

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ LUSPATERCEPT ΣΤΟ ΦΟΡΤΙΟ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ ΚΑΙ ΣΕ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΟΥΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ, ΣΕ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ Β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Α. Δελαστίκ², Δ. Λιούρδη¹, Ι. Παπακωνσταντίνου¹, Π. Ζήκος^{1,2}

1. Αιματολογικό Τμήμα Γ.Ν. Πατρών «ο Άγιος Ανδρέας» 2. Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας Γ.Ν. Πατρών «ο Άγιος Ανδρέας»

Επιστημονικό υπόβαθρο: το Luspatercept είναι ένας παράγων που προάγει την ερυθροκυτταρική ωρίμανση μέσω πρόσδεσης σε υποδοχείς της οικογένειας του TGF-β με μηχανισμό που βρίσκεται ακόμα υπό διερεύνηση. Από το 2020 ο παράγων έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία ασθενών με μεταγγισιοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα πολύ χαμηλού, χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου.

Σκοπός: Η μελέτη της ανταπόκρισης στη χορήγηση Luspatercept σε πραγματικές συνθήκες, αξιολογώντας την αποτελεσματικότητα όπως αυτή εκφράζεται από την ελάττωση του φορτίου μεταγγίσεων και την αύξηση της μέσης τιμής αιμοσφαιρίνης, αλλά και τη μεταβολή μιας σειράς κοινών αιματολογικών παραμέτρων με πιθανή κλινική σημασία

Μέθοδος: στο Αιματολογικό Τμήμα και τη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας του Νοσοκομείου μας χορηγήθηκε αγωγή με Luspatercept σε συνολικά 9 ασθενείς

- TDT= 4, μέση ηλικία 44, 2 γυναίκες/2 άνδρες, σπληνεκτομηθέντες ¼

- MDS= 5, μέση ηλικία 72.2, 2 γυναίκες/3 άνδρες,

στο διάστημα 8^{ος}/2021-8^{ος}/2022.

Το μέσο διάστημα χορήγησης ήταν 8 μήνες (σε κύκλους των 21 ημερών) για τους ασθενείς με TDT και 4 μήνες (σε κύκλους των 21 ημερών) για τους ασθενείς με MDS. Οι δείκτες που αξιολογήθηκαν ήταν

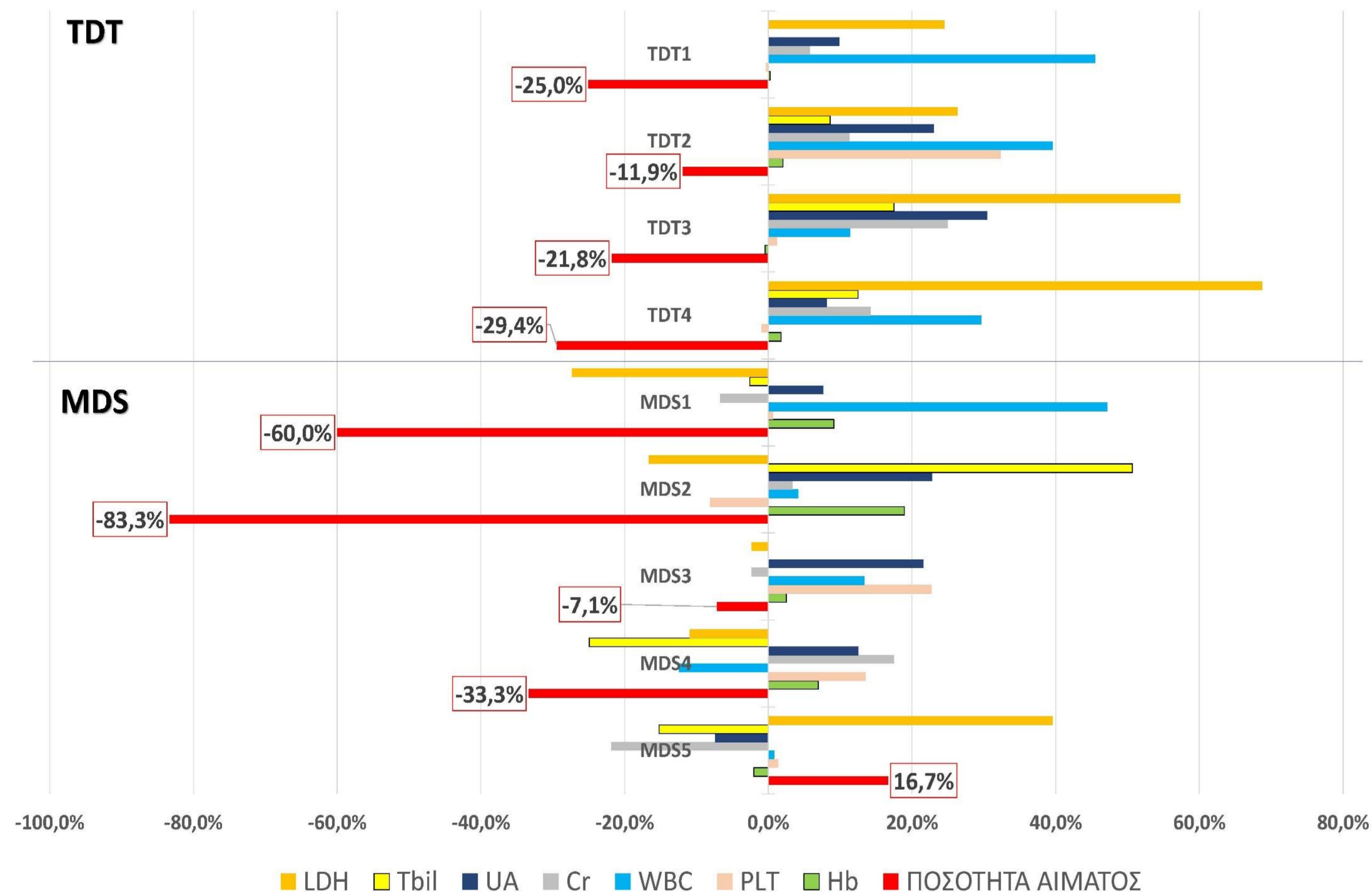
- η συνολική ποσότητα συμπυκνωμένων ερυθρών που έλαβαν οι ασθενείς το διάστημα μετά την έναρξη της αγωγής σε σύγκριση με σταθμισμένο διάστημα προ αγωγής
- η μεταβολή της μέσης τιμής αιμοσφαιρίνης (Hb)
- συνολικού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων (WBC)
- αιμοπεταλίων (PLT)
- κρεατινίνης (Cr)
- ουρικού οξέος (UA)
- ολικής χολερυθρίνης (TBil)
- LDH.

Αποτελέσματα: σε όλους τους ασθενείς με TDT και σε 4/5 από τους ασθενείς με MDS παρατηρήθηκε **ελάττωση του φορτίου μεταγγίσεων (TDT 11.9%-29.4%, MDS 7.1%-83.3%)** και στους ασθενείς με MDS που ανταποκρίθηκαν η μέση τιμή αιμοσφαιρίνης αυξήθηκε από 2.5% έως 18.9%. Από τις λοιπές αιματολογικές παραμέτρους, παρατηρήθηκε αύξηση στη μέση τιμή των WBC σε όλους τους TDT (11-4%-45.5%) ενώ η μέση τιμή των αιμοπεταλίων αυξήθηκε σημαντικά μόνο στην περίπτωση του ασθενούς TDT2 που έχει υποβληθεί σε σπληνεκτομή. Παραμένοντας στην ομάδα των TDT, αυξήθηκαν σε όλες τις περιπτώσεις οι δείκτες αιμόλυσης TBil και LDH καθώς και η μέση τιμή UA και Cr αλλά σε κάθε περίπτωση παρέμειναν κοντά στα ανώτερα φυσιολογικά όρια (μέγιστη μέση τιμή UA=7.4 mg/dl, μέγιστη μέση Cr=0.82 mg/dl). Στην ομάδα των MDS δεν παρατηρήθηκε ομοιογενής τάση μεταβολής σε κάποιον από τους μελετούμενους δείκτες, δεν παρατηρήθηκε όμως σε κάθε περίπτωση αιματολογική ή βιοχημική διαταραχή που να απαιτεί τροποποίηση ή διακοπή της αγωγής.

Αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν, στην ομάδα των TDT 2/4 ασθενείς ανέφεραν οστικά άλγη και κόπωση τα οποία απέδραμαν μετά τους πρώτους 3 κύκλους θεραπείας. 1 ασθενής με TDT εκδήλωσε πολύ έντονα οστικά άλγη και διέκοψε τη θεραπεία πριν το 2^ο κύκλο (δεν απεικονίζεται). Σε 1 περίπτωση η κόπωση επανήλθε στους 6 μήνες αγωγής και στους 8 μήνες ο ασθενής διέκοψε λόγω αυτής την αγωγή. Στην ομάδα των MDS, ένας ασθενής απεβίωσε λόγω σήψης και (προϋπάρχουσας) ΚΑ χωρίς να ανταποκριθεί στη χορήγηση Luspatercept μετά από 3 κύκλους θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκαν θρομβωτικές επιπλοκές σε καμία περίπτωση

Συμπέρασμα: η χορήγηση Luspatercept σε ασθενείς με TDT και MDS φαίνεται να είναι αποτελεσματική, ασφαλής και μπορεί να βοηθήσει στη διαχείριση νοσημάτων με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές

Μεταβολή αναγκών αίματος και βιοδεικτών στη διάρκεια της θεραπείας με Luspatercept



Χ. Μισίδου¹, Ε. Γκόλια², Χ. Κυμπαρίδου¹, Β. Παπαδόπουλος¹, Μ. Παπουτσάλης¹, Κ. Λιάπτης¹, Γ. Βραχιλώλιας¹, Σ. Δευτεραίος², Δ. Στάκος³, Ι. Κοτσιανίδης¹

¹Αιματολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Τμήμα Ιατρικής, Αλεξανδρούπολη, ²Ακτινοδιαγνωστικό Τμήμα, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Τμήμα Ιατρικής, Αλεξανδρούπολη, ³Καρδιολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Τμήμα Ιατρικής, Αλεξανδρούπολη

Σκοπός

Η καρδιαγγειακή νόσος (CVD) είναι η κυρίαρχη αιτία θανάτου σε ασθενείς με χαμηλού κινδύνου Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (LR-MDS) και η ύπαρξη κοινού παθοφυσιολογικού μηχανισμού αποτελεί μια ενδιαφέρουσα θεωρία υπό διερεύνηση. Τα έως σήμερα δεδομένα προέρχονται αποκλειστικά από αναδρομικές μελέτες με σημαντικές ελλείψεις. Με σκοπό να ξεπεράσουμε αυτούς τους περιορισμούς και να αποσαφηνίσουμε το ρόλο του MDS ως ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για CVD, πραγματοποιήσαμε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με LR-MDS.

