SICKLE CELL SOCIETY

2018

Κλινική αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με Δρεπανοκυτταρική Αναιμία

2η Έκδοση, 2018

Ελληνική μετάφραση της Αγγλικής Έκδοσης «Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK».

Κλινική αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με Δρεπανοκυτταρική Αναιμία

2η Έκδοση, 2018

Ελληνική μετάφραση της Αγγλικής Έκδοσης
«Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK».

SICKLE CELL SOCIETY

ISBN 978-9963-717-17-0

Πίνακας περιεχομένων

Ευρετήριο εικόνων 15
Ευρετήριο πινάκων 16
Λίστα συγγραφέων 17
Συγγραφική ομάδα *17*
Συγγραφείς που συνεισέφεραν *18*
Ευχαριστίες *21*
Βιογραφικά σημειώματα μεταφραστών ελληνικής έκδοσης 22
Βιογραφικά σημειώματα αναθεωρητών ελληνικής έκδοσης 28
Σχετικά με τη Μεθοδολογία 30
Πρόλογος - Πρόεδρος του Συλλόγου Δρεπανοκυτταρικής Νόσου 32
Πρόλογος - Πρόεδρος Διεθνούς Ομοσπονδίας Θαλασσαιμίας 34
Εισαγωγή του προεδρείου 37
Τμήμα Α: Γενικές αρχές 40
Κεφάλαιο 1: Σύνοψη 41
Εισαγωγή *41*
Αιμοσφαιρίνη S και άλλες σημαντικές παραλλαγές *41*
Φορείς Δρεπανοκυτταρικής Νόσου *41*
Επιδημιολογία *42*
Παθοφυσιολογία *42*
Κλινικές εκδηλώσεις *43*
Κλινική πορεία και επιβίωση *43*
Διάγνωση *44*
Έλεγχος για δρεπανοκυτταρική νόσο *45*
Εθνικό πρόγραμμα ελέγχου *45*
Νεογνολογικός έλεγχος *45*
Προγεννητικός έλεγχος *45*
Επείγων και ευκαιριακός έλεγχος *46*
Προγνωστικοί παράγοντες και φαινοτυπική ποικιλομορφία *47*
Σκεπτικό πίσω από τις θεραπείες *47*
Κεφάλαιο 2: Οργάνωση της περίθαλψης 48
Γενικές αρχές *48*
Εισαγωγή *48*
Πρότυπα *49*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *49*
Συστάσεις *54*
Υπηρεσίες μετάβασης *55*
Εισαγωγή *55*
Πρότυπα *55*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *55*
Συστάσεις *58*
Βελτίωση ποιότητας *59*
Εισαγωγή *59*
Πρότυπα *59*
Εξειδικευμένη ανάθεση *60*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *60*

Πίνακας περιεχομένων

Επιστημονική αξιολόγηση 61
Στοιχεία γενικού πλαισίου 61
Εθνικό Μητρώο Αιμοσφαιρινοπαθειών 61
Στοιχεία γενικού πλαισίου 61
Κλινικός έλεγχος 62
Στοιχεία γενικού πλαισίου 62
Συστάσεις 63
Κεφάλαιο 2: Συμπέρασμα 63
Κεφάλαιο 3: Πρωτοβάθμια φροντίδα 64
Εισαγωγή 64
Ο ρόλος της ομάδας πρωτοβάθμιας φροντίδας 64
Εισαγωγή 64
Πρότυπα 65
Στοιχεία γενικού πλαισίου 65
Συστάσεις 67
Νοσηλευτική στην Κοινότητα 68
Εισαγωγή 68
Πρότυπα 68
Στοιχεία γενικού πλαισίου 69
Συστάσεις 72
Πρόληψη λοιμώξεων: Ανοσοποίηση και προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών 72
Εισαγωγή 73
Πρότυπα 73
Εμβολιασμοί 74
Σύνοψη των συμβουλών εμβολιασμού 77
Προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών 78
Ταξιδιωτικοί εμβολιασμοί και αντιβιοτικά 79
Συστάσεις 79
Έλεγχος της αρτηριακής πίεσης 80
Εισαγωγή 80
Πρότυπα 80
Στοιχεία γενικού πλαισίου 80
Συστάσεις 81
Φυλλικό Οξύ 81
Εισαγωγή 81
Πρότυπα 81
Στοιχεία γενικού πλαισίου 81
Συστάσεις 82
Υγεία των οστών και βιταμίνη D 83
Εισαγωγή 83
Πρότυπα 83
Στοιχεία γενικού πλαισίου 83
Συστάσεις 85

Οδοντιατρική διαχείριση της ΔΝ *85*
Εισαγωγή *85*
Πρότυπα *85*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *86*
Συστάσεις *86*
Κεφάλαιο 3: Συμπέρασμα *87*
Κεφάλαιο 4: Υγεία και ευεξία 88
Δημόσια υγεία *88*
Εισαγωγή *88*
Πρότυπα *88*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *88*
Συστάσεις *90*
Ψυχολογικές παρεμβάσεις *90*
Εισαγωγή *90*
Πρότυπα *91*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *92*
Συστάσεις *93*
Διατροφή και τρόπος ζωής *93*
Εισαγωγή *93*
Πρότυπα *93*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *94*
Συστάσεις *95*
Εκπαίδευση σε θέματα υγείας *96*
Εισαγωγή *96*
Πρότυπα *96*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *96*
Συστάσεις *98*
Υποστήριξη της εκπαίδευσης *99*
Πρότυπα *99*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *99*
Συστάσεις *101*
Πρόνοια και κοινωνική ασφάλιση *101*
Εισαγωγή *101*
Πρότυπα *101*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *101*
Συστάσεις *103*
Η φωνή των ασθενών, ομάδες στήριξης και αλληλοβοήθειας *103*
Εισαγωγή *103*
Πρότυπα *104*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *104*
Συστάσεις *107*
Κεφάλαιο 4: Συμπέρασμα *108*

Τμήμα Β: Διαχείριση οξέων και χρόνιων επιπλοκών 110
Κεφάλαιο 5: Οξύς και χρόνιος πόνος 111
Οξύς πόνος *111*
Πρότυπα *111*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *113*
Επανεκτίμηση και περαιτέρω διαχείριση *113*
Παρακολούθηση *115*
Έξοδος από το νοσοκομείο *115*
Συστάσεις *116*
Χρόνιος πόνος *116*
Εισαγωγή *116*
Πρότυπα *117*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *117*
Αντιμετώπιση *118*
Συστάσεις: *120*
Κεφάλαιο 6: Νευρολογικές επιπλοκές *121*
Εισαγωγή *121*
Οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο *121*
Πρότυπα *121*
Επίπτωση και αιτιολογία *122*
Διερεύνηση ασθενούς που εμφανίζει συμπτώματα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου *123*
Διαχείριση οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου *123*
Αντιμετώπιση οξέος αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου *124*
Συστάσεις *125*
Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου *125*
Πρότυπα *125*
Πρόληψη πρωτογενούς αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου *126*
Πρόληψη δευτερογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου *127*
Συστάσεις *129*
Άλλες νευρολογικές επιπλοκές *129*
Πρότυπα *129*
Νευρογνωσιακή έκπτωση *129*
Κεφαλαλγία *130*
Συστάσεις *130*
Κεφάλαιο 7: Καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές 131
Οξύ θωρακικό σύνδρομο *131*
Εισαγωγή *131*
Πρότυπα *131*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *132*
Συστάσεις *134*
Χρόνιες αναπνευστικές επιπλοκές *135*
Πρότυπα *135*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *135*

Αναπνευστικές δοκιμασίες *136*
Θεραπεία *137*
Συστάσεις *138*
Καρδιακές επιπλοκές *138*
Πρότυπα *138*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *139*
Άλλες καρδιακές διαταραχές *142*
Συστάσεις *143*
Κεφάλαιο 8: Νεφρικές και ουρολογικές επιπλοκές 144
Εισαγωγή *144*
Νεφρική νόσος *144*
Πρότυπα *144*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *145*
Συστάσεις *148*
Κεφάλαιο 9: Πριαπισμός 149
Πρότυπα *149*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *149*
Οξύς πριαπισμός *150*
Υποτροπιάζων πριαπισμός *152*
Συστάσεις *154*
Κεφάλαιο 10: Πυρετός και σήψη 155
Εισαγωγή *155*
Πρότυπα *155*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *156*
Συστάσεις *158*
Κεφάλαιο 11: Ορθοπαιδικές επιπλοκές 159
Οστεομυελίτιδα *159*
Εισαγωγή *159*
Πρότυπα *159*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *159*
Απεικονιστικός έλεγχος *160*
Θεραπευτική αγωγή *160*
Άσηπτη νέκρωση *160*
Πρότυπα *161*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *161*
Θεραπευτική αγωγή *163*
Συστάσεις *165*
Κεφάλαιο 12: Γαστρεντερολογικές και ηπατοχολικές επιπλοκές 166
Εισαγωγή *166*
Πρότυπα *166*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *167*
Συστάσεις *172*

Κεφάλαιο 13: Οφθαλμολογικές επιπλοκές 173
Εισαγωγή *173*
Πρότυπα *173*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *173*
Συστάσεις *177*
Κεφάλαιο 14: Αναιμία 178
Εισαγωγή *178*
Πρότυπα *178*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *179*
Άλλες αιτίες οξείας αναιμίας *180*
Συστάσεις *181*
Κεφάλαιο 15: Έλκη κάτω άκρων 182
Εισαγωγή *182*
Πρότυπα *182*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *182*
Θεραπεία *183*
Πρόληψη *185*
Συστάσεις *186*
Κεφάλαιο 16: Άλλες επιπλοκές 187
Οξεία πολυσυστηματική οργανική ανεπάρκεια *187*
Πρότυπα *187*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *187*
Τμήμα Γ: Θεραπεία και επιπρόσθετα θέματα διαχείρισης 188
Κεφάλαιο 17: Διαχείριση σε εξωτερική βάση 188
Εισαγωγή *188*
Πρότυπα *188*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *188*
Κεφάλαιο 18: Αναπαραγωγική υγεία 193
Αντισύλληψη *193*
Εισαγωγή *193*
Πρότυπα *193*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *193*
Οι επιλογές αντισύλληψης και η αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών μεθόδων *194*
Συστάσεις *198*
Συμβουλευτική προ της σύλληψης *199*
Εισαγωγή *199*
Πρότυπα *200*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *200*
Κύηση *202*
Εισαγωγή *202*
Πρότυπα *202*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *202*
Προγεννητική περίοδος *203*

Τοκετός *206*
Μετά τον τοκετό *206*
Κεφάλαιο 19: Χειρουργική 207
Εισαγωγή *207*
Πρότυπα *207*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *207*
Ο ρόλος της μετάγγισης *209*
Συστάσεις *211*
Κεφάλαιο 20: Υδροξυουρία 212
Εισαγωγή *212*
Πρότυπα *212*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *213*
Επιλογή ασθενούς *215*
Χορήγηση της υδροξυουρίας *216*
Χρήση θεραπευτικού πρωτοκόλλου *217*
Τοξικότητα *217*
Υδροξυουρία και ανώμαλη σπερματογένεση *218*
Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ενήλικες με γονότυπους δρεπανοκυτταρική αναιμία και τη ΔΝ HbS/β^0. *219*
Συστάσεις *219*
Κεφάλαιο 21: Μετάγγιση αίματος 220
Εισαγωγή *220*
Πρότυπα *220*
Σκοπός της μεταγγισιοθεραπείας και επιλογή τρόπου μετάγγισης *222*
Επιλογή μονάδων αίματος και επικοινωνία με την αιμοδοσία *225*
Δοκιμασία συμβατότητας *225*
Εκτεταμένος ερυθροκυτταρικός φαινότυπος/ γονότυπος *225*
Επιλογή παραγωγών αίματος *226*
Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε μεταγγίσεις *226*
Ενδείξεις για μετάγγιση *228*
Ενδείξεις για τακτικές μεταγγίσεις *229*
Συστάσεις *230*
Κεφάλαιο 22: Αποσιδήρωση 231
Εισαγωγή *231*
Βασικές Αρχές: *231*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *232*
Αποσιδήρωση *234*
Κεφάλαιο 23: Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων 238
Εισαγωγή *238*
Πρότυπα *238*
Στοιχεία γενικού πλαισίου *238*
Συστάσεις *240*

Κεφάλαιο 24: Νέες θεραπείες 241
Εισαγωγή *241*
Πρότυπα *241*
Φάρμακα υπό αξιολόγηση *241*
Ελάττωση της αγγειοενδοθηλιακής προσκόλλησης και των κυτταρο-κυτταρικών αλληλεπιδράσεων *241*
Τροποποίηση στη σηματοδότηση του μονοξειδίου του αζώτου *243*
Ελάττωση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες *244*
Αλλοστερικοί επενεργητές (effectors) της αιμοσφαιρίνης *244*
Ελάττωση της αφυδάτωσης του ερυθρού αιμοσφαιρίου *245*
Επανενεργοποίηση της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης *245*
Γονιδιακή θεραπεία *245*
Κεφάλαιο 24: Συμπεράσματα *246*
Κεφάλαιο 25: Συνολικό συμπέρασμα 247

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ 248
Παράρτημα 1: Ετήσια φόρμα αναθεώρησης 249
Παράρτημα 2: παραπεμπτικό σημείωμα προς Οικογενειακό Ιατρό 252
Παράρτημα 3: Ενδείξεις για μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (μυελού οστών) σε ενήλικες με δρεπανοκυτταρική νόσο 253
Παράρτημα 4: Συχνές Ερωτήσεις 255
Γενικές Ερωτήσεις *255*
Πρωτοβάθμια περίθαλψη *256*
Υγεία και ευεξία *258*
Διαχείριση του άλγους *264*
Επιπλοκές της νόσου *265*
Χειρουργείο *267*
Θεραπεία *267*
Βιβλιογραφία 271

Ευρετήριο εικόνων

Εικόνα 1. Ένα προτεινόμενο μοντέλο μετάβασης (Musumadi και συν, 2012). Τροποποιημένο από: Πρότυπα Νοσηλευτικής του Βασιλικού Κολεγίου Νοσηλευτικής (Μεγάλη Βρετανία) 57

Εικόνα 2. Τα κύρια θέματα για τα οποία έγινε η επικοινωνία με το Σύλλογο Δρεπανοκυτταρικής Νόσου 105

Εικόνα 3. Οξύς Πόνος - Γρήγορη Παραπομπή 112

Εικόνα 4. Αλγόριθμος διερεύνησης πνευμονικής υπέρτασης. (TRV = ταχύτητα του πίδακα τριγλωχινικής ανεπάρκειας, 6MWT = εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης). 141

Ευρετήριο πινάκων

Πίνακας 1. Ταξινόμηση κατά Ficat και Steinberg (Choi και συν., 2015). 162

Πίνακας 2. Ποσοστό γυναικών που παρουσιάζουν ανεπιθύμητη κύηση κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους χρήσης με «τυπική χρήση» και «τέλεια χρήση» (Τμήμα Σεξουαλικής και Αναπαραγωγικής Υγείας (FSRH), 2016). Τροποποιήθηκε από (Trussell, 2011). 195

Πίνακας 3. Σύγκριση διαφορετικών μεθόδων μετάγγισης (όλοι οι χρόνοι κατά προσέγγιση) 224

Πίνακας 4. Ενδείξεις μετάγγισης όπου ο πρωταρχικός στόχος είναι η διόρθωση της οξείας αναιμίας 228

Λίστα συγγραφέων

Συγγραφική ομάδα

- Dr Jo Howard, Consultant Haematologist/Honorary Reader, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London/King's College London and Chair of the UK Forum on Haemoglobin Disorders (Chair of Editorial/Writing Group)
- Dr Kofi Anie MBE, Consultant Clinical Psychologist/Honorary Clinical Senior Lecturer, Brent Sickle Cell and Thalassaemia Centre, London North West Healthcare NHS Trust/Imperial College London
- Professor Karl Atkin, Head of Department, Department of Health Sciences, University of York
- Dr Wale Atoyebi, Consultant Haematologist, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust
- Dr Moji Awogbade, Consultant Haematologist, King's College Hospital NHS Foundation Trust
- Dr Gavin Cho, Consultant in Donor Medicine, NHS Blood and Transplant and Honorary Consultant Haematologist, University College London Hospital Foundation Trust
- Ms Verna Davis, Service Manager and Lead Haemoglobinopathy Specialist Nurse, Manchester Sickle Cell and Thalassaemia Service
- Mr John James, Chief Executive Officer, Sickle Cell Society
- Ms Natasha Lewis, Lead Nurse Sickle Cell & Thalassaemia, Homerton University Hospital NHS Foundation Trust
- Ms June Okochi, Lead Mentor, Patient representative, Sickle Cell Society
- Dr Shivan Pancham, Consultant Haematologist, Sandwell and West Birmingham Hospitals NHS Trust
- Dr Kate Ryan, Consultant Haematologist, Manchester Royal Infirmary and Chair of the NHS England Clinical Reference Group for Haemoglobinopathies
- Ms Michele Salter, Vice Chair and Treasurer, Sickle Cell Society
- Dr Paul Telfer, Senior Lecturer in Haematology, Queen Mary University of London, Consultant Haematologist Bart's Health NHS Trust
- Dr Anne Yardumian, Consultant Haematologist, North Middlesex University Hospital, London

Συγγραφείς που συνεισέφεραν

Θερμές ευχαριστίες στους παρακάτω που συνέγραψαν είτε μόνοι τους είτε σε συνεργασία με άλλους ξεχωριστά κεφάλαια:

- Dr Shubha Allard, Consultant Haematologist/Honorary Clinical Senior Lecturer, NHS Blood and Transplant and Barts Health NHS Trust/ Queen Mary University of London
- Dr Jeremy Anderson, Sickle Cell Team Psychologist, Imperial College Healthcare NHS Trust
- Professor Selim Aractingi, Faculty of Medicine, University of Paris Descartes; Head of Dermatology, Cochin Hospital, Paris
- Dr Glenda Augustine, Consultant in Public Health, City of Wolverhampton Council
- Mr Marcus Bankes, Consultant Orthopaedic Surgeon, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust
- Dr Martin Besser, Consultant Haematologist, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust
- Dr Gerry Coghlan, Consultant Cardiologist, Director of Pulmonary Hypertension service, Royal Free London NHS Foundation Trust
- Dr Bernard Davis, Consultant Haematologist, The Whittington Hospital NHS Trust/ University College Hospital London
- Dr Emma Drasar, Consultant Haematologist, The Whittington Hospital, London
- Professor Simon Dyson, Professor of Applied Sociology, De Monfort University
- Professor James Elander, Head of Centre for Psychological Research, University of Derby
- Dr Perla Eleftheriou, Consultant Haematologist, University College London Hospital Foundation Trust
- Dr Kate Gardner, Clinical Research Fellow/Specialist Registrar Haematology, King's College London/King's College Hospital
- Dr Deborah Hay, Consultant Haematologist, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust
- Dr Baba Inusa, Consultant Paediatrician/Honorary Reader, Evelina Hospital London/Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London/King's College London
- Dr Banu Kaya, Consultant Haematologist, Bart's Health NHS Trust, London
- Dr Rachel Kesse-Adu, Consultant Haematologist, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust
- Professor Fenella Kirkham, Professor of Paediatric Neurology, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust/University College London/ Great Ormond Street Institute of Child Health

- Dr Pavel Kotoucek, Consultant Haematologist, Dartford and Gravesham NHS Trust
- Dr Stella Kotsiopoulou, Consultant Haematologist, Croydon Health Services NHS Trust
- Dr Navdeep Kumar, Consultant in Special Care Dentistry/Honorary Lecturer University College London, Clinical Lead for Oral Medicine, Facial Pain and Special Care Dentistry, Eastman Dental Hospital for Oral Healthcare Sciences
- Dr Usha Kumar, Lead consultant for Reproductive and Sexual Health, Camberwell Sexual Health Centre, King's College Hospital NHS Foundation Trust
- Dr Jane Logan, General Practitioner, FRCGP.
- Dr Jenna Love, Clinical Psychologist, Red Cell Pain Management and Psychology Service, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust
- Dr Asad Luqmani, Consultant Haematologist, Imperial College Healthcare NHS Trust
- Ms Claudine Matthews, Social Liaison Officer, Sickle cell and thalassaemia service, Homerton University Hospital NHS Foundation Trust
- Dr Patrick Murphy, Consultant Respiratory Physician/Honorary Senior Lecturer, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust/King's College London
- Mr Luhanga Musumadi, Advanced Nurse Practitioner Haemoglobinopathies and Lead nurse for Adolescent Transition, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust
- Dr Douglas Newman, Consultant Ophthalmologist, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust
- Mr Daniel Nyakutsey, Welfare Support Advisor, Sickle Cell & Thalassaemia Community Services, South East London Sickle and Thalassaemia Centre
- Dr Ruben Nzouakou, Homerton University Hospital NHS Foundation Trust
- Mr Eugene Oteng-Ntim, Consultant Obstetrician, Honorary Reader in Women's Health, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust/King's College London
- Soorbhi Parekh, Sickle Cell Society
- Dr Elizabeth Rhodes, Consultant Haematologist, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust
- Professor Vanderson Rocha, Principal Investigator of Stem Cell Therapies, NHS Blood and Transplant, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust and Professor of Haematology, Transfusion and Cell Therapy, University of Sao Paulo, Brazil
- Nasser Roheemun, Specialist Nurse/Centre Manager, The George Marsh Sickle Cell and Thalassaemia Centre, North Middlesex University Hospital NHS Trust
- Dr Clare Samuelson, Specialist Registrar Haematology, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust
- Dr Claire Sharpe, Reader in Renal Medicine, King's College London and Honorary Consultant Nephrologist, King's College Hospital NHS Foundation Trust
- Dr Abid Suddle, Consultant Hepatologist, Institute of Liver Studies, King's College Hospital NHS Foundation Trust

- Dr Sara Trompeter, Consultant Haematologist and Paediatric Haematologist, University College Hospital London and Consultant in Transfusion for Haemoglobinopathies, NHS Blood and Transplant
- Mr Nick Watkins, Consultant Haematologist, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust
- Dr Josh Wright, Consultant Haematologist, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust

Ευχαριστίες

Είμαστε ευγνώμονες στους παρακάτω, που προσέφεραν χρήσιμα σχόλια στο προσχέδιο του κειμένου:

- British Psychological Society, Special Interest Group for Psychologists working in Sickle Cell and Thalassaemia (Dr Heather Rawle, Dr Nicky Thomas, Dr Jeremy Anderson, Dr Jenna Love, Dr Helen de Marco, Dr Gary Bridges, Dr Penelope Cream.)
- Ms Nkechi Anyanwu, Clinical Nurse Manager, Sickle Cell & Thalassaemia Community Services, South East London Sickle and Thalassaemia Centre
- Professor Barbara Bain, Professor of Diagnostic Haematology, St Mary's Hospital
- Dr Cormac Breen, Consultant Nephrologist, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust
- Dr Annabel Crowe, General Practitioner, Mental Health Clinical Lead, Governing Body Member for Hounslow CCG
- Dr Yvonne Daniel, Viapath, Specialist Lead Scientist, Haematological Sciences, Special Haematology Lead, Blood Sciences, Guy's Hospital
- Dr Lorna Fraser, Senior Lecturer, Department of Health Sciences, University of York
- Dr Helen Haynes, Research Group Administrator, Department of Health Sciences, University of York
- Dr Quentin Hill, Consultant Haematologist, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust
- Dr Paul Holmes, Consultant Neurologist, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust
- Dr Moin Mohamed, Consultant Ophthalmologist, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust
- Ms Chengetai Muzah, Specialist Nurse, Sickle Cell and Thalassaemia Centre, East Ham, London
- Dr Lola Oni OBE, Specialist Nurse Consultant/Service Director/Lecturer, Brent Sickle Cell and Thalassaemia Centre, London North West Healthcare NHS Trust
- Dr Sue Robinson, Consultant Haematologist, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust
- Mr Majed Shabbir, Consultant Urologist, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust
- Dr Farrukh Shah, Consultant Haematologist, The Whittington Hospital NHS Trust/ University College Hospital London
- Ms Sekayi Tangayi, Service Manager and Specialist Nurse, Sickle Cell and Thalassaemia Centre, East Ham, London
- Mr Neill Westerdale, Advanced Nurse Practitioner Sickle Cell Disease, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust
- The Haematology team at North Middlesex University Hospital NHS Trust

Βιογραφικά σημειώματα μεταφραστών ελληνικής έκδοσης

Ο **Γεώργιος Καλτσούνης**, είναι Ιατρός Βιοπαθολόγος, Επιμελητής Α' στο Κέντρο Αίματος στο Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ. Γεννήθηκε στην Κοζάνη το 1984. Φοίτησε στο Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, από όπου αποφοίτησε το 2007 με το πτυχίο της Ιατρικής. Ειδικεύτηκε στην Ιατρική Βιοπαθολογία στο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου» (2008-2013) και εργάστηκε ως επικουρικός ιατρός στο ΠΕΔΥ-ΜΥ Κοζάνης και το Γ.Ν. Κοζάνης το 2015, ενώ από τον Απρίλιο του 2016 εργάζεται στο Κέντρο Αίματος στο Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, όπου είναι υπεύθυνος στο εργαστήριο μοριακής τυποποίησης ειδικών αντιγόνων αιμοπεταλίων. Φοίτησε στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ - Μοριακή Διαγνωστική, Βιοδείκτες και Στοχευμένες Θεραπείες» του Τμήματος Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας στο Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης. Εκπόνησε την πτυχιακή του εργασία με τίτλο «Καινοτόμες θεραπευτικές παρεμβάσεις στη β-θαλασσαιμία» σε συνεργασία με την Μονάδα Γονιδιακής και Κυτταρικής Θεραπείας, Π.Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου. Έχει εκπαιδευτεί στη Μονάδα Αιμοσφαιρινοπαθειών του Αιματολογικού Τμήματος του University College London NHS Foundation Trust στο Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο, στα πλαίσια της υποτροφίας Renzo Galanello Fellowship από τη ΔΟΘ στα τέλη του 2019 και έχει διακριθεί με το Harold Gunson Fellowship από την International Society of Blood Transfusion το 2019. Συμμετείχε σε ανακοινώσεις σε διεθνή και τοπικά συνέδρια, καθώς και σε δημοσιεύσεις σε Ιατρικά περιοδικά της Ελλάδος και του εξωτερικού. Έχει παρακολουθήσει πλήθος Διεθνών και Τοπικών Συνεδρίων Αιμοσφαιρινοπαθειών.
Μετέφρασε τα κεφάλαια 1, 21, 25. Συμμετείχε στην αναθεώρηση της μετάφρασης των κεφαλαίων 1-6, 8-11, 12-25 σε συνεργασία με τη Δρ. Άννα Κιουμή και ήταν υπεύθυνος για τον συντονισμό του έργου συνολικά.

Ο **Δημήτριος Στοϊμένης** είναι ιατρός Παθολόγος και εργάζεται από το 2019 ως Επιμελητής Β΄ στο Κέντρο Αίματος του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ. Επίσης είναι συν-αρμόδιος ιατρός για τη λειτουργία του Εργαστηρίου Μοριακής Τυποποίησης ειδικών αιμοπεταλιακών αντιγόνων (HPA) αίματος. Είναι απόφοιτος της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, διπλωματούχος του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών στη «Φροντίδα στο Σακχαρώδη Διαβήτη από το Αλεξάνδρειο Τ.Ε.Ι. Θεσσαλονίκης και έχει λάβει Μεταπτυχιακό Πιστοποιητικό Εκπαίδευσης στο Διαβήτη από το Πανεπιστήμιο του Leicester, UK. Έχει εργαστεί ως κλινικός ερευνητής στο διαβητολογικό κέντρο του Γενικού Νοσοκομείου «Γ. Παπανικολάου» συμμετέχοντας από τις θέσεις του sub-investigator και study coordinator σε κλινικές μελέτες φάσεων 2 και 3. Τέλος, έχει δημοσιεύσει αρκετά επιστημονικά άρθρα σε έγκυρα ελληνικά και διεθνή ιατρικά περιοδικά. Τα ερευνητικά του ενδιαφέροντα επικεντρώνονται πλέον στην Ιατρική των Μεταγγίσεων, στην εθελοντική Αιμοδοσία και στην Ανοσοαιματολογία με έμφαση στην αλλοανοσοποίηση.
Μετέφρασε τα κεφάλαια 3, 19.

