΔN. Έπειτα από την θεραπεία ο ασθενής δεν είχε καμία νοσηλεία η επιπλοκή λόγω της νόσου. Επίσης, η ερυθροποιητίνη άρχισε να δείχνει σημάδια ότι θα επέστρεφε στα κανονικά επίπεδα (Ribeil et al., 2017). Κλινικές μελέτες φάσης 2 είχαν καλά αποτελέσματα γεγονός που επέτρεψε την έγκριση του Zynteglo από τον EMA στη θαλασσαιμία (www.pharmaceutical-technology.com)

Καθώς η βελτιωμένη πρόληψη και η αντιμετώπιση της ΔN σε παιδιά έχει οδηγήσει σε αυξημένα ποσοστά επιβίωσης στην ενήλικη ζωή, είναι πολύ σημαντική η μετάβαση του παιδιατρικού ασθενούς με ΔN στην ενήλικη ζωή και η αποτελεσματική παρακολούθηση και αντιμετώπιση της νόσου. Η αντιμετώπιση των οξείων αγγειοαποφρακτικών εκδηλώσεων όπως άλγος, οξύ θωρακικό σύνδρομο, εγκεφαλικό, και πριαπισμός είναι παρόμοια στα παιδιά και στους ενήλικες. Ωστόσο οι ενήλικες έχουν να αντιμετωπίσουν νέες εκδηλώσεις της νόσου όπως η χρόνια πνευμονική νόσος, έλκη που είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν καθώς και ηπατική, ενδοκρινική και καρδιακή δυσλειτουργία σχετιζόμενων με την υπερφόρτωση του σιδήρου από τις μεταγγίσεις (McGann, Nero and Ware, 2013). Η ενηλικίωση των ασθενών με ΔN αποτελεί μία περίοδο αυξημένης ευαισθησίας, αυτονομίας, αυτοδιαχείρισης και εξέλιξη της νόσου. Χαρακτηρίζεται από μία σημαντική αύξηση

στις επιπλοκές, όπως αγγειοαποφρακτικές κρίσεις, πνευμονικές επιπλοκές και χρήση των τμημάτων επειγόντων περιστατικών (Hulihan et al., 2017).

Προσφάτως δημοσιεύθηκε μία μελέτη παρατήρησης που συμπεριέλαβε 10 μονάδες αιμοσφαιρινοπαθειών στην Ελλάδα, όπου χρησιμοποιήθηκαν και ερωτηματολόγια που οι ασθενείς απάντησαν ανώνυμα. Η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε 254 ασθενείς με ΔΝ (110 άνδρες και 144 γυναίκες). Από αυτούς οι 210 είχαν μικροδρεπανοκυτταρική νόσο και οι 44 είχαν δρεπανοκυτταρική αναιμία. Στην (εικόνα 10) αναφέρονται οι θεραπευτικές επιλογές τις οποίες χρησιμοποιούν αυτοί οι ασθενείς.

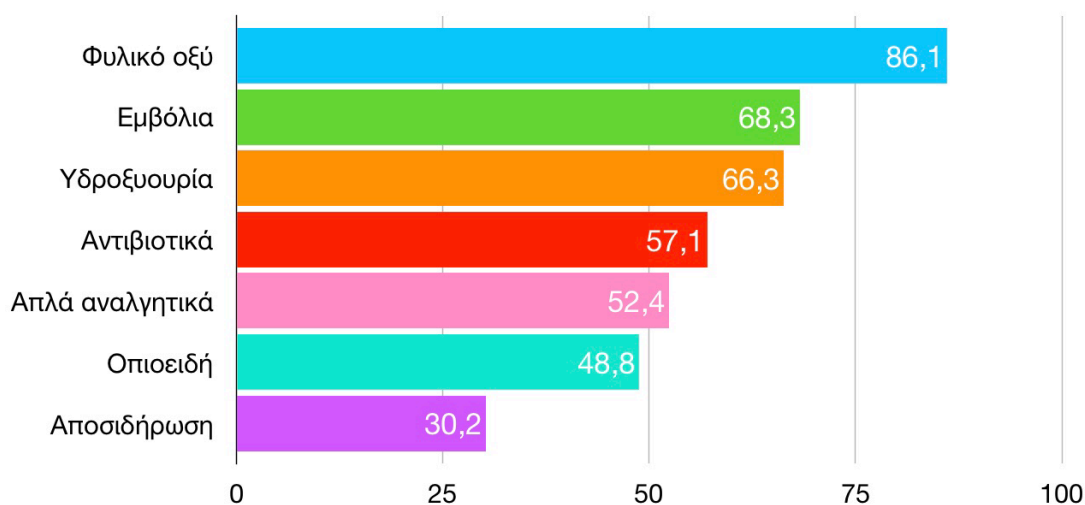


Figure 10: Θεραπευτικές προσεγγίσεις ασθενών με ΔΝ

Πηγή: Delicou, S et al.; 2019

ΑΝΕΚΠΛΗΡΩΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΑΓΚΗ

Δυστυχώς, παρόλες τις συστάσεις του εθνικού Καρδιολογικού, πνευμονολογικού και αιματολογικού ινστιτούτου, η υδροξυουρία δεν συνταγογραφείται τακτικά και η συμμόρφωση στην θεραπεία είναι μη επαρκής. Μέχρι τώρα δεν υπάρχει μία θεραπεία ευρέως διαθέσιμη για την ΔΝ και επίσης από τις θεραπείες που υπάρχουν, λίγες είναι αποτελεσματικές. Παρόλο που η υδροξυκαρβαμιδη είναι η πρώτη θεραπεία εγκεκριμένη από τον FDA, παρατηρήθηκε ότι η χρήση της δεν είναι η αναμενόμενη από τους παρόχους υγείας και δεν λαμβάνεται τακτικά από ασθενείς με ΔΝ. Επιπροσθέτως, οι συχνές μεταγγίσεις αίματος χρησιμοποιούνται μερικές φορές ως προληπτικές πρακτικές και μπορούν να οδηγήσουν σε πολύ υψηλά επίπεδα σιδήρου στο αίμα τα οποία μπορούν να προκαλέσουν μακροχρόνια δυσλειτουργία των οργάνων και αντιδράσεις λόγω αναντιστοιχίας δοτών και παραληπτών (American, 2016). Για περίπου δύο δεκαετίες η υδροξυουρία ήταν η μόνη εγκεκριμένη θεραπεία από τον FDA για την θεραπεία της ΔΝ (Riley et al., 2018). Η χρήση της Υδροξυκαρβαμίδης όπως αναφέραμε μειώνει σημαντικά τον ρυθμό των αγγειοαποφρακτικών επεισοδίων, νοσηλείων και θανάτων. Παρόλα τα οφέλη που επιφέρει στους ασθενείς και στην θεραπεία, η συμμόρφωση στην θεραπεία παραμένει προβληματική, λόγω συνδυασμού εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως καταστολή του μυελού των οστών, μεγάλη μεταβλητότητα στην φαρμακοκινητική και στην φαρμακοδυναμική καθώς και διαφοροποιήσεις στην μέγιστη δόση που μπορούν να λάβουν οι ασθενείς με ΔΝ που είναι σε θεραπεία με Υδροξυκαρβαμίδα (Ware et al., 2011).

Σε μία πρόσφατη διεθνή, πολυεθνική, διατομεακή έρευνα (SWAY) αξιολογήθηκε η επίπτωση που έχει η ΔΝ στην καθημερινή ζωή των ασθενών συμπεριλαμβανόμενων των φυσικών συμπτωμάτων της νόσου, την συναισθηματική τους υγεία και την οικονομική επιβάρυνση. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που συμπλήρωσαν την έρευνα ανέφεραν μεγαλύτερο αριθμό εμφάνισης αγγειοαποφρακτικών επεισοδίων σε σύγκριση με την παρούσα δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Επίσης, το 90% των ασθενών που επιβίωσαν είχε τουλάχιστον ένα επεισόδιο τον τελευταίο χρόνο με το 39% να έχουν 5 ή περισσότερα επεισόδια αγγειοαποφρακτικές κρίσεις (James, 2019) & (Sickle Cell Society, 2019).

Πρόσφατα στις 15 Νοεμβρίου το Crizanlizumab πήρε έγκριση από τον FDA για την μείωση των επώδυνων αγγειοαποφρακτικών κρίσεων σε ενήλικες και παιδιά άνω των 16 ετών (Ataga et al., 2017). Το Crinzalizumab είναι ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται στην P-σελεκτίνη και εμποδίζει την αλληλεπίδραση με τον συνδέτη της P-σελεκτίνης (PSGL-1). Η μελέτη SUSTAIN που ήταν φάσεως δύο πολυκεντρική, διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκε εικονικό φάρμακο ως θεραπεία ελέγχου, αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Crizanlizumab (SelG1) με ή χωρίς υδροξυουρία σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς με κρίσεις άλγους σχετιζόμενες με την νόσο. Το κύριο

καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Crizanlizumab στον ρυθμό των δρεπανοκυτταρικών κρίσεων στην διάρκεια των 52 εβδομάδων θεραπείας. Ο μέσος ρυθμός των ετήσιων κρίσεων ήταν 1,63 με υψηλή δόση του Crizanlizumab έναντι 2,98 με το εικονικό φάρμακο υποδεικνύοντας ένα ρυθμό εμφάνισης κρίσεων 45,3% χαμηλότερο. Ο μέσος χρόνος μέχρι την πρώτη κρίση ήταν σημαντικά μεγαλύτερος με την υψηλή δόση έναντι του εικονικού φαρμάκου (4,07 vs 1,38 months, P=0,001), (Ataga et al., 2017).

Σχετικά με την φαρμακοκινητική του, η μέση C_{max}, AUC_{last}, η AUC_{inf} αυξήθηκαν δυσανάλογα σε ένα εύρος δόσης 0,2 σε 8 mg/Kg (0,04 ως 1,6 φορές της εγκεκριμένης συνιστώμενης δόσης) σε υγιείς εθελοντές. Σε υγιείς εθελοντές χορηγήθηκε η δόση των 5mg/Kg dose , η μέση C_{max} , AUC_{last} ή AUC_{inf} ήταν 0,16(15,3%)mg/ml, 33,6 (12,6%)mg*hr/mL και 34.6 (13.1%) mg*hr/mL, αντίστοιχα. Ο μέσος όγκος κατανομής ήταν 4,26 (25,1%) L έπειτα από μία μόνη δόση ενδοφλέβιας έγχυσης των 5mg/Kg του Crizanlizumab σε υγιείς εθελοντές. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής (t_{1/2}) του φαρμάκου ήταν 10,6 (20,5%) ημέρες και η μέση κάθαρση ήταν 11,7 (16,2%) ml/hr σε δόσεις των 5 mg/kg σε υγιείς εθελοντές. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής (t_{1/2}) του Crizanlizumab σε ασθενείς με ΔN ήταν 7,6 (28,5%) ημέρες κατά την διάρκεια του διαστήματος δοσολόγησης. Το Crizanlizumab αναμένεται να μεταβολίζεται σε μικρά πεπτίδια από καταβολικά μονοπάτια (RxList, 2019).