Μέθοδος

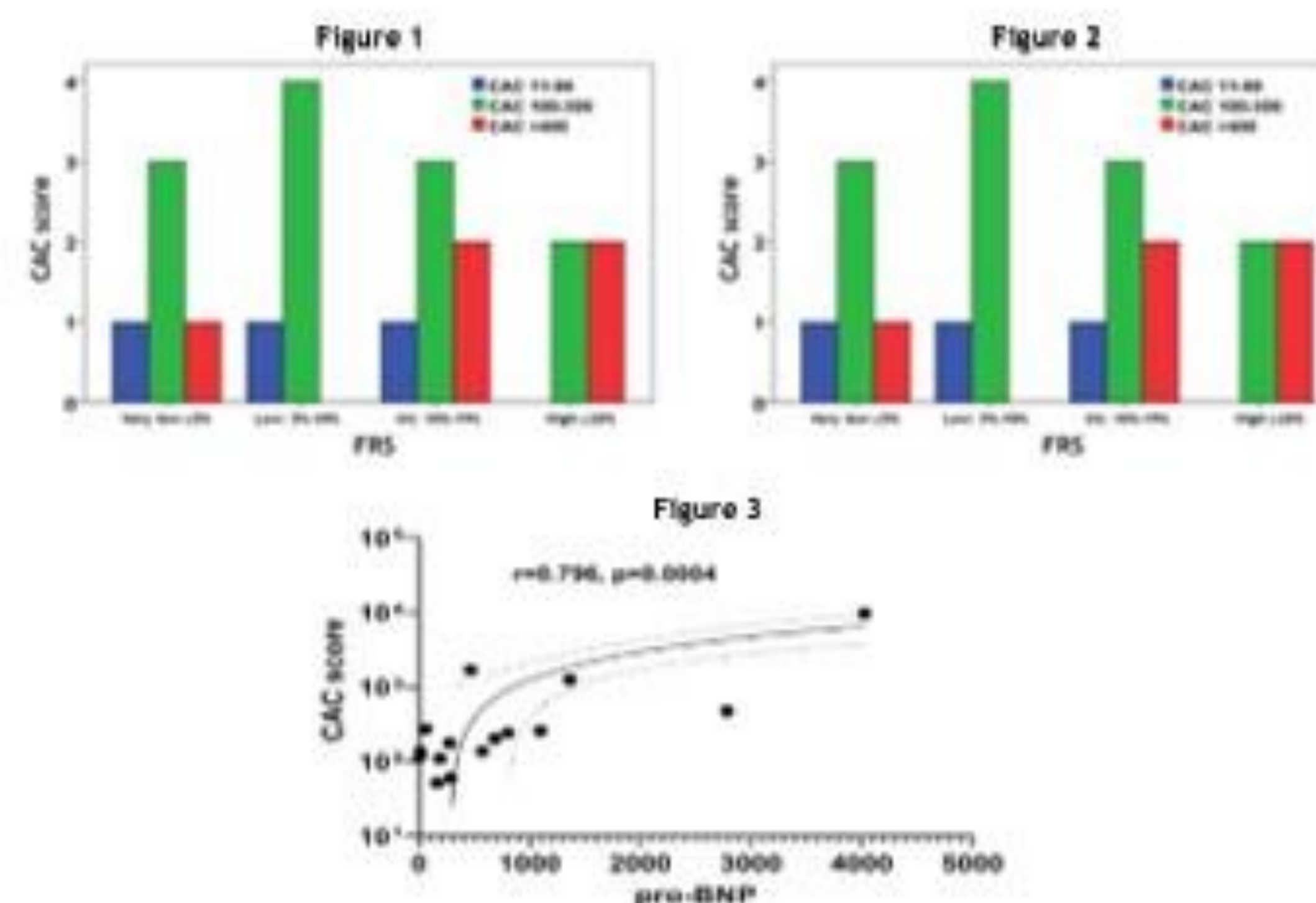
Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε έλεγχο της καρδιαγγειακής νόσου ανά 6 μήνες. Οι καρωτίδες και το περιφερικό αγγειακό δίκτυο εξετάστηκε με triplex, ενώ τα στεφανιαία αγγεία με τον δείκτη επασβέστωσης των στεφανιαίων αγγείων (Coronary arteries calcium score-CAC) υπό αξονικό τομογράφο. Η καρδιακή δομή και λειτουργία αξιολογήθηκε με τη βοήθεια υπερήχου. Προσδιορίστηκαν τα score αξιολόγησης της αθηροσκλήρυνσης Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), Framingham score (FRS), οι ορολογικοί δείκτες βλάβης του μυοκαρδίου (Serum high-sensitivity troponin T, hsTnT) και του stress (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP), καθώς και της συστηματικής φλεγμονής (high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP). Η στατιστική ανάλυση περιλάμβανε τα τεστ Chi-square, Wilcoxon signed-ranks test και το συντελεστή συσχέτισης Pearson, ενώ για τη συσχέτιση μεταξύ μιας εξαρτημένης και μιας ανεξάρτητης μεταβλητής εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση.

Αποτελέσματα

Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των CAC, MESA και FRS score και της υποκατηγορίας του MDS (κατά WHO και IPSS-R). Σε αντίθεση με τον γενικό πληθυσμό (*Okwuosa, TM et al. JACC 2011*), το CAC score δεν συμβάδιζε με το FRS ($p=0.7$) και ήταν δυσανάλογα αυξημένο σε χαμηλού και πολύ χαμηλού κινδύνου MDS (Figure 1). Παρομοίως, και ο αριθμός των επηρεασμένων αγγειακών υποστρωμάτων (affected vascular beds- AVB) δεν συσχετίστηκε με το FRS ($p=0.51$) (Figure 2), τονίζοντας έτσι ότι τα τρέχοντα εργαλεία για υπολογισμό του CVD είναι ανακριβή στα MDS και στοιχειοθετώντας το MDS ως έναν ανεξάρτητο παράγοντα για ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Από τους 26 ασθενείς, 17 υποβλήθηκαν σε δεύτερη και 7 σε τρίτη επαναξιολόγηση. Σε όλους τους ασθενείς σημειώθηκε σημαντική αύξηση του CAC score στους 6 μήνες ($p=0.04$) καθώς και στο ένα έτος ($p=0.003$). Η μέση τιμή αύξησης από το baseline της παρακολούθησης ήταν 26.2% στους 6 μήνες και 72.6% στο ένα έτος, σημαντικά ψηλότερο από το αναμενόμενο στο γενικό πληθυσμό (*McCullough PA et al. Arch Int Med 2009*). Τα επίπεδα NT-proBNP της αρχικής εκτίμησης, συμβαδίζουν με το CAC score ($p=0.001$) (Figure 3) υποδεικνύοντας, σε συμφωνία και με άλλες μελέτες, ότι το NT-proBNP ενδεχομένως αποτελεί έναν σημαντικό προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με MDS καθώς και σε υγιή άτομα.

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματά μας αποδεικνύουν ότι τα καθιερωμένα μοντέλα υπολογισμού του CVD δεν μπορούν να εφαρμοστούν αξιόπιστα σε ασθενείς με LR-MDS και ενισχύουν την άποψη του προαθηρογόνου ρόλου του MDS. Η σωστή αξιολόγηση του CVD και η έγκαιρη ανίχνευση υποκλινικής καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με MDS, μπορεί να βοηθήσει στη σωστή λήψη αποφάσεων για την αντιμετώπιση, παρακολούθηση και θεραπεία των ασθενών αυτών.



ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΕΛΕΥΘΕΡΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Α. Μπούλλα¹, Χ. Γεωργατζάκου², Χ. Αποστολοπούλου¹, Σ. Παπαγεωργίου¹, Σ. Φόρτης², Δ. Παπάς², Κ. Δερμιτζόγλου², Α. Πανούτσου², Η. Κυριτσάκη², Μ-Α. Κοσμά², Σ. Βαλσάμη³, Ε. Παπαγεωργίου², Α. Κριεμπάρδης², Β. Παππά¹

¹Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΠΓΝ Αττικών

²Εργαστήριο Αξιοπιστίας και Ποιοτικού Ελέγχου στην Εργαστηριακή Αιματολογία – HemQcR, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

³Υπηρεσία Αιμοδοσίας- Αιματολογικό Εργαστήριο Π.Ν. Αρεταίειο

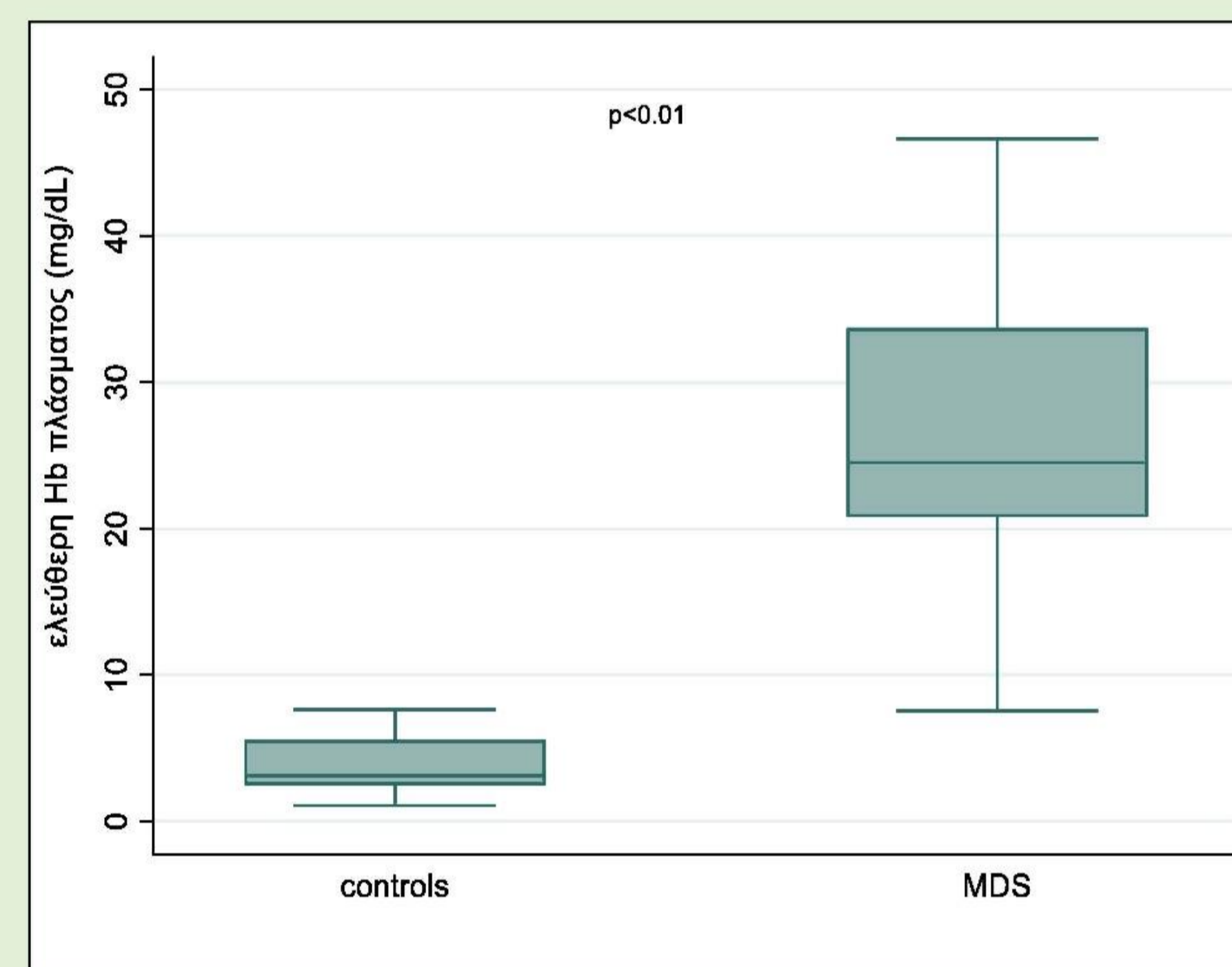
ΣΚΟΠΟΣ: Η μη αποδοτική ερυθροποίηση αποτελεί ένα από τα χαρακτηριστικά των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (ΜΔΣ) και έχει ως αποτέλεσμα την αναιμία που εν μέρει οφείλεται στην απόπτωση των πρώιμων μορφών των ερυθροβλαστών στο μυελό των οστών. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί εάν υπάρχει ανιχνεύσιμη αιμόλυση στο πλάσμα των ασθενών με ΜΔΣ και εφόσον υπάρχει, εάν αυτή σχετίζεται με λειτουργικές διαταραχές των ερυθροκυττάρων (RBC).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου κατά IPSS-R που δεν είχαν λάβει μετάγγιση συμπτωκωμένων ερυθροκυττάρων τους τελευταίους τρεις μήνες και δε λάμβαναν παράγοντες που επάγουν την ερυθροποίηση ή οποιαδήποτε άλλη θεραπεία για το ΜΔΣ. Επίσης συμμετείχαν υγιή άτομα ως ομάδα ελέγχου (controls). Αποκλείστηκαν από το δείγμα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, νεφρική ή/και ηπατική ανεπάρκεια. Μετρήθηκε η αιμοσφαιρίνη (Hb), ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (WBCs), των ουδετεροφίλων (Neuts), των αιμοπεταλίων (Plts) και η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη πλάσματος (FHb). Στα ΕΚ ελέγχθηκε η ωσμωτική ευθραυστότητα (MCF), η FHb μετά από μηχανική καταπόνηση (FHb-MECH) στους 37°C και μετά από επίδραση εναλλαγών ψύχους/θερμότητας (κρυσταλλοποίηση) και η ενεργότητα G6PD (RBC-G6PD). Με κυτταρομετρία ροής μετρήθηκαν οι ενδοκυττάρια συγκεντρώσεις Ca²⁺ (RBC-Ca²⁺), ROS (RBC-ROS), ενεργοποιημένης κασπάσης-3 (RBC-caspase-3), αννεξίνης (RBC-annexin) και ανοσοσφαιρινών G (RBC-IgGs), οι οποίες δεσμεύονται σε νέο-αντιγόνα γήρανσης των RBC.

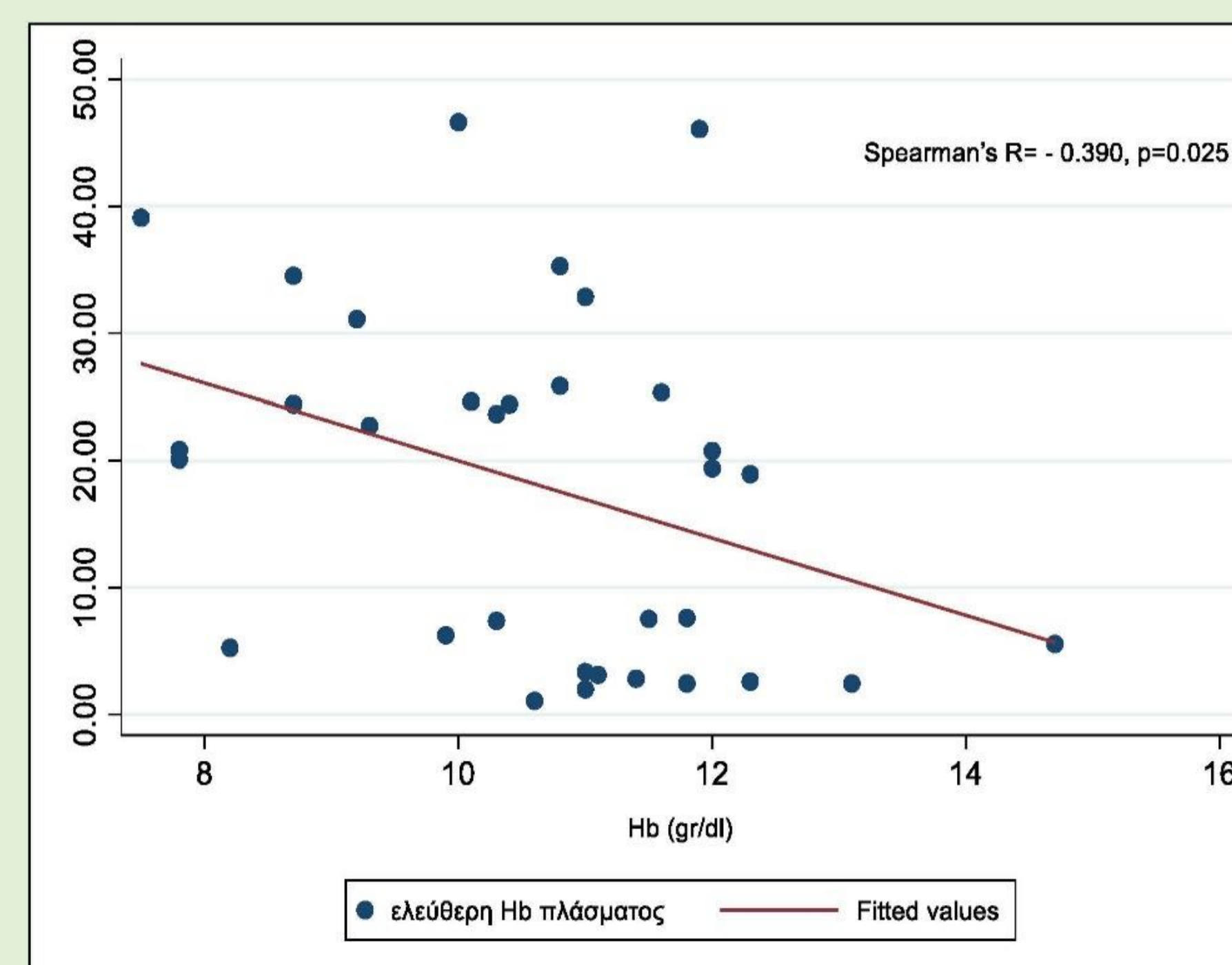
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στη μελέτη συμμετείχαν 20 ασθενείς με ΜΔΣ και 13 υγιή άτομα αντίστοιχης ηλικίας και φύλου (μέση ηλικία 76,5 vs 76.7, άρρενες 11/20 και 10/13 αντίστοιχα, p>0.05). Οι ασθενείς με ΜΔΣ είχαν σημαντικά χαμηλότερη μέση Hb σε σχέση με τους υγιείς (10.35 vs 11.1 g/dL, p=0.047). Το κύριο εύρημα ήταν η αυξημένη αιμόλυση των ασθενών με ΜΔΣ σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, ενώ η ωσμωτική αντίσταση των ερυθροκυττάρων (MCF) έτεινε να είναι αυξημένη στους ασθενείς με ΜΔΣ. Οι τιμές της Hb και η MCF εμφάνιζαν αντίστροφη συσχέτιση με την FHb. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στα διαγράμματα 1.α, 1.β και 2.α, 2.β.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι στα ΜΔΣ υπάρχει αυξημένη αιμόλυση, η οποία πιθανόν είναι ενδομυελικής προέλευσης. Η αυξημένη ωσμωτική αντίσταση των RBC αυτών των ασθενών πιθανόν παριστά ένα αντιρροπιστικό μηχανισμό που εξασφαλίζει την επιβίωσή τους.