Η **Δρ Βαϊα Παπαγεωργίου** γεννήθηκε στη Θεσσαλονίκη. Μετά από εισαγωγικές εξετάσεις φοίτησε στην Ιατρική Σχολή του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ), από όπου και αποφοίτησε το 2003 με το βαθμό "Λίαν Καλώς". Εκπλήρωσε την Υπηρεσία Υπαίθρου στο Κ.Υ Καρπάθου, με αρχική τρίμηνη εκπαίδευση στο Γ.Ν. Ρόδου. Εκπαιδεύτηκε και έλαβε την ειδικότητα της Αιματολογίας στο Γ.Ν. Παπαγεωργίου-Θεσσαλονίκης (2011-2015). Το 2014 απέκτησε τον τίτλο διδάκτορος από την Ιατρική Σχολή του ΑΠΘ με βαθμό "Άριστα". Από το 2019 έως και σήμερα, κατέχει τη θέση ειδικού Επιστημονικού Συνεργάτη στην Ιατρική Σχολή του Ευρωπαϊκού Πανεπιστημίου της Κύπρου. Από το 2020, συμμετέχει στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών "Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή" της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και υπηρετεί ως επικουρική ιατρός στο Κέντρο Αίματος του Πανεπιστημιακού Γ.Ν. ΑΧΕΠΑ - Θεσσαλονίκης. Έχει δημοσιεύσει πολυάριθμες ελληνόγλωσσες και ξενόγλωσσες εργασίες και έχει παρουσιάσει πολλαπλές εργασίες τόσο σε ελληνικά όσο και σε διεθνή συνέδρια.
Μετέφρασε τα κεφάλαια 12, 17, 18.

Η **Δέσποινα Παντελίδου** γεννήθηκε το 1965 και αποφοίτησε από το τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης το 1989. Εκπαιδεύτηκε στην Α΄ Παθολογική κλινική του ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ και ολοκλήρωσε την ειδικότητα της Αιματολογίας το 1998. Μετεκπαιδεύτηκε μέχρι και το 2001 στο Αιματολογικό τμήμα και τη Μονάδα Μεταμόσχευσης του John Radcliffe Hospital, Oxford, UK και μετά την επιστροφή της στην Ελλάδα εργάστηκε αρχικά στην Αιματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης και στη συνέχεια στο Αιματολογικό τμήμα της Α΄ Παθολογικής κλινικής και τη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας του ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ. Το 2006 ολοκλήρωσε τη διδακτορική της διατριβή με θέμα τη μοριακή διάγνωση των μυελοϋπερπλαστικών νεοπλασμάτων. Οι πολυκεντρικές κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετέχει σχετίζονται με χηλικούς παράγοντες και νέα φάρμακα στις αιμοσφαιρινοπάθειες Στο συγγραφικό της έργο περιλαμβάνονται 3 μονογραφίες και κεφάλαια σε βιβλία, 15 δημοσιεύσεις σε ελληνικά και 22 σε ξενόγλωσσα περιοδικά.
Μετέφρασε το κεφάλαιο 2.

Η **Δέσποινα Παπαδοπούλου** είναι Ειδικός Παθολόγος-Διαβητολόγος. Αποφοίτησε από την Ιατρική Σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης το 1993 και έλαβε τον τίτλο του Ειδικού Παθολόγου το 2002 μετά την ολοκλήρωση της ειδίκευσής της στη Α'Παθολογική Κλινική του νοσοκομείου «Γ. Παπανικολάου». Μετά την απόκτηση του τίτλου ειδικότητας συνεργάστηκε για δυο χρόνια με την Β΄ Παθολογική Ογκολογική Κλινική του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο» ως άμισθη επιστημονική συνεργάτης. Από 2004 μέχρι και το 2017 εργάστηκε στην Παθολογική κλινική του Νοσοκομείου Ξάνθης, τα 4 τελευταία χρόνια ασκώντας χρέη διευθύντριας. Από το 2018 εργάζεται στη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας του ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ. Είναι κάτοχος μεταπτυχιακού διπλώματος Επείγουσας Προνοσοκομειακής Ιατρικής από το 2000 ενώ το 2014 έλαβε Μεταπτυχιακό δίπλωμα Ειδίκευσης στον

τομέα Διοίκησης Μονάδων Υγείας της Σχολής Κοινωνικών Επιστημών του Ελληνικού Ανοιχτού Πανεπιστημίου. Το 2007 μετεκπαιδεύτηκε στην Ογκολογία-Χημειοθεραπεία και το 2013 ολοκλήρωσε τη μετεκπαίδευσή της στη Διαβητολογία και κατέχει τον τίτλο της εξειδίκευσης στον Σακχαρώδη Διαβήτη. Οι πολυκεντρικές κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετέχει σχετίζονται με χηλικούς παράγοντες και νέα φάρμακα στις αιμοσφαιρινοπάθειες. Συμμετέχει ενεργά σε συνέδρια & ημερίδες με ομιλίες - εργασίες - ανακοινώσεις και δημοσιεύσεις. Στο συγγραφικό της έργο περιλαμβάνεται η συμμετοχή στη συγγραφή του Οδηγού για άτομα με Σακχαρώδη διαβήτη της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης & Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη.
Μετέφρασε τα κεφάλαια 10, 11, 13.

Η **Σοφία Ντελίκου** φοίτησε στο Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών από όπου έλαβε το πτυχίο της Ιατρικής. Ειδικεύτηκε στην Παθολογία στη Β Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αθήνας «Άγιος Σάββας» και εν συνεχεία στην Παιδιατρική στην Β Παιδιατρική Κλινική Ε.Σ.Υ, την Αιματολογία στο Τμήμα Αιματολογίας- Ογκολογίας και την Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών του Νοσοκομείου «Αγία Σοφία» .Έχει εργαστεί στον ιδιωτικό τομέα και ως Επιμελήτρια Αιματολόγος στο Ε.Σ.Υ. στην Υπηρεσία Αιμοδοσίας και στην Α Πανεπιστημιακή Κλινική ΕΚΠΑ του Γενικού Νοσοκομείου Λαϊκό. Από το 2013 υπηρετεί ως Αιματολόγος Επιμελήτρια Α ΕΣΥ στην Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Αναιμίας του Ιπποκράτειου Γενικού Νοσοκομείου Αθήνας , στην οποία είναι Επιστημονικά Υπεύθυνη από το 2018. Έχει πολλές συμμετοχές με εργασίες σε Ελληνικά και Διεθνή συνέδρια και δημοσιεύσεις σχετικές με τις Αιμοσφαιρινοπάθειες σε Ελληνικά και Ξένα περιοδικά. Συμμετέχει σε Κλινικές Μελέτες φάσης 2 και 3, ενώ έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την ποιότητα ζωής των ασθενών.
Μετέφρασε τα κεφάλαια 5, 6, 20, 22 (σε συνεργασία με τις Ζωή Αραπίδου και Αικατερίνη Ξυδάκη)

Ο **Βαρνάβας Κ. Κωνσταντίνου**, MD, είναι ιατρός, ειδικός Αιματολόγος, Επιμελητής Α' στην Αιματολογική Κλινική - Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών του Νοσοκομείου ''Γ. Παπανικολάου'' Θεσσαλονίκης. Αρχικά σπούδασε Μοριακή και Κυτταρική Βιολογία στο Πανεπιστήμιο του Maine (ΗΠΑ) κατά την περίοδο 1995-1998 και αμέσως μετά εργάστηκε για έναν χρόνο ως επισκέπτης ερευνητής στο Τμήμα Ιατρικής Γενετικής του Πανεπιστημίου της Washington στο Seattle, στην ομάδα του αείμνηστου Καθηγητή Γιώργου Σταματογιαννόπουλου, με αντικείμενο τη μοριακή παθολογία των κληρονομικών αιμοσφαιρινοπαθειών αλλά και τη γονιδιακή θεραπεία της β-θαλασσαιμίας. Ακολούθως, φοίτησε στην Ιατρική Σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης από όπου πήρε το πτυχίο Ιατρικής το 2005. Ειδικεύτηκε στην Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών του Νοσοκομείου ''Γ. Παπανικολάου'' της Θεσσαλονίκης (2008-2012) και πήρε τον τίτλο της ειδικότητας στην Αιματολογία το 2012. Το 2013 εργάστηκε αρχικά στο Κέντρο Αίματος του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης. Από τον

Νοέμβριο του 2013 εργάζεται ως ειδικός Αιματολόγος στη Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού Οστών και στη Μονάδα Γονιδιακής και Κυτταρικής του Νοσοκομείου ‘‘Γ. Παπανικολάου’’ Θεσσαλονίκης. Εκτός από τις μεταμοσχεύσεις αιμοποιητικών κυττάρων στις αιματολογικές κακοήθειες έχει ειδικό ενδιαφέρον στις νέες κυτταρικές θεραπείες για τις αιματολογικές κακοήθειες, καθώς και στη γονιδιακή θεραπεία των αιμοσφαιρινοπαθειών.
Μετέφρασε τα κεφάλαια 23, 24 και το Παράρτημα 3

Ο **Κωνσταντίνος Μπαντής** γεννήθηκε στη Λάρισα το 1985. Φοίτησε στο Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, από όπου αποφοίτησε το 2009 με το πτυχίο της Ιατρικής. Ειδικεύτηκε στη Παθολογία στη Γ’ Πανεπιστημιακή Κλινική Α.Π.Θ του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου» (2010-2012) και στη Νεφρολογία στην Νεφρολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»(2012-2016). Έκτοτε εργάζεται ως Νεφρολόγος Επιμελητής Β’ στη Νεφρολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο». Από το 2017 είναι υποψήφιος διδάκτωρ του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Έχει συμμετάσχει σε ερευνητικό πρωτόκολλο της Νεφρολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου» , σχετικά με την χορήγηση ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Συμμετείχε σε ανακοινώσεις σε 1 διεθνές και σε 5 εγχώρια συνέδρια , καθώς και σε 2 δημοσιεύσεις σε διεθνή Ιατρικά περιοδικά και 2 σε Ιατρικά περιοδικά της Ελλάδας. Είναι μέλος της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας.
Μετέφρασε τα κεφάλαια 8, 9.

Ο **Βασίλειος Παπαδόπουλος** είναι Αιματολόγος στο Γενικό Νοσοκομείο Γιαννιτσών. Γεννήθηκε το 1979 και αποφοίτησε από την Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων το 2003. Εκπαιδεύτηκε στην Παθολογία στο Γ.Ν.Νάουσας (2006-2009) και στην Αιματολογία στο Γ.Ν.Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης (2011-2015). Είναι κάτοχος μεταπτυχιακού διπλώματος ΑΠΘ «Ιατρική Ερευνητική Μεθοδολογία» (2011) και υποψήφιος διδάκτορας της Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ. Εξασκεί τη γενική Αιματολογία, ενώ στα ενδιαφέροντά του συγκαταλέγονται οι διαδικασίες της Αιμοδοσίας, τα συστήματα διαχείρισης ποιότητας, η βιοηθική. Είναι εκλεγμένο μέλος της Διοικούσας Επιτροπής του Τμήματος Αιμοδοσίας - Αφαίρεσης της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας (ΕΑΕ) από το 2020. Έχει συμμετάσχει σε κλινικές μελέτες, τόσο επεμβατικές - τυχαιοποιημένες, όσο και παρατήρησης, ενώ έχει αναλάβει τη στατιστική επεξεργασία πολλών μελετών, συμπεριλαμβανομένων και των δεδομένων από τα Εθνικά Μητρώα ασθενών με Ιδιοπαθή Θρομβοκυττάρωση και με Μυελοΐνωση της ΕΑΕ. Έχει 75 προφορικές και αναρτημένες ανακοινώσεις σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια, και 6 δημοσιεύσεις σε έγκυρα διεθνή ιατρικά περιοδικά. Έχει συμμετάσχει σε πολλά συνέδρια και διαδικτυακά σεμινάρια - κύκλους σπουδών. Σύνθημά του είναι η προσφορά στον άνθρωπο και στην επιστήμη και η συνεχής βελτίωση
Μετέφρασε τα κεφάλαια 14, 15, 16.

Ο **Δημήτριος Πατσουράκος** είναι Καρδιολόγος, απόφοιτος της Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ. (Νοέμβριος 2007). Απέκτησε ειδίκευση στην καρδιολογία στο Καρδιολογικό Τμήμα του ΓΝΑ "Ιπποκράτειο" (Οκτ. 2015- Οκτ. 2019)και τίτλο ειδικότητας καρδιολογίας (Μάρτιος 2020) Είναι υποψήφιος διδάκτωρ ΕΚΠΑ (έναρξη διδακτορικής διατριβής 2019) και συνεργάτης του Ειδικού Καρδιολογικού Ιατρείου Αιμοσφαιρινοπαθειών του ΓΝΑ "Ιπποκράτειο" υπό την επίβλεψη της Καθηγήτριας Καρδιολογίας Κωνσταντίνας Αγγέλη.
Μετέφρασε το κεφάλαιο 7.

Ο **Κωνσταντίνος Μαγγανάς** γεννήθηκε το 1992 στην Κερατέα Αττικής. Αποφοίτησε από το Γενικό Λύκειο Κερατέας το 2010 και συνέχισε τις σπουδές του στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Πατρών, από όπου και αποφοίτησε το 2016 με βαθμό "Λίαν Καλώς". Εκπλήρωσε τις στρατιωτικές του υποχρεώσεις ως οπλίτης ιατρός και στη συνέχεια την υπηρεσία υπαίθρου στο Κ.Υ Κλειτορίας του ΓΝ Καλαβρύτων. Από τον Αύγουστο του 2019 είναι ειδικευόμενος ιατρός στην Εσωτερική Παθολογία στο ΓΝΑ "Λαϊκό". Παράλληλα εκπονεί τη διδακτορική διατριβή του στο Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών με αντικείμενο την ηπατοπάθεια στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Με στόχο τη διαρκή επιμόρφωση συμμετέχει ενεργά σε συνέδρια και ημερίδες του τομέα ενδιαφέροντός του.
Μετέφρασε το Παράρτημα 4.

Η **Χρυσούλα Καλκανά** γεννήθηκε στην Κόρινθο. Είναι Παθολόγος, Επιμελήτρια Α΄ στο τμήμα Αιμοδοσίας/ Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» όπου υπηρετεί από το 2012. Αποφοίτησε από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών το 1995 και ειδικεύτηκε στην Παθολογία στην Γ΄ Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία». Κατά τη διάρκεια της ειδικότητάς της ανέπτυξε ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τα πεδία της Αιματολογίας και της Υπέρτασης και συμμετείχε σε ερευνητικές εργασίες και δημοσιεύσεις σε ξενόγλωσσα περιοδικά. Το 2006 απέκτησε τον τίτλο του διδάκτορα της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ και είναι υποψήφια κάτοχος μεταπτυχιακού τίτλου στο πρόγραμμα σπουδών της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ «Θρόμβωση - Αιμορραγία - Ιατρική των Μεταγγίσεων».
Μετέφρασε το κεφάλαιο 4.

Η **Ζωή Αραπίδου** είναι αιματολόγος, απόφοιτη Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ. (Νοέμβριος 2011). Υπηρέτησε ως Ιατρός υπηρεσίας υπαίθρου στο Π.Ι. Πύλης του Κέντρου Υγείας Αμυνταίου-Νοσοκομείου Φλώρινας (Μάρτιος 2012 - Μάρτιος 2013).Ολοκλήρωσε την άσκησή της στην Παθολογία στο ΓΝΦ " ΕΛΕΝΗ Θ. ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ" (Μάιος 2013 - Μάιος 2015) και ακολούθως την ειδίκευση στην Αιματολογία στην Αιματολογική Κλινική & Λεμφωμάτων - ΜΜΜΟ του ΓΝΑ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ" (Νοέμβριος 2015 - Νοέμβριος 2019). Απέκτησε τίτλο Ειδικότητας Αιματολογίας τον Ιούνιο του 2020. Είναι Επιστημονική Συνεργάτης της Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας του ΓΝΑ "ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ", με ενδιαφέρον στην αντιμετώπιση αναιμιών.
Μετέφρασε τα κεφάλαια 5, 20, 22 (σε συνεργασία με τη Σοφία Ντελίκου)

Η **Αικατερίνη Ξυδάκη** είναι πτυχιούχος Ιατρικής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Ειδικεύθηκε στην Παθολογία στη Β Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αθήνας «Γ . Γεννηματάς» και κατέχει τον τίτλο του ειδικού παθολόγου από το 2009. Εκπαιδεύτηκε στην Εντατική Θεραπεία στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του ΓΝΝΙ «Κωνσταντοπούλειο». Εργάσθηκε ως παθολόγος ,επικουρική επιμελήτρια, στο ΓΝΜ «Αμ. Φλέμιγκ». Από το 2015 εργάζεται ως Παθολόγος Επιμελήτρια Α ΕΣΥ στην Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Αναιμίας του Γενικού Νοσοκομείου Αθήνας «Ιπποκράτειο». Έχει συμμετοχές με εργασίες σε Ελληνικά και Διεθνή συνέδρια και δημοσιεύσεις σχετικές με τις Αιμοσφαιρινοπάθειες σε Ελληνικά και Ξένα περιοδικά.
Μετέφρασε το κεφάλαιο 6 (σε συνεργασία με τη Σοφία Ντελίκου)

Βιογραφικά σημειώματα αναθεωρητών ελληνικής έκδοσης

Η **Δρ. Άννα Κιουμή** φοίτησε στο Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, από όπου αποφοίτησε το 1985 με το πτυχίο της Ιατρικής. Ειδικεύτηκε στην Παθολογία στη Β΄ Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου» (1986-1988) και στην Αιματολογία στην Α΄ Παθολογική Κλινική του Α.Π.Θ. στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ» (1989-1994) και στη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας του ίδιου Νοσοκομείου. Έχει εργαστεί ως Επιμελήτρια Αιματολόγος στο Ε.Σ.Υ. στην Υπηρεσία Αιμοδοσίας του Γενικού Νοσοκομείου Βεροίας και στην Υπηρεσία Αιμοδοσίας του Θεαγενείου Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, και εν συνεχεία στο Αιματολογικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου» του οποίου είναι Αναπληρώτρια Συντονίστρια Διευθύντρια από το 2012. Το 2004 ολοκλήρωσε τη διδακτορική διατριβή της με θέμα "Επιπολασμός και μορφές της Κληρονομικής Αιμοχρωμάτωσης σε ομάδες ελληνικού πληθυσμού" στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης. Έχει συμμετάσχει σε ερευνητικό πρόγραμμα της Οδοντιατρικής Σχολής του Α.Π.Θ. σε συνεργασία με τη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ σχετικά με τους ενήλικες ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες. Συμμετείχε σε ανακοινώσεις σε πολυάριθμα διεθνή και τοπικά συνέδρια, καθώς και σε δημοσιεύσεις σε διεθνή Ιατρικά περιοδικά και σε Ιατρικά περιοδικά της Ελλάδος. Είναι μέλος της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας.
Ανέλαβε την αναθεώρηση της μετάφρασης των κεφαλαίων 1-6, 8-11, 12-25 (σε συνεργασία με τον Γεώργιο Καλτσούνη).

Ο **κ. Ιωάννης Κοσκίνας** είναι Καθηγητής Παθολογίας και Ηπατολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και στέλεχος της Β' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου της Αθήνας από το 1994. Ο κ. Ιωάννης Κοσκίνας αποφοίτησε ως αριστούχος την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών, διετέλεσε υπότροφος του Ιδρύματος Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ) και είναι αριστούχος διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής. Μετά την απόκτηση της ειδικότητας της Παθολογίας συνέχισε τη μετεκπαίδευση του στην Ηπατολογία στο Ινστιτούτο Μελέτης του Ηπατος του King's College Hospital του Λονδίνου όπου και εργάσθηκε σαν ερευνητής και Κλινικός Λέκτορας της Ιατρικής Σχολής του King's College επί 5 έτη (1989-1994). Είναι μέλος πολλών διεθνών επιστημονικών εταιρειών, σύμβουλος του ΕΟΜ, Πρόεδρος της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας του ΙΓΝΑ και ήταν Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος για τα έτη 2013-2014. Τα κύρια ερευνητικά ενδιαφέροντα είναι οι ιογενείς ηπατίτιδες και ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος. Έχει πολλές δημοσιεύσεις σε ξενόγλωσσα περιοδικά και ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια με αντικείμενο τη βασική και τη κλινική έρευνα και είναι συγγραφέας πολλών και ποικίλων θεμάτων της Ηπατολογίας σε βιβλία και περιοδικά.
Ανέλαβε την αναθεώρηση της μετάφρασης του κεφαλαίου 12.

Η **κ. Κωνσταντίνα Αγγέλη** γεννήθηκε στην Άρτα 1964 και αποφοίτησε από την Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ το 1987. Ολοκλήρωσε την ειδικότητα της καρδιολογίας το 1995 στην Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου της Αθήνας, όπου συνέχισε να προσφέρει τις υπηρεσίες στον ίδιο χώρο ως επιστημονικός συνεργάτης. Μετεκπαιδεύθηκε σε διεθνή κέντρα των ΗΠΑ πάνω σε όλο το φάσμα της καρδιαγγειακής απεικόνισης. Έχει δημοσιεύσει 190 papers σε έγκριτα διεθνή περιοδικά και είναι συγγραφέας δύο βιβλίων με τίτλους ''Βασικές αρχές του ΗΚΓ'' και ''Υπερηχοκαρδιογραφία στην κλινική πράξη''. Έχει οργανώσει 17 συνέδρια πάνω στις εξελίξεις της καρδιαγγειακής απεικόνισης και έχει δώσει 440 διαλέξεις σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια. Σήμερα κατέχει θέση Καθηγήτριας Καρδιολογίας στην Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική. Είναι υπεύθυνη της Μονάδος Δυναμικής Υπερηχογραφίας, του Τμήματος παρακολούθησης και αντιμετώπισης ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες και της Καρδιαγγειακής Απεικόνισης στο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο και στην Μονάδα Εμφραγμάτων.
Ανέλαβε την αναθεώρηση της μετάφρασης του κεφαλαίου 7.

Σχετικά με τη Μεθοδολογία

Αυτό το έγγραφο χωρίζεται σε τρία τμήματα. Τμήμα Α (Γενικές Αρχές) το οποίο περιλαμβάνει την οργάνωση της φροντίδας της υγείας και της ευεξίας, Τμήμα Β σχετικά με την διαχείριση των οξέων και χρονίων επιπλοκών και Τμήμα Γ το οποίο περιλαμβάνει άλλα θέματα διαχείρισης και θεραπείες. Σε πολλούς από τους τομείς που συζητώνται, ιδιαίτερα στο τμήμα Α, η καθοδήγηση είναι σε μεγάλο βαθμό εμπειρική και οργανωτική χωρίς να βασίζεται σε επίσημες μελέτες ή αλλά ξεκάθαρα δεδομένα. Ακόμα και στα κλινικά κεφάλαια υπάρχει συχνά έλλειψη ξεκάθαρων δεδομένων από κλινικές μελέτες και έχουν βασιστεί σε μεγάλο βαθμό σε δημοσιευμένες αναδρομικές αναλύσεις, δεδομένα παρατήρησης, γνώμες ειδικών και τις απόψεις των ασθενών και των οικογενειών τους. Όπου ήταν διαθέσιμη μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση τα ευρήματα της ενσωματώθηκαν στο έγγραφο. Εάν κάτι τέτοιο δεν ήταν διαθέσιμο, έγινε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και έγινε σύνοψη των αποτελεσμάτων.

Υιοθετήθηκαν δύο βαθμίδες πρακτικών παρεμβάσεων:

Πρότυπα (Standards)

Ό,τι πρέπει να κάνουν οι πάροχοι φροντίδας ώστε να διασφαλίζεται ασφαλής και επαρκής φροντίδα η ό,τι θα μπορούσε να οδηγήσει σε πτωχό κλινικό αποτέλεσμα εάν παραληφθεί. Αυτά συμπεριλαμβάνουν καίριες απαιτήσεις κάθε είδους. Όπου ήταν εφικτό έγινε προσπάθεια να διασφαλιστεί ότι αυτά υπόκεινται σε έλεγχο και αναθεώρηση.

Συστάσεις (Recommendations)

Ό,τι θα ήταν ευεργετικό και οι πάροχοι φροντίδας θα έπρεπε να προσπαθήσουν να ακολουθήσουν, αλλά για τα οποία υπάρχουν λιγότερα δεδομένα ή είναι λιγότερο πιθανό να έχουν άμεση επίπτωση στο κλινικό αποτέλεσμα.

Αξίζει να σημειωθεί παρόλα αυτά ότι υπάρχει έλλειψη ερευνητικών μελετών για πολλές από αυτές τις συστάσεις, ιδίως τις μη κλινικές. Η κλινική πράξη έχει εξελιχθεί με την πάροδο του χρόνου οπότε έγινε προσπάθεια να καταγράφει τι εξασκούν οι περισσότεροι και ποια είναι μία σύμφωνη γνώμη πολλών όσον αφορά την ορθή πρακτική.

Αυτό το έγγραφο και ιδιαίτερα τα πρότυπα και οι συστάσεις έχουν υποστεί διαβούλευση από την συντακτική ομάδα. Όπου υπήρχε έλλειψη δεδομένων ελήφθη μία σύμφωνη γνώμη από την συντακτική ομάδα.

Αξίζει να σημειωθεί πως στα πλαίσια της μετάφρασης αυτού του εγγράφου στην ελληνική γλώσσα, καθόσον απευθύνεται σε ελληνόφωνο ακροατήριο, έχουν προστεθεί κάποια τμήματα στο αρχικό κείμενο τα οποία αναφέρονται στην Ελλάδα και όσα ισχύουν στην ελληνική πραγματικότητα, σε αντιδιαστολή με όσα ισχύουν στο Ηνωμένο Βασίλειο. Τα σημεία αυτά έχουν σημανθεί με μπλε χρώμα.

Πρόλογος

Πρόεδρος του Συλλόγου Δρεπανοκυτταρικής Νόσου

Ως Πρόεδρος του Συλλόγου Δρεπανοκυτταρικής Νόσου (Sickle Cell Society) έχω την τιμή να υπηρετώ τους ασθενείς και τις οικογένειές τους και να εργάζομαι μαζί με τους επαγγελματίες υγείας του Εθνικού Συστήματος Υγείας και όχι μόνο. Διάφοροι φορείς [Patient Reported Experience Measures (PREMs) by Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care (CLAHRC), National Institute of Health Research (NIHR), Picker Institute, Sickle Cell Society], έχουν προβάλει σημαντικές ανησυχίες σχετικά με τη θεραπεία, την φροντίδα, και την ποιότητα των υπηρεσιών που λαμβάνουν οι ασθενείς, που ποικίλουν ανάλογα με την γεωγραφική τοποθεσία τους και τους παρόχους υπηρεσιών υγείας (Picker Institute Europe, 2015). Η έρευνα σχετικά με αυτή την κατάσταση αυξάνει συνεχώς και οι κλινικές μελέτες παρέχουν πραγματική ελπίδα για τη βελτίωση της θεραπείας.

Εάν διαβάζετε αυτόν τον Πρόλογο, θα ήθελα να σας ευχαριστήσω που κάνετε μια σημαντική αρχή. Όμως από αυτό το βήμα, σας ενθαρρύνω να διαβάσετε τα «Πρότυπα Κλινικής Φροντίδας για ενήλικες ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο στο Ηνωμένο Βασίλειο» μέχρι το τέλος. Διαβάστε το, μοιραστείτε το και εφαρμόστε το μέχρι η χρήση του να εμπεδωθεί στην καρδιά της θεραπείας και της φροντίδας των ανθρώπων που υποφέρουν από αυτή τη χρόνια ισόβια ιατρική κατάσταση που ονομάζεται Δρεπανοκυτταρική Νόσος.

Αυτές οι συνθήκες παράγουν εμμένοντα αποτελέσματα που εκθέτουν με δυσανάλογο τρόπο τους ασθενείς σε δυσμενείς οικονομικούς και κοινωνικούς παράγοντες που συμβάλλουν σε ανισότητες στην υγεία [World Health Organization (WHO), 2011]. Ο σκοπός των Προτύπων είναι η μείωση των επιπέδων νοσηρότητας και θνητότητας, η βελτίωση της εμπειρίας όλων των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες μέσω της μείωσης αυτών των ανισοτήτων και της βελτίωσης της έγκαιρης πρόσβασης σε υψηλού επιπέδου φροντίδα από ειδικούς.