Εκτός από το Crizanlizumab πρόσφατα η επιτροπή τροφίμων και φαρμάκων(FDA), ενέκρινε στις 25 Νοεμβρίου το Voxelotor (Oxbryta) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς άνω των 12 ετών με ΔN. Το voxelotor είναι ένας αναστολέας του πολυμερισμού της αιμοσφαιρίνης HbS (Center for Drug Evaluation and Research, 2019). Η αποτελεσματικότητα του αξιολογήθηκε στην μελέτη HOPE που ήταν μία μελέτη φάσεως 3, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, με εικονικό φάρμακο ως θεραπεία ελέγχου καθώς και η ασφάλεια του. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό των ασθενών που θα είχαν μια ανταπόκριση στην αιμοσφαιρίνη τους η οποία ορίστηκε ως μία αύξηση πάνω από 1.0 γρ αν δέκατο του λίτρου από την αρχική τιμή στην 24^η εβδομάδα στην ITT ανάλυση (Vichinsky et al., 2019). Στην μελέτη παρατηρήθηκε ότι το Voxelotor αύξησε τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και μείωσε τους δείκτες της αιμόλυσης.

Επίσης, η επιτροπή τροφίμων και φαρμάκων (FDA) ενέκρινε τον Ιούλιο του 2017 το Endari (L- γλουταμίνη), που είναι ένα αμινοξύ για την μείωση των οξείων επιπλοκών της ΔN σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς από 5 ετών και άνω (RxList, 2019). Το Endari αυξάνει την ποσότητα της ελεύθερης γλουταμίνης που κυκλοφορεί στο αίμα, η οποία προσλαμβάνεται από τα δρεπανοκύτταρα και χρησιμοποιείται για την παραγωγή των αντιοξειδωτικών μορίων. Τα νέα αυτά μόρια βοηθούν στο να εξουδετερώσουν το οξειδωτικό στρες και να επιτρέψουν στα δρεπανοκύτταρα να ανακτήσουν την ελαστικότητα τους που χρειάζεται για να μπορούν να ταξιδεύουν μέσα από αιμοφόρα αγγεία και τα τριχοειδή (www.sicklecellanemianews.com).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του αξιολογήθηκαν στην μελέτη (NCT01179217) η οποία ήταν μιας μελέτη φάσεως 3, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, με εικονικό φάρμακο ως θεραπεία ελέγχου (RxList, 2019).

ΚΟΣΤΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η ΔΝ αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, το οποίο πιέζει τα συστήματα υγείας τόσο σε σχέση με τα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας που μπορεί να επιφέρει στους ασθενείς όσο και το συνολικό κόστος θεραπείας. Επομένως τα παγκόσμια συστήματα υγείας πρέπει να επικεντρωθούν στο να καθορίσουν νέες αποτελεσματικές τεχνικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις που θα είναι πιο αποτελεσματικές και πιο αποδοτικές βάση κόστους.

Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι μελετών οικονομικής αξιολόγησης της υγείας, όπως η ελαχιστοποίηση του κόστους (cost-minimization), η μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness) και οι μελέτες κόστους-ωφέλειας (cost-benefit studies). Οι μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας αξιολογούν τόσο το κόστος όσο και την αποτελεσματικότητα μιας παρέμβασης για την υγεία. Όταν η αποτελεσματικότητα μετριέται σε έτη ζωής που έχουν προσαρμοστεί κατά την διάρκεια ζωής (Quality Adjusted Life Years/QALY), μια μέτρηση που αποτυπώνει τόσο την ποσότητα όσο και την ποιότητα ζωής, ορισμένοι συγγραφείς την αναφέρουν ως ανάλυση κόστους-χρησιμότητας (cost-utility analysis) (Guedes et al. 2016).

Βάση του Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) όπου προσφάτως συμπεριλήφθησαν και οι αιμοσφαιρινοπάθειες εκτιμήθηκε ότι το 2010 οι ΔΝ ευθυνόταν για 0,42 θανάτους στις 100,000, 28,69 από τα έτη χαμένης ζωής (YLLs) στις 100,000 και 53,21 χρόνια με αναπηρία (YLDs) στις 100,000 που συνολικά δίνει 81,9 (DALYs) στις 100,000. Οι εκτιμήσεις αυτές έχουν αρκετά σημεία αβεβαιότητας. Ωστόσο, μπορούν να μας δώσουν μία καλή εικόνα σε σχέση με άλλα μεταδοτικά ή μη νοσήματα, σχετικά με το φορτίο της νόσου (Piel & Williams, 2016). Σε μια μελέτη κόστους αποτελέσματος που αφορούσε την θεραπεία της ΔΝ σύγκριναν την διαφορά κόστους της αντιμετώπισης της αιμοσιδήρωσης με δεφερασιρόξη έναντι της δεφεροξαμίνης. Το ετήσιο κόστος της δεφερασιρόξης ήταν χαμηλότερο από την δεφεροξαμίνη (\$US34056 vs US 34 664) και τα QALY που κερδίσθηκαν από την δεφερασιρόξη ήταν υψηλότερα από την δεφεροξαμίνη (0,82 vs 0,57). Επομένως η δεφερασιρόξη εξοικονομεί περισσότερα χρήματα σε σύγκριση με την εμπορική δεφεροξαμίνη (Zhang et al., 2011).

Authors	Setting	Years studied	Sample size	Study description	Key findings
Yang et al. ^[29]	Alabama, US	1989	194 patients	The study compared hospital and physician charges between patients with SCD in a comprehensive clinic to those not treated in the clinic	Patients not treated in the comprehensive clinic were more likely to have emergency room visits ($p < 0.0001$) and hospital admissions ($p < 0.001$) and had greater charges than those not treated in the clinic
Ballas ^[28]	Pennsylvania, US	1991	125 patients	Annual hospital and physician charges were determined for adult patients with SCA	Total charges averaged \$US112 350 per patient per year (1989 values)
Woods et al. ^[27]	Illinois, US	1992-1993	1189 patients	Hospital admissions and charges were examined for patients with SCD from a statewide hospitalisation reporting system	Over 2 years, charges for 8403 hospital admissions totalled \$US59 million (1993 values), with only 26% of patients covered by private health insurance programmes
Bilenker et al. ^[30]	Washington, US	1992-1993	56 patients	Insurance claims data from the Washington State Medicaid Program and the Federal Employees Health Benefits Program were used to compare patients with SCD to all patients enrolled in the programmes	Children with SCD had mean expenditures that were 8.8 times higher than those of all children enrolled in the programmes
Davis et al. ^[32]	US	1989-1993	75 000 annual admissions	National Hospital Discharge Surveys and the American Medical Association physicians survey were used to model hospital costs for patients with SCD in the US	Direct costs (1996 values) for hospitalisations in the US averaged \$6300, totalling \$US475 million nationwide
Nietert et al. ^[31]	South Carolina, US	1996-1997	947 patients	Administrative and billing data from a university hospital were studied to describe healthcare costs and identify predictors of high utilisation in patients with SCD	Patients averaged 0.9 admissions and 8.0 outpatient visits per year. Residing in a distant county and being admitted with a diagnosis of painful respiration were found to be predictors of high charges
Zeuner et al. ^[15]	UK	1997	N/A	The authors reviewed published medical literature and estimated lifetime treatment costs	The average discounted lifetime treatment costs (1997 values) over 60 years was estimated to be £52 000 (\$US83 200) and £49 000 (\$US78 400) for patients with early and late diagnoses of SCA, respectively

N/A = not applicable.

Figure 11: Περίληψη εργασιών που μελέτησαν τα κόστη υγείας για τους ασθενείς με ΔΑ ή ΔΝ.

Πηγή: (Nietert et al., 2002).

Η οικονομική πτυχή της αντιμετώπισης της ΔΝ έχει υπάρξει θέμα προς συζήτηση σε αρκετές μελέτες (εικόνα 10) όπου υπήρχε επικέντρωση στο κόστος και στις χρεώσεις που έχουν ασθενείς με ΔΝ. Από αυτές είναι ξεκάθαρο πλέον ότι στην ΔΝ όπως και σε άλλες νόσους, το κόστος θεραπείας είναι μεγάλο και μόνο ένα μικρό μέρος των ασθενών αυτών ευθύνεται για το μεγαλύτερο μέρος αυτού. Επίσης το μεγαλύτερο μέρος του κόστους προκύπτει από τις νοσηλείες των ασθενών με ΔΝ (Nietert et al., 2002). Χαρακτηριστικά, τα άμεσα κόστη από νοσηλείες στις Η.Π.Α (τιμές 1996) που αφορούσαν ασθενείς με ΔΝ ήταν κατά μέσο όρο \$6300, φτάνοντας στο συνολικό κόστος των \$US475 εκατομμυρίων (Davis, Moore and Gergen, 1997). Συνολικά η ετήσια οικονομική επιβάρυνση για τους ασθενείς με ΔΝ στις Η.Π.Α αγγίζει τα \$2,9 δισεκατομμύρια, με το 57% να είναι λόγω του κόστους νοσηλείας, 38% από το κόστος των εξωτερικών ασθενών και 5% από τα διάφορα επιμέρους κόστη σχετιζόμενα με την νόσο (ICER, 2019).

Στην μελέτη (Huo et al., 2018), παρατηρήθηκε ότι το μέσο σχετιζόμενο με την νόσο ετήσιο κόστος ήταν \$27,779 και το μεγαλύτερο μέρος προκύπτει από κόστη νοσηλείας (\$20,2128). Στο συνολικό ετήσιο κόστος συμβάλλουν τα φαρμακευτικά κόστη (\$4656), κόστος εξωτερικών ασθενών (\$2,399), κόστος εντατικής θεραπείας

(\$579) και άλλα κόστη που περιλαμβάνουν εργαστηριακούς ελέγχους και μεταφορά με ασθενοφόρο (\$18).