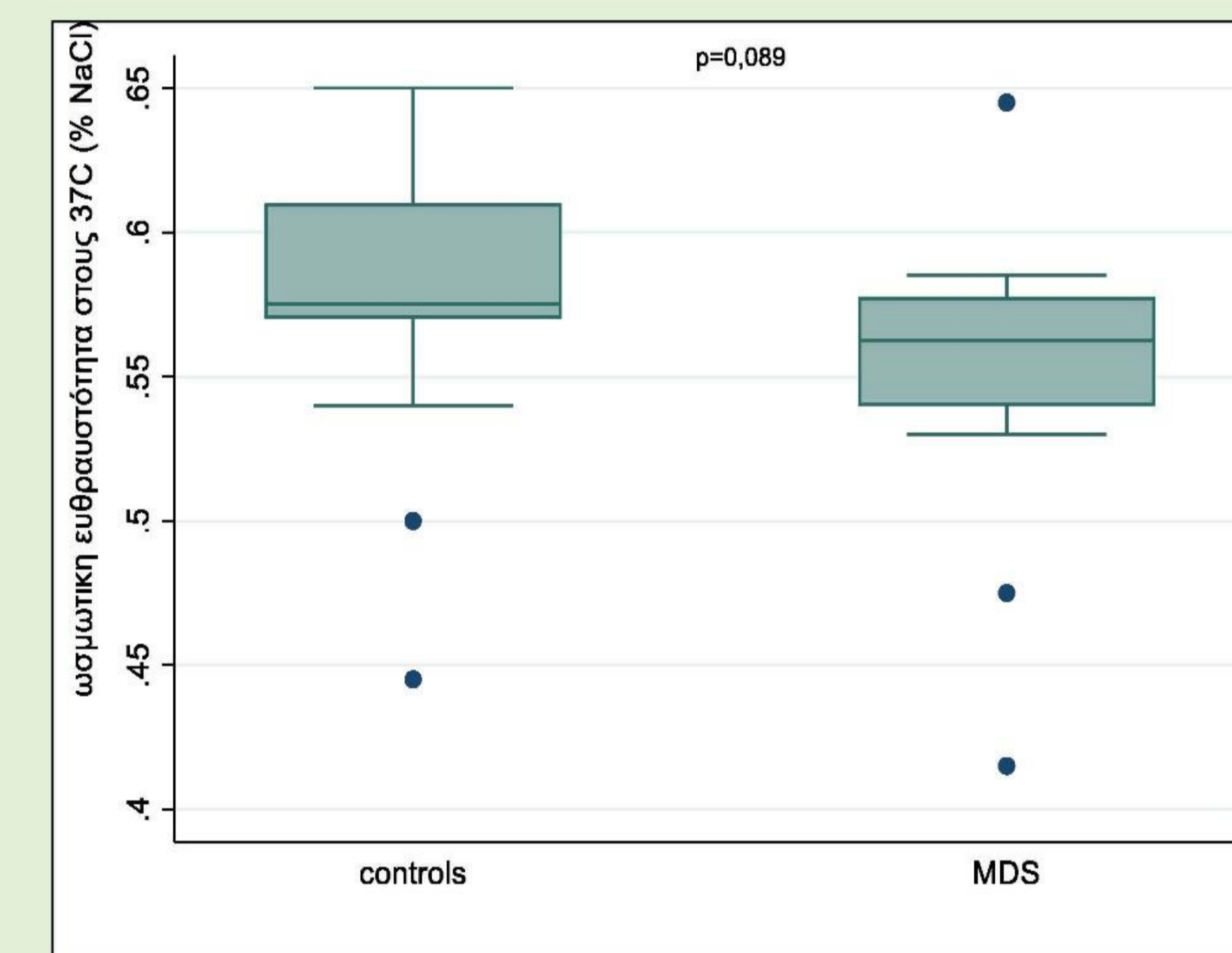
Σχήμα 1.α. Επίπεδα FHb στις δύο ομάδες



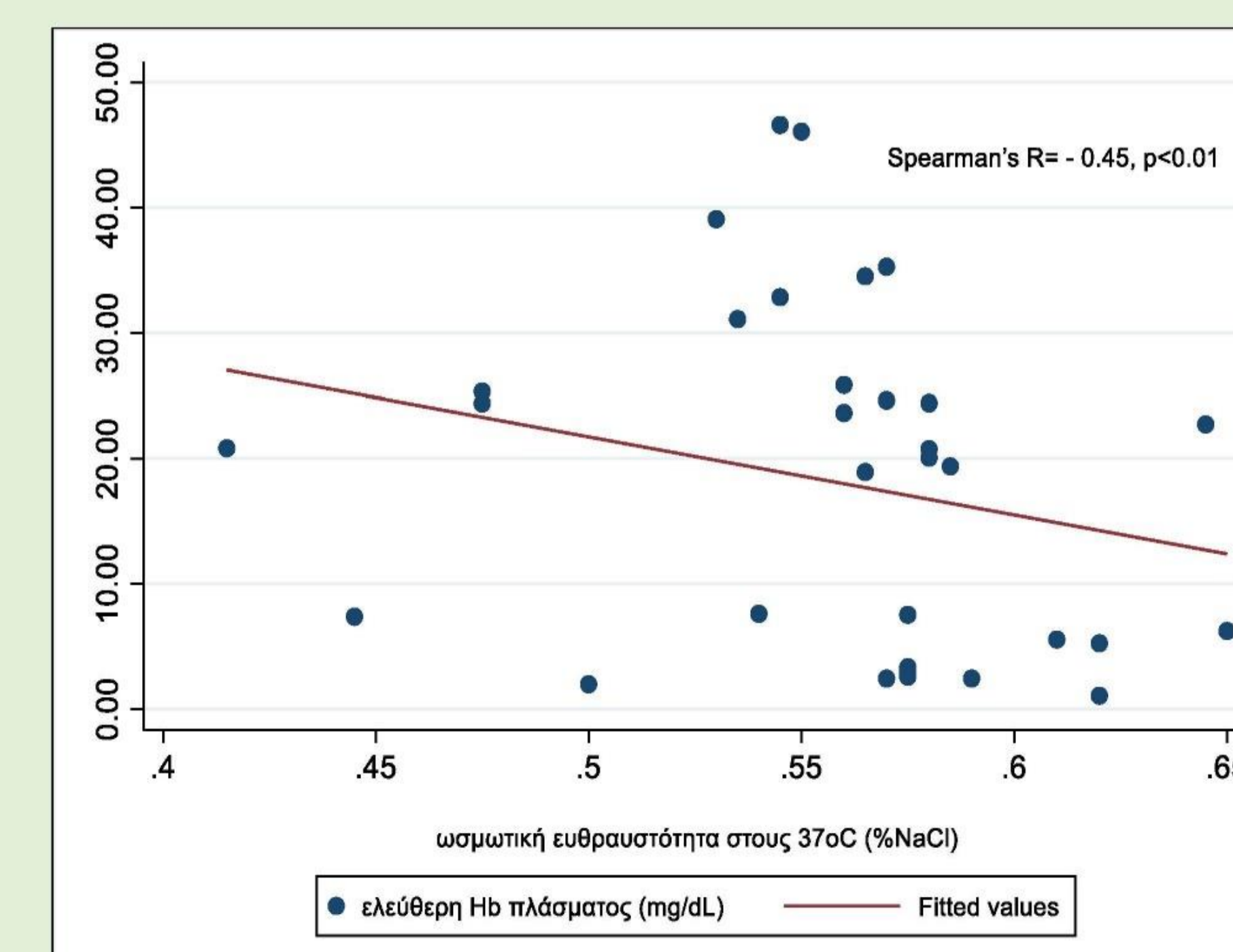
Σχήμα 2.α. Συσχέτιση της FHb με την Hb

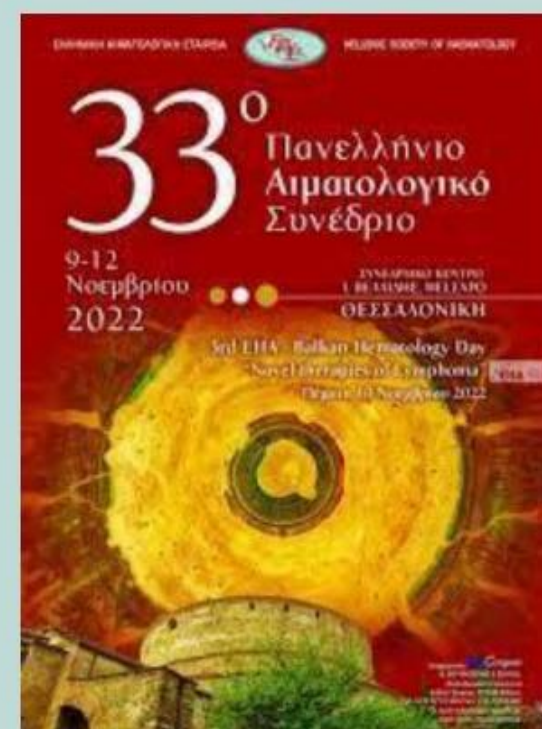


Σχήμα 1.β. Επίπεδα FHbMECH στις δύο ομάδες



Σχήμα 2.β. Συσχέτιση της FHb με την FHbMECH





ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΡΧΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΟΥΣ ΤΩΝ 75 ΕΤΩΝ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΜΗΤΡΩΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