Τα Πρότυπα αναφέρονται στις πτυχές που χαρακτηρίζουν τη Δρεπανοκυτταρική Νόσο, και τις διάφορες πρακτικές και τους ανθρώπους που απαιτούνται για την φροντίδα των ασθενών. Όλα τα εμπλεκόμενα μέρη αυτής της κατάστασης θα πρέπει να κάνουν τα Πρότυπα ένα σύγγραμμα αναφοράς: ασθενείς, φροντιστές, αιματολόγοι, πάροχοι υπηρεσιών υγείας, οικογενειακοί ιατροί, επιμελητές, ειδικευόμενοι, νοσηλευτές, εξειδικευμένοι νοσηλευτές, προσωπικό των επειγόντων περιστατικών, πληρώματα ασθενοφόρων, εργαστηριακοί ιατροί, παθολογοανατόμοι, ψυχολόγοι, διαιτολόγοι, ομάδες υποστήριξης, ακαδημαϊκοί, διαμορφωτές πολιτικών του Εθνικού Συστήματος Υγείας, ερευνητές και φαρμακευτικές εταιρείες που εμπλέκονται στην έρευνα για την Δρεπανοκυτταρική Νόσο και τις κλινικές μελέτες. Είναι σημαντικό να ασκούν με συνέπεια τις βέλτιστες πρακτικές στις υπηρεσίες τους μέσω διασυνδεδεμένων διεπιστημονικών ομάδων με συστηματικές προσεγγίσεις και μονοπάτια που καθοδηγούνται από την δημόσια φωνή των ασθενών. Τα Πρότυπα είναι ξεκάθαρα στο τι πρέπει να παρέχεται, πώς να εφαρμόζονται και να διαχειρίζονται αυτές οι παροχές, από ποιόν να παρέχονται, και που είναι αναγκαίες αλλαγές και μετασχηματισμοί και γιατί.

Συστήνω τα Πρότυπα σε όλους τους επαγγελματίες υγείας ιδίως όσους εργάζονται με ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο. Ενθαρρύνω το Εθνικό Σύστημα Υγείας και άλλους να πάρουν τα Πρότυπα και να τα μοιράσουν ευρέως, υποστηρίζοντας την εκπαίδευση και την κατάρτιση γύρω από τα πρότυπα ως προαπαιτούμενα για τη βελτίωση των επιδόσεων των επαγγελματιών που εργάζονται στην πρωτοβάθμια, την κλινική και την κοινωνική φροντίδα.

Kye Gbangbola, MBA FCIOB FIEMA EurBE GACSO LCSAP
Πρόεδρος Συλλόγου Δρεπανοκυτταρικής Νόσου (Sickle Cell Society)

Πρόλογος

Πρόεδρος Διεθνούς Ομοσπονδίας Θαλασσαιμίας

Αγαπητέ αναγνώστη,

Στα τελευταία 34 χρόνια από την ίδρυση της Διεθνούς Ομοσπονδίας Θαλασσαιμίας (ΔΟΘ)[1] έχει γίνει προφανές ότι η θαλασσαιμία και η δρεπανοκυτταρική νόσος (ΔΝ), που ανήκουν και οι δύο στην οικογένεια των αιμοσφαιρινοπαθειών, μοιράζονται πολλά κοινά στοιχεία, παρότι η παθοφυσιολογία καθεμίας και οι κλινικές τους ανάγκες είναι τελείως διακριτές. Αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές στην επικάλυψη των υπηρεσιών, κλινικών ιατρών, νοσηλευτών και άλλων επαγγελματιών υγείας που εμπλέκονται στην υγειονομική, κοινωνική και άλλου είδους φροντίδα αυτών των ασθενών. Επιπλέον πολλοί ασθενείς με ΔΝ είναι μέλη πολλών εθνικών συλλόγων θαλασσαιμίας σε διάφορες χώρες της Ευρώπης αλλά και παγκοσμίως. Αυτό έχει αποτυπωθεί ξεκάθαρα μέσω των επισκέψεων αντιπροσώπων της ΔΟΘ σε διάφορες χώρες του κόσμου.

Ως αποτέλεσμα αυτού του κοινού τόπου που μοιράζεται από ασθενείς και επαγγελματίες υγείας, σε συνδυασμό με την διακριτή απουσία μέχρι σήμερα ενός ενεργού διεθνούς κεντρικού οργανισμού για τη ΔΝ που θα μπορούσε να επιχειρηματολογήσει και να προασπίσει τα δικαιώματα των ασθενών με ΔΝ σε όλο τον κόσμο, το Διοικητικό Συμβούλιο της ΔΟΘ ένοιωσε την ηθική υποχρέωση εδώ και αρκετά χρόνια να ενσωματώσει πτυχές που αφορούν στη φροντίδα της ΔΝ σε πολλές από τις δραστηριότητες της Ομοσπονδίας. Αυτό θεωρήθηκε και εκλαμβάνεται ακόμη έως ένας τρόπος παροχής υποστήριξης προς την κοινότητα των ασθενών με ΔΝ, ιδιαίτερα στους τομείς της εκπαίδευσης, της προάσπισης και της βελτίωσης της ποιότητας της φροντίδας.

Η αναγκαιότητα για παροχή αξιόπιστης, βασισμένης σε τεκμηρίωση πληροφορίας στις κοινότητες των ασθενών και των επαγγελματιών υγείας έχει γίνει ακόμη πιο έντονη τα τελευταία χρόνια λαμβάνοντας υπόψιν την πληθώρα των εξελίξεων που προέκυψαν ως αποτέλεσμα μακροχρόνιων επιστημονικών ερευνητικών προσπαθειών για προσεγγίσεις αντιμετώπισης και ίασης. Πρόσφατα χορηγήθηκε **έγκριση από τους ρυθμιστικούς οργανισμούς, για το Adakveo® από FDA και EMA και για το Oxbryta™ από FDA (εκκρεμεί έγκριση από EMA)**, για να αναφέρουμε μόνο δύο από τις πιο πρόσφατες επιτυχίες στον τομέα των φαρμακευτικών σκευασμάτων. Επιπλέον πολλά άλλα βρίσκονται ήδη υπό ανάπτυξη[2] και έχουν αναμφισβήτητα καλλιεργηθεί, και όχι άδικα, υψηλές προσδοκίες στις κοινότητες και των ασθενών και των ιατρών, καθώς υπόσχονται να βελτιώσουν δραστικά την υγεία και την ποιότητα ζωής των ασθενών που είναι επιλέξιμοι και/ ή πρόκειται να αποκτήσουν πρόσβαση σε αυτές τις καινοτόμες θεραπείες. Οι φορείς χάραξης πολιτικών έχουν κληθεί ήδη να πάρουν αποφάσεις, να αναθεωρήσουν και/ ή να αναπτύξουν νέα εθνικά πλάνα για την αποτελεσματική διαχείριση της νόσου και για την συμπερίληψη των νέων εξελίξεων στην πορεία των ασθενών και στις κατευθυντήριες οδηγίες και στα πρότυπα φροντίδας των κλινικών ιατρών.

---

[1] Η Διεθνής Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας είναι μια ασθενοκεντρική, μη κερδοσκοπική, μη κυβερνητική κεντρική ομοσπονδία που ιδρύθηκε το 1986 με Έδρα στη Λευκωσία, Κύπρο. Η αποστολή μας είναι η προώθηση της πρόσβασης σε βέλτιστη ποιοτική φροντίδα για άλλους ασθενείς με θαλασσαιμία παγκοσμίως. Η μέχρι σήμερα δύναμη έχει να επιδείξει 232 μέλη από 64 χώρες από όλον τον κόσμο. Η ΔΟΘ εργάζεται έχοντας επίσημες σχέσεις με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) από το 1996 και έχει ενεργό συμβουλευτικό ρόλο στο Οικονομικό και Κοινωνικό Συμβούλιο του Οργανισμού Ηνωμένων Εθνών (ECOSOG) από το 2017 και στο Συμβούλιο της Ευρώπης από το 2019. Αξίζει να σημειωθεί πως η ΔΟΘ έχει βραβευτεί, στο πλαίσιο της 68ης Παγκόσμιας Συνέλευσης Υγείας το Μάιο του 2015 με το βραβείο 'Dr Lee Jong-wook Memorial Prize' για την εξαιρετική συνεισφορά της Ομοσπονδίας στην δημόσια υγεία. Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ομοσπονδία είναι διαθέσιμες στο www.thalassaemia.org.cy.

[2] https://thalassaemia.org.cy/haemoglobin-disorders/clinical-trial-updates/

Συνεπώς, εκ μέρους του Διοικητικού Συμβουλίου της ΔΟΘ, είμαι στην ευχάριστη θέση να είμαι παρών στην ολοκλήρωση της μετάφρασης στην ελληνική γλώσσα των **Προτύπων Κλινικής Φροντίδας για Παιδιά[3] και Ενήλικες[4] με ΔΝ στο Ηνωμένο Βασίλειο**. Θα ήθελα να εκτείνω, εκ μέρους του Διοικητικού Συμβουλίου της ΔΟΘ, την βαθύτερη και πλέον ειλικρινή εκτίμηση μου πρώτα από όλα σε όλους αυτούς που συνέγραψαν αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες στο Ηνωμένο Βασίλειο και σε όλους τους αξιότιμους ιατρικούς συνεργάτες της ΔΟΘ για την σκληρή δουλειά και την αφοσίωσή τους στην ολοκλήρωση αυτής της μετάφρασης. Πιο συγκεκριμένα, επιτρέψτε μου να εκφράσω την ειλικρινή ευγνωμοσύνη μου στον ανεκτίμητο ιατρικό συνεργάτη της ΔΟΘ που υπήρξε ο συντονιστής όλης της διαδικασίας αυτής της εργασίας, τον ιατρό κ. Γεώργιο Καλτσούνη*.

Παραμένοντας ειλικρινείς στον σκοπό μας για βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών παγκοσμίως, ελπίζουμε ότι αυτή η μεταφρασμένη έκδοση θα βελτιώσει την παροχή φροντίδας σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο στις ελληνόφωνες χώρες, πιο συγκεκριμένα στην Ελλάδα και στην Κύπρο.

Είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί η τεράστια εμπειρογνωμοσύνη των Κύπριων ιατρών και Ελλήνων αιματολόγων και παιδιάτρων σε αυτόν τον τομέα και οι πολλές και σημαντικές προσπάθειες που έγιναν από τις Ελληνικές και Κυπριακές Κυβερνήσεις διαχρονικά για την βελτίωση της υγείας και της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΔΝ στην Ελλάδα. Επιπλέον, νοιώθω την ανάγκη να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην Ελληνική Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας (Ε.Ο.ΘΑ.), τον Πανελλήνιο Σύλλογο Προστασίας Πασχόντων από Δρεπανοκυτταρική & Μικροδρεπανοκυτταρική Αναιμία (ΣΥ.Π.ΠΑ. ΔΡΕ.ΜΙ.Α.), τον Παγκύπριο Αντιαναιμικό Σύνδεσμο και τον Παγκύπριο Συνδέσμο Δρεπανοκυτταρικής και Μικροδρεπανοκυτταρικής Αναιμίας (ΠΑ.ΣΥ.ΔΡΕ.ΜΙ.Α) για όλη την συστηματική δουλειά τους και τις επίμονες προσπάθειές τους για την υποστήριξη των ασθενών με ΔΝ στην Ελλάδα και Κύπρο και την εστίαση της προσοχής στις συνεχιζόμενες βελτιώσεις στην υγεία και την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών. Ο ρόλος και η συμβολή αυτών των οργανώσεων ασθενών είναι άλλη για μια φορά πλήρως αναγνωρισμένοι και ειλικρινά εκτιμημένοι.

Τονίζεται πως οι πληροφορίες που περιέχονται σε αυτή την έκδοση έχουν σκοπό να λειτουργούν ως ένας οδηγός βέλτιστης πρακτικής που μπορεί να στηρίζει τις αποφάσεις των θεραπόντων ιατρών και μπορεί επιπρόσθετα, εάν και όποτε απαιτείται, να παρέχει μία στέρεη βάση για την ανάπτυξη εθνικών πρωτοκόλλων προσαρμοσμένων στις ιδιαίτερες ανάγκες και περιστάσεις κάθε χώρας.

Είμαστε πλήρως πεπεισμένοι ότι η πρόσφατη ίδρυση της Διεθνούς Συμμαχίας Οργανώσεων ΔΝ (Global Alliance for SCD Organisations - GASCDO) και του Συνασπισμού ΔΝ στις ΗΠΑ (SCD Coalition), θα συνεισφέρουν στην ανάπτυξη πιο ενεργών συνεργασιών και θα ενδυναμώσουν τις προσπάθειες για την περαιτέρω βελτίωση της φροντίδας των ασθενών με ΔΝ σε όλο τον κόσμο και θα δοθεί ιδιαίτερη σημασία στην πρόσβασή τους σε νέες καινοτόμες θεραπείες. Η ΔΟΘ υποστηρίζει πλήρως τις εργασίες και τις προσπάθειές τους.

[3] https://www.sicklecellsociety.org/wp-content/uploads/2019/11/SCD-in-Childhood_Final-version-1.pdf
[4] https://www.sicklecellsociety.org/wp-content/uploads/2018/05/Standards-for-the-Clinical-Care-of-Adults-with-Sickle-Cell-in-the-UK-2018.pdf

Κλείνοντας αισθάνομαι ότι είναι πιο επιτακτική από ποτέ η ανάγκη ώστε οι παγκόσμιες κοινότητες θαλασσαιμίας και ΔΝ, τόσο των ασθενών όσο και των επαγγελματιών υγείας που εμπλέκονται στον έλεγχο και την φροντίδα των αιμοσφαιρινοπαθειών, να ενώσουν τις δυνάμεις τους με σκοπό να διασφαλιστεί η ποιότητα στην ιατρική και αλλού είδους φροντίδα, η πρόσβαση σε νέες καινοτόμες παρεμβάσεις και θεραπείες, υπό το πρόγραμμα TIF.ACCESS[5], και η συνέχιση της ενεργούς έρευνας για περαιτέρω εξελίξεις.

Πάνος Εγγλέζος
Πρόεδρος ΔΟΘ

*
Κεφάλαιο 1: Σύνοψη – Καλτσούνης Γεώργιος
Κεφάλαιο 2: Οργάνωση της περίθαλψης – Παντελίδου Δέσποινα
Κεφάλαιο 3: Πρωτοβάθμια φροντίδα – Στοϊμένης Δημήτριος
Κεφάλαιο 4: Υγεία και ευεξία – Καλκανά Χρυσούλα
Κεφάλαιο 5: Οξύς και χρόνιος πόνος – Ντελίκου Σοφία, Αραπίδου Ζωή
Κεφάλαιο 6: Νευρολογικές επιπλοκές – Ντελίκου Σοφία, Ξυδάκη Αικατερίνη
Κεφάλαιο 7: Καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές – Πατσουράκος Δημήτριος
Κεφάλαιο 8: Νεφρικές και ουρολογικές επιπλοκές – Μπαντής Κωνσταντίνος
Κεφάλαιο 9: Πριαπισμός – Μπαντής Κωνσταντίνος
Κεφάλαιο 10: Πυρετός και σήψη – Παπαδοπούλου Δέσποινα
Κεφάλαιο 11: Ορθοπαιδικές επιπλοκές – Παπαδοπούλου Δέσποινα
Κεφάλαιο 12: Γαστρεντερολογικές και ηπατοχολικές επιπλοκές – Παπαγεωργίου Βαΐα
Κεφάλαιο 13: Οφθαλμολογικές επιπλοκές – Παπαδοπούλου Δέσποινα
Κεφάλαιο 14: Αναιμία – Παπαδόπουλος Βασίλειος
Κεφάλαιο 15: Έλκη κάτω άκρων – Παπαδόπουλος Βασίλειος
Κεφάλαιο 16: Άλλες επιπλοκές – Παπαδόπουλος Βασίλειος
Κεφάλαιο 17: Διαχείριση σε εξωτερική βάση – Παπαγεωργίου Βαΐα
Κεφάλαιο 18: Αναπαραγωγική υγεία – Παπαγεωργίου Βαΐα
Κεφάλαιο 19: Χειρουργική – Στοϊμένης Δημήτριος
Κεφάλαιο 20: Υδροξυουρία – Ντελίκου Σοφία, Αραπίδου Ζωή
Κεφάλαιο 21: Μετάγγιση αίματος – Καλτσούνης Γεώργιος
Κεφάλαιο 22: Αποσιδήρωση – Ντελίκου Σοφία, Αραπίδου Ζωή
Κεφάλαιο 23: Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων – Κωνσταντίνου Βαρνάβας
Κεφάλαιο 24: Νέες θεραπείες – Κωνσταντίνου Βαρνάβας
Κεφάλαιο 25: Συνολικό συμπέρασμα – Καλτσούνης Γεώργιος
Παράρτημα 1: Ετήσια φόρμα αναθεώρησης – Καλτσούνης Γεώργιος
Παράρτημα 2: Παραπεμπτικό σημείωμα προς Οικογενειακό Ιατρό – Καλτσούνης Γεώργιος
Παράρτημα 3: Ενδείξεις για μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (μυελού οστών) σε ενήλικες με δρεπανοκυτταρική νόσο – Κωνσταντίνου Βαρνάβας
Παράρτημα 4: Συχνές Ερωτήσεις – Μαγγανάς Κωνσταντίνος

[5] https://thalassaemia.org.cy/news/tif-access-a-global-tif-initiative-for-the-promotion-of-the-availability-accessibility-of-innovative-therapies/

Εισαγωγή του προεδρείου

Η πρώτη έκδοση του «Πρότυπα Κλινικής Φροντίδας για ενήλικες ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο στο Ηνωμένο Βασίλειο» (Sickle Cell Society, 2008) έχει σίγουρα φανεί σημαντική στη βελτίωση της φροντίδας των ασθενών με Δρεπανοκυτταρική Νόσο (ΔΝ). Οι αιμοσφαιρινοπάθειες έχουν χαρακτηριστεί ως καταστάσεις που απαιτούν εξειδικευμένες υπηρεσίες από το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Αγγλίας οδηγώντας έτσι στην διαμόρφωση συγκεκριμένων χαρακτηριστικών αυτών των υπηρεσιών και βρίσκεται σε εξέλιξη αναθεώρηση της υπηρεσίας επί του παρόντος. Οι υπηρεσίες για ενηλίκους στην Αγγλία υπέστησαν αναθεώρηση σύμφωνα με τα πρότυπα το 2012/13 και αυτό επαναλήφθηκε σε ολόκληρο το Ηνωμένο Βασίλειο το 2014/16. Η αναθεώρηση όχι απλώς όρισε ένα επίπεδο βασικής φροντίδας αλλά μάλιστα η δεύτερη αναθεώρηση εντόπισε βελτιώσεις σε πολλούς τομείς της φροντίδας σε όλη τη χώρα και έχει λειτουργήσει σαν καταλύτης για περαιτέρω βελτιώσεις των υπηρεσιών. Η πλειοψηφία αυτών των προτύπων είναι εφαρμόσιμη σε ολόκληρο το Ηνωμένο Βασίλειο, παρότι κάποιες συνθήκες μπορεί να διαφέρουν σε διάφορες περιοχές συνεπώς κάποια από τα πρότυπα γύρω από την οργάνωση της φροντίδας μπορεί να είναι λιγότερο σχετικά.

Έχουμε δει πολλή κλινική και ακαδημαϊκή έρευνα σχετικά με τη Δρεπανοκυτταρική Νόσο παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένων πολλών δημοσιεύσεων κλειδί σχετικά με κλινικές μελέτες και εμβάθυνση στην παθοφυσιολογία. Αυτή η έρευνα συνεχίζεται, με πολλές νέες φαρμακευτικές θεραπείες και πιθανές θεραπείες ίασης να φαίνονται πλέον στον ορίζοντα. Υπάρχει η αίσθηση ότι βρισκόμαστε στην αυγή μιας νέας εποχής για την κλινική φροντίδα των ασθενών με Δρεπανοκυτταρική Νόσο.

Δυστυχώς αυτές οι νέες εξελίξεις δεν μεταφράζονται πάντα σε βελτίωση της φροντίδας, της ποιότητας ζωής ή της έκβασης των περιστατικών. Μεγάλος όγκος ανάδρασης από έρευνες σε ασθενείς υποδεικνύουν ότι πολλά από τα θέματα τα οποία οι ασθενείς έθεσαν το 2008, συμπεριλαμβανομένων της έγκαιρης ανακούφισης από τον πόνο, της ανεπαρκούς εκπαίδευσης των επαγγελματιών υγείας και της ανισότητας στην θεραπεία εξακολουθούν να υπάρχουν.

Η αναθεώρηση του συγγράμματος των Προτύπων συνεπώς κρίνεται επίκαιρη αν όχι καθυστερημένη. Ο σκοπός μας κατά την εκπόνηση αυτού του συγγράμματος ήταν η προσέγγιση μιας ευρείας διεπιστημονικής ομάδας επαγγελματιών υγείας, ασθενών και ομάδων υποστήριξης. Παρότι αυτά είναι βασισμένα σε τεκμήρια, όσο είναι δυνατόν να υπάρχουν τεκμήρια, η πρόθεση δεν είναι να αποτελεί ένα ακαδημαϊκό κείμενο και η προσπάθεια είναι να υπάρξει εστίαση πάνω σε πρακτικά θέματα διαχείρισης. Υπογραμμίζοντας ένα ελάχιστο προσδοκώμενο επίπεδο φροντίδας, ο σκοπός είναι η μείωση των ανισοτήτων στην παροχή υπηρεσιών υγείας.

Σκοπός μας είναι η διατήρηση των προτύπων κλειδιά από την πρώτη έκδοση που είναι ακόμη απαραίτητα, αναθεώρηση αυτών για τα οποία τα τεκμήρια έχουν αλλάξει και η προσθήκη νέων προτύπων όπου αυτό απαιτείται. Έχουν υπάρξει σημαντικές αλλαγές στο κείμενο συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης συστάσεων και επιπλέον παραρτημάτων για την υποστήριξη του υγειονομικού προσωπικού. Ελπίζουμε αυτό το κείμενο να συνεχίσει να υποστηρίζει τις βελτιώσεις και την αριστεία στη φροντίδα σε όλο το Ηνωμένο Βασίλειο.

Αυτό το κείμενο έχει υποστηριχθεί από μέλη του Συλλόγου Δρεπανοκυτταρικής Νόσου (Sickle Cell Society) που εργάζονται για τη βελτίωση στην κλινική φροντίδα όλων των ασθενών με Δρεπανοκυτταρική Νόσο σε αυτή τη χώρα αλλά και παγκοσμίως. Θα ήθελα να τους ευχαριστήσω για την συνεχή προσπάθεια και την συνεχιζόμενη υποστήριξη. Ήταν αναπόσπαστα συνδεδεμένοι με την βελτίωση αυτών των προτύπων σε όλα τα στάδια. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της συντακτικής ομάδας που αφιέρωσαν πολλές ώρες από τον χρόνο τους στην αναθεώρηση των τεκμηρίων και στην συγγραφή και διόρθωση αυτού του κειμένου. Επιπλέον, πολλοί από τους επαγγελματίες υγείας που εξασκούν στο Ηνωμένο Βασίλειο έχουν προσφέρει το χρόνο τους στην συγγραφή ή αναθεώρηση κεφαλαίων. Αυτό το σύγγραμμα είναι καρπός πραγματικής συλλογικής εργασίας.

Τέλος θα ήθελα να αναγνωρίσω την δουλειά και να τιμήσω τη μνήμη του Ade Olujohungbe, προέδρου της πρώτης έκδοσης αυτών των προτύπων. Υπήρξε πολύ σημαντικός στη σύλληψη, ανάπτυξη και παραγωγή των προτύπων και ήταν ένας πολύτιμος φίλος και συνεργάτης. Χωρίς αυτόν αυτά τα πρότυπα δεν θα είχαν γίνει ποτέ πραγματικότητα.

Dr Jo Howard
Πρόεδρος της συντακτικής ομάδας

Ιανουάριος 2018

Τμήμα Α: Γενικές αρχές

Κεφάλαιο 1: Σύνοψη

Εισαγωγή

Αυτό το κεφάλαιο είναι μία σύντομη περιγραφή της δρεπανοκυτταρικής νόσου (ΔΝ). Δεν είναι μία διεξοδική ανασκόπηση και οι αναγνώστες παραπέμπονται σε κείμενα αναφοράς για πιο λεπτομερείς πληροφορίες.

Η αιμοσφαιρίνη είναι η πρωτεΐνη που μεταφέρει οξυγόνο και βρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Αποτελείται από τέσσερις πρωτεϊνικές αλυσίδες «σφαιρίνης», που διατάσσονται γύρω από ένα μόριο που περιέχει σίδηρο, την «αίμη». Τα νεογνά έχουν μία μορφή αιμοσφαιρίνης που αποκαλείται εμβρυική αιμοσφαιρίνη (αιμοσφαιρίνη F). Αυτή αντικαθίσταται από την ενήλικη αιμοσφαιρίνη (αιμοσφαιρίνη A) κυρίως τον πρώτο χρόνο της ζωής. Η αιμοσφαιρίνη A αποτελείται από 2 α αλυσίδες σφαιρίνης και 2 β αλυσίδες σφαιρίνης.

Η μετάλλαξη της δρεπανοκυτταρικής νόσου είναι μία αντικατάσταση του νουκλεοτιδίου C από A στο κωδικόνιο 6 του γονιδίου της β σφαιρίνης (β^s). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος από βαλίνη που οδηγεί στην παραγωγή ενός μορίου δρεπανοκυτταρικής αιμοσφαιρίνης (αιμοσφαιρίνη SS). Αυτό έχει την τάση να καθιζάνει ή να πολυμερίζεται στην αποξυγονωμένη κατάσταση με αποτέλεσμα την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων και την συσσώρευση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στα αιμοφόρα αγγεία προκαλώντας έτσι απόφραξη.

Αιμοσφαιρίνη S και άλλες σημαντικές παραλλαγές

Η ΔΝ συνιστά μία ομάδα γενετικών καταστάσεων που σχετίζονται με την β^s, η οποία οδηγεί σε σημαντικές κλινικές επιπλοκές. Ασθενείς που κληρονομούν β^s και από τους δύο γονείς είναι ομόζυγοι και έχουν δρεπανοκυτταρική αναιμία. Ασθενείς που κληρονομούν β^s από τον ένα γονέα και συγκεκριμένες παραλλαγές αιμοσφαιρίνης (αιμοσφαιρίνη C, αιμοσφαιρίνη D_{Punjab}, αιμοσφαιρίνη O_{Arab}, αιμοσφαιρίνη E, αιμοσφαιρίνη Lepore) ή ένα γονίδιο β θαλασσαιμίας από τον άλλο γονέα θα έχουν επίσης μία παραλλαγή (διπλή ετεροζυγωτία) της ΔΝ. Υπάρχουν πολλές άλλες παραλλαγές που ανιχνεύονται κατόπιν ελέγχου χωρίς να έχουν κλινική σημασία όταν ανευρίσκονται σε συνδυασμό με αιμοσφαιρίνη S.

Φορείς Δρεπανοκυτταρικής Νόσου

Τα άτομα που κληρονομούν β^s από τον ένα γονέα και το φυσιολογικό γονίδιο της β σφαιρίνης από τον άλλο αναφέρονται ως φορείς της ΔΝ. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια τους περιέχουν αιμοσφαιρίνη A και αιμοσφαιρίνη S. Οι φορείς συνήθως δεν έχουν κλινικά συμπτώματα και συχνά δεν γνωρίζουν ότι είναι φορείς παρά μόνο εάν κάνουν μία εξειδικευμένη εξέταση αίματος.

Επιδημιολογία

Παρότι η δρεπανοκυτταρική νόσος απαντάται κυρίως σε άτομα Αφρικανικής καταγωγής, αυτές οι διαταραχές είναι επίσης παρούσες στην Ανατολική Μεσόγειο, την Μέση Ανατολή, την Ινδία, την Καραϊβική, την Νότια και Κεντρική Αμερική. Ο κοινός παράγοντας είναι ο υψηλός επιπολασμός της ελονοσίας στην περιοχή, ή μετανάστευση από άλλη περιοχή με ελονοσία, επειδή οι φορείς της δρεπανοκυτταρικής έχουν μερική προστασία από την ελονοσία και συνεπώς ένα πλεονέκτημα επιβίωσης. Στην υποσαχάρια Αφρική η συχνότητα του γονιδίου της β^s ποικίλλει μεταξύ 10% - 30%. Στην Αγγλία, η δρεπανοκυτταρική νόσος επηρεάζει περίπου 1 στις 2000 γεννήσεις ζώντων και εκτιμάται ότι επί του παρόντος υπάρχουν περίπου 12.500 - 15.000 άτομα που ζουν με δρεπανοκυτταρική νόσο. Είναι μία από τις πιο συχνές μονογονιδιακές ασθένειες στο Ηνωμένο Βασίλειο.