Για τον μέσο ασθενή με ΔΝ που είναι 45 ετών το συνολικό εφόρου ζωής κόστος περίθαλψης εκτιμήθηκε ότι ήταν κοντά στο 1 εκατομμύριο δολάρια. Το ετήσιο κόστος περίθαλψης κυμαινόταν πάνω από 10,000 δολάρια για τα παιδιά και μέχρι πάνω από 30,000 δολάρια για τους ενήλικες (Kauf et al., 2009).

Στην Αγγλία το εκτιμώμενο κόστος εφόρου ζωής για ασθενή με ΔΝ είναι 185,624 αγγλικές λίρες 248,300 λίρες in 2010 GBP). Το κόστος αυτό περιλαμβάνει και το κόστος αντιμετώπισης διαφόρων επιπλοκών της νόσου όπως νεφρική ανεπάρκεια, αντικατάσταση ισχίου, έλκη στα πόδια, οξεία αναιμία , χρόνια πνευμονική νόσο, αμφιβληστροειδοπάθεια (Cherry et al., 2012).

Η ΔΝ εκτός όλων των άλλων επηρεάζει την ικανότητα των ασθενών να εργαστούν και/ή να ολοκληρώσουν τις σπουδές τους. Βάσει των (James, 2019)& (Sickle Cell Society, 2019) το 50% των αποκρινόμενων στην έρευνα πίστευαν ότι το εισόδημα τους θα ήταν υψηλότερο αν δεν ήταν φορείς της νόσου. Το 51% ανέφερε ότι η νόσος είχε επηρεάσει αρνητικά την σχολική τους επίδοση. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι ασθενείς ανέφεραν ότι κατά μέσο όρο υπήρχε πάνω από μία ημέρα κάθε εβδομάδα που αναγκαζόταν να μην πάνε στην δουλειά τους λόγω της ΔΝ (8,3 ώρες σε 7 ημέρες).

Οι ασθενείς με ΔΝ πάσχουν από κατάθλιψη λόγω του στιγματισμού τους για πιθανή κατάχρηση των οπιοειδών αναλγητικών φαρμάκων που χρειάζεται να τους χορηγούνται στα πλαίσια αντιμετώπισης των επώδυνων αγγειοαποφρακτικών κρίσεων. Η κατάθλιψη στους ασθενείς με ΔΝ σχετίζεται με αυξημένο αριθμό εισαγωγών σε εντατικές κλινικές, εισαγωγές σε νοσοκομεία, εκδηλώσεις χρόνιου πόνου, δρεπανοκυτταρικές κρίσεις, και υψηλότερα επίπεδα σχετιζόμενων με την νόσο ψυχολογικών διαταραχών (Anim et al., 2016).

Η υδροξουρία είναι ένα αιμοποιητικό κατασταλτικό φάρμακο που απαιτεί προσεκτική κλινική παρακολούθηση. Επομένως, υπάρχει η τάση να αυξάνει το κόστος θεραπείας εμμέσως καθώς αυξάνονται οι επισκέψεις στις κλινικές και οι εργαστηριακές εξετάσεις για τους ασθενείς με ΔΝ. Η μείωση των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων μπορεί να μειώσει τις νοσηλείες (ημερήσιες, εντατικές), τις επισκέψεις στις κλινικές καθώς και το κόστος για τα αναλγητικά και τις άλλες συμπτωματικές θεραπείες που θα χρειαζόταν υπό άλλες συνθήκες (Moore et al., 2000). Ειδικά αν συνυπολογίσουμε το γεγονός ότι στην Ελλάδα η μόνη εγκεκριμένη Υδροξυκαρβαμίδη για την πρόληψη την αγγειοαποφρακτικών κρίσεων είναι το Siklos (Χονδρική τιμή: 391,64 €) τότε το κόστος είναι ακόμη υψηλότερο (www.hellenicparliament.gr),(Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων).

Table 3: Ελληνικά ΚΕΝ (Κλειστά Ενοποιημένα νοσήλεια) για παθήσεις και διαταραχές των εκτός ταξινόμησης σε κατηγορία ασθένειας

E-TKA	Εκτός ταξινόμησης σε κατηγορία ασθένειας		
E07A	Αλλογενής μεταμόσχευση μυελού οστών	34	17.137 €
E08M	Αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού οστών με καταστροφικές (συστηματικές) συνυπάρχουσες παθήσεις- επιπλοκές	24	8.384 €
E08X	Αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού οστών χωρίς καταστροφικές (συστηματικές) συνυπάρχουσες παθήσεις- επιπλοκές	10	3.054 €
N22A	Αφαίρεση (Αιμαφαίρεση)	1	180

Πηγή: Υγείας, Υ. (2012)

Table 4: : Ελληνικά ΚΕΝ (Κλειστά Ενοποιημένα νοσήλεια) για παθήσεις και διαταραχές του αίματος, των αιμοποιητικών οργάνων και ανοσολογικές δυσλειτουργίες.

ΚΩΔΙΚΟ. ΚΕΝ	ΚΕΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΜΔΝ από 1/3/2012	Κόστος από 1/3/2012
TKA 16	Παθήσεις και δυσλειτουργίες του αίματος, των αιμοποιητικών οργάνων και ανοσολογικές δυσλειτουργίες (Ξ)		
Ξ01A	Σπληνεκτομή	14	3.199 €
Ξ02M	Άλλη χειρουργική επέμβαση αίματος και αιμοποιητικών οργάνων με καταστροφικές (συστηματικές) ή σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις - επιπλοκές	30	4.413 €
Ξ02X	Άλλη χειρουργική επέμβαση αίματος και αιμοποιητικών οργάνων χωρίς καταστροφικές (συστηματικές) ή σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις - επιπλοκές	15	781 €
Ξ20M	Διαταραχές του δικτυοενδοθηλιακού και ανοσοποιητικού με καταστροφικές (συστηματικές) ή σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις - επιπλοκές	30	1.945 €

Ξ20Χα	Διαταραχές του δικτυοενδοθηλιακού και ανοσοποιητικού χωρίς καταστροφικές (συστηματικές) ή σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις - επιπλοκές με κακοήθεια	15	786 €
Ξ20Χβ	Διαταραχές του δικτυοενδοθηλιακού και ανοσοποιητικού χωρίς καταστροφικές (συστηματικές) ή σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις - επιπλοκές χωρίς κακοήθεια	5	257 €
Ξ21Μ	Διαταραχές ερυθροκυττάρων με καταστροφικές (συστηματικές) ή σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις - επιπλοκές	20	975 €
Ξ21Χ	Διαταραχές ερυθροκυττάρων χωρίς καταστροφικές (συστηματικές) ή σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις - επιπλοκές	3	297 €
Ξ22Α	Διαταραχές πήξης του αίματος	3	514 €

Πηγή: Υγείας, Υ. (2012)

Βάσει της(ΕΛΣΤΑΤ,2013) και όπως παρατηρείται στον [πίνακα 5](#), το 2013 υπήρχαν συνολικά 960 ασθενείς που εξήλθαν από ημερήσια νοσηλεία.

Table 5: Εξεληθόντες ασθενείς κατά κατηγορίες νόσων και γεωγραφικό διαμέρισμα μόνιμης διαμονής (ημερήσια νοσηλεία,2013).

ΕΤΟΣ	ΚΩΔΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ	Εξεληθόντες ασθενείς κατά κατηγορίες νόσων και γεωγραφικό διαμέρισμα μόνιμης διαμονής (ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑ)												
			2013	ΑΤΤΙΚΗ	ΛΟΙΠΗ ΣΤΕΡΕΑ ΕΛΛΑΣ ΚΑΙ ΕΥΒΟΙΑ	ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΣ	ΙΟΝΙΟΙ ΝΗΣΟΙ	ΗΠΕΙΡΟΣ	ΘΕΣΣΑΛΙΑ	ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ	ΘΡΑΚΗ	ΝΗΣΟΙ ΑΙΓΑΙΟΥ	ΚΡΗΤΗ	Δεν απαντήθηκε	ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ
D57	Άλλες δρεπανοκυτταρικές διαταραχές	15	1					13	1						
	Διπλές ετερόζυγες δρεπανοκυτταρικές διαταραχές	336	1	3					328	1	1	2			
	Δρεπανοκυτταρικές διαταραχές	257	92	28	39		29	30	26		7			6	
	Δρεπανοκυτταρική αναιμία με κρίση	37	9	13	4		1	1	2	4	2			1	
	Δρεπανοκυτταρική αναιμία χωρίς κρίση	312	52	16	5	8	42	98	64		26	1			
	Στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας	3									1			2	

Πηγή: ΕΛΣΤΑΤ,2013

ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΠΟ ΑΧΕΠΑ

Η συχνή παρακολούθηση των ασθενών με ΔΝ είναι πολύ σημαντική για την ομαλότερη πορεία στην θεραπεία. Στον [πίνακα 6](#), περιγράφεται το κόστος των εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων που συνταγογραφήθηκαν σε 37/55 ασθενείς που παρακολούθηθηκαν στην μονάδα μεσογειακής αναιμίας του νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ σε ένα διάστημα τεσσάρων μηνών από τον 2/2019-5/2019. Στον δειγματοληπτικό έλεγχο που έγινε από την καταγραφή προσέλευσης δρεπανοκυτταρικών ασθενών προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα:

- a) 15 ασθενείς είχαν μία επίσκεψη όπου ο αιματολόγος γιατρός τους συνταγογράφησε εργαστηριακές εξετάσεις ή/ και απεικονιστικό έλεγχο
- b) 11 ασθενείς είχαν 2 επισκέψεις όπου ο γιατρός χρειάστηκε να τους συνταγογραφήσει εργαστηριακές εξετάσεις ή/και απεικονιστικό έλεγχο.
- c) 7 και 4 ασθενείς είχαν 3 και 4 επισκέψεις αντίστοιχα με συνταγογράφιση εργαστηριακών η απεικονιστικών ελέγχων.
- d) Το συνολικό κόστος των εξετάσεων που συνταγογραφήθηκαν στους παραπάνω ασθενείς για το διάστημα των 4 μηνών ήταν 3.310,33 €.
- e) 8 ασθενείς μπόκαν στην ημερήσια νοσηλεία (7 μεταγγίστηκαν). Το κόστος ήταν 2290€ (μέσο κόστος μετάγγισης: 300 €).
- f) 2 ασθενείς χρειάστηκε να νοσηλευτούν περισσότερες ημέρες λόγω επιπλοκών της νόσου.

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι το παραπάνω κόστος, αφορά μόνο τις εξετάσεις που συνταγογραφήθηκαν από αιματολόγο στα πλαίσια της παρακολούθησης των ασθενών και δεν συμπεριλαμβάνονται κόστη εξετάσεων από επισκέψεις σε άλλες ειδικότητες.