Χ. Ποντίκογλου¹, Α. Ματθαιακάκης¹, Α. Σταυρουλάκη², Θ. Χατζηλυγερούδη³, Α. Κουράκλη³, Α. Συμεωνίδης³, Μ. Δήμου⁴, Π. Παναγιωτίδης⁴, Γ. Δράκος⁵, Α. Κουδούνα⁵, Α. Γαλανόπουλος⁵, Β. Καλιαφεντάκη¹, Π. Κανέλλου², Δ. Λιάπη², Γ. Τσιράκης⁶, Α. Κολοβού⁶, Ε. Γαβριηλάκη⁷, Α. Συρίγου⁷, Ι. Σακελλάρη⁷, Σ. Χατζηλεωντίαδου⁸, Μ. Παπαϊωάννου⁸, Μ. Μπόμπολα⁹, Π. Διαμαντόπουλος¹⁰, Μ. Ματζουράνη¹⁰, Ν. Α. Βίνιου¹⁰, Μ. Δελατόλα¹¹, Α. Σουραβλά¹¹, Μ. Παγώνη¹¹, Α. Μεγαλακάκη¹², Ι. Χριστοδούλου¹³, Ε. Βλαχάκη¹³, Σ. Γιαννούλη¹⁴, Β. Γκαλέα¹⁵, Χ. Ματσούκα¹⁵, Ι. Κοτσιανίδης¹⁶, Γ. Βασιλόπουλος¹⁷, Μ. Πρωτόπαπα¹⁸, Ε. Χατζημιχαήλ¹⁹, Π. Ζήκος²⁰, Γ. Χαλκιαδάκης²¹, Ε. Παπαδάκη¹

¹Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου ²Αιματολογική Κλινική, Βενιζέλειο-Πανάκειο Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου ³Αιματολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών ⁴Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Λαϊκό Γενικό Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών ⁵Αιματολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο "Γ. Γεννηματάς", Αθήνα ⁶Αιματολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Χανίων "Άγιος Γεώργιος" ⁷Αιματολογική Κλινική-ΜΜΜΟ Νοσοκομείο Γεώργιος Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη ⁸Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη ⁹Αιματολογικό- Τμήμα Αιμοδοσίας, Γ.Ν.Α. "Η Παμμακάριστος" ¹⁰Α' Παθολογική Κλινική, Λαϊκό Γενικό Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών ¹¹Αιματολογική κλινική και λεμφωμάτων, ΜΜΜΟ, Νοσοκομείο "Ευαγγελισμός", Αθήνα ¹²Αιματολογική Κλινική, Γενικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά "Μεταξά" ¹³Β' Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο ¹⁴Β' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών ¹⁵Αιματολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα", Αθήνα ¹⁶Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης ¹⁷Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας ¹⁸Αιματολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Σερρών ¹⁹Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων ²⁰Αιματολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Πάτρας "Αγ. Ανδρέας" ²¹Τμήμα Πληροφορικής και Τεχνολογίας Επικοινωνιών, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ και ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η επίπτωση της ανοσολογικής αρχής θρομβοπενία (ΑΘΠ) φαίνεται να αυξάνεται μετά την ηλικία των 60 ετών και ακόμα περισσότερο σε ασθενείς άνω των 75 ετών (Moulis G et al., *Blood*, 2014).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η περιγραφή και σύγκριση real-world δεδομένων κατά την διάγνωση και στοιχείων σχετιζόμενων με την θεραπευτική αντιμετώπιση και την έκβαση ασθενών ηλικίας 60-74 ετών (ομάδα 1) και ασθενών ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών (ομάδα 2) στον Ελληνικό πληθυσμό.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην παρούσα εργασία αναλύθηκαν αναδρομικά δεδομένα από το εθνικό μητρώο καταγραφής ασθενών με ΑΘΠ, που λειτουργεί υπό την αιγίδα της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας, οι οποίοι διαγνώστηκαν από το 1979 έως το 2021 σε 25 κέντρα καταγραφής σε όλη την χώρα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν συνολικά 298 ασθενείς. Στην ομάδα 1 συμπεριελήφθησαν 180 ασθενείς και στην ομάδα 2, 118 ασθενείς. Η μέση ηλικία κατά την διάγνωση στην ομάδα 1 ήταν τα 68 έτη (60.1-74.9) και στην ομάδα 2 τα 81 (75.2-97.1). Η αναλογία ανδρών/γυναικών δε διέφερε στις δύο ομάδες (πίνακας 1).

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την διάγνωση

χαρακτηριστικό	Ομάδα 1 N=180	Ομάδα Β N=118	p-value
Ηλικία κατά την διάγνωση σε έτη (διάμεσος και εύρος)	68 (60,1-74,9)	81 (75,2-97,1)	
Γένος:			
Γυναίκες	104	77	0.225
Άνδρες	76	41	6
Αναλογία Γυναικών: Ανδρών	1.37	1.88	
Αριθμός αιμοπεταλίων (x10 ⁹ /L) κατά την διάγνωση (διάμεσος, IQR)	20 (5-44)	11 (5-32)	0.009

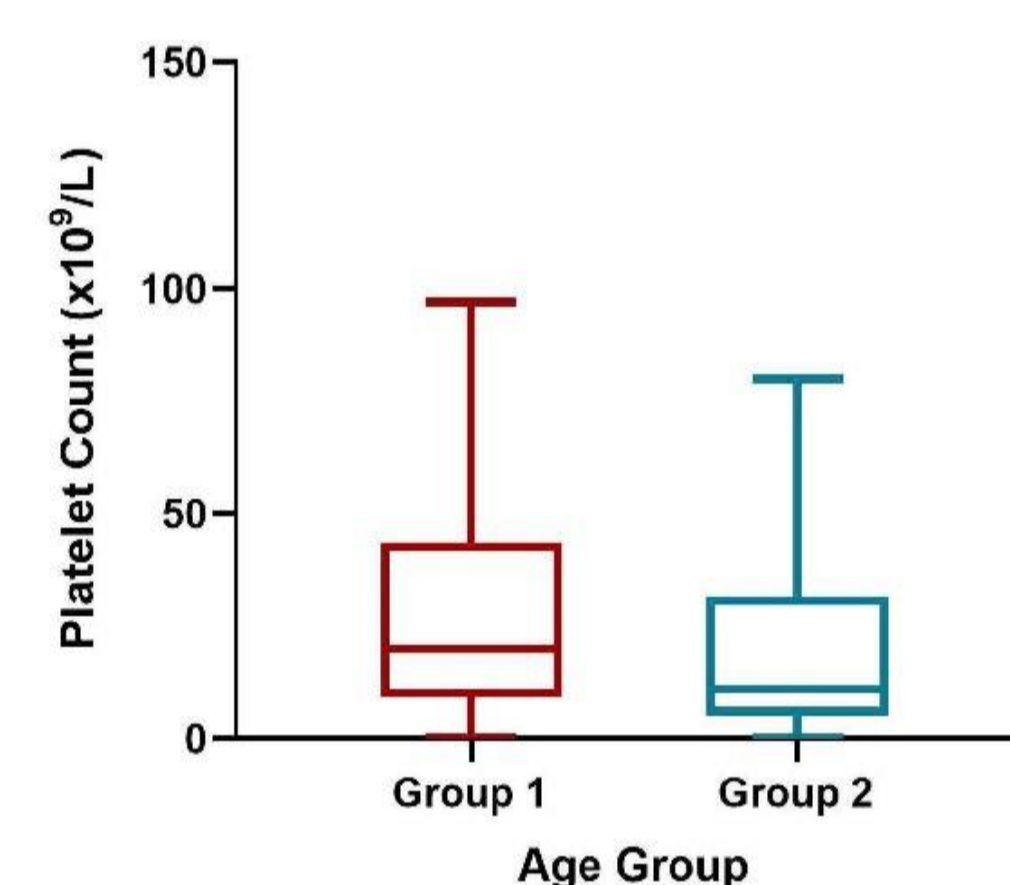
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων κατά την διάγνωση ήταν σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα 1 (20x10⁹/L, IQR: 5-44x10⁹/L) σε σύγκριση με την ομάδα 2 (11x10⁹/L, IQR: 5-32x10⁹/L; p=0.009) (Εικόνα 1).