Παθοφυσιολογία

Η αιμοσφαιρίνη S πολυμερίζεται όταν αποξυγονώνεται. Η συσσώρευση ενδοκυττάριων πολυμερών αιμοσφαιρίνης οδηγεί σε καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων προκαλώντας αλλαγές στην διαπερατότητά της σε κατιόντα. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια αφυδατώνονται, γίνονται πιο άκαμπτα και λιγότερο ικανά να διέλθουν μέσω της τριχοειδικής κυκλοφορίας. Η επιβίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι σημαντικά μειωμένη με αποτέλεσμα αιμόλυση (μείωση της επιβίωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων). Παρόλα αυτά, η αιμοσφαιρίνη S απελευθερώνει οξυγόνο στους ιστούς με μεγαλύτερη ετοιμότητα απ' ότι η αιμοσφαιρίνη Α, και αυτό μπορεί να μειώνει το ερέθισμα προς ερυθροποίηση. Ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια προσκολλώνται στο ενδοθήλιο των μικρών αγγείων του κυκλοφορικού συστήματος με αποτέλεσμα αγγειακή βλάβη, έμφρακτα οργάνων και προοδευτική ισχαιμική βλάβη. Αυτή η πολύπλοκη διαδικασία της προσκόλλησης και συσσώρευσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων οδηγεί στην απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων, γνωστή ως αγγειοαπόφραξη, η οποία εμποδίζει την ροή του αίματος και αποτρέπει την αποτελεσματική μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς. Αυτό πιστεύεται πως αποτελεί την υποκείμενη αιτία πίσω από τα οξέα επεισόδια όπως η επώδυνη κρίση καθώς και οι χρόνιες βλάβες όπως άσηπτη νέκρωση κεφαλής μηριαίου και νεφρική ανεπάρκεια. Η στένωση και απόφραξη των μεγαλύτερων αγγείων πιστεύεται ότι προκαλείται από χρόνια βλάβη και προσκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αγγειακό ενδοθήλιο, που περιπλέκεται από αγγειοσύσπαση και μείωση του μονοξειδίου του αζώτου. Αυτός ο μηχανισμός είναι πιθανόν να είναι υπεύθυνος για επιπλοκές όπως η πνευμονική υπέρταση και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Κλινικές εκδηλώσεις

Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι μία κληρονομούμενη κατάσταση, η οποία μπορεί να διαγνωστεί μετά τη γέννηση. Κλινικές επιπλοκές δεν συμβαίνουν κατά τη γέννηση - ή τους πρώτους μήνες της ζωής- λόγω του υψηλού ποσοστού ενδοκυττάριας εμβρυικής αιμοσφαιρίνης (αιμοσφαιρίνη F) η οποία αποτρέπει τον πολυμερισμό της αιμοσφαιρίνης S. Κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής, το ποσοστό της αιμοσφαιρίνης F μειώνεται και το ποσοστό της αιμοσφαιρίνης S αυξάνεται εντός των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Κατά συνέπεια, οι παθολογικές επιπτώσεις της δρεπάνωσης αρχίζουν να εμφανίζονται.

Η πιο συχνές κλινικές εκδηλώσεις είναι χρόνια αναιμία και διαλείποντα επεισόδια οξέος άλγους, το οποίο στους ενήλικες τυπικά επηρεάζει τα άκρα και τον κορμό. Άλλες συχνές κλινικές καταστάσεις συμπεριλαμβάνουν οξείες επιπλοκές όπως σπληνικό εγκλωβισμό, κατακλυσμιαία σήψη, οξύ θωρακικό σύνδρομο, πριαπισμό και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, και χρόνιες επιπλοκές όπως πνευμονική νόσος, δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια, πνευμονική υπέρταση, άσηπτη νέκρωση ισχίων ή αρθρώσεων του ώμου, διαλείποντα χρόνια άτονα έλκη κάτω άκρων και αμφιβληστροειδοπάθεια. Αυτά περιγράφονται με περισσότερες λεπτομέρειες στα επόμενα κεφάλαια.

Κλινική πορεία και επιβίωση

Στην πιο σοβαρή μορφή της, η ΔΝ προκαλεί σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Παρόλα αυτά, η ΔΝ ποικίλλει σε βαρύτητα και η έναρξη των οξέων και χρόνιων επιπλοκών δεν μπορεί να προβλεφθεί. Αυτή η αβεβαιότητα μπορεί να είναι επιβαρυντική όσον αφορά τις ψυχολογικές επιπτώσεις της διαβίωσης με μία χρόνια, απειλητική για τη ζωή, νόσο. Μπορεί επίσης να προκαλέσει σοβαρές επιπτώσεις στην κοινωνική δραστηριότητα του/της ασθενούς σε όλη τη διάρκεια της ζωής του/της.
Μέχρι πρόσφατα, τη δεκαετία του 1970, το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών δεν έφτανε μέχρι την ενηλικίωση. Τη σημερινή εποχή, η παιδική θνησιμότητα είναι σχετικά σπάνια, τουλάχιστον στις ανεπτυγμένες χώρες, και το 99% των παιδιών στο Ηνωμένο Βασίλειο επιβιώνουν μέχρι την ενήλικο ζωή. Αυτό είναι αποτέλεσμα της εισαγωγής μιας ποικιλίας θεραπευτικών παρεμβάσεων συμπεριλαμβανομένων του νεογνολογικού ελέγχου και της ένταξης των προσβεβλημένων παιδιών σε ένα διεξοδικό πρόγραμμα φροντίδας, της προφύλαξης έναντι του πνευμονιόκοκκου και της πρώιμης αναγνώρισης και καλύτερης αντιμετώπισης των οξέων επιπλοκών στα παιδιά. Δυστυχώς, η τωρινή προοπτική για τους ενήλικες δεν είναι τόσο ενθαρρυντική, καθώς η διάμεση επιβίωση στην δρεπανοκυτταρική αναιμία εκτιμάται πως φτάνει στη δεκαετία των 40 ετών. Δεδομένα από μεμονωμένα κέντρα στο Ηνωμένο Βασίλειο έχουν δείξει εκτιμώμενη διάμεση επιβίωση 67 ετών σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία και υψηλότερη σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο HbS/C (Gardner *και*

συν., 2016). Σίγουρα το προσδόκιμο επιβίωσης βελτιώνεται αλλά οι μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο φέρουν περισσότερες χρόνιες επιπλοκές και συχνά έχουν πολύπλοκες ανάγκες ιατρικής φροντίδας. Μία μελέτη με την ονομασία Εθνική Εμπιστευτική Έρευνα σχετικά με την Κλινική Έκβαση και τον Θάνατο [National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD) 2008] στην Αγγλία ανέφερε ότι οι πιο συχνές αιτίες θανάτου στους ενήλικες με δρεπανοκυτταρική νόσο ήταν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, πολυοργανική ανεπάρκεια και οξύ θωρακικό σύνδρομο. Αυτή η έρευνα κατέληξε επίσης το συμπέρασμα ότι υπάρχει ανάγκη για καλύτερη εκτίμηση και βελτιωμένη αναφορά των αιτιών θανάτου στους ασθενείς με ΔΝ.

Διάγνωση

Μπορεί να υπάρχει κλινική υποψία ΔΝ εάν ένας ασθενής που κατάγεται από εθνοτική/πληθυσμιακή ομάδα υψηλού κινδύνου έχει κλινικά συμπτώματα που υποδεικνύουν επώδυνο κρίση ή οξεία επιπλοκή της ΔΝ. Η εθνική καταγωγή, παρόλα αυτά, δεν είναι πάντα ένας δείκτης που υποδεικνύει ποιος ενδέχεται να πάσχει από ΔΝ. Η συντριπτική πλειοψηφία των νέων περιστατικών στην Αγγλία πλέον διαγιγνώσκεται μέσα από το πρόγραμμα νεογνικού ελέγχου με εξέταση κηλίδων αίματος.

Οι εργαστηριακές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται για να διαγνωστεί η ΔΝ περιλαμβάνουν:

α) Έμμεσες μεθόδους που ανιχνεύουν την αιμοσφαιρίνη S βάσει των φυσικοχημικών της ιδιοτήτων.
   - Δοκιμασία διαλυτότητας για δρεπάνωση (π.χ. Sickledex). Αυτή η εξέταση ανιχνεύει την παρουσία αιμοσφαιρίνης S εάν αυτή αποτελεί πάνω από το 15% της ολικής αιμοσφαιρίνης. Δεν μπορεί να ξεχωρίσει μεταξύ φορείας ΔΝ, δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και καταστάσεις διπλής ετεροζυγωτίας και δεν μπορεί να αξιοποιηθεί για έλεγχο ή διάγνωση σε νεογνά.
   - Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης: μεμβράνη οξικής κυτταρίνης σε αλκαλικό pH, πήκτωμα όξινης αγαρόζης, ισοηλεκτρική εστίαση, τριχοειδική ηλεκτροφόρηση
   - Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC)

β) Μέθοδοι που ανιχνεύουν άμεσα την αιμοσφαιρίνη S ή την υποκείμενη μετάλλαξη:

- Διαδοχική φασματομετρία μάζας
- Άμεση ανίχνευση της μετάλλαξης β^s. Διάφορες μέθοδοι ανάλυσης DNA μπορεί να χρησιμοποιηθούν

Έλεγχος για δρεπανοκυτταρική νόσο

Εθνικό πρόγραμμα ελέγχου

Ο σχεδιασμός ενός διασυνδεδεμένου προγράμματος προγεννητικού και νεογνολογικού ελέγχου για την Δρεπανοκυτταρική Νόσο και την Θαλασσαιμία σε εθνικό επίπεδο θα μπορούσε να περιλαμβάνει:

- Υποστήριξη πολιτών ώστε να λάβουν αποφάσεις κατόπιν πληροφόρησης πριν την σύλληψη και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
- Βελτίωση της υγείας των νεογνών μέσω έγκαιρης ανίχνευσης των προσβεβλημένων παιδιών
- Παροχή υψηλής ποιότητας και προσβάσιμης φροντίδας σε όλη τη χώρα
- Προαγωγή καλύτερης κατανόησης και ευαισθητοποίησης σχετικά με τις νόσους και την αξία του ελέγχου

Νεογνολογικός έλεγχος

Διενεργείται εξέταση σε όλα τα νεογνά με χρήση σκαριφισμού της πτέρνας και λήψη δείγματος κηλίδος αίματος στις 5-7 πρώτες ημέρες της ζωής. Σκοπός είναι η αναγνώριση των προσβεβλημένων νεογνών πριν την πρώτη κλινική εκδήλωση. Υπάρχουν πειστικές αποδείξεις από προγράμματα σε Τζαμάικα, Ηνωμένο Βασίλειο και Ηνωμένες Πολιτείες ότι η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να βελτιώσει το κλινικό αποτέλεσμα και να μειώσει την θνησιμότητα κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Καίριες παρεμβάσεις αποτελούν η εκπαίδευση των γονέων, η έγκαιρη έναρξη πενικιλλίνης από του στόματος, η χορήγηση εμβολιασμού έναντι πνευμονιόκοκκου και η εκτίμηση κινδύνου με εξέταση διακρανιακού Doppler.

Προγεννητικός έλεγχος

Προγεννητικός έλεγχος για αιμοσφαιρινοπάθειες προσφέρεται σε όλες τις γυναίκες στο Ηνωμένο Βασίλειο ως τμήμα της προγεννητικής φροντίδας ρουτίνας. Στην Αγγλία, διενεργείται καθολικά εξέταση για ανίχνευση φορείας δρεπανοκυτταρικής νόσου σε περιοχές με υψηλή επίπτωση (περισσότερα από 1,5 παιδιά με ΔΝ ανά 10.000

γεννήσεις) και στοχευμένα σε περιοχές με χαμηλή επίπτωση, κατόπιν εκτίμησης κινδύνου μέσω της επιβεβαίωσης της οικογενειακής καταγωγής της μητέρας και του πατέρα του παιδιού με τη χρήση ενός πιστοποιημένου ερωτηματολογίου (Δημόσια Υγεία Αγγλίας, 2012). Θα πρέπει να προσφέρεται συμβουλευτική υπηρεσία σε μητέρες φορείς και να καλούνται οι πατεράδες για έλεγχο.

Όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς, η εγκυμοσύνη χαρακτηρίζεται ως «υψηλού κινδύνου» (πιθανότητα 1 στις 4 για προσβεβλημένο παιδί), και προσφέρεται προγεννητική διάγνωση. Απαιτείται περαιτέρω συμβουλευτική υπηρεσία για τα ζευγάρια που βρίσκονται να έχουν ένα προσβεβλημένο έμβρυο και τους δίνεται η επιλογή τερματισμού της προσβεβλημένης κύησης.

Επείγων και ευκαιριακός έλεγχος

Προεγχειρητικός έλεγχος μπορεί να χρειαστεί να διεξαχθεί σε μία επείγουσα κατάσταση, μερικές φορές εκτός του ωραρίου ρουτίνας του εργαστηρίου. Σε αυτές περιπτώσεις η πρώτη δοκιμασία μπορεί να είναι η δοκιμασία διαλυτότητας. Όμως, αυτή μπορεί μόνο να ανιχνεύσει την παρουσία αιμοσφαιρίνης S και περαιτέρω διερεύνηση απαιτείται για την διάκριση μεταξύ φορείας δρεπανοκυτταρικής νόσου και κλινικά σημαντικής δρεπανοκυτταρικής νόσου. Η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC) θα προσδιορίσει ποσοτικά τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης S και της αιμοσφαιρίνης F, καθώς επίσης θα αναδείξει την παρουσία αιμοσφαιρίνης A, ώστε να επιτευχθεί σαφής διάγνωση. Αιτήσεις ευκαιριακού ελέγχου μπορεί να προέλθουν από γενικούς ιατρούς, οδοντιάτρους και ιατρεία οικογενειακού προγραμματισμού, και τα αδέρφια των παιδιών που έχουν εντοπιστεί μέσω του προγράμματος νεογνολογικού ελέγχου θα πρέπει επίσης να εξεταστούν.

Τα εργαστήρια και οι κλινικές υπηρεσίες θα πρέπει να φροντίσουν ώστε να υπάρχει μία καθιερωμένη διαδικασία η οποία θα επιτρέπει στα προσβεβλημένα άτομα να λάβουν συμβουλευτική υπηρεσία σχετικά με την κατάστασή τους και να λάβουν την κατάλληλη ιατρική φροντίδα. Τα εργαστήρια θα πρέπει να έχουν ένα μηχανισμό που να μην επιτρέπει λάθη κατά την έκδοση αποτελεσμάτων, έτσι ώστε να διασφαλίζεται πως όλα τα ενδιαφερόμενα μέλη ενημερώνονται για τα αποτελέσματα.

Προγνωστικοί παράγοντες και φαινοτυπική ποικιλομορφία

Η ΔΝ, παρότι αποτελεί το αποτέλεσμα μίας συγκεκριμένης γενετικής βλάβης, ποικίλλει σε κλινική βαρύτητα. Η δρεπανοκυτταρική αναιμία (HbSS) και η ΔΝ Hb^S/β^0 θεωρούνται ως οι πλέον σοβαρές μορφές, αλλά υπάρχει αξιοσημείωτη ποικιλομορφία στον κλινικό φαινότυπο μεταξύ ατόμων με αυτούς τους γονοτύπους. Ακόμη δεν έχουμε κατανοήσει πλήρως τους λόγους για τους οποίους συμβαίνει αυτό. Επιπλέον, συμβάματα απειλητικά για τη ζωή μπορεί να εμφανιστούν και σε «λιγότερο βαριά» περιστατικά ΔΝ. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν σημαντική επίδραση στην βαρύτητα της νόσου.

Οι καλύτερα χαρακτηρισμένοι γενετικοί παράγοντες είναι:

- Γενετικοί τροποποιητές αύξησης της παραγωγής αιμοσφαιρίνης F
- Συνυπάρχουσα α-θαλασσαιμία
- Απλότυπος β-σφαιρίνης
- Συνδεδεμένοι γενετικοί πολυμορφισμοί σχετιζόμενοι με συγκεκριμένες οξείες και χρόνιες επιπλοκές
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες που περιλαμβάνουν λοιμώξεις, κλίμα, διατροφή, ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, κοινωνικοοικονομική κατάσταση και πρόσβαση σε ιατρική φροντίδα

Σκεπτικό πίσω από τις θεραπείες

Οι στόχοι της διαχείρισης είναι βελτίωση της επιβίωσης, μείωση οξέων και χρόνιων επιπλοκών και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Οι ασθενείς έχουν ανάγκη από διαρκή φροντίδα, ξεκινώντας από την πρώιμη βρεφική ηλικία και συνεχίζοντας καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Αυτό το σύγγραμμα θα περιγράψει τα κατάλληλα επίπεδα φροντίδας που απαιτούνται για την επίτευξη αυτών των στόχων.

Κεφάλαιο 2: Οργάνωση της περίθαλψης

«Απαιτούμε σεβασμό, φροντίδα, αξιοπρέπεια και ειλικρίνεια. Απαιτούμε συγκεκριμένους κανόνες που όταν αποτύχουν μπορεί να αμφισβητηθούν από τους ασθενείς. Η δρεπανοκυτταρική νόσος αποτελεί τη συχνότερη γενετική διαταραχή στον κόσμο.»

Γενικές αρχές

«Χρειαζόμαστε περισσότερες νοσηλεύτριες, περισσότερες κοινωνικές υπηρεσίες, περισσότερες υπηρεσίες υποστήριξης ενηλίκων και μια αφοσιωμένη ομάδα η οποία να μας υποστηρίζει στις φάσεις των αλλαγών που βιώνουμε ως ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.»

Εισαγωγή

Η δρεπανοκυτταρική νόσος (ΔΝ) είναι μια ισόβια χρόνια νόσος που προσβάλλει πολλαπλά συστήματα με πολύπλοκα ιατρικά προβλήματα, που σχετίζονται με μεταβλητές κλινικές εκδηλώσεις και σημαντικές κοινωνικές και ψυχολογικές προκλήσεις. Αυτό οδηγεί στην αναγκαιότητα ποικίλης περίθαλψης και συνεργασία με πολλούς, διαφορετικής ειδικότητας επαγγελματίες. Επομένως η περίθαλψη χρειάζεται να παρέχεται από μια πολυσύνθετη διεπιστημονική ομάδα, η οποία θα εργάζεται πέρα από τα όρια του κάθε τομέα. Αυτό θα περιλαμβάνει πρόβλεψη για περίθαλψη υγείας, κοινωνική φροντίδα, κατ' οίκον νοσηλεία, πρωτοβάθμια και δευτεροβάθμια/τριτοβάθμια περίθαλψη σε εξειδικευμένα κέντρα καθώς και άλλους οργανισμούς.

Οι υπηρεσίες χρειάζεται να υπολογίζουν τη χρονιότητα της νόσου και την επίδρασή της στην περαιτέρω εκπαίδευση, εργασία και οικογενειακή ζωή, καθώς και τη μεταβλητή και απρόβλεπτη αναγκαιότητα για επείγουσα νοσοκομειακή περίθαλψη. Οι χρήστες των υπηρεσιών έχοντας σαφή κατανόηση της κατάστασης τους μπορούν να χειριστούν τη νόσο τους με τον καλύτερο τρόπο. Η έμφαση στην εκπαίδευση των ασθενών και την ανεξάρτητη αυτο-περίθαλψή τους είναι θεμελιώδης για επιτυχή έκβαση, ιδιαίτερα με τις αβεβαιότητες που σχετίζονται με τη νόσο. Η συνεργασία ανάμεσα σε «ειδήμονες ασθενείς» και επαγγελματίες υγείας, που βελτιώνει την φροντίδα και τις επιλογές των ασθενών, παίζει κεντρικό ρόλο στις αποφάσεις αντιμετώπισης.

Οι επαγγελματίες υγείας χρειάζεται να γνωρίζουν τις προκλήσεις της καθοδήγησης σε αυτές τις πολύπλοκες οδούς περίθαλψης και τη σημασία της συνεχούς και ξεκάθαρης επικοινωνίας.

Πρότυπα

- Σε ενήλικες με ΔΝ θα πρέπει να προσφέρεται περίθαλψη όσο το δυνατόν εγγύτερα στο σπίτι τους, αλλά θα πρέπει επίσης να έχουν πρόσβαση σε εξειδικευμένη πολυσύνθετη διεπιστημονική περίθαλψη συμπεριλαμβανόμενης και της εξειδικευμένης νοσηλευτικής υποστήριξης.
- Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν στη διάθεσή τους μια συγκεκριμένη επαφή-κλειδί και έναν τηλεφωνικό αριθμό επικοινωνίας σε περίπτωση που χρειαστούν συμβουλές.
- Όλα τα νοσοκομεία με τμήματα επειγόντων θα πρέπει να έχουν πρωτόκολλα αντιμετώπισης οξέων εκδηλώσεων ΔΝ που δεν εμφανίζουν επιπλοκές.
- Όλα τα επαρχιακά νοσοκομεία πρέπει να «διασυνδέονται» με συγκεκριμένο εξειδικευμένο κέντρο έχοντας συμφωνημένες οδούς και πρωτόκολλα συμβουλευτικής αντιμετώπισης καθώς και παραπομπής για οξείες και χρόνιες επιπλοκές συμπεριλαμβανομένης της αναζήτησης γνωμοδότησης από ειδικό.
- Σε όλους τους ενήλικες με ΔΝ πρέπει να προσφέρεται διεξοδική επανεκτίμηση της κατάστασης τους από ένα εξειδικευμένο κέντρο τουλάχιστον μια φορά το χρόνο. Επιπλέον, σε όλους τους ασθενείς πρέπει να προσφέρεται τακτική επανεκτίμηση στα εξωτερικά ιατρεία ώστε να διασφαλιστεί η ανίχνευση επιπλοκών της νόσου και η πρώιμη αντιμετώπισή τους σύμφωνα με τα τοπικά πρωτόκολλα και τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.
- Όλοι οι ασθενείς με ενδείξεις χρόνιας βλάβης οργάνου πρέπει να έχουν πρόσβαση για εκτίμηση/γνωμοδότηση από ιατρούς της αντίστοιχης ειδικότητας ή διεπιστημονικές ομάδες.
- Όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν πρόσβαση σε ψυχολογική υποστήριξη από εξειδικευμένο προσωπικό.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Το ιδανικό μοντέλο περίθαλψης προσφέρει φροντίδα στον ασθενή όσο το δυνατόν πιο κοντά στο σπίτι του καθώς επίσης και πρόσβαση σε εξειδικευμένη υγειονομική περίθαλψη όταν χρειάζεται ειδική εκτίμηση και αντιμετώπιση. Αυτές οι απαιτήσεις θεωρείται ότι καλύπτονται με τον καλύτερο τρόπο από δίκτυα περίθαλψης. Ανάλογα όμως με την διαθεσιμότητα σε κάθε περιοχή και τις προτιμήσεις των ασθενών έχουν αναπτυχθεί διάφορα μοντέλα περίθαλψης με ανεπαρκή στοιχεία για το ποιο είναι το καλύτερο.

Σημαντική φροντίδα μπορεί να προσφέρεται στο σπίτι ή στα κέντρα υγείας με κλινική υποστήριξη από το τοπικό (νομαρχιακό) νοσοκομείο, το οποίο μπορεί να παρέχει τις τακτικές προγραμματισμένες επανεκτιμήσεις και νοσηλεία για οξείες και χρόνιες, όχι σύνθετες, επιπλοκές. Οι υπηρεσίες της πρωτοβάθμιας περίθαλψης θα πρέπει να είναι σε συνεχή επαφή με τα εξειδικευμένα κέντρα.

Όλα τα τοπικά νοσοκομεία θα πρέπει να είναι διασυνδεδεμένα με μια Ομάδα Ειδικών στις Αιμοσφαιρινοπάθειες. Αυτές οι ομάδες γενικά θα διασυνδέονται με νοσοκομεία μιας γεωγραφικής περιοχής (πχ περιφέρεια) αλλά οι ρυθμίσεις θα πρέπει να συνυπολογίζουν τον επιπολασμό της νόσου και τη διαθέσιμη ιατρική εξειδίκευση. Οι ρόλοι και οι ευθύνες της ομάδας καθώς και οι αλληλεπιδράσεις της με τα διασυνδεόμενα νοσοκομεία πρέπει να είναι σαφώς καθορισμένα. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να επανεξετάζονται από την ομάδα των ειδικών στη διάγνωση, ετησίως και για σημαντικές, βαριές ή πολύπλοκες επιπλοκές της νόσου. Οδηγίες κλινικής αντιμετώπισης στα τοπικά νοσοκομεία θα πρέπει να έχουν συμφωνηθεί και να επιβλέπονται από την ομάδα των ειδικών για αιμοσφαιρινοπάθειες. Προτείνεται όλες οι ομάδες της χώρας να συνεργαστούν για την δημιουργία ενός εθνικού δικτύου περίθαλψης που θα παρέχει συμβουλευτική σε σύνθετες καταστάσεις και θα διασφαλίζει τη συμμετοχή όλων των ασθενών σε εγκεκριμένες νέες θεραπείες.

Η επικοινωνία μεταξύ των ομάδων είναι καθοριστικής σημασίας και μπορεί να περιλαμβάνει διεπιστημονικές συγκεντρώσεις και/ή αρχεία καταγραφής της αντιμετώπισης τα οποία θα κατέχει ο ασθενής. Για την περίθαλψη σε κοινούς άξονες θα πρέπει να εφαρμόζονται σαφείς ρυθμίσεις. Οι χρήστες του συστήματος θα πρέπει να έχουν δυνατότητα επώνυμης επικοινωνίας και να είναι σαφές ποιον θα αναζητήσουν για επείγουσες και συνήθεις συμβουλές.

Παρακάτω περιγράφονται οι κύριοι συμμετέχοντες στην παροχή περίθαλψης.

Οικογένεια/ φροντιστές και κοινωνικό δίκτυο
Οι φίλοι και η οικογένεια παρέχουν ουσιαστική στήριξη στον ασθενή, συμπεριλαμβανόμενης πολύτιμης συναισθηματικής και σωματικής υποστήριξης. Επιπλέον, μπορεί να λειτουργήσουν ως υποστηρικτές του, ιδιαίτερα όταν ο ασθενής με ΔΝ δεν αισθάνεται καλά.

Τομέας εθελοντισμού
Οι σύλλογοι ασθενών είναι σύλλογοι τοπικής ή/και εθνικής εμβέλειας που υποστηρίζουν τους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο και τις οικογένειες τους με ενημέρωση, συλλογικές δράσεις και εξατομικευμένη βοήθεια. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, ο Σύλλογος Δρεπανοκυτταρικής Νόσου (Sickle Cell Society, www.sicklecellsociety.org) είναι ένα εθνικής εμβέλειας οργανισμός που υποστηρίζει τους ασθενείς με ΔΝ και τις οικογένειές τους. Στην Ελλάδα, η Ελληνική Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας (Ε.Ο.ΘΑ., https://www.eotha.gr/) ιδρύθηκε το 1991, και είναι ο Δευτεροβάθμιος συνδικαλιστικός φορέας των πασχόντων από Θαλασσαιμία (Μεσογειακή Αναιμία) και Δρεπανοκυτταρική Νόσο (Δρεπανοκυτταρική και Μικροδρεπανοκυτταρική Αναιμία). Έχει ως μέλη τους 25 Συλλόγους Μεσογειακής Αναιμίας της χώρας και εκπροσωπεί τους 5.000 πάσχοντες και τις οικογένειές τους. Είναι μέλος της Παγκόσμιας Οργάνωσης Θαλασσαιμίας (T.I.F.), και της Εθνικής Συνομοσπονδίας Ατόμων με Αναπηρία (ΕΣΑμεΑ). Ο Πανελλήνιος Σύλλογος Προστασίας Πασχόντων από Δρεπανοκυτταρική

και Μικροδρεπανοκυτταρική Αναιμία (ΣΥΠΠΑΔΡΕΜΙΑ, http://www.syppadremia.gr/) έχει ως κύριους σκοπούς τη βελτίωση της θεραπευτικής αντιμετώπισης, την πολύπλευρη στήριξη των νοσούντων και του περιβάλλοντός τους και φυσικά τον προγεννητικό έλεγχο. Σε διάφορα μέρη της Ελλάδας λειτουργούν σύλλογοι με τοπικό χαρακτήρα, ενδεικτικά αναφέρονται ο Ελληνικός Σύλλογος Θαλασσαιμίας (ΕΣ.Θ.Α., https://estha.gr/) με έδρα τη Θεσσαλονίκη, ο Πανελλήνιος Σύλλογος Πασχόντων από Μεσογειακή Αναιμία (Θαλασσαιμία) και Δρεπανοκυτταρική Νόσο (ΠΑ.Σ.Π.Α.Μ.Α., http://www.paspama.gr/) και η Πανελλήνια Εταιρία Προστασίας Πασχόντων από Μεσογειακή Αναιμία (Π.Ε.Π.Π.Α.Μ.Α., http://www.peppama.gr/) με έδρα την Αθήνα, κτλ.

Εκπαίδευση και εργασιακή υποστήριξη
Ασθενείς με χρόνια νοσήματα και άτομα με ειδικές ανάγκες δικαιούνται επιπλέον υποστήριξη στο εκπαιδευτικό σύστημα και στην εργασία (οικονομική ενίσχυση, φοροαπαλλαγές, άδειες, συνταξιοδότηση, πρόσβαση στην Τριτοβάθμια εκπαίδευση).