Table 6: Δειγματοληπτικός έλεγχος στο νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α

ΟΝΟΜΑ	ΕΠΙΣΚΕΨΗ 1η	ΕΠΙΣΚΕΨΗ 2η	ΕΠΙΣΚΕΨΗ 3η	ΕΠΙΣΚΕΨΗ 4η	Συνολο	ΝΟΣΗΛΕΙΑ
Ασθενής 1	68,46 €	21,17 €	18,40 €		108,03 €	ΜΑΚΡΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑ
Ασθενής 2	64,44 €	24,81 €	101,62 €	10,62 €	201,49 €	
Ασθενής 3	23,25 €	20,20 €	30,00 €		73,45 €	ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ
Ασθενής 4	20,31 €	38,48 €	102,63 €	102,63 €	264,05 €	
Ασθενής 5	102,13 €				102,13 €	
Ασθενής 6	46,94 €				46,94 €	
Ασθενής 7	3,44 €	125,37 €			128,81 €	
Ασθενής 8	123,73 €				123,73 €	
Ασθενής 9	109,84 €				109,84 €	
Ασθενής 10	153,65 €				153,65 €	
Ασθενής 11					0,00 €	
Ασθενής 12					0,00 €	
Ασθενής 13	28,85 €	160,65 €			189,50 €	
Ασθενής 14					0,00 €	Άλλο
Ασθενής 15	103,20 €	26,86 €			130,06 €	
Ασθενής 16	2,45 €	81,30 €	117,24 €	56,46 €	257,45 €	
Ασθενής 17					0,00 €	
Ασθενής 18	3,73 €	59,66 €			63,39 €	
Ασθενής 19	148,98 €				148,98 €	
Ασθενής 20	2,45 €				2,45 €	
Ασθενής 21	118,37 €				118,37 €	
Ασθενής 22	62,08 €	22,67 €	40,58 €	59,56 €	184,89 €	
Ασθενής 23	97,57 €				97,57 €	
Ασθενής 24					0,00 €	ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ
Ασθενής 25	108,02 €				108,02 €	
Ασθενής 26	56,77 €				56,77 €	ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ
Ασθενής 27					0,00 €	ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ
Ασθενής 28	127,99 €				127,99 €	
Ασθενής 29	130,70 €				130,70 €	
Ασθενής 30	20,88 €	24,42 €	115,86 €		161,16 €	ΜΑΚΡΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑ
Ασθενής 31					0,00 €	
Ασθενής 32					0,00 €	
Ασθενής 33					0,00 €	
Ασθενής 34					0,00 €	
Ασθενής 35					0,00 €	ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ
Ασθενής 36					0,00 €	
Ασθενής 37					0,00 €	
Ασθενής 38					0,00 €	
Ασθενής 39	115,62 €				115,62 €	
Ασθενής 40					0,00 €	ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ
Ασθενής 41					0,00 €	
Ασθενής 42					0,00 €	
Ασθενής 43					0,00 €	
Ασθενής 44					0,00 €	
Ασθενής 45					0,00 €	
Ασθενής 46	105,29 €				105,29 €	
Ασθενής 47					0,00 €	
Ασθενής 48					0,00 €	
Ασθενής 49					0,00 €	
Ασθενής 50					0,00 €	ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ
Ασθενής 51					0,00 €	
Ασθενής 52					0,00 €	
Ασθενής 53					0,00 €	
Ασθενής 54					0,00 €	
Ασθενής 55					0,00 €	
Σύνολο	1.949,14 €	605,59 €	526,33 €	229,27 €	3.310,33 €	

Πηγή: Μονάδα αιμοσφαιρινοπαθειών, ΑΧΕΠΑ

Στην μελέτη (Moore et al., 2000), όπου διερευνήθηκε η σχέση κόστους αποτελεσματικότητας στην δρεπανοκυτταρική αναιμία χρησιμοποιήθηκε ο **πίνακας 7**, ο οποίος για τις ανάγκες αυτής της εργασίας προσαρμόστηκε στα ελληνικά δεδομένα. Παρατηρήθηκε ότι η νοσηλεία λόγω επώδυνης κρίσης ευθύνεται για το μεγαλύτερο μέρος του κόστους στους ασθενείς με ΔΝ οι οποίοι μπορεί να λαμβάνουν ή όχι υδροξουρία, με ένα μέσο ετήσιο κόστος για τους ασθενείς που είναι σε θεραπεία με υδροξουρία \$12,160.

Table 7: Κόστος ιατρικής περίθαλψης ανά πόρο που χρησιμοποιείται

Resource	Κόστος	Πηγή
Κρίση		
Ημερήσια νοσηλεία	200 €	Υγείας, Υ. (2012)
Επώδυνη κρίση	975 €	Υγείας, Υ. (2012)
Θωρακικό Σύνδρομο	785 €	Υγείας, Υ. (2012)
Οπιοειδή αναλγητικά		

Ενδομυϊκή ένεση	0,47€	Γαληνός φαρμακων	οδηγος
Πεθιδίνη	0,40 € (100mg)	Γαληνός φαρμακων	οδηγος
Μορφίνη	0,30 € (100mg)	Γαληνός φαρμακων	οδηγος
Υδρομορφόνη	20,25 (χονδρική)	Γαληνός φαρμακων	οδηγος
Παρακολούθηση			
Γενική αίματος	2,88 €	KEN, 2012	
Αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων	1,5 €	Imop.gr	
Βιοχημική ανάλυση	46 €	Imop.gr	
Ανάλυση ούρων	1,76 €	KEN, 2012	
Ακτινολογική εξέταση	4,05 €	Imop.gr	
Κλινική επίσκεψη	—		
Μετάγγιση ερυθρών	5,22 €	Imop.gr	
Υδροξουρία (Sicklos)	391,64€	Γαληνός φαρμακων	οδηγος

Πηγή: Γαληνός, www.imop.gr, KEN 2012

Table 8: Κόστος θεραπιείες μετάγγισης και αποσιδήρωσης ανά ασθενή ανά μήνα

	Μηνιαίο κόστος
Κοστος τράπεζας αίματος για 4 μονάδες μηνιαίως	1200€
Θεραπεία αποσιδήρωσης για 70Kg/w ασθενή	
Δεφεροξαμίνη (40mg/Kg/5 ημέρες)	262€
Αποσταγμένο ύδωρ για εγχύσεις	16€
Thalacet G29	106€
Baxter	380€
Σύνολο για δεφεροξαμίνη	764€
Δεφεριπρόνη	840€
Δεφερασιρόξη	2906€
Κόστος νοσηλείας (2 φορές τον μήνα)	140€
Επίπεδα φερριτίνης, βιοχημικά τέστ	83€
Μαγνητική τομογραφία καρδιάς, ήπατος, ήχο καρδιογράφημα, υπέρηχος άνω κοιλίας (μία φορά τον χρόνο)	42€
Σύνολο	
Μεταγγίσεις και δεφεροξαμίνη	2229€
Μεταγγίσεις και Δεφεριπρόνη	2305€
Μεταγγίσεις και Δεφερασιρόξη	4371€
Μεταγγίσεις και συνδυαστική θεραπεία (Δεφεροξαμίνη και Δεφεριπρόνη)	3069€

Πηγή: Voskaridou et al., 2012

Σύμφωνα με τον [πίνακα 9](#), στην διάγνωση το κόστος για κάθε ασθενή των συνολικών εξετάσεων που απαιτούνται, υπολογίζεται ότι είναι 208,82€. Από την μελέτη (Voskaridou et al., 2018), λαμβάνεται υπόψιν ότι ο συνολικός αριθμός των ασθενών με ΔΝ ανέρχεται περίπου στους 1032 ασθενείς. Επομένως απαιτήθηκε για την διάγνωση των ασθενών αυτών περίπου στα 215.544 €. Το συνολικό κόστος επιβάρυνσης των ταμείων που προκύπτει από 1-2 φορές τουλάχιστον της κάθε εξέτασης μέσα στο έτος που θα χρειαστεί ο ένας ασθενής είναι περίπου 631,88€ και για το σύνολο των ασθενών είναι 652.100€ τον χρόνο, (Γενική γραμματεία υπουργείου υγείας, 2018), (www.imop.gr), (www.uoa.campaign.com.gr).

Table 9: Εργαστηρακοί έλεγχοι και κόστος αυτών, κατά τη διάγνωση και αντιμετώπιση της ΔΝ

ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ	ΔΙΑΓΝΩΣΗ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	ΚΟΣΤΟΣ
Γενική αίματος και επίχρισμα περιφερικού αίματος	Ναι	ΚΑΘΕ 6 ΜΗΝΕΣ, ΠΙΟ ΣΥΧΝΑ ΕΠΙ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ	2,88€
ΠΛΗΡΗΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ	Ναι		90€
Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης	Ναι	ΕΠΙ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ	11,89€
ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	Ναι		
Πλήρης βιοχημικός έλεγχος νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας	Ναι	ΚΑΘΕ 6-12 ΜΗΝΕΣ, ΠΙΟ ΣΥΧΝΑ ΕΠΙ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ	46€
Γενική ούρων	Ναι	ΚΑΘΕ 6-12 ΜΗΝΕΣ, ΠΙΟ ΣΥΧΝΑ ΕΠΙ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ	1,76€ (ΚΕΝ 2012)
Επίπεδα φερριτίνης	Ναι	ΚΑΘΕ 6 ΜΗΝΕΣ, ΚΑΘΕ 3 ΜΗΝΕΣ ΕΠΙ ΤΩΝ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ	8,20€
Επίπεδα κορεσμού τρανσφερρίνης, Fe ορού, TIBC	Ναι	ΚΑΘΕ 6 ΜΗΝΕΣ, ΠΙΟ ΣΥΧΝΑ ΕΠΙ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ	8,57€, 8,57€, 12,38€
Ενδοκρινικός έλεγχος		ΚΑΘΕ 12 ΜΗΝΕΣ, ΠΙΟ ΣΥΧΝΑ ΕΠΙ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ	11€ (TSH), 12€ (FT4), 16,46€ (PTH), 4,05€