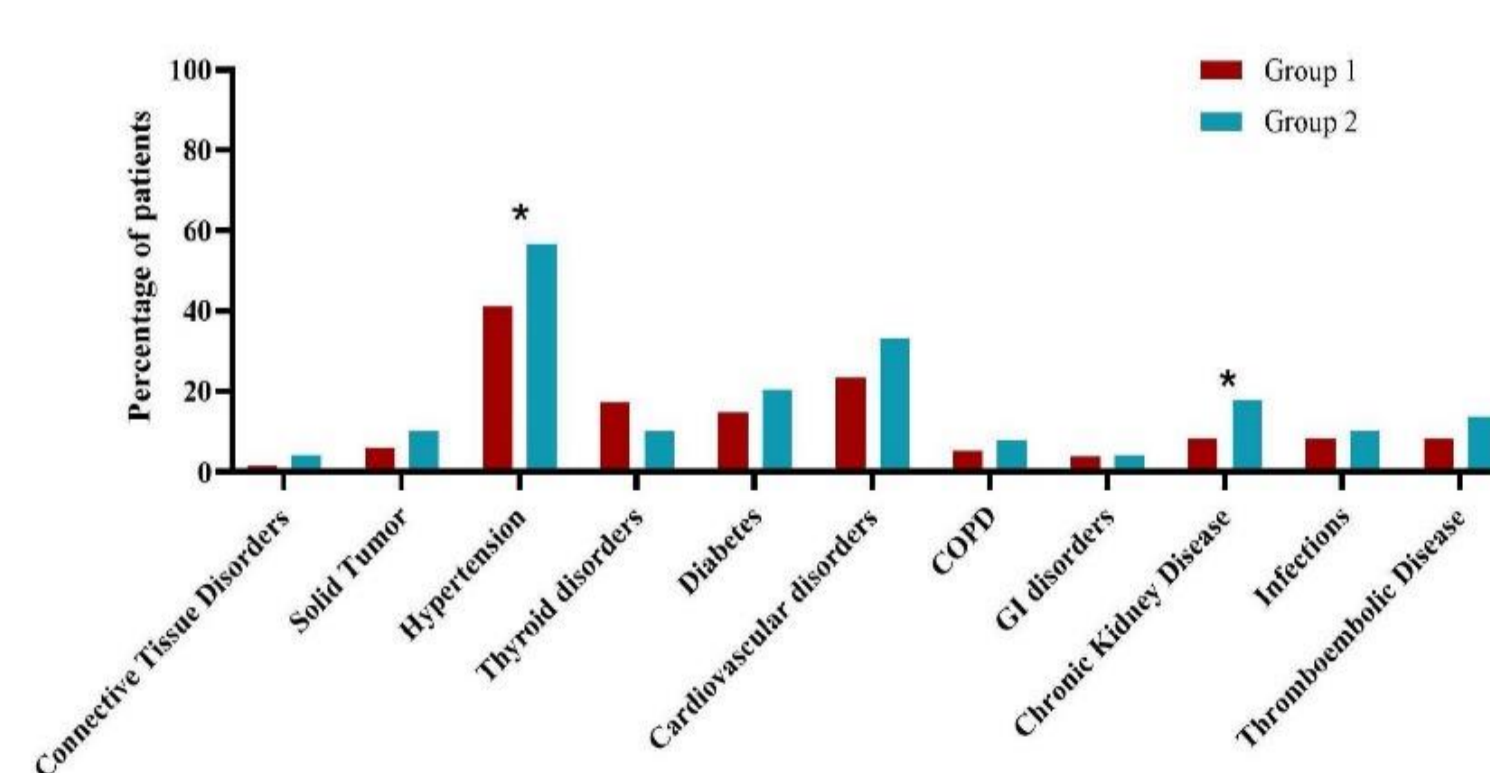
Η παρουσία συννοσηροτήτων δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων με εξαίρεση την αρτηριακή υπέρταση και την χρόνια νεφρική νόσο που βρέθηκαν πιο συχνά στην ομάδα 2 (p=0.009 and p=0.017, αντίστοιχα)(Εικόνα 2).

Η λήψη χρόνιας φαρμακευτικής αγωγής και πιο συγκεκριμένα ανταγωνιστών βιταμίνης Κ ήταν πιο συχνή στην ομάδα 2 (Εικόνα 3).

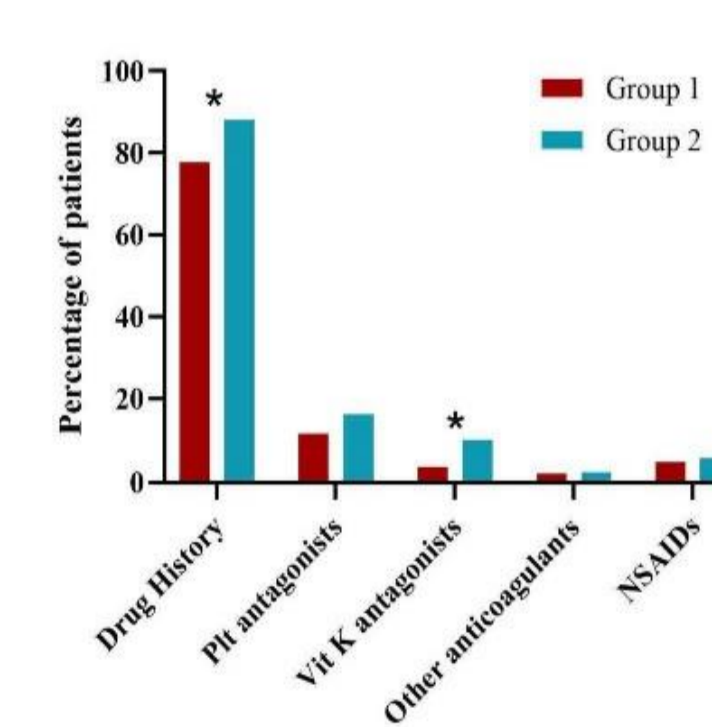
Εικόνα 1: Αριθμός αιμοπεταλίων κατά την διάγνωση ανά ηλικιακή ομάδα



Εικόνα 2: Συννοσηρότητες ανά ηλικιακή ομάδα



Εικόνα 3: Χρόνια φαρμακευτική αγωγή ανά ηλικιακή ομάδα



Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις κατά την διάγνωση ήταν συγκρίσιμες στις δύο ομάδες.

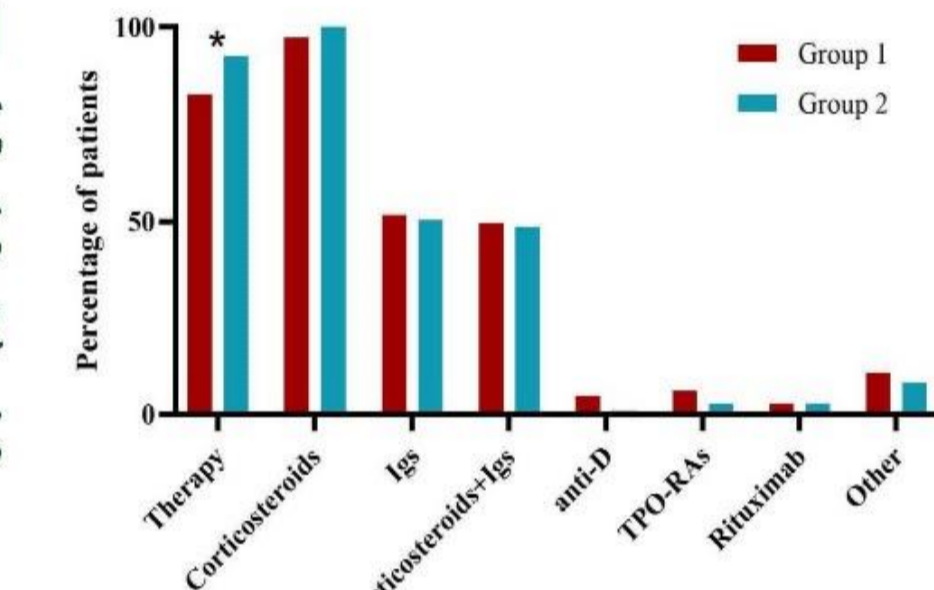
Η εργαστηριακή διερεύνηση στην οποία υποβλήθηκαν ασθενείς των δύο ομάδων δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες διαφορές με εξαίρεση τον έλεγχο για αντιφωσφολιπιδικά και αντιπυρηνικά αντισώματα που έγινε συχνότερα στην ομάδα 1 (p=0.048 and p=0.0002, αντίστοιχα).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα 1 έλαβαν θεραπεία κατά την διάγνωση (p=0.023). Ωστόσο οι θεραπευτικές επιλογές ήταν παρόμοιες στις δύο ομάδες με εξαίρεση την σπληνεκτομή στην οποία υποβλήθηκαν ασθενείς μόνο της ομάδας 1 σε ποσοστό 2,8% (Εικόνα 4).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης στην θεραπεία αντιστοιχούν σε 91,3% στην ομάδα 1 και 91,7% στην ομάδα 2. Ανάπτυξης χρόνιας νόσου παρατηρήθηκε στο 40,3% των ασθενών της ομάδα 1 και στο 36,6% στην ομάδα 2.

Εικόνα 4: Θεραπευτικές επιλογές ανά ηλικιακή ομάδα



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει κλινικές διαφορές ασθενών με ΑΘΠ ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης.

- ✓ Ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών φαίνεται να διαγιγνώσκονται συχνότερα με χαμηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων από νεότερους ασθενείς.
- ✓ Διαφορές σε συννοσηρότητες και χρόνια φαρμακευτική αγωγή παρατηρήθηκαν στις δύο ηλικιακές ομάδες.
- ✓ Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις, οι διαγνωστικές διαδικασίες και η θεραπευτική αντιμετώπιση, με εξαίρεση την σπληνεκτομή, δεν βρέθηκαν να διαφέρουν ιδιαίτερα στις δύο ηλικιακές ομάδες.
- ✓ Η ανταπόκριση στην θεραπεία και ανάπτυξη χρόνιας ΑΘΠ εκτιμήθηκε παρόμοια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Moulis G. et al., Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France, *Blood*, 2014.
- Neunert C. et al., American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019.

ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΜΕ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΜΑΖΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΑΜΗΛΟΥ ΡΙΣΚΟΥ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ.