Ψυχολογική υποστήριξη
Σε μερικούς ασθενείς οι ψυχολογικές παρεμβάσεις είναι πολύ σημαντικές για τη διαχείριση της κατάστασης τους. Οι ψυχολόγοι θα μπορούσαν να προσφέρουν γνωστική συμπεριφορική θεραπεία, ετήσια επανεκτίμηση, κατ' ιδίαν συνεδρία, ή νευροψυχολογική εκτίμηση και αντιμετώπιση. Η έδρα των ψυχολόγων μπορεί να είναι σε δομές πρωτοβάθμιας φροντίδας, στο τοπικό νοσοκομείο ή στο εξειδικευμένο κέντρο. Όλοι οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο πρέπει να έχουν πρόσβαση σε εξειδικευμένες ψυχολογικές υπηρεσίες.

Πρωτοβάθμια περίθαλψη
Η ομάδα της πρωτοβάθμιας περίθαλψης/ Ο οικογενειακός γιατρός έχει σημαντικό ρόλο στο συντονισμό της περίθαλψης των ασθενών με ΔΝ και στο να διασφαλίσει ότι υποβάλλονται στους απαραίτητους προληπτικούς ελέγχους και λαμβάνουν την αναγκαία συμβουλευτική. Αναλυτικότερα, θα έχει την αρμοδιότητα για επανασυνταγογράφηση, εμβολιασμούς και οικογενειακό προγραμματισμό (αντισύλληψη και περίθαλψη προ σύλληψης), καθώς και τη φροντίδα για επίλυση γενικών προβλημάτων υγείας που δε σχετίζονται με τη ΔΝ αλλά είναι σημαντικά για την καλή κατάσταση του ασθενή (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, προληπτικός έλεγχος για νεοπλασία).

Τοπικά/ νομαρχιακά ή διασυνδεδεμένα νοσοκομεία
Τα νομαρχιακά νοσοκομεία εξυπηρετούν μικρό έως μέτριο αριθμό ασθενών με ΔΝ που ζουν στην περιοχή.

Ο ρόλος τους περιλαμβάνει:

- Παροχή βοήθειας, κοντά στο σπίτι του ασθενούς, σε σύνδεση με την «ομάδα ειδικών για αιμοσφαιρινοπάθειες» βάσει του συμφωνημένου προγράμματος περίθαλψης.
- Υπευθυνότητα για την παροχή περίθαλψης σε τοπικό επίπεδο.
- Συνεργασία με την «ομάδα ειδικών για αιμοσφαιρινοπάθειες» και συνεισφορά στην διεπιστημονική ομάδα και το ρυθμιστικό πλαίσιο λειτουργίας.

Οι υποχρεώσεις των διασυνδεδεμένων νοσοκομείων θα πρέπει να έχουν συμφωνηθεί από την «ομάδα ειδικών για αιμοσφαιρινοπάθειες» και το διασυνδεδεμένο νοσοκομείο και θα εξαρτώνται από την τοπική τεχνογνωσία και τις εγκαταστάσεις. Παρόλα αυτά, όλα τα νοσοκομεία θα πρέπει να είναι σε θέση να παρέχουν άμεση βοήθεια σε επώδυνα επεισόδια και άλλες οξείες επιπλοκές. Επιπλέον, να είναι σε θέση να αναλαμβάνουν απλές μεταγγίσεις ασθενών και εργαστηριακή παρακολούθηση ασθενών που είναι σε αγωγή με υδροξυουρία και φάρμακα αποσιδήρωσης.

«Ομάδα Ειδικών στις Αιμοσφαιρινοπάθειες»

Αυτές είναι διεπιστημονικές ομάδες που περιλαμβάνουν διευθυντές, επιμελητές, ειδικευόμενους, εξειδικευμένες νοσηλεύτριες, άτομα που μπορούν να παρέχουν βοήθεια στο σπίτι, και ψυχολόγους με εξειδίκευση στη διαχείριση του ασθενή με ΔΝ.

Η ομάδα θα:

- έχει έδρα στο εξειδικευμένο κέντρο αιμοσφαιρινοπαθειών και θα συνεργάζεται με αναγνωρισμένες ομάδες ιατρών από τα διασυνδεδεμένα νοσοκομεία. Επιπλέον θα επιβλέπει την τήρηση των απαιτούμενων προδιαγραφών για τη φροντίδα κάθε ασθενή, ανεξάρτητα από το πού παρακολουθείται (στο εξειδικευμένο ή στο νομαρχιακό νοσοκομείο)
- πρέπει να διακατέχεται από εμπειρογνωμοσύνη στην περίθαλψη ασθενών με ΔΝ. Για τις περιοχές με χαμηλό επιπολασμό της νόσου η ομάδα θα μπορεί να σχηματίσει συνεργασίες για να διασφαλίσει επαρκή αριθμό ασθενών για την ανάπτυξη εμπειρίας.
- αναπτύξει και θα επανεξετάσει το πλάνο περίθαλψης του κάθε ασθενή. Αυτό θα πρέπει να ξεκινάει στη γέννηση και να ανανεώνεται σύμφωνα με τις ανάγκες σε ετήσια επανεξέταση.
- είναι υπεύθυνη για το ρυθμιστικό πλαίσιο λειτουργίας, π.χ. έλεγχοι, καταγραφές θνησιμότητας, οδηγίες και πρωτόκολλα
- παρέχει κλινική συμβουλευτική για τα διασυνδεδεμένα κέντρα της είτε μόνη είτε σε συνεργασία με άλλες ομάδες σε μια σχεδιασμένη κάλυψη
- έχει πρόσβαση σε ένα φάσμα αλληλοεξαρτώμενων υπηρεσιών το οποίο μπορεί να συμπεριλαμβάνει την παροχή συμβουλευτικής από διάφορες ειδικότητες.

- προσφέρει εξειδικευμένη υπηρεσία για τον οξύ και χρόνιο πόνο του ασθενή με ΔΝ (ιατρεία πόνου)
- εκπαιδεύει τους ασθενείς με ΔΝ
- παρέχει εκπαίδευση και κατάρτιση του προσωπικού
- συνεργάζεται με τοπικά νοσοκομεία για να διασφαλιστεί ότι η περίθαλψη γίνεται όσο το δυνατόν σε μικρότερη απόσταση από το σπίτι του ασθενούς με την παροχή παρεμβατικών εξωτερικών ιατρείων ή εφαρμόζοντας νέες τεχνολογίες
- εξασφαλίζει την παρουσία μηχανισμών εμπλοκής ασθενών στη βελτίωση του συστήματος και στον έλεγχο της ποιότητας του.
- εξασφαλίζει την παρουσία επαρκών και ολοκληρωμένων κοινών δεδομένων μεταξύ ομάδας ειδικών και τοπικού νοσοκομείου καθώς και την καταγραφή δεδομένων στο εθνικό μητρώο αιμοσφαιρινοπαθειών.

Δίκτυα

Η διακύμανση του επιπολασμού της νόσου είναι ευρεία στις διάφορες περιοχές της χώρας. Στοχεύοντας στην παροχή ενιαίας περίθαλψη σε όλους τους ασθενείς συνιστάται η δημιουργία δικτύων περίθαλψης για αιμοσφαιρινοπάθειες (δρεπανοκυτταρική νόσο και θαλασσαιμία), έτσι ώστε η περίθαλψη κάθε ασθενή της επικράτειας να είναι ισότιμη. Αυτό θα περιλαμβάνει παροχή περίθαλψης κοντά στο σπίτι του ,ανεξάρτητα από το πού ζει, αλλά και πρόσβαση σε εξειδικευμένες ομάδες ειδικών για πιο σοβαρές και σύνθετες επιπλοκές. Η αποτελεσματικότητα τέτοιων ρυθμίσεων έχουν ήδη καταδειχθεί για άλλα χρόνια νοσήματα, όπως η κυστική ίνωση, το άσθμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αιμορροφιλία, αν και αυτές οι καταστάσεις εκδηλώνονται με μια σταθερότερη κατανομή στην επικράτεια.

Το μοντέλο του δικτύου μπορεί να ποικίλει ανάλογα με τον επιπολασμό στον πληθυσμό μιας περιοχής, την εξειδίκευση των ιατρών και την εγγύτητα σε άλλες υποδομές. Σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό τα μεγάλα νοσοκομεία της περιοχής θα μπορούσαν να συνεργαστούν για την παροχή εξειδικευμένων υπηρεσιών στο δίκτυο. Σε περιοχές με χαμηλό επιπολασμό της νόσου η εφαρμογή του μοντέλου περίθαλψης «κέντρο-περιφέρεια», στο οποίο το εξειδικευμένο κέντρο επιβλέπει και συνεργάζεται στην περίθαλψη ασθενών με τα περιφερειακά κέντρα υγείας και νοσοκομεία θα μπορούσε να αποδειχθεί πιο αποτελεσματικό. Σε περιοχές με πολύ χαμηλό επιπολασμό της νόσου θα μπορούσε να είναι δύσκολο να αναπτυχθούν επαρκείς εξειδικεύσεις για τέτοιου είδους περίθαλψη. Σε αυτές τις περιπτώσεις προτείνεται η σύνδεση του δικτύου με ένα μεγαλύτερο εξειδικευμένο κέντρο σε άλλο δίκτυο για την υποστήριξη στην αντιμετώπιση σύνθετων προβλημάτων, την δημιουργία θεραπευτικών πρωτοκόλλων, την εκπαίδευση και τον έλεγχο.

Συστάσεις

- Στους ασθενείς θα πρέπει να προσφέρονται πληροφορίες για τους συλλόγους ασθενών και την παρουσία εθελοντικών ομάδων υποστήριξης, όπου υπάρχουν
- Η καλή επικοινωνία μεταξύ των μονάδων πρωτοβάθμιας περίθαλψης, τοπικών νοσοκομείων και εξειδικευμένων κέντρων είναι ουσιαστική και πρέπει να υλοποιείται με συναντήσεις των εμπλεκόμενων επιστημόνων. Αυτή η επικοινωνία θα πρέπει να περιλαμβάνει σαφείς οδηγίες για τον οικογενειακό γιατρό και ένα πλάνο περίθαλψης. Επίσης, ατομικά ιστορικά τα οποία οι ασθενείς θα φέρουν μαζί τους θα μπορούσαν να είναι χρήσιμα.
- Οι ενήλικες ασθενείς με ΔΝ θα πρέπει να έχουν πρόσβαση σε εξειδικευμένα εξωτερικά ιατρεία για την αντιμετώπιση των χρόνιων επιπλοκών της νόσου.
- Η «Ομάδα των ειδικών στις αιμοσφαιρινοπάθειες» θα πρέπει να έχει επαρκείς κλινικές και διοικητικές δυνατότητες για την υποστήριξη των ασθενών με ΔΝ που θα ανήκουν στο δίκτυό της.
- Η «Ομάδα των ειδικών στις αιμοσφαιρινοπάθειες» θα πρέπει να επιβλέπει ένα πρόγραμμα εκπαίδευσης και κατάρτισης, έρευνας, ελέγχου και συλλογής δεδομένων μέσα στο δίκτυό της.
- Υποδομές για εξετάσεις αίματος και λειτουργία εξωτερικών ιατρείων εκτός πρωινού ωραρίου, θα πρέπει να είναι διαθέσιμες όπου είναι δυνατόν, για την εξυπηρέτηση των ασθενών στην περιοχή τους.

Υπηρεσίες μετάβασης

«Ως γονέας που φροντίζει άτομο με ΔΝ, γνωρίζω ότι η διαδικασία μετάβασης από την περίθαλψη της παιδικής σε αυτή της ενήλικης ηλικίας δεν είναι αποτελεσματική και δεν υφίσταται σε κάποιες περιοχές. Πρέπει να αντιμετωπίσουμε καλύτερα αυτό το θέμα»

Εισαγωγή

Μετάβαση είναι η διαδικασία μεταβίβασης περίθαλψης από τις παιδιατρικές υπηρεσίες σε αυτές των ενηλίκων. Αυτή περιλαμβάνει αρχικό σχεδιασμό και παροχή συνεχούς υποστήριξης κατά τη διάρκεια αλλά και μετά τη μετακίνηση του νεαρού ασθενούς. Ο σκοπός αυτής της διαδικασίας είναι να βοηθήσει τους νέους ασθενείς και τους κηδεμόνες τους να αποκτήσουν μια θετική εμπειρία και τους ενθαρρύνει να εφαρμόζουν τη θεραπεία τους σε μια περίοδο που μπορεί εύκολα να την παραμελήσουν. Η διαδικασία θα πρέπει να λάβει υπόψιν της τις ευρείες αναπτυξιακές αλλαγές που συνδέονται με την εφηβική ηλικία και να μη στοχεύει απλώς στην εξυπηρέτηση των κλινικών αναγκών. Είναι σημαντικό οι νεαροί ασθενείς να συμμετέχουν στο σχεδιασμό, την παροχή και την αξιολόγηση των υπηρεσιών και να εκτιμώνται οι εμπειρίες τους.

Πρότυπα

Οι ομάδες των ειδικών θα πρέπει να έχουν μια καθιερωμένη πολιτική και μια εξειδικευμένη ομάδα για μετάβαση η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα συγκεκριμένο πρόσωπο ως υπεύθυνο μετάβασης.

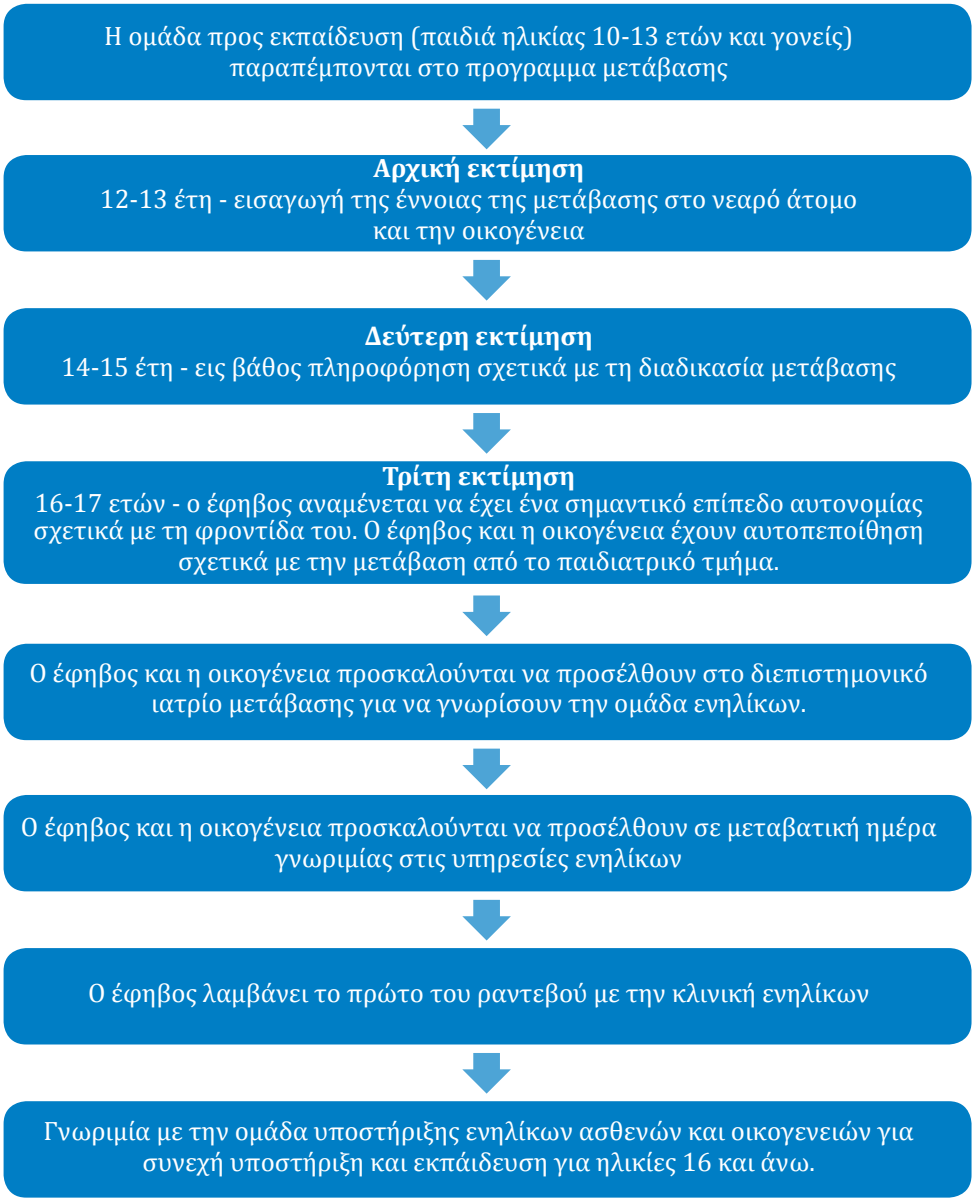
Στοιχεία γενικού πλαισίου

Δεν υπάρχουν επαρκή ερευνητικά αποτελέσματα αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των προγραμμάτων μετάβασης νεαρών ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες στο Ηνωμένο Βασίλειο. Τα περισσότερα στοιχεία είναι χαμηλής ποιότητας και βασίζονται στη γνώμη ειδικών, αν και υπάρχουν μερικά παραδείγματα εξαιρετικών μοντέλων μετάβασης για ασθενείς με ΔΝ σε νοσοκομεία του Εθνικού Συστήματος Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου (Howard *και συν.*, 2010, Inusa *και συν.*. 2015, Musumadi *και συν.*, 2015). Εξαιτίας της έλλειψης ειδικών στοιχείων σχετικά με τη ΔΝ, πολλές από τις συστάσεις που προτείνονται στο συγκεκριμένο κεφάλαιο βασίζονται σε γενικές συστάσεις του Υπουργείου Υγείας και του Εθνικού Ινστιτούτου για την Υγεία και την Άριστη Φροντίδα του Ηνωμένου Βασιλείου (Department of Health, 2003, 2011, Department of Health Partnerships for Children Families and Maternity/ CNO Directorate, 2008, National Institute for Health and Care Excellence, 2016b).

Η διαδικασία μετάβασης θα πρέπει να λαμβάνει υπόψιν της το νοητικό και φυσικό αναπτυξιακό στάδιο των νεαρών ασθενών και τις επικρατούσες καταστάσεις (προσωπικές κρίσεις, κοινωνικές συνθήκες, παροχή υγειονομικής περίθαλψης). Αυτή η ανεμπόδιστη διαδικασία θα πρέπει να ξεκινάει αρκετά χρόνια πριν τη μετάβαση της περίθαλψης από την παιδιατρική σε αυτή των ενηλίκων και περιλαμβάνει αξιολόγηση της επίγνωσης της κατάστασης από το άτομο, αφοσίωση στην αυτο-διαχείριση και την ικανότητα της παροχής υπηρεσιών για την υποστήριξη των νεαρών ατόμων. Ένα προφίλ ή «διαβατήριο» θα μπορούσε να δημιουργηθεί από κοινού με συζητήσεις μεταξύ της ομάδας μετάβασης και του νεαρού ατόμου και να κοινοποιηθεί στη συνέχεια στις υπηρεσίες των ενηλίκων. Θα πρέπει να δημιουργηθεί αρκετά νωρίς ώστε να συμπεριλάβει συζητήσεις με το νεαρό ασθενή σχετικά με τον προγραμματισμό της μετάβασης του στους ενήλικες και να περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικές με την κατάσταση της υγείας του, την εκπαίδευση, τις ανάγκες φροντίδας από κοινωνικές δομές, τις προτιμήσεις του για την συμμετοχή των γονέων, πλάνα για αντιμετώπιση επειγόντων προβλημάτων, ιστορικό επειγόντων εισαγωγών καθώς και τα ισχυρά του/της σημεία, επιτεύγματα και μελλοντικούς στόχους (Musumadi *και συν.*, 2012).

Ιδανικά, θα πρέπει να υπάρχει ένας μεμονωμένος επαγγελματίας που θα ενεργεί ως «επώνυμος συντονιστής» για να συντονίσει τη μεταβατική φροντίδα, συνεργαζόμενος με τον νεαρό ασθενή για την ολοκλήρωση του προγραμματισμού μετάβασης. Η ύπαρξη ενός μοναδικού υπεύθυνου μετάβασης, που συνεργάζεται με νεαρούς ασθενείς σε όλη τη διάρκεια της μετάβασης μέχρι και την έναρξη της ενηλικίωσης, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην εξασφάλιση συνεχούς περίθαλψης και έχει βελτιώσει την ανάπτυξη σχέσεων με την ομάδα των ενηλίκων. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η μεταφορά ασθενών από παιδιατρικές υπηρεσίες σε υπηρεσίες ενηλίκων θα πρέπει να ολοκληρωθεί μέχρι την ηλικία των 18 ετών, αν και η μεταφορά μπορεί να πραγματοποιηθεί νωρίτερα σε εκείνα τα άτομα που είναι έτοιμα για αυτή. (βλ. Εικόνα 1).

Εικόνα 1. Ένα προτεινόμενο μοντέλο μετάβασης (Musumadi και συν, 2012). Τροποποιημένο από: Πρότυπα Νοσηλευτικής του Βασιλικού Κολεγίου Νοσηλευτικής (Μεγάλη Βρετανία)



Η παροχή ειδικών ομάδων μετάβασης μπορεί να συσχετιστεί με βελτιωμένη συνεννόηση, καθώς και με ελαττωμένη νοσηλεία και επισκέψεις στα τμήματα επειγόντων περιστατικών. Αυτή η ομάδα θα πρέπει να εντοπίσει και να χρησιμοποιήσει την ευρύτερη ψυχοκοινωνική υποστήριξη που διατίθεται σε νεαρά άτομα, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει οικογένεια/ κηδεμόνες, κοινωνικές υπηρεσίες, πρωτοβάθμια φροντίδα και συμμαθητές (Labore *και συν.*, 2017, Williams *και συν.*, 2015). Οι διαχειριστές υπηρεσιών τόσο σε υπηρεσίες ενηλίκων όσο και παιδιών - και σε όλο το φάσμα της υγείας, κοινωνικής περίθαλψης και εκπαίδευσης - θα πρέπει να εντοπίζουν και να σχεδιάζουν προληπτικά υπηρεσίες για νέους με δρεπανοκυτταρική νόσο στην περιοχή τους με ανάγκες υποστήριξης στην μετάβαση (Treadwell *και συν.*, 2016). Ορισμένες μονάδες διαθέτουν μονάδες εφήβων και νεαρών ενηλίκων για φροντίδα εσωτερικών ασθενών στις οποίες υπάρχει πρόσβαση από ασθενείς με ΔΝ και εκτιμώνται ιδιαίτερα όπου υπάρχουν.

Είναι σημαντικό οι νέοι να αντιμετωπίζονται ως ισότιμοι εταίροι στη διαδικασία μετάβασης και να λαμβάνονται υπόψιν οι απόψεις τους. Αυτό θα τους στηρίξει στη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων και θα ενισχύσει την αυτοπεποίθησή τους για να εκφράσουν τις προτιμήσεις τους για την περίθαλψή τους (Noronha *και συν.*, 2016, Sobota *και συν.*, 2015). Επιπλέον, οι απόψεις των νεαρών ασθενών θα πρέπει να είναι ζωτικής σημασίας στο σχεδιασμό και την ανάπτυξη των παρεχόμενων υπηρεσιών.

Τα κριτήρια ποιότητας του Υπουργείου Υγείας παρέχουν δέκα γενικά σημεία αναφοράς βάσει των οποίων όλα τα ιδρύματα του Εθνικού Συστήματος Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου πρέπει να αξιολογούν την ποιότητα της παροχής υπηρεσιών τους (Τμήμα Υγείας, 2011). Αυτά είναι σχετικά με τη ΔΝ και περιλαμβάνουν την προσβασιμότητα, μια ειδική ομάδα μετάβασης, την εμπιστευτικότητα και την προστασία, διασφαλίζοντας ότι το περιβάλλον είναι φιλικό προς τους νεαρούς ασθενείς και το προσωπικό είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο. Οι νέοι πρέπει να συμμετέχουν στην παρακολούθηση και την αξιολόγηση της εμπειρίας των ασθενών και οι υπηρεσίες μετάβασης θα πρέπει να περιλαμβάνουν θέματα υγείας που σχετίζονται με τους νέους, υπηρεσίες σεξουαλικής και αναπαραγωγικής υγείας και εξειδικευμένες υπηρεσίες ψυχικής υγείας παιδιών και εφήβων. Μπορεί επίσης να είναι χρήσιμο στην παροχή πρόσβασης σε αλληλοϋποστήριξη κατά τη διάρκεια της μετάβασης και στην άμεση περίοδο μετά τη μετάβαση. Οι μεταβατικές εκδηλώσεις ή «ημέρες γνωριμίας» όπου οι νέοι καλούνται για εισαγωγή στην υπηρεσία ενηλίκων παρέχουν μια καλή ευκαιρία για δικτύωση και ανάπτυξη αλληλοϋποστήριξης.

Συστάσεις

- Οι υπηρεσίες ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με ΔΝ θα πρέπει να συνεργάζονται με τους εφήβους και νέα άτομα της περιοχής τους για να διασφαλίσουν ότι προσφέρουν προσβάσιμη και ευέλικτη φροντίδα κατάλληλη για τις ανάγκες των ασθενών.

- Ένα κοινό προφίλ ή ένα έγγραφο «διαβατήριο» μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επιτρέψει στον υπεύθυνο μετάβασης να συνεργαστεί με τον νεαρό ασθενή και να αξιολογήσει τη σωστή χρονική στιγμή της μετάβασης.
- Οι νέοι πρέπει να έχουν την ευκαιρία να συναντηθούν με έναν επαγγελματία από τις σχετικές υπηρεσίες ενηλίκων πριν μεταφερθούν από τις παιδιατρικές υπηρεσίες.
- Εάν ένας νέος δεν εντάσσεται στις υπηρεσίες ενηλίκων, επαγγελματίες υγείας και κοινωνικής φροντίδας που εργάζονται στα πρωτόκολλα προστασίας θα πρέπει να προσπαθήσουν να επικοινωνήσουν με τον νεαρό ασθενή και την οικογένειά του και να εμπλέξουν άλλους σχετικούς επαγγελματίες, συμπεριλαμβανομένου του οικογενειακού ιατρού.
- Οι υπηρεσίες θα πρέπει να συνεργάζονται με τους νεαρούς ασθενείς για να τους υποστηρίζουν στο σχεδιασμό της απομάκρυνσης από το σπίτι για να σπουδάσουν ή να εργαστούν.
- Οι υπηρεσίες θα πρέπει να υποστηρίζουν και να ενθαρρύνουν την πρόσβαση σε δίκτυα αλληλοϋποστήριξης.

Βελτίωση ποιότητας

Εισαγωγή

Μετά την πρώτη έκδοση των προτύπων για την κλινική φροντίδα ενηλίκων με δρεπανοκυτταρική νόσο στο Ηνωμένο Βασίλειο (Sickle Cell Society, 2008) και παρόμοια συγγράμματα σχετικά με τη φροντίδα παιδιών με ΔΝ και ασθενών με θαλασσαιμία, η κοινότητα των αιμοσφαιρινοπαθειών συνεργάστηκε για την εφαρμογή τους. Ο στόχος είναι να μειωθούν τα επίπεδα νοσηρότητας και θνησιμότητας και να βελτιωθεί η εμπειρία όλων των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθεια, μειώνοντας τις ανισότητες και βελτιώνοντας την έγκαιρη πρόσβαση σε υψηλής ποιότητας εξειδικευμένη φροντίδα. Η περίθαλψη των αιμοσφαιρινοπαθειών αποτελεί μια εξειδικευμένη υπηρεσία που παρέχεται στο Εθνικό Σύστημα Υγείας. Άλλες πρωτοβουλίες περιλαμβάνουν ένα κυλιόμενο πρόγραμμα αξιολογήσεων από εμπειρογνώμονες με πρότυπα ποιότητας και ένα εθνικό μητρώο αιμοσφαιρινοπαθειών.

Στην Ελλάδα, η προτεινόμενη στελέχωση των μονάδων αιμοσφαιρινοπαθειών στη χώρα έχει δοθεί στο θεσμικό πλαίσιο λειτουργίας τους από το 2007.

Πρότυπα

- Το Εθνικό Σύστημα Υγείας θα πρέπει να διασφαλίσει ότι όλοι οι ενήλικες με ΔΝ έχουν πρόσβαση σε περίθαλψη από μια Ομάδα Ειδικών για Αιμοσφαιρινοπάθειες.