			(ασβέστιο), 5,22€ (φώσφορος), 12,38 (προλακτίνη)
Έλεγχος βιταμίνης D		ΚΑΘΕ 12 ΜΗΝΕΣ, ΠΙΟ ΣΥΧΝΑ ΕΠΙ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ	11,9€
Ιολογικός έλεγχος ηπατίτιδας B και C	Ναι	ΕΠΙ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ	Κάλυψη από ασθενή
Διακρανιακό Doppler	Ναι	ΑΝΑ ΕΤΟΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ 2 ΕΤΩΝ ΕΩΣ 16 ΕΤΩΝ ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ	60€,
Υπερηχογράφημα ήπατος - σπληνός	Ναι	ΚΑΘΕ 12-24 ΜΗΝΕΣ, ΠΙΟ ΣΥΧΝΑ ΕΠΙ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ	8,28€, 6,31€
Ακτινογραφία θώρακος	Ναι	ΕΠΙ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ	4,05€
Υπερηχογράφημα καρδιάς	Ναι	ΚΑΘΕ 12-24 ΜΗΝΕΣ, ΠΙΟ ΣΥΧΝΑ ΕΠΙ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ	8,28
ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΓΙΑ ΣΙΔΗΡΩΣΗ ΗΠΑΤΟΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΣ		ΕΠΙ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ (ΦΕΡΡΙΤΙΝΗΣ>500ng/ml, σημεία αιμοσιδήρωσης)	116,16€, 116,16€
Έλεγχος ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ		ΚΑΘΕ 12-24 ΜΗΝΕΣ	35,22€
Οξυμετρία	Ναι	ΚΑΘΕ 12 ΜΗΝΕΣ, ΠΙΟ ΣΥΧΝΑ ΕΠΙ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ	8,8€
ΒΥΘΟΣΚΟΠΗΣΗ	Ναι	ΚΑΘΕ 12 ΜΗΝΕΣ, ΠΙΟ ΣΥΧΝΑ ΕΠΙ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ	7,04€
HLA – τυποποίηση σε αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς	Ναι		

Πηγή: (Γενική γραμματεία υπουργείου υγείας, 2018), www.imop.gr,
www.uoa.campaign.com.gr

Από τις μελέτες (Delicou, S et al., 2019) και (Voskaridou, et al., 2018) υπολογίστηκε ο μ.ο της λιανικής τιμής των σκευασμάτων που κυκλοφορούν για τις διάφορες θεραπευτικές επιλογές ανά κατηγορία.

Στην κατηγορία των εμβολίων συμπεριελήφθησαν στον υπολογισμό τα εμβόλια για τον πνευμονιόκοκο, ηπατίτιδα Α και Β, την μηνιγγίτιδα, τον αιμόφιλο της ινφλουένζας και το αντιγριπικό και βάση του προγράμματος εθνικού εμβολιασμού υπολογίστηκε το συνολικό κόστος. Στην κατηγορία της αποσιδήρωσης υπολογίστηκε το συνολικό κόστος μαζί με τις μεταγγίσεις για 90% των ασθενών που κάνουν αποσιδήρωση με την Δεφερασιρόξη και 10% με την συνδυαστική θεραπεία της δεφεροξαμίνης και Δεφεριπρόνης βάσει του πίνακα 8. Στην κατηγορία του φυλικού οξέος ληφθηκε υπόψιν ο μ.ο της λιανικής τιμής των σκευασμάτων που κυκλοφορούν και υπολογίστηκε το συνολικό κόστος για συνεχόμενη λήψη φυλικού οξέος για ένα έτος. Για την υδροξουρία υπολογίστηκε αντίστοιχα το ετήσιο κόστος για την λήψη της για το 66,6% των ασθενών που λαμβάνουν βάσει της μελέτης (Delicou, S et al., 2019). Στην αντιβίωση χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος της λιανικής τιμής των σκευασμάτων που κυκλοφορούν και περιέχουν αμοξυκιλλίνη και κλαβουλανικό οξύ (ευρέος φάσματος) και υπολογίστηκε το ετήσιο κόστος θεωρώντας ότι ο ασθενής με ΔΝ θα λάβει τουλάχιστον 3 κουτιά αντιβίωσης τον χρόνο. Για τα απλά αναλγητικά υπολογίστηκε βάση του μ.ο της λιανικής τιμής των σκευασμάτων που περιέχουν παρακεταμόλη το συνολικό ετήσιο κόστος από λήψη τουλάχιστον 6 κουτιών ανά ασθενή. Στα οπιοειδή λήφθηκε υπόψιν ότι το 48,8% των ασθενών με ΔΝ χρησιμοποιούν οπιοειδή κατά την νοσηλεία τους λόγω επώδυνων κρίσεων. Αν λάβουμε υπόψιν ότι κατά μέσο όρο αυτοί οι ασθενείς θα έχουν μία με δύο τουλάχιστον επώδυνες κρίσεις τον χρόνο από τα ΚΕΝ του 2012 υπολογίζεται ότι το μέσο κόστος των επώδυνων κρίσεων ανά ασθενή είναι 975€. Επομένως για τους 504 ασθενείς (48,8%) το ελάχιστο συνολικό ετήσιο κόστος είναι 491.000€.

Πίνακας 10: Θεραπευτικές επιλογές και κόστος ανα κατηγορία

ΘΕΡΑΠΕΙΑ	% ασθενών με ΔΝ από μητρώο καταγραφής	ΚΟΣΤΟΣ
Φυλικο οξύ	86,1	41.712€
Εμβόλια	68,3	275,176€
Αντιβίωση	57,1	6,187€
Αναλγητικά	52,4	3753€
Οπιοειδή	48,8	491.000€
Υδροξουρία	66,3	3.794.367€
Αποσιδήρωση	30,2	15.888.045€
Σύνολο	-	20.500.040€

Αν συνυπολογιστεί και το κόστος των εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων που απαιτούνται μέσα στο έτος τότε θα εκτιμάται ότι το ετήσιο κόστος της ΔΝ ανέρχεται στα 21.152.140€. Από το 2013 στην Ελλάδα έχει τεθεί ως όριο φαρμακευτικής δαπάνης τα 1.945.000.000. Επομένως παρατηρείται ότι περίπου το 1% του προϋπολογισμού που προορίζεται για την φαρμακευτική δαπάνη, χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των ασθενών με ΔΝ.

Αν ληφθεί υπόψιν ότι στην μελέτη (Song, 2019) παρατηρήθηκε ότι 20% των ασθενών με ΔΝ είχαν μια τουλάχιστον οργανική ανεπάρκεια τότε το συνολικό κόστος της νόσου είναι ακόμη μεγαλύτερο. Ασθενείς με οργανική ανεπάρκεια είχαν περισσότερες ημέρες νοσηλείας στο νοσοκομείο, επισκέψεις στο τμήμα εντατικής θεραπείας, εξωτερικές επισκέψεις, εργαστηριακές εξετάσεις και άλλες φαρμακευτικές αγωγές, συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν είχαν κάποια οργανική ανεπάρκεια. Το μέσο μηνιαίο κόστος νοσηλείας για ασθενή με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν \$55,314 και το ετήσιο κόστος τον πρώτο χρόνο φτάνει τα \$285,816. Η αντιμετώπιση ασθενών με περισσότερες από μία οργανικές επιπλοκές ανεβάζει ακόμη περισσότερο το συνολικό κόστος θεραπείας (Song, 2019).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ερωτηματολόγιο

Για την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας καθώς και για να οδηγηθούμε σε πιο ασφαλή και ακριβή συμπεράσματα κατασκευάστηκε ερωτηματολόγιο το οποίο κλήθηκαν να συμπληρώσουν τρεις εμπειρογνώμονες για την νόσο οι οποίοι βρίσκονται σε τρεις σημαντικές μονάδες αιμοσφαιρινοπαθειών στην Β.Ελλάδα (ΑΧΕΠΑ,ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ, ΠΑΝ/ΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ).

Πίνακας 11: Απαντήσεις ερωτηματολογίου

Ερωτήσεις	Ιατρός 1	Ιατρός 2	Ιατρός 3
Ερώτημα 1	Ομόζυγη ΔΝ: 200 Μικροδρεπανο: 800 Άλλες μορφές: ελάχιστοι	Ομόζυγη ΔΝ: 177 Μικροδρεπανο: 855 Άλλες μορφές: 150	Ομόζυγη ΔΝ: 150-200 Μικροδρεπανο: 850-900 Άλλες μορφές: 10
Ερώτημα 2	Ηπατική κίρρωση, νεφρική ανεπάρκεια	Τα καρδιακά επεισόδια	Εγκεφαλικά (ΑΕΕ), λοιμώξεις, καρδιακά, πνευμονική εμβολή, κρίσεις (με σειρά προτεραιότητας)
Ερώτημα 3	1000/10.000.000	1500/10.000.000	4,2 ασθ/ 10.000 πληθυσμού (μαζί με φορείς)
Ερώτημα 4	Ναι, καθώς και Μυτιλήνη και Καρδίτσα	Ναι	Ναι, με μικρές διακυμάνσεις
Ερώτημα 5α	1: Λοιμώξεις (60%) 2: Επιγαστραλγία και μυελοκαταστολή (50%) 3: Υπερφόρτωση σιδήρου (30%) 4: Αιμολυτικές κρίσεις (10%) 5: Εθισμός (10%) 6: Έλκη (5%)	1: Αιμ/κη τοξικότητα-λευκοπενία (συχνή) 2: Υπογονιμότητα σε άνδρες (πολύ συχνή) 3: Έλκη σφυρών (σπάνια) 4: Τερατογέννεση (σπάνια) 5: Νεοπλασίες-αιμ/κες κακοήθειες (πολύ σπάνια)	1: Θρομβοπενία (20%) 2: Λευκοπενία (15%) 3: Αναιμία /καταστολή μυελού (10%) 4: Λοιμώξεις (5%) 5: Αιμορραγίες από αντιπηκτική αγωγή (5%)
Ερώτημα 5β	1: Αιμολυτικές κρίσεις (10%) 2: Υπερφόρτωση σιδήρου (30%) 3: Λοιμώξεις (60%) 4: Εθισμός (10%) 5: Επιγαστραλγία κα μυελοκαταστολή 50%)	1: Αιμ/κη τοξικότητα-Λοιμώξεις 2: Νεοπλασίες 3: Υπογονιμότητα 4: Τερατογέννεση 5: Ηπατοτοξικότητα	1: Αιμορραγίες (5%) 2: Λοιμώξεις (5%) 3: Θρομβοπενία (20%) 4: Λευκοπενία (15%) 5: Αναιμία (10%)
Ερώτημα 6	1: Επιγαστραλγία (15%) 2: Θρομβοπενία (25%) 3: Έλκη (8%) 4: Μυελοκαταστολή 35%	1: Μη βελτίωση κλινικής εικόνας	1: Χρονική πίεση λόγω νόσου στο 24ωρο, καθώς καλούνται να κάνουν