Χ.-Μ. Ριμπά¹, Ν. Πασχαλίδης², Α. Τάσης¹, Μ. Γρηγορίου^{1,2}, Χ. Μισίδου¹, Ε. Λαμπριανίδου¹, Χ. Κυμπαρίδου¹, Δ. Δημητρίου¹, Θ. Σπυρόπουλος¹, Ι. Κοτσανίδης¹, Ι. Μητρούλης¹

¹Αιματολογική κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη.
²Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ/ ΣΚΟΠΟΣ:

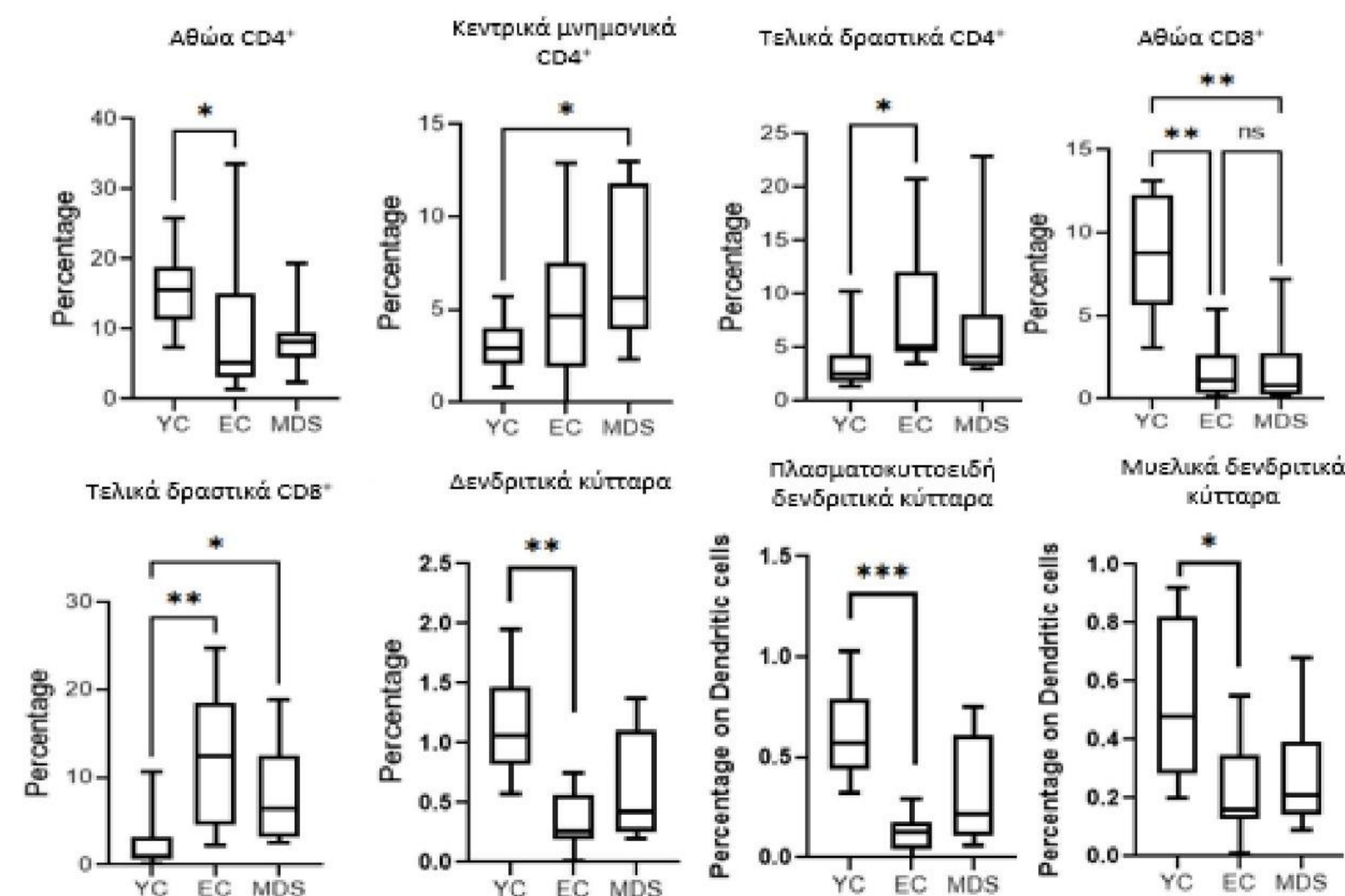
Το Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (ΜΔΣ) αποτελεί ομάδα διαταραχών που σχετίζονται με τη δυσλειτουργία και την αναποτελεσματικότητα του μυελού των οστών. Ο επιπολασμός του ΜΔΣ αυξάνεται με τη γήρανση του πληθυσμού. (Trowbridge & Starczynowski, 2021) Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η ανάλυση και η συσχέτιση του ανοσολογικού προφίλ στη γήρανση και στο χαμηλού ρίσκου ΜΔΣ.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:

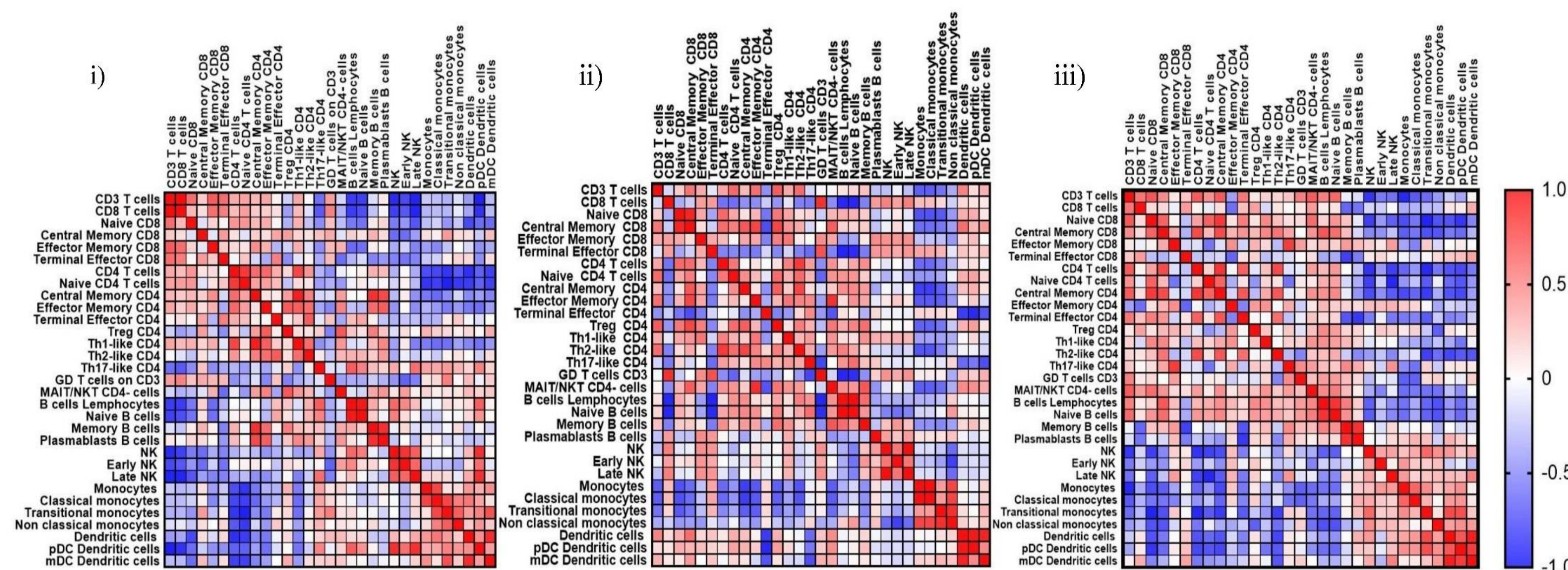
Συλλέχθηκαν σύνολο 28 δείγματα απομονωμένων μονοπύρηνων περιφερικού αίματος (peripheral blood mononuclear cells-PBMCs), 9 νέοι υγιείς δότες (young control-ΥC), 9 ηλικιωμένοι υγιείς δότες (elderly control-EC) και 10 ασθενείς με χαμηλού ρίσκου ΜΔΣ. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανοσοφαινοτύπηση των παραπάνω δειγμάτων μέσω κυτταρομετρίας μάζας. Η ανάλυση των δειγμάτων έγινε με χρήση του λογισμικού Pathsetter. Η στατιστική ανάλυση του ποσοστού των κυττάρων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του Kruskal-Wallis test και η συσχέτιση με Spearman correlation test με τη χρήση του λογισμικού GraphPad Prism. Το όριο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο $p < 0,05$ για την post-hoc ανάλυση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