- Το Εθνικό Σύστημα Υγείας θα πρέπει να συνεργάζεται με τοπικές ομάδες ανά περιοχή για να διασφαλίζει ότι όλοι οι ενήλικες με ΔΝ έχουν πρόσβαση σε περίθαλψη στην κοινότητα, τοπική νοσοκομειακή περίθαλψη, υποστήριξη από κοινωνικούς λειτουργούς και συμβουλές για τις παροχές που δικαιούνται.
- Το Εθνικό Σύστημα Υγείας πρέπει να διασφαλίσει ότι όλοι οι ασθενείς έχουν ισότιμη πρόσβαση σε παρεμβάσεις υψηλού κόστους.
- Η Ομάδα των ειδικών στις αιμοσφαιρινοπάθειες θα πρέπει να συμμετέχει σε ένα πρόγραμμα ελέγχου της ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες σύμφωνα με τα εθνικά πρότυπα.
- Όλοι οι ασθενείς μετά τη συγκατάθεσή τους θα πρέπει να είναι εγγεγραμμένοι στο Εθνικό Μητρώο Αιμοσφαιρινοπαθειών και τα ετήσια δεδομένα καθώς και τα ανεπιθύμητα συμβάματα θα πρέπει να αναφέρονται στο Εθνικό Μητρώο Αιμοσφαιρινοπάθειών.
- Όλα τα κέντρα που παρέχουν περίθαλψη στα επείγοντα σε ενήλικες με ΔΝ θα πρέπει να αξιολογούν τις πρακτικές τους για την ανακούφιση του οξέος πόνου, με βάση τις εθνικές οδηγίες, τουλάχιστον ετησίως.

Εξειδικευμένη ανάθεση

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Η ανάθεση είναι μια διαδικασία με την οποία εντοπίζονται οι ανάγκες στην υγεία και θεσπίζονται υπηρεσίες για την κάλυψη αυτών των αναγκών. Όπου είναι δυνατόν, μια τεκμηριωμένη προσέγγιση χρησιμοποιείται στην προμήθεια υπηρεσιών και στον έλεγχο της παράδοσής τους. Οι εξειδικευμένες υπηρεσίες είναι χαμηλού όγκου και υψηλού κόστους ή είναι πολύ περίπλοκες στην παράδοση.

Οι υπηρεσίες για παιδιά και ενήλικες με αιμοσφαιρινοπάθειες (δρεπανοκύτταρική νόσο και θαλασσαιμία) και άλλες κληρονομικές αναιμίες αποτελούν εξειδικευμένη υπηρεσία για το Εθνικό Σύστημα Υγείας. Αυτό συνιστά η φροντίδα να παρέχεται από μια ομάδα ειδικών στις αιμοσφαιρινοπάθειες η οποία, συνεργαζόμενη με συνδεδεμένους παρόχους, αναμένεται να προσφέρει ένα δίκτυο περίθαλψης για όλους τους ασθενείς μιας γεωγραφικής περιφέρειας.

Επιστημονική αξιολόγηση

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Οι επιστημονικές αξιολογήσεις βασίζονται σε ποιοτικές προϋποθέσεις, που αναθεωρούνται πριν από κάθε νέο πρόγραμμα και οι οποίες είναι σύμφωνες με τα πρότυπα παροχής υπηρεσιών σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες. Τα προγράμματα επιστημονικής αξιολόγησης βασίζονται σε πρότυπα που εξετάζουν τους ακόλουθους τομείς:

- Πληροφορίες και υποστήριξη για ασθενείς και τις οικογένειές τους
- Στελέχωση
- Υπηρεσίες υποστήριξης
- Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός
- Οδηγίες και πρωτόκολλα
- Οργάνωση υπηρεσιών και σύνδεση με άλλες υπηρεσίες
- Διακυβέρνηση
- Δίκτυο
- Εξειδικευμένη ανάθεση

Εθνικό Μητρώο Αιμοσφαιρινοπαθειών

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, το Εθνικό Μητρώο Αιμοσφαιρινοπαθειών τέθηκε σε λειτουργία το 2009 και ο στόχος του είναι η βελτίωση της ποιότητας των δεδομένων που είναι διαθέσιμα σχετικά με τους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες στη χώρα. Αρχικά το Μητρώο περιελάμβανε τον αριθμό των ασθενών με ΔΝ, ηλικίες, γεωγραφική εντόπιση, βασικά δημογραφικά στοιχεία και κλινικές λεπτομέρειες. Τα Κέντρα Αιμοσφαιρινοπαθειών ενθαρρύνονταν να συμμετάσχουν κάνοντας καταγραφή των ασθενών τους (κατόπιν προφορικής ή έγγραφης συγκατάθεσης) μέσω της συμπλήρωσης μιας προτυποποιημένης φόρμας.

Οι λειτουργίες του Εθνικού Μητρώου Αιμοσφαιρινοπαθειών έχουν επεκταθεί και περιλαμβάνουν τη δυνατότητα αναφοράς ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μεταγγίσεις, συμπεριλαμβανομένων ανώνυμων δεδομένων σχετικά με ασθενείς που δεν έχουν παράσχει συγκατάθεση για εγγραφή μέσω των προσωπικών τους στοιχείων. Αυτό ενθαρρύνεται ως ένας μηχανισμός συλλογής εθνικών δεδομένων με σκοπό την απόκτηση γνώσεων μέσω αυτών των συμβαμάτων. Αυτή η αναφορά ανεπιθύμητων αντιδράσεων πρέπει να διενεργείται παράλληλα με τους συνήθεις τοπικούς μηχανισμούς αναφοράς νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Η χρήση του Εθνικού Μητρώου Αιμοσφαιρινοπαθειών ως εργαλείο για ετήσια ανασκόπηση επιτρέπει τη συλλογή επικαιροποιημένων αριθμών που αφορούν τους ασθενείς σε κάθε κέντρο με τη δυνατότητα ανάκτησης αριθμών ασθενών στο πέρασμα του χρόνου. Επιτρέπει επίσης τη συλλογή και συρραφή τοπικών και εθνικών δεδομένων σε ενιαίες ετήσιες αναφορές (διαθέσιμες στο διαδίκτυο). Τα δεδομένα αφορούν εγγραφές ανά κέντρο, γονότυπο, φύλο, ηλικία, εθνικότητα, ανεπιθύμητες αντιδράσεις και κάποιες ειδικές θεραπείες: μετάγγιση, υδροξυουρία και αποσιδήρωση. Αυτά τα δεδομένα, μαζί τα δεδομένα σχετικά με τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις, παρουσιάζονται ετησίως σε ιατρικά συνέδρια.

Το Εθνικό Μητρώο Αιμοσφαιρινοπαθειών είναι ένας διαρκώς εξελισσόμενος πόρος με εξαιρετικό δυναμικό, όπως τη χρήση του για σκοπούς διαπίστευσης ποιότητας και επιδημιολογικών μελετών.

Κλινικός έλεγχος

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Ο κλινικός έλεγχος είναι μια δραστηριότητα βελτίωσης της ποιότητας που επιδιώκει να βελτιώσει τα αποτελέσματα της περίθαλψης των ασθενών μέσω της συστηματικής ανασκόπησης της περίθαλψης και να εφαρμόσει αλλαγές σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία. Ο καθορισμός των αναμενόμενων προϋποθέσεων περίθαλψης, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της ποιότητας των υπηρεσιών, είναι θεμελιώδης για τη διαδικασία ελέγχου. Η συντακτική ομάδα προσπάθησε να διασφαλίσει ότι οι προϋποθέσεις σε αυτό το βιβλίο είναι ελεγχόμενες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πλαίσιο για την ανάπτυξη προτύπων ελέγχου.

Επιπλέον, υπάρχουν και άλλοι τομείς περίθαλψης για τους οποίους υπάρχουν ήδη πρότυπα ελέγχου.

Επισημαίνουμε τις πρώτες τέσσερεις προϋποθέσεις ποιότητας:

- Τα άτομα με ΔΝ που παρουσιάζονται στο νοσοκομείο με οξύ επώδυνο επεισόδιο θα πρέπει να έχουν αξιολόγηση πόνου, κλινική αξιολόγηση και κατάλληλη αναλγησία εντός 30 λεπτών από την προσέλευσή τους.
- Ασθενείς με οξύ επώδυνο επεισόδιο θα πρέπει να αξιολογούνται για την ανακούφιση από τον πόνο κάθε 30 λεπτά έως ότου επιτευχθεί ικανοποιητική ανακούφιση από τον πόνο και στη συνέχεια τουλάχιστον κάθε 4 ώρες.
- Ασθενείς με οξύ επώδυνο επεισόδιο που λαμβάνουν ισχυρά οπιοειδή θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες κάθε ώρα για τις πρώτες 6 ώρες μετά την πρώτη χορήγηση ή την αύξηση της δόσης και στη συνέχεια τουλάχιστον κάθε 4 ώρες.

- Οι ασθενείς με οξύ επώδυνο επεισόδιο θα πρέπει να αξιολογούνται για παρουσία οξέος θωρακικού συνδρόμου εάν έχουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: παθολογικά συμπτώματα ή ευρήματα στην εξέταση του αναπνευστικού, πόνο στο στήθος, πυρετό ή υποξία.

Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες της Βρετανικής Αιματολογικής Εταιρείας είναι διαθέσιμες στην ιστοσελίδα www.b-s-h.org.uk (στην αγγλική γλώσσα).

Συστάσεις

Καλό θα είναι να γίνουν κλινικοί έλεγχοι που να προσδιορίζουν:

- Το ποσοστό των ασθενών που έχουν υποβληθεί στους προτεινόμενους εθνικούς εμβολιασμούς.
- Ποσοστό ασθενών σε συστηματική αγωγή με πενικιλίνη ή ισοδύναμο ή που έχουν προμήθεια και σαφείς οδηγίες για άμεση χρήση, όταν απαιτηθεί.
- Συμμόρφωση με την κλινική οδηγία σχετικά με τη διαχείριση του οξέος πόνου, συμπεριλαμβανομένου του ποσοστού των ασθενών που επί οξέος πόνου έλαβαν την πρώτη αναλγησία εντός 30 λεπτών από την άφιξη και πέτυχαν επαρκή έλεγχο του πόνου εντός δύο ωρών από την άφιξη τους.
- Διαθεσιμότητα εκτεταμένου ερυθροκυτταρικού φαινοτύπου σε όλους τους ασθενείς.
- Θα πρέπει να διασφαλιστεί ότι υπάρχει επαρκές εξειδικευμένο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό που φροντίζει ασθενείς με ΔΝ και θα πρέπει να διασφαλισθεί ότι όλοι οι ειδικευόμενοι ιατροί αποκτούν επαρκή εμπειρία στη φροντίδα ατόμων με ΔΝ

Κεφάλαιο 2: Συμπέρασμα

Αυτό το κεφάλαιο προσέφερε μια ευρεία εισαγωγή στην οργάνωση της περίθαλψης. Η δρεπανοκυτταρική νόσος έχει κλινικές, κοινωνικές, οικονομικές και ψυχολογικές συνέπειες τόσο για το άτομο όσο και για την οικογένειά του. Αυτό παρουσιάζει διάφορες προκλήσεις που απαιτούν μια διεπιστημονική απάντηση και άριστη επικοινωνία μεταξύ διαφόρων ενδιαφερομένων, παράλληλα με τη δέσμευση για τεκμηριωμένη πρακτική και κλινικό έλεγχο.

Κεφάλαιο 3: Πρωτοβάθμια φροντίδα

«Οι νοσοκομειακοί ιατροί είναι καταρτισμένοι και πάντα διαθέσιμοι για να βοηθήσουν ή να συμβουλεύσουν. Έχω ελάχιστη επικοινωνία με τον οικογενειακό μου ιατρό για τη δρεπανοκυτταρική».

«Οι οικογενειακοί ιατροί χρειάζονται επιπλέον επιμόρφωση για τη δρεπανοκυτταρική, ειδικά όταν χρειαζόμαστε ιατρική υποστήριξη».

Εισαγωγή

Το παρόν και το επόμενο κεφάλαιο καλύπτουν το ευρύτερο πλαίσιο της φροντίδας και θα εισάγουν μία πιο ολιστική και συλλογιστική αναφορά για τη στήριξη των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ) και των οικογενειών τους. Το φάσμα είναι απαραίτητα ευρύ, ειδικά στην χρήση των τεκμηρίων, τα οποία είναι συχνότερα γενικά παρά ειδικά στην εμπειρία της ΔΝ. Παρόλο που η συγκεκριμένη πρακτική είναι λογική, εφόσον η εμπειρία των ασθενών με ΔΝ είναι πιθανό να έχει ομοιότητες με άλλες χρόνιες καταστάσεις, υπάρχουν πιθανά κενά στα τεκμήρια της έρευνας και υπογραμμίζεται η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα όσον αφορά την κοινωνική εμπειρία της ΔΝ. Το παρόν κεφάλαιο, εστιάζοντας στην πρωτοβάθμια φροντίδα και την νοσηλευτική στην κοινότητα, δίνει έμφαση στην προοπτική τους για την παροχή στήριξης στους ασθενείς με ΔΝ και τις οικογένειές τους, πριν ασχοληθεί με ειδικότερα παραδείγματα παρεμβάσεων που μπορούν να διαχειριστούν μέσω πρωτοβάθμιας φροντίδας. Επίσης, το παρόν κεφάλαιο ασχολείται και με την οδοντιατρική φροντίδα, στο πλαίσιο του ευρέως φάσματος της πρωτοβάθμιας φροντίδας.

Ο ρόλος της ομάδας πρωτοβάθμιας φροντίδας

Εισαγωγή

Το κύριο σημείο πρωτοβάθμιας φροντίδας για τους ασθενείς με οξείς και χρόνιες νόσους παραμένει η οικογένεια. Οι οικογενειακοί ιατροί (ΟΙ) και η ομάδα πρωτοβάθμιας φροντίδας είναι ζωτικής σημασία για την στήριξη του ασθενή με ΔΝ και έχουν ολιστική απόψη για την φροντίδα του. Η ομάδα πρωτοβάθμιας φροντίδας συμπεριλαμβάνει την κύρια ομάδα νοσηλευτών και διοικητικού προσωπικού, και επιπρόσθετο προσωπικό το οποίο μπορεί να συμπεριλαμβάνει μαίες, επισκέπτες υγείας, κατ' οίκον νοσηλευτές, νοσηλευτές ψυχικής υγείας, κοινωνικούς λειτουργούς, και συμβούλους δικαιωμάτων πρόνοιας. Ιδανικά, η ομάδα πρωτοβάθμιας φροντίδας είναι η πρώτη επαφή για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους. Μπορούν να προσφέρουν την αίσθηση της αδιάλειπτης συνέχειας και να συντονίσουν τη φροντίδα. Ιδανικά, η εγγραφή με ΟΙ γίνεται κατά την γέννηση και ακολουθεί τον ενδιαφερόμενο καθ' όλη την διάρκεια της ζωής του.

Πρότυπα

- Όλοι οι ενήλικες με ΔΝ πρέπει να είναι εγγεγραμμένοι σε ΟΙ.
- Οι ομάδες πρωτοβάθμιας φροντίδας πρέπει να διατηρούν καλή επικοινωνία με τους ειδικούς και τις τοπικές ομάδες αιμοσφαιρινοπάθειας, εφαρμόζοντας αμφίδρομη ανταλλαγή πληροφοριών για την καλύτερη φροντίδα των κοινών ασθενών τους.
- Οι ΟΙ πρέπει να προσφέρουν συνήθεις υπηρεσίες πρωτοβάθμιας φροντίδας σε κάθε ασθενή με ΔΝ.
- Οι ομάδες ειδικών για αιμοσφαιρινοπάθειες θα πρέπει να συνεργαστούν με τους ΟΙ ώστε να αναπτύξουν κοινά τοπικά πρωτοκόλλα για τις αρμοδιότητες έκαστου.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Οι ασθενείς με ΔΝ και οι οικογένειές τους μπορούν να ωφεληθούν σημαντικά από μία αποτελεσματική ομάδα πρωτοβάθμιας φροντίδας, η οποία μοιράζεται πληροφορίες, επικοινωνεί με άνεση, συμφωνεί σε κοινούς στόχους και κατανοεί της αρμοδιότητες αλλά και τα ιδιάζοντα προσόντα κάθε μέλους της. Η δυνητική αξία της πρωτοβάθμιας φροντίδας δεν αξιοποιείται πάντα.

Οι οικογένειες των ανθρώπων με ΔΝ είναι ζωτικής σημασίας για την παροχή ιατρικής και κοινωνικής φροντίδας και η συνεργασία είναι απαραίτητη για την βέλτιστη αποτελεσματικότητα της πρωτοβάθμιας φροντίδας. Η άμεση εμπλοκή με τους ασθενείς και το οικιακό τους περιβάλλον είναι από τα δυνατά σημεία της πρωτοβάθμιας φροντίδας. Συχνά, βοηθάει στην ευρύτερη κατανόηση του κοινωνικού, οικονομικού, οικογενειακού και ψυχολογικού περιβάλλοντος και βοηθά τα μέλη της ομάδας πρωτοβάθμιας φροντίδας να γίνουν ισχυροί υπέρμαχοι του ασθενούς, παρέχοντας σημαντικές συμβουλές για την ευημερία του, για τη στέγαση αλλά και για εκπαιδευτικά θέματα. Τα μέλη της ομάδας πρωτοβάθμιας φροντίδας έχουν την ικανότητα να είναι ευαίσθητα στις ανάγκες του κάθε ασθενούς και μπορούν παράλληλα να αναγνωρίσουν και να στηρίξουν τους οικογενειακούς φροντιστές.

Η ομάδα πρωτοβάθμιας φροντίδας μπορεί να έχει ενεργό ρόλο και στον προγεννητικό έλεγχο/ γενετικό έλεγχο, συμβουλεύοντας για την αναπαραγωγική υγεία, παρέχοντας τακτικές εξετάσεις, παρακολουθώντας την εξέλιξη του ασθενούς μετά από επείγουσα εισαγωγή και συντονίζοντας την φροντίδα του. Η ομάδα πρωτοβάθμιας φροντίδας έχει τη δυνατότητα να υποστηρίξει ασθενείς με πολλαπλές συννοσηρότητες, οι οποίοι διαχειρίζονται τη ΔΝ παράλληλα με άλλα άσχετα θέματα υγείας. Ωστόσο, πρέπει να γίνεται κάθε προσπάθεια για να συντονίζεται η φροντίδα μεταξύ των διαφόρων ειδικοτήτων προκειμένου να αποφεύγονται οι παραλείψεις ή οι περιττές αλληλοεπικαλύψεις. Προσοχή πρέπει να δίνεται στις καλές επαγγελματικές σχέσεις

με τους παρόχους δευτεροβάθμιας και τριτοβάθμιας φροντίδας, σε συνδυασμό με τη διάχυση της πληροφορίας. Δεν είναι πάντα εύκολο να επιτευχθεί, αλλά είναι πολύ σημαντικό για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους. Επίσης, δίνει τη δυνατότητα της μείωσης των εξόδων της ιατρικής φροντίδας, εξασφαλίζοντας την πιο κατάλληλη φροντίδα και περίθαλψη.

Για να διευκολυνθεί και να διασφαλιστεί η απρόσκοπτη συνέχεια της φροντίδας, πρέπει να υπάρχει ένα ιατρικό αρχείο πρωτοβάθμιας ιατρικής φροντίδας, κωδικοποιημένο με προβλήματα για κάθε γνωστό ασθενή με σημαντική αιμοσφαιρινοπάθεια. Για την εφαρμογή του απαιτείται ένα σύστημα ανατροφοδότησης των αρχείων των ασθενών από τον προληπτικό έλεγχο των νεογνών, την λήψη εγγραφών νέων ασθενών και πληροφοριών από άλλες πηγές, όπως τα εξιτήρια των νοσοκομείων. Ομοίως, τα αποτελέσματα εξετάσεων αιμοσφαιρινοπαθειών, στα οποία φαίνονται οι φορείς της ΔΝ, θα μπορούν να κωδικοποιηθούν στο αρχείο του ασθενούς για να συνεισφέρουν στην παροχή προκαθορισμένων πληροφοριών.

Οι ΟΙ και η ομάδα πρωτοβάθμιας φροντίδας, για να ανταπεξέλθουν στους ρόλους και τις αρμοδιότητές τους, πρέπει να έχουν μία καλή κατανόηση της ΔΝ και να γνωρίζουν τους ασθενείς που έχουν στην ευθύνη τους. Ποιοτικές μελέτες ασθενών με ΔΝ και των οικογενειών τους έχουν καταδείξει το γενικότερο έλλειμα σε «ευρεία γνώση της ΔΝ» (Al Juburi *και συν.*, 2012, Jacob *και συν.*, 2016). Το αποτέλεσμα της μίας μελέτης ήταν η εκπαιδευτική παρέμβαση στους ΟΙ (Al Juburi *και συν.*, 2012) για να βελτιωθεί η γνώση και ο τρόπος διαχείρισης της ΔΝ. Μία τέτοιου είδους παρέμβαση μπορεί να μην είναι εφαρμόσιμη οριζόντια, αλλά η συνεχής ανάπτυξη επαγγελματικών προσόντων/συνεχιζόμενη εκπαίδευση είναι διαθέσιμη για τη διαχείριση της ΔΝ στην κοινότητα (Brousse *και συν.*, 2014).

Τα καθήκοντα της ομάδας πρωτοβάθμιας φροντίδας συμπεριλαμβάνουν (Patel, 2016):

- Έγκαιρη θεραπεία λοιμώξεων για την αποφυγή σήψης
- Συνταγογράφηση χημειοπροφύλαξης με αντιβιοτικά
- Έλεγχο επικαιροποίησης των εμβολίων
- Έγκαιρη παραπομπή εγκύων
- Φροντίδα αναπαραγωγής, συμπεριλαμβανομένων και συμβουλών αντισύλληψης, συμβουλευτικής προ της σύλληψης και εξέταση συντρόφων. Μπορούν επίσης να συμμετέχουν και στην φροντίδα μετά την γέννηση, σε συνεργασία με το ειδικό κέντρο
- Παραπομπή για ψυχολογική στήριξη και συμβουλευτική (συμπεριλαμβανομένης και της νευροψυχολογικής υποστήριξης)
- Ενθάρρυνση της συμμόρφωσης στη θεραπεία.
- Επιμόρφωση του ασθενή για την αυτοδιαχείριση των ήπια επώδυνων επεισοδίων.
- Υποστήριξη κατά την μετάβαση και την συνέχιση σε περαιτέρω εκπαίδευση.

Η πρόσβαση στην πρωτοβάθμια φροντίδα έχει υπογραμμιστεί ως εμπόδιο στην αποτελεσματική θεραπεία, τη συνέχεια της φροντίδας και την παρακολούθηση μετά την έξοδο από το νοσοκομείο (Al Juburi *και συν.*, 2012). Έχουν περιγραφεί και εναλλακτικά μοντέλα φροντίδας εντός της κοινότητας, όπως η παροχή κατ' οίκον ή ημερήσιας φροντίδας με τη συμμετοχή των ειδικών (Brousse *και συν.*, 2014, Lanzkron *και συν.*, 2015, Raphael *και συν.*, 2008, Wright *και συν.*, 2004).

Συστάσεις

- Οι ομάδες ειδικών για ΔΝ θα πρέπει να παρέχουν στήριξη και επιμόρφωση για τους ΟΙ και τους συναδέλφους τους στην πρωτοβάθμια φροντίδα.
- Η ομάδα πρωτοβάθμιας φροντίδας πρέπει να είναι υπεύθυνη για την προφύλαξη λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης και της συνταγογράφησης των συνήθων αντιβιοτικών και εμβολίων για την πρόληψη λοιμώξεων λόγω λειτουργικής ασπληνίας. Η καλή επικοινωνία μεταξύ της πρωτοβάθμιας και της δευτεροβάθμιας φροντίδας είναι καίρια για την διάχυση της πληροφορίας, π.χ. με την χρήση αρχείων που τηρούνται από τους ασθενείς.
- Η ομάδα πρωτοβάθμιας φροντίδας θα πρέπει να ενημερώνει το νοσοκομείο όταν οι ασθενείς δεν λαμβάνουν τις συνταγές τους (π.χ. για αντιβιοτικά) συστηματικά.
- Τα νοσοκομεία θα πρέπει να ενημερώνουν τους ΟΙ και την ομάδα πρωτοβάθμιας φροντίδας για την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο εντός επτά ημερών και να υποδεικνύουν ποιοι ασθενείς χρειάζονται παρακολούθηση μετά το εξιτήριο.
- Η ομάδα πρωτοβάθμιας φροντίδας πρέπει να είναι υπεύθυνη για την καταγραφή και την παροχή επαναληπτικών συνταγών για άλλα συνήθη φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων και των αναλγητικών, και θα πρέπει να υπάρχει καθαρή επικοινωνία και συμφωνία μεταξύ του ΟΙ και του εξειδικευμένου κέντρου ΔΝ για τα παυσίπονα που θα συνταγογραφηθούν σε ανεπίπλεκτες επώδυνες κρίσεις στην κοινότητα.
- Οι ΟΙ πρέπει να τηρούν αρχεία των φορέων της νόσου και να προσφέρουν συμβουλευτική αναπαραγωγής εγκαίρως, όπου απαιτείται. Πρέπει επίσης να παρέχουν συμβουλευτική για τις επιπτώσεις του να είσαι φορέας της νόσου αφενός στο άτομο και αφετέρου στα μέλη της οικογένειάς του.

Νοσηλευτική στην Κοινότητα

«Πρέπει να ενθαρρύνονται περισσότερες επισκέψεις κατ' οίκον από νοσηλεύτριες και υποστηρικτικό προσωπικό».

«Η ειδική νοσηλεύτρια κοινότητας μου έδωσε μία κάρτα την οποία έχω στο πορτοφόλι μου και η οποία δείχνει ότι είμαι εγγεγραμμένος στο Εθνικό Μητρώο Αιμοσφαιρινοπαθειών και έχει όλα τα στοιχεία μου σε περίπτωση ανάγκης».

Εισαγωγή

Η παροχή εύκολης πρόσβασης σε καλής ποιότητας ιατρική φροντίδα και θεραπεία στην κοινότητα, με έμφαση στην αυτοδιαχείριση και με μία προσέγγιση που θέτει την οικογένεια στο κέντρο της φροντίδας, μπορεί να υποστηρίξει τους ασθενείς με ΔΝ, ώστε να επιτύχουν τους στόχους τους. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται και η φροντίδα της οικογένειάς τους καθώς και η συμμετοχή στην εκπαίδευση και στην εργασία με λιγότερα προβλήματα που προκαλούνται από τις επισκέψεις στα νοσοκομεία (βλ. Κεφάλαιο 4: Υγεία και ευεξία). Τα μοντέλα της εξειδικευμένης νοσηλευτικής της κοινότητας για την ΔΝ διαφοροποιούνται ανάλογα με τη χώρα και δεν υπάρχει θεσμοθετημένο εθνικό μοντέλο νοσηλευτικής φροντίδας. Ο ρόλος της φροντίδας στην κοινότητα μπορεί να συμπεριλαμβάνει κοινωνική, ψυχολογική υποστήριξη αλλά και πιο πρακτικά νοσηλευτικά θέματα (π.χ. αιμοληψίες, έλεγχο φαρμάκων, διαχείριση πόνου). Η νοσηλευτική στην κοινότητα μπορεί να εφαρμόζεται μόνη της, ως μέρος των δραστηριοτήτων ενός κοινοτικού κέντρου για τη Δρεπανοκυτταρική Νόσο και την Θαλασσαιμία, ως δράση μίας ευρύτερης κατευθυντήριας οδηγίας του Εθνικού Συστήματος Υγείας, ή μπορεί να είναι ενταγμένη με την ομάδα ειδικών για τις αιμοσφαιρινοπάθειες. Αυτοί οι νοσηλευτές μπορεί να εργάζονται και στην πρωτοβάθμια και στην δευτεροβάθμια φροντίδα. Οι ομάδες της κοινότητας συνήθως έχουν την αρμοδιότητα της παρακολούθησης των θετικών γυναικών που εντοπίζονται στους προγεννητικούς ελέγχους, καθώς και των νεογνών. Και οι δύο αυτές κατηγορίες βρίσκονται εκτός των διαδικασιών που περιγράφονται και οι οποίες εστιάζουν στην νοσηλευτική στην κοινότητα για ενήλικες με ΔΝ.

Πρότυπα

- Όλοι οι ενήλικες με ΔΝ πρέπει να έχουν πρόσβαση σε νοσηλευτική υποστήριξη στην κοινότητα.
- Ο αριθμός και τα περιστατικά των ειδικών νοσηλευτών στην κοινότητα πρέπει συχνά να αξιολογείται ώστε να διασφαλίζεται ότι οι υπηρεσίες έχουν επαρκή και ικανή στελέχωση σε σχέση με τα καθήκοντα που πρέπει να εκτελέσουν.