		<p>2: Επιδείνωση αιματολογικής εικόνας</p> <p>3: Υπογονιμότητα</p> <p>4: Έλκη σφυρών</p> <p>5: Ηπατοτοξικότητα</p>	<p>πολλά και τους ξεφεύγουν ορισμένα φάρμακα (40%)</p> <p>2: Ψυχική σφαίρα – αγανάκτηση από το χρόνιο νόσημα – δεν κάνω τίποτα (20%)</p> <p>3: Μη ενσυναίσθηση των επιπλοκών αν δεν πάρουν την αγωγή (20%)</p> <p>4: Χαμηλή νοημοσύνη – κοινωνικό μορφωτικό επίπεδο (15%)</p> <p>5: Πολλά συνοδά νοσήματα – πολλά φάρμακα (5%)</p>
Ερώτημα 7	40-45%	15-20%	20-30%
Ερώτημα 8	Ναι	Όχι (ανταπόκριση σε χαμηλότερες δόσεις)	Ναι, αλλά μερικώς
Ερώτημα 9	Ναι	Ναι για ασθενείς με ΔΝ	Ναι
Ερώτημα 10	12-24	0-25	0-4(νέους<55 ετών) και 12-15 (άνω των 60 ετών η με συνοδά νοσήματα)
Ερώτημα 11	15-20%	Συστηματικές 10-15%, περιστασιακές έως και 40%	20% (<55 ετών) και 60-70% (>60 ετών ή έχει συνοδά νοσήματα)
Ερώτημα 12	<p>1: Ελάττωση δρεπάνωσης, βελτίωση της οξυγόνωσης των ιστών και αύξηση αποτελεσματικότητας</p> <p>2: Βελτίωση των μονάδων και ενίσχυση με προσωπικό</p> <p>3: Κέντρα 24 ώρες λειτουργίας με έμπειρο προσωπικό</p>	<p>1: Πόνος</p> <p>2: Αγγειοαποφρακτικά επεισόδια</p> <p>3: Αντιμετώπιση χρόνιων επιπλοκών της νόσου</p> <p>4: Αντιμετώπιση θρόμβοφιλίας</p> <p>5: Πρόληψη εγκεφαλικών</p> <p>6: αποσιδήρωση-τοξικότητα αποσιδήρωσης</p>	<p>1: Συχνότερη παρακολούθηση – προσέλευση στον γιατρό</p> <p>2: Ευκολότερη πρόσβαση σε πολλές ειδικότητες στο νοσοκομείο</p> <p>3: Αύξηση του ιατρικού και νοσηλευτικού πλυθισμού στις μονάδες</p> <p>4: Καλύτερα φάρμακα στοχευμένα στα δρεπανοερυθρα που θα βελτιώνουν το σχήμα</p> <p>5: Πρόληψη επιπλοκών με προφύλαξη (π.χ αντιπηκτική)</p>
Ερώτημα 13	<p>Δεφεροξαμίνη: 0%</p> <p>Δεφεροξαμίνη και δεφεριπρόνη: 10%</p> <p>Δεφερασιρόξη: 90%</p>	<p>Δεφεροξαμίνη: 50%</p> <p>Δεφεροξαμίνη και δεφεριπρόνη: 10%</p> <p>Δεφερασιρόξη: 40%</p>	<p>Δεφεροξαμίνη: 9%</p> <p>Δεφεροξαμίνη και δεφεριπρόνη: 1%</p> <p>Δεφερασιρόξη: 90%</p>

Συμπεράσματα

Σκοπός της εργασίας ήταν να παρουσιάσει τα επιδημιολογικά δεδομένα της δρεπανοκυτταρικής νόσου, να αναλύσει την κλινική διαχείριση καθώς και το κόστος που απαιτείται για την αντιμετώπισή της στην Ελλάδα. Το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε συμπλήρωσε και επαλήθευσε στοιχεία που αναφέρθηκαν σε διάφορα σημεία της εργασίας.

Σύμφωνα με το παραπάνω ερωτηματολόγιο προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα:

- Υπάρχουν περίπου 200 ομόζυγοι ασθενείς με ΔN και 800 ασθενείς με μικροδρεπανοκυτταρική νόσο.
- Οι κυριότερες αιτίες θανάτου στους ασθενείς με ΔN είναι επιπλοκές από το ήπαρ, από το μυοκάρδιο και εγκεφαλικά επεισόδια.
- Ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται στους 1000-1500/10.000.000 ασθενείς.
- Η Χαλκιδική, η Μυτιλήνη και η Καρδίτσα είναι οι περιοχές με τον υψηλότερο αναλογικά επιπολασμό ΔN.
- Οι συχνότερες και σοβαρότερες ΑΕς στην αντιμετώπιση της ΔN είναι η μυελοκαταστολή/ αιματολογική τοξικότητα και οι λοιμώξεις.
- Τουλάχιστον 20% των ασθενών διακόπτουν την αγωγή με υδροξουρία.
- Ως ένα βαθμό η ΔN μπορεί να επηρεάσει τους ασθενείς στο κατά πόσο μπορούν να εργαστούν και να ολοκληρώσουν τις σπουδές τους.
- 10-20% των ασθενών χρειάζονται μεταγγίσεις συστηματικά
- Υπάρχουν αρκετά σημεία που μπορούν να βελτιωθούν έτσι ώστε να υπάρχει πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση των ασθενών με ΔN. Κάποια από αυτά είναι η καλύτερη παρακολούθηση των ασθενών σε συνδυασμό με την αναβάθμιση των μονάδων και ενίσχυσή τους με προσωπικό, καλύτερες θεραπείες που θα προλαμβάνουν την δρεπάνωση, πρόληψη επιπλοκών, ευκολότερη πρόσβαση σε άλλες ειδικότητες.

Εν κατακλείδι, η Δρεπανοκυτταρική νόσος είναι μιας νόσος που επηρεάζει σημαντικά τις οικονομίες διαφόρων κρατών όπως και της Ελλάδας. Σίγουρα λόγω της μετακίνησης των πληθυσμών λόγω οικονομικής μετανάστευσης ή φυγής από εμπόλεμες ζώνες ο αριθμός των Δρεπανοκυτταρικών ασθενών στην Ελλάδα αναμένεται να αυξηθεί τα επόμενα χρόνια καθώς και μορφές της ΔN που αυτή την στιγμή δεν υπάρχουν σε μεγάλο βαθμό στην Ελλάδα. Είναι γεγονός ότι η ΔN μπορεί να οδηγήσει τους ασθενείς σε οργανική ανεπάρκεια η οποία επιβαρύνει ακόμη περισσότερο τα συστήματα υγείας. Είναι γενικά αποδεκτό ότι υπάρχουν αρκετά

περιθώρια προς βελτίωση τόσο της θεραπευτικής προσέγγισης, της πρόληψης των επιπλοκών όσο και των δομών έτσι ώστε η αντιμετώπιση της νόσου να γίνει περισσότερο αποτελεσματική, αποδοτική και βιώσιμη για τα συστήματα υγείας των διαφόρων κρατών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. DiPiro, J.T., et al., Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Chapter:Sickle Cell Disease pgs.1765-1780, 8th Edition. 2011: McGraw-Hill Education.
2. Αικατερίνη Μεγαλακάκη (2013). Περιοδικό αίμα.Δρεπανοκυτταρική νόσος - Νεότερα δεδομένα, , p.84,85
3. Piel, F.B. and Williams, T.N. (2016). Sickle Cell Anemia: History and Epidemiology. Sickle Cell Anemia, [online] pp.23–47. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-06713-1_2.
4. Piel, F.B., Hay, S.I., Gupta, S., Weatherall, D.J. and Williams, T.N. (2013). Global Burden of Sickle Cell Anaemia in Children under Five, 2010–2050: Modelling Based on Demographics, Excess Mortality, and Interventions. PLoS Medicine, 10(7), p.e1001484.
5. McGann, P.T. and Ware, R.E. (2011). Hydroxyurea for sickle cell anemia: what have we learned and what questions still remain? Current Opinion in Hematology, [online] 18(3), pp.158–165. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181131/#R25>.
6. Internet Archive. (2009). Harsh Mohan Textbook Of Pathology, 7th Edition : Free Download, Borrow, and Streaming : Internet Archive. [online] Available at: <https://archive.org/details/HarshMohanTextbookOfPathology7thEdition>.
7. Μαιλής Θεόφιλος. Δομή και λειτουργία της ανθρώπινης αιμοσφαιρίνης. <https://eclass.uoa.gr/modules/document/file.php/BIOL199/ΔΟΜΗ%20ΚΑΙ%20ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ%20ΤΗΣ%20ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ%20ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ.pdf>
8. Mansour, A.K., Yahia, S., El-Ashry, R., Alwakeel, A., Darwish, A. and Alrjjal, K. (2015). Sickle Cell Disease (SCD). *Inherited Hemoglobin Disorders*. [online] Available at: <https://www.intechopen.com/books/inherited-hemoglobin-disorders/sickle-cell-disease-scd>.
9. Givens Bell, S. (1999). An Introduction to Hemoglobin Physiology. Neonatal Network, [online] 18(2), pp.9–15. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/contentone/springer/jnn/1999/00000018/0000002/art00001>.
10. Steinberg, M.H. (2016). Overview of Sickle Cell Anemia Pathophysiology. Sickle Cell Anemia, [online] pp.49–73. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-06713-1_3.
11. StatPearls (2019). Physiology, Fetal Hemoglobin -. [online] StatPearls. Available at: <http://knowledge.statpearls.com/chapter/pediatrics-medical%20student/21708>.
12. Κωνσταντίνος Λ. Μπουραντάς (2006). Μαθήματα αιματολογίας. Διαταραχές της αιμοσφαιρίνης. Δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα. Σελ. 103-113
13. Ηπατικές Διαταραχές και Επιπλοκές σε Έλληνες Ασθενείς Με Δρεπανοκυτταρική Νόσο, Παπαδοπούλου 1997, p25 (Διδακτορική διατριβή)
14. Saad, S.T.O. and Gilli, S.O. (2016). Hemoglobin Sβ Thalassemia, SC Disease and SD Disease: Clinical and Laboratorial Aspects. Sickle Cell Anemia, [online] pp.319–337. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-06713-1_13.