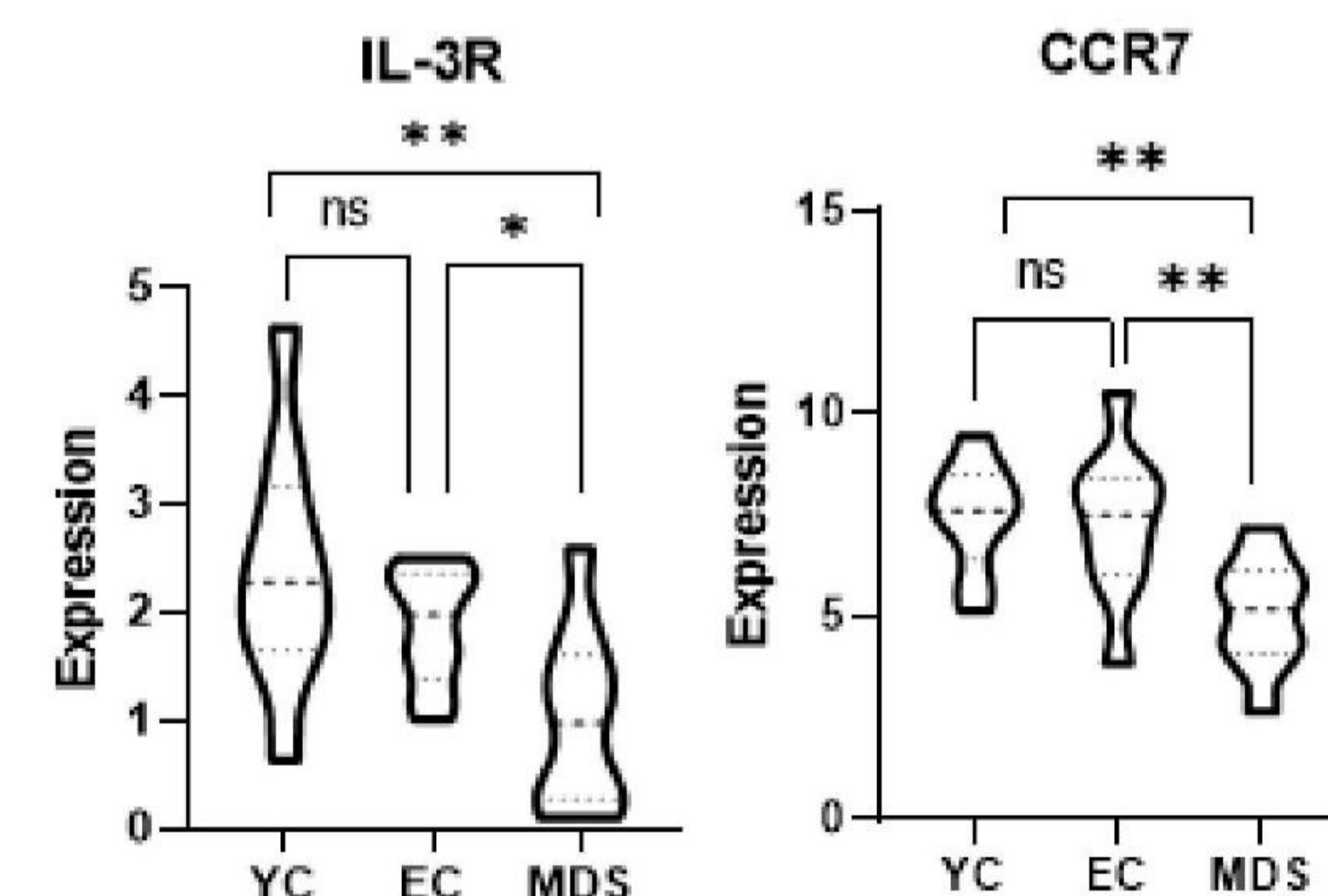
Η ανάλυση του ποσοστού των κυττάρων ανέδειξε χαμηλότερα ποσοστά των Αθών $CD4^+$ και $CD8^+$ κυττάρων (Naïve $CD4^+$, $CD8^+$), και αυξημένα ποσοστά των Τελικών δραστικών $CD8^+$ (Terminal Effector $CD8^+$) στους EC συγκριτικά με τους ΥC (Εικόνα 1). Σημαντική μείωση παρατηρήθηκε και στο ποσοστό των δενδριτικών κυττάρων (DC) και τους υποπληθυσμούς τους μυελικών (myeloid, mDC) και πλασματοκυττοειδών (plasmacytoid, pDC). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δειγμάτων των ηλικιωμένων ασθενών και των ασθενών με ΜΔΣ. (Εικόνα 1) Στη συνέχεια δημιουργήθηκε θερμικός χάρτης των ανά ζεύγη συσχετίσεων των κυτταρικών πληθυσμών, προκειμένου να διαπιστωθούν διαφορές στην οργάνωση του ανοσολογικού συστήματος. Στο θερμικό χάρτη των ΥC θετική συσχέτιση του ποσοστού των μονοκυττάρων με το ποσοστό των υποπληθυσμών των δενδριτικών κυττάρων με την ομάδα των EC. Οι ασθενείς με ΜΔΣ εμφανίζουν διαφορετική οργάνωση του ανοσολογικού συστήματος, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (EC), ιδιαίτερα σε ότι έχει να κάνει με τη συσχέτιση μονοκυττάρων με κύτταρα φονείς (NK) και δενδρικά κύτταρα. Λόγω των παραπάνω ευρημάτων, επικεντρωθήκαμε στον πληθυσμό των μονοκυττάρων και παρατηρήσαμε ελαττωμένη έκφραση των επιπέδων των δεικτών CCR7 και IL-3R στους ασθενείς με ΜΔΣ. (Εικόνα 3)



Εικόνα 1: Ποσοστά υποπληθυσμών των $CD4^+$, $CD8^+$ κυττάρων και δενδριτικών κυττάρων (DC) στο περιφερικό αίμα των νέων υγιών (ΥC), ηλικιωμένων υγιών (EC) δοτών και ασθενών με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS) * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.



Εικόνα 2: Θερμικοί χάρτες με τις ανά ζεύγη συσχετίσεις των ποσοστών των διαφόρων κυτταρικών τύπων μυελικής σειράς σε περιφερικό αίμα στους i) νέους υγιείς δότες, ii) ηλικιωμένους υγιείς δότες και iii) ασθενείς με χαμηλού ρίσκου Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο.



Εικόνα 3: Έκφραση των CCR7 και IL-3R στα μονοκύτταρα. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Η παρούσα μελέτη φανερώνει διαφορετική οργάνωση του ανοσολογικού συστήματος σε ασθενείς με ΜΔΣ. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον εύρημα είναι η χαμηλή έκφραση του υποδοχέα χημειοκινών CCR7 στους ασθενείς, ενός υποδοχέα κεντρικού στη μετανάστευση των μονοκυττάρων στους φλεγμονώδεις ιστούς, ενώ η χαμηλή έκφραση του IL-3R υποδεικνύει την μειωμένη ικανότητα διαφοροποίησης των μονοκυττάρων σε δενδριτικά κύτταρα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Trowbridge, J. J., & Starczynowski, D. T. (2021). Innate immune pathways and inflammation in hematopoietic aging, clonal hematopoiesis, and MDS. *The Journal of experimental medicine*, 218(7)

ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΥΦΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΘΡΟΜΒΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΑΝΟΣΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ

Ε Γαβριηλάκη, Ε Παπχιάνου, Μ Παπαθανασίου, Β Δούκα, Α Μαρβάκη, Μ Ισκάς, Μ Καλιού, Χ Λαλαγιάννη, Γ Παπαιωάννου, Α Συρίγου, Ι Σακελλάρη
 Αιματολογική Κλινική, ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ

Οι αγωνιστές θρομβοποιητίνης (eltrombopag, romiplostim) έχουν δείξει αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην ανθεκτική άνοση θρομβοπενία (ITP). Δεδομένης της ευρείας μακροχρόνιας χρήσης τους, προκύπτουν ερωτήματα σχετικά με τη μακροχρόνια διατήρηση της ύφεσης και ασφάλεια της διακοπής της χορήγησής τους.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήσαμε αναδρομικά διαδοχικούς ασθενείς ηλικίας > 16 ετών, που έλαβαν αγωνιστές θρομβοποιητίνης για άνοση θρομβοπενία, ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα μετά από τουλάχιστον 1 γραμμή θεραπείας στην Κλινική μας την περίοδο 2011-2021. Καταγράψαμε αναλυτικά το ιστορικό και την πορεία των ασθενών που διέκοψαν τη χορήγησή τους χωρίς ανεπιθύμητα συμβάματα και με μακροχρόνια διατήρηση πλήρους ύφεσης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά 28 ασθενείς έλαβαν αγωνιστές θρομβοποιητίνης (18 eltrombopag, 6 romiplostim και 4 διαδοχικά eltrombopag και romiplostim). Αξίζει να σημειωθεί ότι romiplostim χορηγήθηκε μετά από στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό προηγούμενων θεραπειών (διάμεσος αριθμός 3 για romiplostim έναντι 2 για eltrombopag). Επί απάντησης γινόταν σταδιακή διακοπή των κορτικοειδών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στους ασθενείς που επιτεύχθηκε και διατηρήθηκε η πλήρης ύφεση με αγωνιστή θρομβοποιητίνης και δεν εμφάνισαν ανεπιθύμητα συμβάματα, και κατόπιν συζήτησης με τους ασθενείς, έγινε δυνατή η σταδιακή διακοπή του αγωνιστή θρομβοποιητίνης σε 7 ασθενείς σε διάμεσο διάστημα 18 (13-26) μηνών από την έναρξη της αγωγής. Από αυτούς, 6/18 ασθενείς διέκοψαν το eltrombopag (33%) και 1/10 το romiplostim (10%). Η διάμεση ηλικία των ασθενών που διέκοψαν την αγωγή ήταν 45 (17-68) ετών, μετά από 3 (1-4) γραμμές θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που διέκοψαν την αγωγή έναντι όσων δεν διέκοψαν. Είναι ακόμη αξιοσημείωτο πως ένας νεαρός άνδρας τεκνοποίησε μετά τη διακοπή της αγωγής. Με διάμεση παρακολούθηση 19 (3-52) μηνών, όλοι οι ασθενείς πέτυχαν μακροχρόνια διατήρηση πλήρους ύφεσης.

Χαρακτηριστικά ασθενών (N=28)	Διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) ή εκατοστιαίο ποσοστό
Ασθενείς που διέκοψαν την αγωγή (n, %)	7 (25%)
Ηλικία ασθενών που διέκοψαν αγωγή (έτη)	45 (17-68)
Διάρκεια λήψης αγωγής προ της διακοπής (μήνες)	18 (13-26)
Αγωνιστή θρομβοποιητίνης που ελάμβαναν προ της διακοπής (n/N, %)	Eltrombopag: 6/18 (33%) Romiplostim: 1/10 (10%)
Γραμμές θεραπείας προ της διακοπής (n)	3 (1-4)
Χρόνος παρακολούθησης ασθενών που πέτυχαν μακροχρόνια ύφεση μετά την διακοπή (μήνες)	19 (3-52)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα δεδομένα καθημερινής πρακτικής αναδεικνύουν τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της διακοπής της χορήγησης αγωνιστών θρομβοποιητίνης στην ανθεκτική άνοση θρομβοπενία. Δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί είναι στην πλειοψηφία τους σε αναπαραγωγική ηλικία, με την διακοπή της θεραπείας επιτυγχάνεται η τεκνοποίηση. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για να θέσουν συστηματικά κριτήρια διακοπής της αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς.