- Οι ειδικοί νοσηλευτές στην κοινότητα πρέπει να λαμβάνουν πιστοποιημένη κατάρτιση η οποία θα αξιολογείται στο πλαίσιο της ετήσιας αξιολόγησής τους ως υπάλληλοι.
- Η οργάνωση της κοινής φροντίδας μεταξύ της ομάδας στην κοινότητα και της νοσοκομειακής ομάδας πρέπει να είναι ξεκάθαρη. Πρέπει να πραγματοποιούνται διεπιστημονικές ομαδικές συναντήσεις.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Ο ειδικός κοινοτικός νοσηλευτής παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην προώθηση της αυτοδιαχείρισης αλλά και της γενικότερης υγείας των ανθρώπων όλων των ηλικιών που ζουν με ΔΝ (βλέπε Κεφάλαιο 4: Υγεία και ευεξία). Ο ρόλος αυτός συμπεριλαμβάνει:

- Την ευαισθητοποίηση της κοινότητας για την ΔΝ
- Τη διαχείριση των εγκύων γυναικών με θετικό αποτέλεσμα στον γενετικό έλεγχο (φορείς και ασθενείς) και των συντρόφων τους συμπεριλαμβανόμενης και της γενετικής συμβουλευτικής καθώς και της διαχείρισης μίας πιθανής εγκυμοσύνης πάσχοντος εμβρύου και, όπου κριθεί αναγκαίο, προγεννητικής διάγνωσης.
- Το συντονισμό και την εφαρμογή διεπιστημονικής ομαδικής προσέγγισης, με ολιστικές προσεγγίσεις στην ιατρική φροντίδα, οι οποίες είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στην διαχείριση του πόνου, καθώς στοχεύουν στην αποφυγή ελλείψεων ή περιττών επικαλύψεων (Coulter *και συν.*, 2013). Ένα αρχείο της ιατρικής φροντίδας που τηρείται από τον ασθενή μπορεί να βοηθήσει στην επικοινωνία μεταξύ των διαφόρων παρόχων φροντίδας.
- Την ανάπτυξη εξατομικευμένων σχεδίων φροντίδας, σε συνεργασία με τους χρήστες των υπηρεσιών και τους επαγγελματίες υγείας για να συμφωνηθούν οι στόχοι, να αναγνωριστούν οι ανάγκες, να αναπτυχθούν και να εφαρμοστούν σχέδια δράσης και να παρακολουθείται η πρόοδος.
- Την προσφορά εκπαίδευσης και τη βελτίωση της ικανότητας αυτοδιαχείρισης των ασθενών και των οικογενειών τους για να διασφαλίζεται η αποτελεσματική αυτοδιαχείριση στο πλαίσιο της κοινότητας. Μπορεί να συμπεριλαμβάνει μηχανισμούς μείωσης του κινδύνου κρίσεων και άλλων επιπλοκών και διαχείριση συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανόμενης και της διαχείρισης ανεπίπλεκτου πόνου κατ' οίκον με τα κατάλληλα αναλγητικά και μη φαρμακευτικές μεθόδους.
- Την έγκαιρη διαχείριση των επώδυνων κρίσεων κατ' οίκον με στόχο την αποφυγή της εισαγωγής σε νοσοκομείο και τη μείωση της αναστάτωσης στη ζωή του ασθενούς.
- Την εκπαίδευση των ασθενών και των οικογενειών τους για αξιολόγηση των συμπτωμάτων που υποδεικνύουν σοβαρές επιπλοκές και χρήζουν άμεσης ιατρικής εκτίμησης, συμπεριλαμβανομένων του σημαντικού πυρετού, της θωρακικού άλγους, των δυσκολιών στην αναπνοή, της αφυδάτωσης, του

πριαπισμού και κάθε άλλου μη ασυνήθιστου πόνου ή μη αναμενόμενου συμπτώματος.
- Την υποστήριξη για πρώιμο εξιτήριο από το νοσοκομείο και την παροχή συνεχιζόμενης ποιοτικής φροντίδας κατ' οίκον.
- Τη συμβουλευτική για διάφορα θέματα συμπεριλαμβανομένων της κατάλληλης δραστηριότητας, της ανάπαυσης, της διατροφής, της πρόληψης και θεραπείας λοιμώξεων, της γενικότερης υγείας και ευεξίας, θέματα αναπαραγωγής (έλεγχος των συντρόφων προ της σύλληψης, γενετική συμβουλευτική και προγεννητική διάγνωση όπου απαιτείται) και πρόσβαση σε συμβουλές για προνοιακά επιδόματα.
- Διευκόλυνση των τοπικών ομάδων στήριξης όπου οι ασθενείς και οι φροντιστές τους μπορούν να μοιραστούν τις εμπειρίες τους.
- Αναθεώρηση της φροντίδας στην κοινότητα και των προδιαγραφών των ειδικών συμπεριλαμβανόμενης και της συλλογής δεδομένων, ελέγχου, έρευνας και συμβουλών σε τοπικό και εθνικό επίπεδο για τη βελτίωση της φροντίδας.

Σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες, η νοσηλευτική φροντίδα στην κοινότητα μπορεί να παρέχεται από ειδικούς νοσηλευτές, ειδικούς νοσηλευτικούς συμβούλους, ειδικές ομάδες νοσηλευτικής βοήθειας στο σπίτι, ή με την χρήση νοσηλευτικών υπηρεσιών/ νοσηλευτών της κοινότητας που θα εργάζονται υπό την εποπτεία ενός κέντρου ΔΝ και Θαλασσαιμίας, ή ενός ειδικού κέντρου αιμοσφαιρινοπαθειών . Σε περιοχές όπου η επίπτωση της νόσου είναι υψηλή έχουν συστηθεί κέντρα κοινότητας που στελεχώνονται από ειδικούς νοσηλευτές και διάφορες άλλες ειδικότητες επαγγελματιών υγείας και παρόχων κοινωνικής φροντίδας. Συνήθως αυτά τα κέντρα ΔΝ και Θαλασσαιμίας (ΚΔΝΘ) στεγάζονται εντός της τοπικής κοινότητας, αν και μπορεί να βρίσκονται και εντός νοσοκομείου.

Στο ΚΔΝΘ, επιπρόσθετα του νοσηλευτικού προσωπικού, μπορούν να απασχολούνται και άλλες ειδικότητες, όπως εργοθεραπευτές, διαιτολόγοι, ψυχολόγοι, κοινωνικοί λειτουργοί, στελέχη πρόνοιας και οδοντίατροι. Πρέπει, επίσης, να υπάρχει πρόσβαση και σε άλλες κοινωνικές υπηρεσίες, όπως συμβουλευτική για στέγαση και επιδόματα. Ιδανικά, το κέντρο θα πρέπει να λειτουργεί ως υπηρεσία μίας στάσης (one-stop shop), όπου όλες οι παροχές θα είναι διαθέσιμες σε μία και μόνο επίσκεψη.

Τα μεγαλύτερα ΚΔΝΘ μπορούν να προσφέρουν επίσης:
- Εκπαιδευτικά προγράμματα για την υγεία και επαγγελματίες που φροντίζουν ανθρώπους με ΔΝ και Θαλασσαιμία.
- Εξωτερικά ιατρεία στελεχωμένα από νοσηλευτικό προσωπικό, ιατρεία συμμόρφωσης στη θεραπεία και ημερήσιες υπηρεσίες διαχείρισης πόνου.
- Υπηρεσίες υποστήριξης της αυτοδιαχείρισης κατ' οίκον.

Πιθανώς να είναι χρήσιμο στους χρήστες των υπηρεσιών να γνωρίζουν έναν συγκεκριμένο υπάλληλο στο κέντρο της κοινότητας. Σίγουρα οι χρήστες της υπηρεσίας θα πρέπει να έχουνε πρόσβαση τηλεφωνικά σε ένα ΚΔΝΘ για συζήτηση

και συμβουλές. Το προσωπικό στο ΚΔΝΘ θα πρέπει να είναι προετοιμασμένο για να παράσχει καθοδήγηση στους συναδέλφους σε τοπικές υπηρεσίες με τις οποίες συνεργάζεται ο ασθενής.

Ο ρόλος των νοσηλευτών της κοινότητας στην εκπαίδευση είναι πολύ σημαντικός. Η εκπαίδευση μπορεί να επιτευχθεί με διάφορες μεθόδους, όπως η προσωπική εκπαίδευση, υποστηριζόμενη με έντυπο υλικό, ή η ομαδική εκπαίδευση, υποστηριζόμενη από φυλλάδια, αφίσες, ταινίες και πρακτικά. Οι νοσηλευτές της κοινότητας θα πρέπει επίσης να εκτελούν και διοικητικά καθήκοντα, με στόχο την καταγραφή της γνώμης των χρηστών των υπηρεσιών, είτε μετρώντας την συμμετοχή τους στις ομαδικές δραστηριότητες, είτε με την συμπλήρωση ερωτηματολογίων από τους ίδιους τους χρήστες για την εμπειρία τους.

Το μοντέλο για τις χρόνιες νόσους που καταρτίστηκε από το Υπουργείο Υγείας (2007) προτείνει τρία επίπεδα φροντίδας. Κάποιες από τις ομάδες Δρεπανοκυτταρικής Νόσου και Θαλασσαιμίας (ΔΝΘ) της κοινότητας τα έχουν ήδη χρησιμοποιήσει. Το πρώτο επίπεδο είναι η υποστήριξη της αυτό-φροντίδας. Αυτή συμπεριλαμβάνει τη διοργάνωση τακτικών εκπαιδεύσεων στην κοινότητα για τους χρήστες των υπηρεσιών και τις οικογένειες/φροντιστές τους, με στόχο την επιτυχή διαβίωση με τη νόσο. Οι εκπαιδεύσεις μπορεί να έχουν συγκεκριμένη θεματική και να προάγουν την αυτοδιαχείριση, ενώ παράλληλα αυξάνουν την επαγρύπνηση για τις οξείες επιπλοκές, που μπορεί και να απαιτούν επείγουσα νοσηλεία. Το δεύτερο επίπεδο είναι η στοχευμένη διαχείριση της νόσου και απευθύνεται σε όσους χρειάζονται επιπρόσθετη υποστήριξη στην κοινότητα. Οι νοσηλευτές της κοινότητας παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στο συντονισμό της διεπιστημονικής φροντίδας, η οποία μπορεί να συμπεριλαμβάνει κατ' οίκον νοσηλευτές, φυσιοθεραπευτές, κοινωνικούς λειτουργούς, ψυχιατρικές ομάδες της κοινότητας και ψυχολογική υποστήριξη. Η αρχική αξιολόγηση από τους νοσηλευτές της κοινότητας συμπεριλαμβάνει τη λήψη ιστορικού και πλήρη νοσηλευτική αξιολόγηση κατά την διάρκεια μίας κατ' οίκον επίσκεψης ή σε ένα κέντρο της κοινότητας. Η αξιολόγηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εκτιμηθούν σχετικά θέματα και να αναπτυχθεί ένα σχέδιο φροντίδας.

Ανάλογα με τις τοπικές πρακτικές και τις προσφερόμενες υπηρεσίες, οι πτυχές του σχεδίου φροντίδας μπορεί να συμπεριλαμβάνουν:

- Διαχείριση του πόνου
- Θέματα απασχόλησης και εργασιακής αποκατάστασης
- Προβληματισμούς ψυχολογικής φύσεως
- Αδυναμία προσέλευσης στις κλινικές
- Διαχείριση συμμόρφωσης
- Παρακολούθηση μετά την έξοδο από το νοσοκομείο
- Επιτήρηση των φαρμάκων
- Κοινωνικά θέματα όπως η στέγη, προνοιακά επιδόματα, ανεργία
- Φροντίδα έλκους κάτω άκρων
- Παρακολούθηση της χηλικής θεραπείας αποσιδήρωσης

- Παρακολούθηση της υδροξυουρίας
- Διαχείριση κατ' οίκον παρεντερικής θεραπείας
- Δυσχέρειες σε σχέση με την εκπαίδευση
- Σχέσεις, σεξουαλική υγεία και οικογενειακός προγραμματισμός
- Αυτοδιαχείριση και προάσπιση

Το τρίτο επίπεδο είναι η διαχείριση περίπλοκων περιπτώσεων της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Αφορά τους χρήστες με πιο περίπλοκες ή πιο έντονες ανάγκες. Συνήθως περιλαμβάνει μία διεπιστημονική ομάδα από την κοινότητα και από δευτερεύουσες υπηρεσίες. Παραδείγματα του τρίτου επιπέδου φροντίδας συμπεριλαμβάνουν ασθενείς με συχνές νοσηλείες, με σοβαρές χρόνιες επιπλοκές (έλκη κάτω άκρων, χρόνιο πόνο και χρόνια πνευμονοπάθεια) ή με περίπλοκες ανάγκες λόγω συνύπαρξης άλλων μακροχρόνιων συννοσηροτήτων.

Συστάσεις

- Πρέπει να αναπτυχθούν ειδικές κατευθυντήριες οδηγίες και πρωτόκολλα με μετρήσιμα αποτελέσματα για τη διαχείριση των ασθενών από τους νοσηλευτές της κοινότητας.
- Όπου υπάρχει υπηρεσία οξέως πόνου στην κοινότητα, η νοσηλευτική ομάδα θα πρέπει να έχει πρωτόκολλα διαχείρισης πόνου στην κοινότητα, συμπεριλαμβανομένων και εργαλείων νοσηλευτικής αξιολόγησης, σχεδίων φροντίδας και διεξόδων παραπομπής (Βασιλικό Κολλέγιο Νοσηλευτικής, 2015).

Πρόληψη λοιμώξεων: Ανοσοποίηση και προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών

«Η πενικιλίνη και το φυλλικό οξύ με βοηθούν. Η επίσκεψη στο εξωτερικό ιατρείο κάθε έξι μήνες στο νοσοκομείο είναι συνήθως για εξετάσεις αίματος και ελέγχους. Εδώ και σχεδόν δύο χρόνια, δεν έχει χρειαστεί να πάω στο νοσοκομείο με κρίση».

«Κάνω εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο κάθε πέντε έτη και για την γρίπη κάθε έτος. Δεν έχω λοιμώξεις του αναπνευστικού τελευταία».

Εισαγωγή

Οι ασθενείς με ΔΝ είναι ευπαθείς σε μία μεγάλη γκάμα βακτηριακών και άλλων λοιμώξεων. Η Διεισδυτική Πνευμονιοκοκκική Νόσος (ΔΠΝ) θεωρείται το πιο σημαντικό αίτιο θανάτου λόγω λοίμωξης, αλλά άλλες βακτηριακές λοιμώξεις, όπως η σαλμονέλα και οι gram-αρνητικές λοιμώξεις του ουροποιητικού είναι εξίσου σοβαρές αιτίες σήψης. Η αυξημένη ευπάθεια στην ΔΠΝ έχει συνδεθεί με τη μείωση της λειτουργίας του σπληνός, η οποία είναι εμφανής από μικρή ηλικία. Οι ασθενείς που έχουν υποστεί σπληνεκτομή βρίσκονται πιθανώς σε μεγαλύτερο κίνδυνο (Rankine-Mullings & Owusu-Ofori, 2017). Τα βρέφη και τα παιδιά είναι ιδιαιτέρως ευαίσθητα στις λοιμώξεις, αλλά τα μεγαλύτερα παιδιά και οι ενήλικες κινδυνεύουν επίσης. Οι ασθενείς με ΔΝ διπλής ετεροζυγωτίας S/C και με μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία S/β+ έχουν χαμηλότερη επίπτωση απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων, καθώς η σπληνική τους λειτουργία είναι λιγότερο μειωμένη. Πάρα ταύτα, θα πρέπει να εμβολιάζονται ανάλογα.

Το Υπουργείο Υγείας στο Ηνωμένο Βασίλειο έχει εκδώσει ένα σύγγραμμα με συμβουλές σχετικά με την ανοσοποίηση ενάντια σε λοιμώδη νοσήματα καθώς και επιπρόσθετη προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών και εμβολίων. (Επικαιροποιημένες πληροφορίες μπορούν να βρεθούν στην διεύθυνση: www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book.) Στην Ελλάδα, αντίστοιχες πληροφορίες μπορούν να βρεθούν στις ιστοσελίδες του Υπουργείου Υγείας (https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/metadotika-kai-mh-metadotika-noshmata/ethnika-programmata-emboliasmwn/5776-ethniko-programma-emboliasmwn-enhlikwn-2018-2019) και του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας (https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/ethniko_programma_enilikon_2018_2019.pdf). Οι προτάσεις για την θεραπεία ύποπτων ή βεβαιωμένων λοιμώξεων πρέπει να βασίζονται στα τοπικά πρωτόκολλα, λαμβάνοντας υπόψη τα μοτίβα μικροβιακής αντοχής.

Πρότυπα

- Οι ειδικές και τοπικές ομάδες αιμοσφαιρινοπάθειας και οι ΟΙ θα πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι ενήλικες με ΔΝ έχουν εμβολιαστεί επαρκώς ενάντια στις κάτωθι λοιμώξεις, σύμφωνα με τις οδηγίες:
    - Διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσος
    - Αιμόφιλος της ινφλουέντζας τύπου Β
    - Ναϊσέρια της μηνιγγίτιδος ορότυποι Α,C,W,Y και Β.
    - Ηπατίτιδα Β.
- Οι ενήλικες που δεν έχουν ανοσοποιηθεί με συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, πρέπει να λάβουν μία δόση του προτεινόμενου συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου (PCV13). Επιπρόσθετα, το πολυσακχαριδικό εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου (PPV) θα πρέπει να χορηγείται κάθε πέντε έτη.

- Το εμβόλιο κατά της γρίπης πρέπει να χορηγείται ετησίως.
- Η ανοσία στην Ηπατίτιδα Β (HBsAb) πρέπει να ελέγχεται ετησίως και να χορηγείται ενισχυτική δόση εάν τα επίπεδα είναι κάτω από 100 mIU/mL.
- Στους ασθενείς θα πρέπει περιοδικά να γίνεται υπενθύμιση για τον κίνδυνο της ΔΠΝ και άλλων μορφών σήψης. Επίσης, πρέπει να ενημερώνονται για συμπτώματα που υποδεικνύουν την ύπαρξη λοίμωξης και να διατηρούν ένα θερμόμετρο κατ' οίκον για να ελέγχουν την θερμοκρασία τους και να ζητούν ιατρική αξιολόγηση εάν αυτή υπερβαίνει τους 38°C. Η κλινική θα πρέπει να παρέχει γραπτή βεβαίωση της ενημέρωσης του ασθενή.
- Οι ενήλικες με ΔΝ που έχουν υποστεί σπληνεκτομή ή έχουν ιστορικό ΔΠΝ θα πρέπει να λαμβάνουν πενικιλίνη προληπτικά ισοβίως.
- Η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών θα πρέπει να συζητηθεί στην ετήσια αξιολόγηση και κατά τη μετάβαση στην ενήλικη φροντίδα. Οι ενήλικες με ΔΝ που θα επιλέξουν να μη συνεχίσουν την προφυλακτική λήψη αντιβιοτικών θα πρέπει να έχουν ολοκληρώσει τον εμβολιασμό για τον πνευμονιόκοκκο και να τους χορηγηθεί ένα απόθεμα αντιβιοτικών για ενδεχόμενη επείγουσα χρήση.

Εμβολιασμοί

Οι εμβολιασμοί συνήθως πραγματοποιούνται στην πρωτοβάθμια φροντίδα, αλλά είναι χρήσιμο για τις νοσοκομειακές ομάδες να υπενθυμίζουν τα απαραίτητα στο προσωπικό και να ελέγχουν ότι έχουν χορηγηθεί. Ο ιατρός που παρέχει πρωτοβάθμια περίθαλψη και ο ειδικός περί της ΔΝ θα πρέπει να διασφαλίσουν ότι οι ασθενείς τους θα λάβουν όλα τα εμβόλια σύμφωνα με τις πιο επίκαιρες οδηγίες εμβολιασμού.

Πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο
Υπάρχουν δύο τύποι εμβολίων κατά του πνευμονιόκοκκου που συνιστώνται για τη ΔΝ.

Το πολυσακχαριδικό εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου (PPV): Ήταν το πρώτο εμβόλιο που χρησιμοποιήθηκε ευρέως για την πρόληψη της ΔΠΝ. Η σύγχρονη εκδοχή του περιέχει κεκαθαρμένο καψιδιακό πολυσακχαριδικό αντιγόνο από 23 ορότυπους του *Στρεπτόκοκκου πνευμονίας* (PPV23, Pneumovax®). Δεν επάγει απόκριση των Τ-κυττάρων, και δεν είναι ανοσογονικό σε βρέφη. Η συνολική αποτελεσματικότητα του PPV στην πρόληψη της πνευμονοκοκκικής βακτηριαιμίας είναι περίπου 50-70%, και οι 23 ορότυποι που συμπεριλαμβάνονται ευθύνονται για περίπου το 96% των πνευμονιοκοκκικών οροτύπων που προκαλούν σοβαρές λοιμώξεις στο ΗΒ.

Οι περισσότεροι ενήλικες ασθενείς αναπτύσσουν καλή αντισωματική απάντηση στο PPV από την τρίτη εβδομάδα μετά την ανοσοποίηση και εντεύθεν, αλλά η απάντηση των αντισωμάτων μπορεί να μειωθεί σε όσους έχουν υπολειτουργικό σπλήνα, ή έχουν υποστεί σπληνεκτομή. Ο χρόνος προστασίας από το PPV δεν είναι γνωστός, και διαφοροποιείται ανάλογα με τον καψιδιακό τύπο. Τα επίπεδα αντισωμάτων

μετά την ανοσοποίηση συνήθως αρχίζουν να φθίνουν μετά από πέντε έτη, αλλά μπορεί να μειωθούν πιο ραγδαία σε ασθενείς χωρίς σπλήνα (Butler *και συν.*, 1993). Η επανάληψη του PPV είναι ασφαλής και συνιστάται κάθε πέντε έτη σε ασθενείς με ΔΝ λόγω της φθίνουσας απάντησής του. Έχει προταθεί οι μη-αποκρινόμενοι να εμβολιάζονται ακόμα συχνότερα, βάσει των επιπέδων αντισωμάτων τους, αλλά τα εργαστήρια ρουτίνας δεν μετρούν την απόκριση των αντισωμάτων σε όλους τους ορότυπους, οπότε η πρόταση δεν έχει εφαρμοσθεί (Cherif *και συν.*, 2006, Stanford *και συν.*, 2009).

Τα συζευγμένα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια (PCV) εισήχθησαν τις τελευταίες δύο δεκαετίες και είναι τώρα μέρος του εμβολιαστικού προγράμματος για παιδιά σε πολλές χώρες στον αναπτυγμένο και αναπτυσσόμενο κόσμο. Αποτελούνται από ένα πολυσακχαριδικό αντιγόνο συζευγμένο σε έναν ανοσογονικό πρωτεϊνικό φορέα, και επάγουν μια εξαρτώμενη από Τ-κύτταρα ανοσιακή απόκριση, η οποία σε γενικές γραμμές παράγει μία παρατεταμένη προστατευτική αντισωματική απόκριση. Η σύγχρονη γενιά του PCV συμπεριλαμβάνει τους ορότυπους που ευθύνονται για την πλειοψηφία, αλλά όχι το σύνολο, των κρουσμάτων της ΔΠΝ. Τα επιδημιολογικά στοιχεία επιτήρησης υποδεικνύουν μία πρόσφατη ορολογική αλλαγή στη ΔΠΝ, στους ορότυπους που δεν αντιπροσωπεύονται στο υπάρχον εμβόλιο PCV.

Μία πρόσφατη δοκιμή ενισχυτικών δόσεων του PCV σε μεγαλύτερα παιδιά που είχαν εμβολιασθεί με PPV στο παρελθόν και όχι με PCV, έδειξε αυξημένη προστατευτική αντίδραση των αντισωμάτων.

Οι συστάσεις για το PCV έχουν αναθεωρηθεί πρόσφατα (Public Health England, 2017a) και ορίζουν ότι τα παιδιά και οι ενήλικες σε ομάδα κλινικού ρίσκου, όπως τα άτομα με ασπληνία ή με υπολειτουργικό σπλήνα, «συμπεριλαμβανομένων και παθήσεων όπως η ομόζυγη δρεπανοκυτταρική νόσος» θα πρέπει να λαμβάνουν μία δόση των 0,5 mL του PCV13, παρόλο που η σύσταση «πρέπει να υποστηρίζεται από κλινική συνεκτίμηση».

Η πλειοψηφία των ενηλίκων δεν έχουν προηγουμένως ανοσοποιηθεί με το συζευγμένο εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου και πρέπει να λάβουν μία δόση του σύγχρονου προτεινόμενου συζευγμένου εμβολίου του πνευμονιόκοκκου (PCV13) επιπρόσθετα στην ανά πενταετία δόση του PPV.

Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι ενήλικες με ΔΝ έχουν εμβολιασθεί με:

- Το πολυσακχαριδικό εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου (PPV23) κάθε πέντε έτη, και
- Μία δόση 0,5 mL του συζευγμένου εμβολίου του πνευμονιόκοκκου (PCV13), το οποίο πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 6 μήνες μετά το PPV.

Εμβολιασμός έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου
Το εμβόλιο κατά της Μηνιγγίτιδας Β προστέθηκε στο πρόγραμμα παιδικών εμβολιασμών το 2015 και παρέχεται σε όλους τους ασθενείς με απόντα ή με υπολειτουργικό σπλήνα. Για τους ενήλικες προτείνονται δύο δόσεις, με τουλάχιστον έναν μήνα διαφορά μεταξύ τους. Δεν πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες, εκτός αν υπάρχει βεβαιωμένος κίνδυνος έκθεσης σε μηνιγγιτιδόκοκκο.

Τον Αύγουστο του 2015 ξεκίνησε ένα πρόγραμμα εμβολιασμού όλων των παιδιών ηλικίας 14 έως 18 ετών και όσων ήταν κάτω των 25 ετών, με το συζευγμένο εμβόλιο MenACWY, το οποίο τώρα συνιστάται και για τους ενήλικες με ΔΝ.

Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι ενήλικες με ΔΝ έχουν εμβολιασθεί με:
- Μία δόση Hib/Men C, η οποία ακολουθείται από
- Μία δόση συζευγμένου εμβολίου MenACWY έναν μήνα αργότερα
- Δύο κύριες δόσεις του εμβολίου κατά Men B με μεσοδιάστημα ενός μηνός (μπορούν να συμπέσουν με τα παραπάνω εμβόλια).

Εμβολιασμός έναντι του *Αιμόφιλου της ινφλουέντζας* τύπου β (Hib)
Υπάρχει ραγδαία μείωση της εμφάνισης λοιμώξεων Hib σε ανθρώπους με ΔΝ που ζουν σε χώρες με υψηλό εισόδημα, λόγω των εμβολίων.

Έτσι, παρόλο που δεν υπάρχουν στοιχεία από έρευνες, αναμένεται ότι το συζευγμένο εμβόλιο κατά του Αιμόφιλου της ινφλουέντζας τύπου β θα είναι χρήσιμο για παιδιά με ΔΝ (Allali *και συν.*, 2016). Το εμβόλιο συμπεριλαμβάνεται στο εμβολιαστικό πρόγραμμα για παιδιά. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την επίδραση του εμβολίου Hib στους ενήλικες, αλλά πρέπει να χορηγείται στους ενήλικες με ΔΝ οι οποίοι δεν το έλαβαν στην παιδική τους ηλικία.

Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι ενήλικες με ΔΝ έχουν εμβολιασθεί με:
- Μία δόση Hib/Men C

Εμβολιασμός έναντι της γρίπης
Οι ασθενείς με ΔΝ βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο από επιπλοκές σχετιζόμενες με τη γρίπη. Αυτές περιλαμβάνουν τις αγγειο-αποφρακτικές κρίσεις, το οξύ θωρακικό σύνδρομο και τις διεισδυτικές βακτηριακές λοιμώξεις. Οι ενήλικες με ΔΝ πρέπει να εμβολιάζονται κατά της γρίπης ετησίως.

Εμβολιασμός έναντι της Ηπατίτιδας Β
Το αίμα που προορίζεται για μετάγγιση ελέγχεται για Ηπατίτιδα Β, παρ' όλα αυτά, οι ασθενείς με ΔΝ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να λάβουν επείγουσα μετάγγιση αίματος στη διάρκεια της ζωής τους και μεγάλος αριθμός αυτών θα χρειαστούν τακτικές μεταγγίσεις αίματος.

Οι ενήλικες με ΔΝ πρέπει να εμβολιάζονται για Ηπατίτιδα Β εάν δεν έχουν προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων (HBsAb >100 mIU/ml). Τα επίπεδα αντισωμάτων πρέπει να ελέγχονται τακτικά και να πραγματοποιούνται ενισχυτικές δόσεις εάν ο τίτλος είναι HBsAb<100 mIU/ml, εκτός και εάν υπάρχει προηγούμενη μη-ενεργός λοίμωξη, όπως υποδεικνύεται από το θετικό HBcAb (Αντισώματα έναντι του πυρηνικού αντιγόνου του ιού της ηπατίτιδας Β).