15. Larissi, K., Politou, M., Margeli, A., Poziopoulos, C., Flevari, P., Terpos, E., Papassotiriou, I. and Voskaridou, E. (2019). The Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) levels are increased in patients with compound heterozygous sickle cell and beta-thalassemia (HbS/ β thal), correlate with markers of hemolysis, iron burden, coagulation, endothelial dysfunction and pulmonary hypertension. *Blood cells, molecules & diseases*, [online] 77, pp.137–141. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31071550>
16. Αχιλλέας Αναγνωστόπουλος και Λευτέρης Παπαδόπουλος, 2004. Οικογενειακός ιατρικός οδηγός. Αιματολογικά νοσήματα. Δρεπανοκυτταρική νόσος. Σελ 165-169
17. Gardner, R.V. (2018). Sickle Cell Disease: Advances in Treatment. *Ochsner Journal*, 18(4), pp.377–389. 2
18. Carol Mattson Porth (2002). *Essentials of pathophysiology : concepts of altered health states*. Philadelphia: Wolters Kluwer.
19. Ndefo, U.A., Maxwell, A.E., Nguyen, H. and Chiobi, T.L. (2008). Pharmacological management of sickle cell disease. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, [online] 33(4), pp.238–43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2730092/>
20. Antwi-Boasiako, C., Dankwah, G., Aryee, R., Hayfron-Benjamin, C., Donkor, E. and Campbell, A. (2019). Oxidative Profile of Patients with Sickle Cell Disease. *Medical Sciences*, [online] 7(2), p.17. Available at: <https://www.mdpi.com/2076-3271/7/2/17>.
21. Jagadeeswaran, R. and Rivers, A. (2017). Evolving treatment paradigms in sickle cell disease. *Hematology*, [online] 2017(1), pp.440–446. Available at: <https://ashpublications.org/hematology/article/2017/1/440/21158/Evolving-treatment-paradigms-in-sickle-cell> .
22. Manwani, D. and Frenette, P.S. (2013). Vaso-occlusion in sickle cell disease: pathophysiology and novel targeted therapies. *Blood*, [online] 122(24), pp.3892–3898. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3854110/#B2>.
23. Hebbel, R.P., Boogaerts, M.A.B., Eaton, J.W. and Steinberg, M.H. (1980). Erythrocyte Adherence to Endothelium in Sickle-Cell Anemia. *New England Journal of Medicine*, 302(18), pp.992–995.
24. Σπληνεκτομή και χολοκυστεκτομή, στη δρεπανοκυτταρική νόσο Ανοιχτή ή λαπαροσκοπική; Σε έναν ή σε δύο χρόνους; Περιγραφή περίπτωσης, Νεδελκοπούλου Ναταλία και Οικονόμου Μαρίνα. p.63. <https://www.ped1.gr/sites/www.ped1.gr/files/docs/2009-2010/8.pdf>
25. Mantadakis, E., Cavender, J.D., Rogers, Z.R., Ewalt, D.H. and Buchanan, G.R. (1999). Prevalence of Priapism in Children and Adolescents With Sickle Cell Anemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 21(6), pp.518–522.
26. BRUNO, D., WIGFALL, D.R., ZIMMERMAN, S.A., ROSOFF, P.M. and WIENER, J.S. (2001). GENITOURINARY COMPLICATIONS OF SICKLE CELL DISEASE. *Journal of Urology*, [online] 166(3), pp.803–811. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534705658417>.
27. Saraf, S.L., Molokie, R.E., Nouraie, M., Sable, C.A., Luchtman-Jones, L., Ensing, G.J., Campbell, A.D., Rana, S.R., Niu, X.M., Machado, R.F., Gladwin, M.T. and Gordeuk, V.R. (2014). Differences in the clinical and genotypic presentation of

- sickle cell disease around the world. *Paediatric Respiratory Reviews*, [online] 15(1), pp.4–12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3944316/>.
28. Vichinsky, E.P., Neumayr, L.D., Earles, A.N., Williams, R., Lennette, E.T., Dean, D., Nickerson, B., Orringer, E., McKie, V., Bellevue, R., Daeschner, C., Abboud, M., Moncino, M., Ballas, S., Ware, R. and Mancini, E.A. (2000). Causes and Outcomes of the Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*, 342(25), pp.1855–1865.
 29. Ware, L.B. and Matthay, M.A. (2000). The Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, [online] 342(18), pp.1334–1349. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200005043421806>.
 30. Dzik, S. (2002). Risk of recurrent stroke in children with sickle cell disease receiving blood transfusion therapy for at least five years after initial stroke. *D.J. Scothorn, C Price, D. Schwartz, et al. J Peds* 140:348–54, 2002. *Transfusion Medicine Reviews*, 16(4), pp.332–332.
 31. Pegelow, C.H. (2002). Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood*, 99(8), pp.3014–3018.
 32. Gladwin, M.T. and Sachdev, V. (2012). Cardiovascular Abnormalities in Sickle Cell Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, [online] 59(13), pp.1123–1133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3881188/>.
 33. WARD, M.M. (2013). Estimating Disease Prevalence and Incidence Using Administrative Data: Some Assembly Required. *The Journal of Rheumatology*, [online] 40(8), pp.1241–1243. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4159744/>.
 34. Adekile, A. and Makani, J. (2016). Sickle Cell Disease in Africa and the Arabian Peninsula: Current Management and Challenges. *Sickle Cell Anemia*, [online] pp.339–370. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-06713-1_14.
 35. GBD compare εικονα
 36. Davis, H., Moore, R.M. and Gergen, P.J. (1997). Cost of hospitalizations associated with sickle cell disease in the United States. *Public health reports (Washington, D.C. : 1974)*, [online] 112(1), pp.40–3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1381837/>
 37. Wastnedge, E., Waters, D., Patel, S., Morrison, K., Goh, M.Y., Adeloje, D. and Rudan, I. (2018). The global burden of sickle cell disease in children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*, [online] 8(2). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6286674/>
 38. Nietert, P.J., Silverstein, M.D. and Abboud, M.R. (2002). Sickle Cell Anaemia. *PharmacoEconomics*, [online] 20(6), pp.357–366. Available at: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00019053-200220060-00001>.
 39. Lim SH, Fast L, Morris A. Sickle cell vaso-occlusive crisis: it's a gut feeling. *J Transl Med* 2016 Dec 01;14(1):334. [PMC free article: PMC5134241] [PubMed: 27906010]

40. Lanzkron, S., Carroll, C.P. and Haywood, C. (2013). Mortality Rates and Age at Death from Sickle Cell Disease: U.S., 1979–2005. Public Health Reports, [online] 128(2), pp.110–116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3560868/> [Accessed 16 Jun. 2019]., p11
41. Joshi, S. (2015). Disparities in Sickle Cell Disease Management: Quest for Global Protective Immunity. MOJ Cell Science & Report, 2(4).
42. Frederic B. Piel, Simon I. Hay, Sunetra Gupta, David J. Weatherall and Thomas N. Williams, “Global Burden of Sickle Cell Anaemia in Children under Five, 2010–2050: Modelling Based on Demographics, Excess Mortality, and Interventions,” PLOS 10, no. 7 (July 2013): e1001484.
43. Haemoglobinopathies in Greece: prevention programme over the past 35 years Dimitris Loukopoulos. 2
44. Voskaridou, E., Ladis, V., Kattamis, A., Hassapopoulou, E., Economou, M., Kourakli, A., Maragkos, K., Kontogianni, K., Lafioniatis, S., Vrettou, E., Koutsouka, F., Papadakis, A., Mihos, A., Eftihiadis, E., Farmaki, K., Papageorgiou, O., Tapaki, G., Maili, P., Theohari, M., Drosou, M., Kartasis, Z., Aggelaki, M., Basileiadi, A., Adamopoulos, I., Lafiatis, I., Galanopoulos, A., Xanthopoulidis, G., Dimitriadou, E., Mprimi, A., Stamatopoulou, M., Haile, E.D., Tsironi, M., Anastasiadis, A., Kalmanti, M., Papadopoulou, M., Panori, E., Dimoxenou, P., Tsirka, A., Georgakopoulos, D., Drandrakis, P., Dionisopoulou, D., Ntalamaga, A., Davros, I. and Karagiorga, M. (2012). A national registry of haemoglobinopathies in Greece: Deducted demographics, trends in mortality and affected births. Annals of Hematology, [online] 91(9), pp.1451–1458. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00277-012-1465-7>.
45. Voskaridou, E., Kattamis, A., Fragodimitri, C., Kourakli, A., Chalkia, P., Diamantidis, M., Vlachaki, E., Drosou, M., Lafioniatis, S., Maragkos, K., Petropoulou, F., Eftihiadis, E., Economou, M., Klironomos, E., Koutsouka, F., Nestora, K., Tzoumari, I., Papageorgiou, O., Basileiadi, A., Lafiatis, I., Dimitriadou, E., Kalpaka, A., Kalkana, C., Xanthopoulidis, G., Adamopoulos, I., Kaiafas, P., Mpitzioni, A., Goula, A., Kontonis, I., Alepi, C., Anastasiadis, A., Papadopoulou, M., Maili, P., Dionisopoulou, D., Tsirka, A., Makis, A., Kostaridou, S., Politou, M. and Papassotiriou, I. (2018). National registry of hemoglobinopathies in Greece: updated demographics, current trends in affected births, and causes of mortality. Annals of Hematology, [online] 98(1), pp.55–66. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00277-018-3493-4>.
46. Kalleas, C., Anagnostopoulos, K., Sinopoulou, K., Delaki, E., Margaritis, D., Bourikas, G., Tsatalas, C., Kortsaris, A. and Tentis, I. (2012). Phenotype and genotype frequency of β -thalassemia and sickle cell disease carriers in Halkidiki, Northern Greece. Hemoglobin, [online] 36(1), pp.64–72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22188117>.
47. Platt OS (2005) Preventing stroke in sickle cell anemia. N Engl J Med 353(26):2743–2745
48. Gardner, K. and Thein, S.L. (2016). Genetic Factors Modifying Sickle Cell Disease Severity. Sickle Cell Anemia, [online] pp.371–397. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-06713-1_15.

49. Mangla, A., Ehsan, M. and Maruvada, S. (2019). Sickle Cell Anemia. StatPearls. [online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29489205>.
50. McGann, P.T., Nero, A.C. and Ware, R.E. (2013). Current Management of Sickle Cell Anemia. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, [online] 3(8), pp.a011817–a011817. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3721270/>.
51. Galactéros, F. (n.d.). Sickle cell disease: a short guide to management. [online] Available at: http://www.ironcurriculum.esh.org/Activity/1819_03/1819_03_chapter13.pdf
52. Tran, H., Gupta, M. and Gupta, K. (2017). Targeting novel mechanisms of pain in sickle cell disease. Blood, [online] 130(22), pp.2377–2385. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5709786/>
53. Γενική γραμματεία υπουργείου υγείας. Επιστημονική ομάδα εργασίας αιματολογίας, 2018. Δρεπανοκυτταρική αναιμία. <https://www.moh.gov.gr/articles/health/domes-kai-drasesis-gia-thn-vgia/articles/health/domes-kai-drasesis-gia-thn-vgia/kcδικοποιησεις/τηραπευτικα-πρστοκολλα-συνταγογραφησησ/διαγνστικα-και-τηραπευτικα-πρστοκολλα-συνταγογραφησησ/5423-διαγνστικα-και-τηραπευτικα-πρστοκολλα-συνταγογραφησησ-αιματολογικςν-νοσηματςν?φδλ=13738>
54. Charache, S., Terrin, M.L., Moore, R.D., Dover, G.J., Barton, F.B., Eckert, S.V., McMahon, R.P. and Bonds, D.R. (1995). Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. New England Journal of Medicine, 332(20), pp.1317–1322
55. Hamideh, D. and Alvarez, O. (2013). Sickle cell disease related mortality in the United States (1999-2009). *Pediatric Blood & Cancer*, [online] 60(9), pp.1482–1486. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pbc.24557>.
56. Kattamis, C.A., Papadaki, M.G., Kattamis, A.C., Papadaki, I.G., Menegas, D.G., Georgakopoulou, T.P. and Mavrommati-Metaxotou, A. (2003). Abdominal ultrasonographic findings in patients with sickle-cell anaemia and thalassaemia intermedia. *Pediatric Radiology*, [online] 33(8), pp.515–521. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00247-003-0950-5>.
57. Vlachaki, E., Gavriilaki, E., Kafantari, K., Adamidou, D., Tsitsikas, D., Chasapopoulou, E., Anagnostopoulos, A. and Tsapas, A. (2018). Successful Outcome of Hyperhemolysis in Sickle Cell Disease following Multiple Lines of Treatment: The Role of Complement Inhibition. *Hemoglobin*, [online] 42(5–6), pp.339–341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30626228>.
58. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. (n.d.). [online] Available at: <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/exjade.pdf>
59. Nottage, K., Estepp, J. and Hankins, J. (2016). Future Perspectives for the Treatment of Sickle Cell Anemia. *Sickle Cell Anemia*, [online] pp.399–429. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-06713-1_16.

60. Dong, A., Rivella, S. and Breda, L. (2013). Gene therapy for hemoglobinopathies: progress and challenges. *Translational Research*, [online] 161(4), pp.293–306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3716457/>.
61. Payen, E. and Leboulch, P. (2012). Advances in stem cell transplantation and gene therapy in the β -hemoglobinopathies. *Hematology*, [online] 2012(1), pp.276–283. Available at: <https://ashpublications.org/hematology/article/2012/1/276/83749/Advances-in-stem-cell-transplantation-and-gene>.
62. Ribeil, J.-A., Hacein-Bey-Abina, S., Payen, E., Magnani, A., Semeraro, M., Magrin, E., Caccavelli, L., Neven, B., Bourget, P., El Nemer, W., Bartolucci, P., Weber, L., Puy, H., Meritet, J.-F., Grevent, D., Beuzard, Y., Chrétien, S., Lefebvre, T., Ross, R.W., Negre, O., Veres, G., Sandler, L., Soni, S., de Montalembert, M., Blanche, S., Leboulch, P. and Cavazzana, M. (2017). Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*, 376(9), pp.848–855.
63. Zhang, B., Donga, P.Z., Corral, M., Sasane, M., Miller, J.D. and Pashos, C.L. (2011). Pharmacoeconomic Considerations in Treating Iron Overload in Patients with β -Thalassaemia, Sickle Cell Disease and Myelodysplastic Syndromes in the US. *PharmacoEconomics*, [online] 29(6), pp.461–474. Available at: <https://link.springer.com/article/10.2165/11589250-000000000-00000>.
64. Kauf, T.L., Coates, T.D., Huazhi, L., Mody-Patel, N. and Hartzema, A.G. (2009). The cost of health care for children and adults with sickle cell disease. *American journal of hematology*, [online] 84(6), pp.323–7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19358302>.
65. Cherry, M., J Greenhalgh, L Osipenko, M Venkatachalam, A Boland, Y Dundar, K Marsh, R Dickson and DC Rees (2012). The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Primary Stroke Prevention in Children with Sickle Cell Disease: A Systematic Review and Economic Evaluation. [online] Nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115676/>.
66. American (2016). STATE OF SICKLE CELL DISEASE. [online] Available at: <http://www.scdcoalition.org/pdfs/ASH%20State%20of%20Sickle%20Cell%20Disease%202016%20Report.pdf>.
67. Center for Drug Evaluation and Research (2019). FDA approves crizanlizumab-tmca for sickle cell disease. [online] U.S. Food and Drug Administration. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-crizanlizumab-tmca-sickle-cell-disease>.
68. Ataga, K.I., Kutlar, A., Kanter, J., Liles, D., Cancado, R., Friedrisch, J., Guthrie, T.H., Knight-Madden, J., Alvarez, O.A., Gordeuk, V.R., Gualandro, S., Colella, M.P., Smith, W.R., Rollins, S.A., Stocker, J.W. and Rother, R.P. (2017). Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*, [online] 376(5), pp.429–439. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611770>.
69. Vichinsky, E., Hoppe, C.C., Ataga, K.I., Ware, R.E., Nduba, V., El-Beshlawy, A., Hassab, H., Achebe, M.M., Alkindi, S., Brown, R.C., Diuguid, D.L., Telfer, P., Tsitsikas, D.A., Elghandour, A., Gordeuk, V.R., Kanter, J., Abboud, M.R., Lehrer-Graiwer, J., Tonda, M., Intondi, A., Tong, B. and Howard, J. (2019). A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*

70. Riley, T.R., Boss, A., McClain, D. and Riley, T.T. (2018). Review of Medication Therapy for the Prevention of Sickle Cell Crisis. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, [online] 43(7), pp.417–437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30013299>.
71. Ware, R.E., Despotovic, J.M., Mortier, N.A., Flanagan, J.M., He, J., Smeltzer, M.P., Kimble, A.C., Aygun, B., Wu, S., Howard, T. and Sparreboom, A. (2011). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics of hydroxyurea treatment for children with sickle cell anemia. *Blood*, [online] 118(18), pp.4985–4991. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3208303/>
72. Bhatia, M. and Walters, M.C. (2007). Hematopoietic cell transplantation for thalassemia and sickle cell disease: past, present and future. *Bone Marrow Transplantation*, 41(2), pp.109–117.
73. Hulihan, M., Hassell, K.L., Raphael, J.L., Smith-Whitley, K. and Thorpe, P. (2017). CDC Grand Rounds: Improving the Lives of Persons with Sickle Cell Disease. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, [online] 66(46), pp.1269–1271. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6646a2.htm>.
74. <https://www.hellenicparliament.gr/UserFiles/67715b2c-ec81-4f0c-ad6a-476a34d732bd/7286761.pdf>
75. James, J. (2019). Management Strategies and Satisfaction Levels in Patients with Sickle Cell Disease: Interim Results from the International Sickle Cell World Assessment Survey (SWAY). [online] Confex.com. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2019/webprogram/Paper123643.html>.
76. Sickle Cell Society. (2019). Global Survey Uncovers Under-Reported Effects of Sickle Cell (SWAY Results). [online] Available at: <https://www.sicklecellsociety.org/globalsurvey/>.
77. Thein&Howard *Blood* 2018, 132. 1750-1760.
78. Moore, R.D., Charache, S., Terrin, M.L., Barton, F.B. and Ballas, S.K. (2000). Cost-effectiveness of hydroxyurea in sickle cell anemia. *American Journal of Hematology*, 64(1), pp.26–31.
79. ΕΛΣΤΑΤ {Access date: 22/10/2019}
80. Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων (Access date: 17/12/2019)
81. Suddle, A.R. (2019). Management of liver complications in sickle cell disease. *Hematology*, [online] 2019(1), pp.345–350. Available at: <https://ashpublications.org/hematology/article/2019/1/345/422572/Management-of-liver-complications-in-sickle-cell>.
82. Banerjee, S. (2001). Sickle cell hepatopathy. *Hepatology*, [online] 33(5), pp.1021–1028. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1053/jhep.2001.24114/full>.
83. Tavabie O, Suddle AR. Lymphoma and hematological conditions: II. Sickle cell hepatopathy and other hematological diseases. *Clin Liver Dis(Hoboken)*. 2016;8(1):6-9.
84. RxList. (2019). Adakveo. [online] Available at: <https://www.rxlist.com/adakveo-drug.htm#description>].

85. Υγείας, Υ. (2012). Κλειστα Ενοποιημένα Νοσήλεια(ΚΕΝ). Υ. Υγείας. Αθήνα, 28 Οκτωβρίου 2012.
86. http://www.imop.gr/sites/default/files/proionta_symvasis_ana_eidikotita.pdf#overlay-context=diagnwstikes-eksetaseis
87. Anim M, Osafo J, Yirdong F. Prevalence of psychological symptoms among adults with sickle cell disease in Korle-Bu Teaching Hospital, Ghana. BMC Psychology. 2016;4(53):1-9.
88. Kato, G.J., Steinberg, M.H. and Gladwin, M.T. (2017). Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. Journal of Clinical Investigation, 127(3), pp.750–760.
89. Huo J, Xiao H, Garg M, Shah C, Wilkie DJ, Mainous Iii A. The Economic Burden of Sickle Cell. Disease in the United States. Value in Health. 2018;21:S108.
90. Institute for clinical and economic review, 2019. Crinzalimumab and Voxelotor for sickle cell disease: Effectiveness and value.
91. Sickle cell disease news. Endari (L-glutamine) for Sickle Cell Disease. <https://sicklecellanemianews.com/endari-l-glutamine/>
92. Delicou, S., Diamantidis, M.D., Manganas, K., Eftychiadis, E., Pantelidou, D., Kourakli, A., Vlachaki, E., Evliati, L., Lafiatis, I., Klironomos, E., Kyriakopoulou, D., Xydaki, A., Bartzi, V., Papadopoulou, D., Lazaris, V., Apostolou, C., Kattamis, A. and Symeonidis, A. (2019). Sickle-Cell Disease in Greece: Patient Reported Outcomes Related to Clinical Complications, Treatment Choices and Attitudes, Beliefs and Trends Affecting Potential Participation in Clinical Trials - a Greek National Multicentric Study. Blood, 134(Supplement_1), pp.4838–4838.
93. http://uoa.campaign.com.gr/pages/uoakiosk/el/check_cost.php
94. <https://www.ithanet.eu/db/ithamaps?country=GR>
95. Song, X. (2019). Economic Burden of End Organ Damage Among Patients with Sickle Cell Disease in the US. [online] Confex.com. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2019/webprogram/Paper127173.html> [Accessed 26 Jan. 2020].
96. <http://www.pharmaceutical-technology.com/comment/zyntegio-gene-therapy-2019/>