Σύνοψη των συμβουλών εμβολιασμού

Κάποιοι ενήλικες ίσως να μην έχουν λάβει όλα τα εμβόλια όπως ορίζονται στο πρόγραμμα παιδικού εμβολιασμού και οι ομάδες ειδικών πρέπει να επικοινωνούν με τους παρόχους πρωτοβάθμιας φροντίδας για να εξασφαλίζουν ότι όλοι οι ενήλικες θα λάβουν τα εμβόλια κατά του *Πνευμονιόκοκκου, του Αιμόφιλου της ινφλουέντζας τύπου Β και του Μηνιγγιτιδόκοκκου ACWY* και Β, σύμφωνα με το τρέχον συνιστώμενο εθνικό εμβολιαστικό πρόγραμμα.

Οι ενήλικες με ΔΝ που δεν έχουν εμβολιαστεί ως παιδιά σύμφωνα με το εθνικό πρόγραμμα πρέπει να λάβουν:

- Μία δόση Hib/Men C και μία δόση του πολυσακχαριδικού εμβολίου του πνευμονιόκοκκου (PPV23), ακολουθούμενη από,
- Μία δόση του συζευγμένου εμβολίου MenACWY έναν μήνα αργότερα
- Δύο κύριες δόσεις του εμβολίου MenB με μεσοδιάστημα ενός μηνός [μπορούν να συμπέσουν με τα παραπάνω εμβόλια]
- Μία δόση 0,5 ml του συζευγμένου εμβολίου του πνευμονιόκοκκου (PCV13), το οποίο πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 6 μήνες μετά το PPV

Οι ενήλικες με ΔΝ πρέπει επίσης να εμβολιάζονται με:

- Το πολυσακχαριδικό εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου (PPV23) κάθε πέντε έτη
- Το εμβόλιο κατά της γρίπης ετησίως
- Το εμβόλιο κατά της Ηπατίτιδας Β, εάν δεν το έχουν ήδη κάνει και δεν είναι άνοσοι (HBsAb<100 mIU/ml)

Εμβόλιο έναντι της σαλμονέλας
Τα βακτήρια της σαλμονέλας είναι ένα σύνηθες αίτιο για λοιμώξεις σε ασθενείς με ΔΝ και η λοίμωξη συχνά γίνεται διεισδυτική και μπορεί να οδηγήσει σε σήψη και ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων. Υπάρχουν εγκεκριμένα εμβόλια, αλλά δεν έχει εφαρμοστεί εθνικός εμβολιασμός, εν πολλοίς ένεκα της πτωχής ανοσογονικότητας στα νεαρά παιδιά. Στο μέλλον αναμένεται εμβόλιο διά της στοματικής οδού. Τα αντιβιοτικά πρώτης γραμμής για τη σήψη πρέπει να καλύπτουν και τα βακτήρια της σαλμονέλας.

Προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών

Ο υψηλότερος κίνδυνος για πνευμονιοκοκκική λοίμωξη ενσκήπτει στα παιδιά κάτω των τριών ετών. Ο κίνδυνος παραμένει παρ' όλο που έχει συμπεριληφθεί το εμβόλιο PCV στο εμβολιαστικό πρόγραμμα των βρεφών. Η κλινική δοκιμή PROPS, η οποία πραγματοποιήθηκε πριν τριάντα έτη, και προτού τα εμβόλια κατά του πνευμονιόκοκκου γίνουν διαθέσιμα, κατέδειξε ότι η συστηματική χορήγηση πενικιλίνης προφυλακτικά μείωσε τη συχνότητα λοιμώξεων πνευμονιόκοκκου σε παιδιά με ΔΝ και μικρότερα των πέντε ετών και είχε ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες (Gaston και συν., 1986, Rankine-Mullings & Owusu-Ofori, 2017). Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για παιδιά με γονότυπους πέραν της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.

Οι εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την χημειοπροφύλαξη των ασπληνικών ασθενών παλαιότερα πρότειναν την ισόβια χορήγηση πενικιλίνης διά του στόματος. Η σύσταση αυτή βασιζόταν στις συμβουλές των ειδικών και μία σειρά περιπτώσεων ασπληνικών ασθενών ή με υπολειτουργικό σπλήνα με ΔΠΝ που δεν είχαν λάβει συγκεκριμένες συμβουλές ή αγωγή για την πρόληψη λοιμώξεων. Οι απόψεις για την μακροχρόνια χορήγηση πενικιλίνης διά του στόματος διίστανται. Η δεύτερη δοκιμή PROPS 2 επιχείρησε να συγκρίνει τον κίνδυνο για ΔΠΝ σε παιδιά ηλικίας έως πέντε ετών που συνέχισαν ή σταμάτησαν την λήψη πενικιλίνης διά του στόματος, αλλά η έρευνα δεν είχε επαρκές εύρος και δεν υπήρχαν αρκετές περιπτώσεις με ΔΠΝ σε κάθε μία από τις δύο ομάδες, ώστε να προκύψουν συμπεράσματα για τον ισόβιο κίνδυνο (Falletta και συν., 1995). Καθώς ο κίνδυνος για λοίμωξη μειώνεται με την ηλικία, είναι πιθανό να διακοπεί η χορήγηση προφυλακτικών αντιβιοτικών σε έναν πλήρως ανοσοποιημένο ενήλικα. Όσοι έχουν υποστεί σπληνεκτομή ή έχουν προσβληθεί από λοιμώξεις πνευμονιόκοκκου θα πρέπει να συνεχίσουν ισόβια την προφύλαξη για τον πνευμονιόκοκκο.

Η προσεκτική αξιολόγηση της τήρησης της αγωγής συχνά αποδεικνύει ασυνεπή χρήση. Ο κλινικός θα πρέπει να συζητήσει την χορήγηση προφυλακτικών αντιβιοτικών διά του στόματος κατά τη μετάβαση στην ενήλικη φροντίδα και σε τακτικά διαστήματα στο πλαίσιο της ετήσιας επανεξέτασης. Εάν οι ενήλικες προτιμούν να συνεχίσουν την τακτική λήψη προφυλακτικών αντιβιοτικών, τότε θα πρέπει να τους συνταγογραφηθούν. Ενήλικες με ΔΝ που δεν θα είναι συνεπείς με την λήψη προφύλαξης διά του στόματος θα πρέπει να σκεφτούν το ενδεχόμενο να την διακόψουν, εφόσον έχουν εμβολιασθεί επαρκώς για τον πνευμονιόκοκκο και θα πρέπει να τους παρασχεθούν επαρκείς ποσότητες αντιβιοτικών για επείγουσα χρήση. Θα πρέπει, επίσης, να θυμούνται να τα παίρνουν μαζί τους σε πιθανά ταξίδια στο εξωτερικό. Τα κατάλληλα αντιβιοτικά συμπεριλαμβάνουν την πενικιλίνη V 500mg τέσσερις φορές την ημέρα, την αμοξυκιλίνη 500mg τρεις φορές την ημέρα, και - για όσους είναι αλλεργικοί στην πενικιλίνη- την ερυθρομυκίνη 500mg τέσσερις φορές την ημέρα. Οι ασθενείς και οι φροντιστές τους πρέπει να λαμβάνουν συχνές υπενθυμίσεις για τον κίνδυνο λοιμώξεων και να ενθαρρύνονται να επικοινωνούν με τον ιατρό τους

εάν παρουσιάσουν πυρετό άνω των 38°C ή/και συμπτώματα λοίμωξης. Οι παραπάνω πληροφορίες μπορούν να συμπεριληφθούν σε ενημερωτικό φυλλάδιο για τους ασθενείς, είτε σε μία επιστολή εκ μέρους της κλινικής. Ο κίνδυνος για λοίμωξη από τον πνευμονιόκοκκο αυξάνεται με την ηλικία και συνιστάται να γίνεται επανέναρξη της χορήγηση πενικιλίνης προφυλακτικά σε ηλικία άνω των πενήντα ετών.

Ταξιδιωτικοί εμβολιασμοί και αντιβιοτικά

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να ζητούν συμβουλές σχετικά με τα ταξίδια και να πραγματοποιούν όλους τους προτεινόμενους εμβολιασμούς για την περιοχή στην οποία θα ταξιδέψουν, συμπεριλαμβανόμενων και ζωντανών εμβολίων όπως για τον κίτρινο πυρετό.

Υπάρχει μία κοινή παρανόηση μεταξύ των ασθενών, αλλά και ορισμένων επαγγελματιών υγείας, ότι οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο δεν προσβάλλονται από ελονοσιακές λοιμώξεις. Αυτό είναι εσφαλμένη πεποίθηση, και μάλιστα η ελονοσία μπορεί να είναι πολύ σοβαρή έως θανατηφόρα. Οι ασθενείς με ΔΝ πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη για την ελονοσία όταν ταξιδεύουν σε περιοχές που ενδημεί, σύμφωνα με τις γενικότερες κατευθυντήριες οδηγίες για την περιοχή όπου ταξιδεύουν. Όλοι οι τύποι χημειοπροφύλαξης είναι αποδεκτοί για ασθενείς με ΔΝ, παρ' όλο που πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει μία αύξηση στην έλλειψη του ενζύμου G6PD (αφυδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης) σε αυτήν την κατηγορία ασθενών, και αυτό συνεπάγεται ότι σε αυτούς τους ασθενείς κάποια φάρμακα θα πρέπει να αποφεύγονται.

Συστάσεις

- Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν σχετική και κατάλληλη ενημέρωση για να μπορούν να ενημερώνουν τους επαγγελματίες φροντιστές υγείας για τον κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης.
- Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους μίας λοίμωξης κατά την διάρκεια ταξιδιού και τρόπους πρόληψης (συγκεκριμένα για την ελονοσία και ασυνήθιστες λοιμώξεις, π.χ. λοιμώξεις από δήγμα ζώου ή νυγμό εντόμου).
- Η ομάδα πρωτοβάθμιας φροντίδας του ασθενή πρέπει να είναι υπεύθυνη για την τήρηση αρχείων εμβολιασμού και των επαναληπτικών δόσεων για ασθενείς με ΔΝ και η κατάστασή τους πρέπει να καταγράφεται στην ετήσια επανεξέταση στα αρχεία του νοσοκομείου.

Έλεγχος της αρτηριακής πίεσης

«Όποτε έχω ραντεβού στα εξωτερικά ιατρεία, η αρτηριακή μου πίεση ελέγχεται κάθε φορά. Πάντως, αυτό δεν συμβαίνει και πολύ συχνά».

Εισαγωγή

Η υπέρταση είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο, νεφροπάθεια και πνευμονική υπέρταση. Οι ασθενείς με ΔΝ έχουν γενικά χαμηλότερο μέσο όρο αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) από τους συνομήλικούς τους του ιδίου φύλου.

Πρότυπα

- Έλεγχος της αρτηριακής πίεσης σε κάθε επίσκεψη σε ΟΙ και νοσοκομείο.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Στους ασθενείς με ΔΝ η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται σε κάθε τακτική επίσκεψη σε ΟΙ και σε κάθε ραντεβού σε νοσοκομείο.

Εάν δεν υπάρχει αλβουμινουρία (αναλογία αλβουμίνης κρεατινίνης <3.5mg/mmol, η αρτηριακή πίεση πρέπει να είναι μικρότερη από 140/90. Εάν η ΑΠ είναι μεγαλύτερη ή ίση με 140/90, πρέπει να ξεκινήσει αγωγή σύμφωνα με τον αλγόριθμο του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας και Αριστείας στην Περίθαλψη (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)/Βρετανικής Εταιρίας Υπέρτασης (National Institute for Health and Care Excellence, 2011, επικαιροποίηση το 2016). Συνιστάται η αρχική χορήγηση ενός αποκλειστή διαύλων ασβεστίου, π.χ. της αμλοδιπίνης, εάν ο ασθενής είναι αφρικανικής ή καραϊβικής καταγωγής. Επί μεμονωμένης υπέρτασης, δεν πρέπει να χορηγούνται διουρητικά ως πρώτη γραμμή θεραπείας.

Για ασθενείς με αλβουμινουρία (αναλογία αλβουμίνης κρεατινίνης ≥3.5mg/mmol) η αρτηριακή πίεση πρέπει να είναι μικρότερη από 130/80. Εάν η ΑΠ είναι μεγαλύτερη ή ίση με 130/80, εφόσον παρατηρείται πρωτεϊνουρία η αρχική θεραπεία θα πρέπει να είναι με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE), ή αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARB), ή αποκλειστή διαύλων ασβεστίου. Η αγωγή για την πρωτεϊνουρία εξετάζεται στο Κεφάλαιο 8: Νεφρικές και ουρολογικές επιπλοκές.

Συστάσεις

- Η υπέρταση σε ασθενείς με ΔΝ πρέπει να παρακολουθείται και να θεραπεύεται στην πρωτοβάθμια φροντίδα.
- Οι ασθενείς με υπέρταση και αναλογία αλβουμίνης κρεατινίνης≤3.5mg/mmol θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με στόχο η πίεσή τους να είναι κάτω από 140/90 mmHg. Οι ασθενείς με υπέρταση και αναλογία αλβουμίνης κρεατινίνης≥3.5mg/mmol θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με στόχο η πίεσή τους να είναι κάτω από 130/80 mmHg.
- Εάν δεν παρατηρείται πρωτεϊνουρία η αρχική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά με αποκλειστή διαύλων ασβεστίου.

Φυλλικό Οξύ

«Λαμβάνω φυλλικό οξύ από παιδί και πλέον είμαι στα σαράντα».

Εισαγωγή

Όπως και με άλλες αιμολυτικές καταστάσεις, οι ασθενείς με ΔΝ είναι σε κίνδυνο ανεπάρκειας φυλλικού λόγω της αυξημένης ερυθροποίησης και μεταβολισμού του φυλλικού οξέος.

Πρότυπα

- Τα επίπεδα φυλλικού οξέως πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς με επιδεινούμενη αναιμία ή μακροκυττάρωση.
- Η συνυπάρχουσα ανεπάρκεια κοβαλαμίνης πρέπει να συνυπολογίζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα φυλλικού οξέως και συγχρόνως παρουσιάζουν νευρολογικά σημεία ή συμπτώματα ή αναπτύσσουν μεγαλοβλαστική αναιμία.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Οι έρευνες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ΔΝ έχουν χαμηλότερα επίπεδα φυλλικού οξέως σε σύγκριση με υγιείς ενήλικες (Liu, 1975), αλλά δεν υπάρχουν έρευνες σχετικά με τα οφέλη από την λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέως. Μία πρόσφατη ανασκόπηση του Cochrane κατέληξε ότι η έλλειψη τεκμηριωμένων ερευνών σημαίνει ότι παρ' όλο που είναι πιθανό η λήψη συμπληρώματος φυλλικού οξέως να αυξάνει τα επίπεδα φολικού οξέος του ορού, η επίδραση των συμπληρωμάτων στην αναιμία και

τα συμπτώματά της παραμένει ασαφής (Dixit *και συν.*, 2016). Δεν υπάρχουν κλινικές δοκιμές σε ενήλικες, και μία διπλή-τυφλή μελέτη με ομάδα ελέγχου σε παιδιά δεν έδειξε σημαντική βελτίωση στην αναιμία ή κάποιο άλλο κλινικό αποτέλεσμα (Rabb *και συν.*, 1983). Μία πρόσφατη μελέτη της διακοπής της λήψης συμπληρώματος φυλλικού οξέως σε νέους ανθρώπους με ΔΝ δεν έδειξε διαφορές στην αιμοσφαιρίνη, τον αριθμό των δικτυοερυθροκυττάρων ή τα επίπεδα του φολικού οξέος μετά την διακοπή (Nguyen *και συν.*, 2016).

Στο παρελθόν συνταγογραφούνταν φυλλικό οξύ καθημερινά σε πολλούς ασθενείς, αλλά σε αυτούς που κάνουν σωστή διατροφή πιθανώς δεν χρειάζεται. Ορισμένοι ασθενείς προτιμούν να συνεχίσουν την λήψη φυλλικού οξέως, μερικές φορές διαλειμματικά, ή όταν γνωρίζουν ότι αδυνατούν να τραφούν σωστά και δεν υπάρχει λόγος αποθάρρυνσής τους. Η λήψη φυλλικού οξέως μπορεί να είναι χρήσιμη σε περιόδους κακής υγείας και αμέσως μετά. Τα επίπεδα φολικού οξέος πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς με αυξανόμενο μέσο όγκο ερυθροκυττάρων (MCV) ή επιδεινούμενη αναιμία. Οι γυναίκες με ΔΝ πρέπει να λαμβάνουν μία δόση φυλλικού οξέως 5mg πριν την σύλληψη, εφόσον είναι εφικτό (βλέπε Κεφάλαιο 18: Αναπαραγωγική υγεία).

Υπάρχει ένας μικρός κίνδυνος η συστηματική λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέως να συγκαλύψει υποκείμενη μεγαλοβλαστική αναιμία που προκαλείται από την έλλειψη κοβαλαμίνης και να επιτρέπει στην νευρολογική δυσλειτουργία να αναπτυχθεί. Η υποκείμενη ανεπάρκεια κοβαλαμίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιδεινώνεται η αναιμία, ή ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV), η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) ή τα επίπεδα χολερυθρίνης αυξηθούν, ή στο πλαίσιο νευρολογικών ενδείξεων ή συμπτωμάτων σε ασθενή που λαμβάνει συμπληρώματα φολικού οξέως.

Συστάσεις

- Η λήψη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέως είναι απίθανο να είναι απαραίτητη σε μόνιμη βάση σε ενήλικες με ΔΝ που διατρέφονται σωστά αλλά μπορεί να χορηγηθούν σε ενήλικες με ΔΝ που δεν λαμβάνουν επαρκές φυλλικό οξύ από την διατροφή τους ή που έχουν αποδεδειγμένη έλλειψη φολικού οξέως.

Υγεία των οστών και βιταμίνη D

«Ενημερώθηκα πρόσφατα ότι τα επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα μου είναι πολύ χαμηλά και λόγω της χαμηλής ηλιοφάνειας εκεί που μένω είναι δύσκολο να προσλάβω αρκετή ηλιακή ακτινοβολία, οπότε ο ιατρός μου, μου χορήγησε συμπλήρωμα βιταμίνης D και επίσης φροντίζω να τρώω τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνη D».

Εισαγωγή

Η βιταμίνη D είναι απαραίτητη για την απορρόφηση του ασβεστίου και για την διατήρηση της φυσιολογικής ομοιόστασης του ασβεστίου και την επιμετάλλωση των οστών. Η έλλειψη βιταμίνης D (EBD) μπορεί να ευθύνεται για χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα και να έχει ως αποτέλεσμα τις βλάβες στα οστά. Στους ενήλικες μπορεί να οδηγήσει σε οστεομαλακία. Η EBD έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, μυοσκελετικό άλγος, χρόνια κόπωση, καρδιαγγειακά νοσήματα, άσθμα και νεφροπάθεια. Οι διατροφικές πηγές της βιταμίνης D συμπεριλαμβάνουν τα λιπαρά ψάρια και ενισχυμένα προϊόντα διατροφής, αλλά η κύρια πηγή είναι η βιοσύνθεση από την 7-δεϋδροχοληστερόλη, χάριν της δράσης της υπέρυθρης ακτινοβολίας (UV) στο δέρμα. Η EBD εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με ΔΝ. Επίσης, εικάζεται ότι η οστεοπόρωση είναι πιο συχνή σε ανθρώπους με ΔΝ.

Πρότυπα

- Τα επίπεδα βιταμίνης D πρέπει να ελέγχονται τουλάχιστον ετησίως σε όλους τους ασθενείς με ΔΝ.
- Οι ασθενείς που παρουσιάζουν έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D θα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλο συμπλήρωμα.
- Εάν υπάρχουν ενδείξεις παθολογικού κατάγματος, θα πρέπει να μετριέται η οστική πυκνότητα.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Σε συστηματική ανασκόπηση της συχνότητας εμφάνισης της EBD σε ασθενείς με ΔΝ προέκυψαν 15 σχετικά άρθρα και το συμπέρασμα ήταν ότι οι ασθενείς με ΔΝ έχουν πολύ συχνά επίπεδα βιταμίνης D χαμηλότερα του κανονικού σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου (Nolan *και συν.*, 2015). Όταν η EBD ορίζεται ως επίπεδα βιταμίνης D χαμηλότερα από 20 ng/mL, η συχνότητα εμφάνισής της σε πληθυσμούς με ΔΝ είναι από 56,4% έως 96,4%. Ο επιπολασμός της EBD ήταν όμοιος στους πληθυσμούς των Αφρο-Αμερικάνων και των ανθρώπων με ΔΝ. Η συχνότητα της EBD

σε Αφρο-Αμερικανούς ασθενείς με και χωρίς ΔΝ ήταν εξίσου αυξημένη σε σύγκριση με τους λευκούς. Οι πληθυσμοί αφρικανικής και καραϊβικής καταγωγής στο ΗΒ είναι παρομοίως σε κίνδυνο για EBD λόγω της μειωμένης σύνθεσης στο δέρμα με υπέρχρωση, της μειωμένης έκθεσης στον ήλιο και επειδή περνούν λιγότερο χρόνο σε εξωτερικούς χώρους, της ανεπαρκούς πρόσληψης από την διατροφή και της μειωμένης πρόσληψης από το έντερο.

Η EBD συνδέεται με μυοσκελετικούς πόνους και χρόνια κόπωση σε πληθυσμούς χωρίς ΔΝ. Αυτά τα συμπτώματα είναι πολύ συχνά σε ασθενείς με ΔΝ και εικάζεται ότι συμβάλλει και η EBD. Επίσης, θεωρείται ότι η EBD μπορεί να συμβάλλει στα οξεία επώδυνα επεισόδια (Adegoke *και συν.*, 2017, Lee *και συν.*, 2015). Πολλές μελέτες έχουν δείξει μία βελτίωση στον πόνο, την οστική πυκνότητα και την εν γένει ποιότητα ζωής σε ασθενείς με ΔΝ που λαμβάνουν υψηλές δόσεις συμπληρωμάτων βιταμίνης D (έως και 100.000 IU εβδομαδιαίως). Μία πρόσφατη ανασκόπηση του Cochrane ανέδειξε μόνο μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή μέτριας προς χαμηλής ποιότητας (Soe *και συν.*, 2017). Σε αυτήν την δοκιμή, 37 άνθρωποι (7 έως 21 ετών) λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D ή εικονικού φαρμάκου (placebo) για έξι μήνες (Osunkwo *και συν.*, 2012). Οι ασθενείς που λάμβαναν τα συμπληρώματα βιταμίνης D είχαν υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα τους μετά την αγωγή και σημαντικά λιγότερες ημέρες πόνου, αλλά χειρότερη υγεία όσον αφορά την ποιότητα ζωής. Η ανασκόπηση του Cochrane κατέληξε ότι τα υπάρχοντα στοιχεία δεν ήταν επαρκή για να καθοδηγήσουν τις κλινικές πρακτικές και ότι οι κλινικοί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την παροχή συμπληρωμάτων βιταμίνης D και τις διατροφικές πηγές πρόσληψης ασβεστίου και βιταμίνης D (Holick και συν., 2011, Ross και συν., 2011). Αυτές προτείνουν πρόληψη βιταμίνης D από 1500 έως 2000 IU ημερησίως.

Η βιταμίνη D αξιολογείται κυρίως μετρώντας τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D (25-OHD). Σε ασθενείς με ΔΝ είναι θεμιτό να ελέγχονται τακτικά τα επίπεδα της βιταμίνης D ως μέρος της ετήσιας επανεξέτασής τους. Εάν τα επίπεδα βρεθούν ελλιπή ή ανεπαρκή, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν το κατάλληλο συμπλήρωμα βιταμίνης D, σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Μερικές έρευνες έχουν καταλήξει ότι υπάρχει αυξημένη ύπαρξη οστεοπενίας και οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΔΝ (Almeida & Roberts, 2005, Sarrai *και συν.*, 2007). Ο κίνδυνος μη φυσιολογικής οστικής πυκνότητας μπορεί να αυξηθεί σε όσους παρατηρείται περιφερική έκπτυξη μυελού των οστών, μειωμένη αιμοσφαιρίνη και χαμηλό δείκτης μάζας σώματος, μέγιστη οστική μάζα κάτω του φυσιολογικού και χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D. Παρ' όλο που δεν συνηθίζεται να μετράται η οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ΔΝ, εάν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις οστεοπόρωσης (π.χ. παθολογικά κατάγματα) πρέπει να αξιολογηθούν και να γίνει παραπομπή σε ειδικό για περαιτέρω διερεύνηση.

Συστάσεις

- Προτείνεται να μετράται η οστική πυκνότητα όσων έχουν χαμηλό δείκτη μάζας σώματος και αιμοσφαιρίνη.

Οδοντιατρική διαχείριση της ΔΝ

Εισαγωγή

Η οδοντική υγεία είναι αναπόσπαστο και πολύ σημαντικό κομμάτι της γενικότερης υγείας και μπορεί να έχει σοβαρό αντίκτυπο στην ευεξία των ανθρώπων με ΔΝ (Fernandes *και συν.*, 2016). Η ΔΝ μπορεί να συνδεθεί με οδοντιατρικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων των διαφοροποιήσεων στην οδοντική σύγκλιση, και τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΔΝ. Επίσης, οι οδοντιατρικές λοιμώξεις μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα πυροδότησης δρεπανοκυτταρικής κρίσης (Laurence *και συν.*, 2013).

Πρότυπα

- Όλοι οι ασθενείς με ΔΝ πρέπει να έχουν πρόσβαση σε τακτική οδοντιατρική φροντίδα ώστε να προλαμβάνονται οι στοματικές λοιμώξεις και να διαχειρίζονται οι πιθανές διαφοροποιήσεις στα στοματοπροσωπικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την περιφερική έκπτυξη του μυελού των οστών.
- Οι οδοντίατροι πρέπει να είναι ενήμεροι για τον αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης σε ασθενείς με ΔΝ και να διασφαλίζουν τη συνταγογράφηση κατάλληλων αντιβιοτικών για τη θεραπεία των οξέων λοιμώξεων ή για την κάλυψη οδοντιατρικών εργασιών.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Πολλά ιδιαίτερα στοματοπροσωπικά χαρακτηριστικά έχουν περιγραφεί σε σχέση με την ΔΝ, αλλά το ακριβές εύρος τους παραμένει μεταβαλλόμενο. Η ΔΝ μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αντισταθμιστική υπερπλασία και έκπτυξη του μυελού των οστών, συμπεριλαμβανομένων και των οστών του προσώπου, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ρινικής γέφυρας, υπερπλασία του μέσου του προσώπου και προγναθισμό και αύξηση της κάθετης διάστασης (Licciardello *και συν.*, 2007). Η υποξία που συνδέεται με την ΔΝ έχει επίσης συνδεθεί με την οστεομυελίτιδα της σιαγώνας και ιδιαιτέρως της κάτω γνάθου (Javed *και συν.*, 2013). Η οστεομυελίτιδα και/ή οι αγγειο-αποφρακτικές αλλαγές μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα επώδυνα επεισόδια και/ή νευροπάθειες, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου υπαισθησίας πώγωνα, όπου επηρεάζεται το φατνιακό νεύρο (Friedlander *και συν.*, 1980).

Η ΔΝ είναι παράγοντας κινδύνου για μέτρια έως οξεία δυσλειτουργική σύγκλιση οδόντων. Έχουν περιγραφεί η εμπρόσθια απώλεια δοντιών, η εμπρόσθια χασμοδοντία, ο προγναθισμός, η πρόσθια σταυροειδή σύγκλιση και η ανεωγμένη δήξη (Costa *και συν.*, 2015). Επίσης, μπορεί να παρατηρηθούν καθυστερημένη οδοντοφυΐα και οδοντική υποπλασία/υπασβεστίωση και υπεροστεΐνωση. Τα στοιχεία για την ευπάθεια στην τερηδόνα παραμένουν αντιφατικά (Fernandes *και συν.*, 2015). Σύμφωνα με τα δεδομένα, οι ασθενείς με ΔΝ έχουν αυξημένη ευπάθεια στην τερηδόνα και μικρότερη συχνότητα σφραγισμάτων. Ωστόσο, η οξύτητα της περιοδοντίτιδας και άλλων φλεγμονωδών νοσολογικών οντοτήτων σε ασθενείς με ΔΝ είναι πιο πιθανό να συνδέεται με την οδοντική υγιεινή και άλλους παράγοντες κινδύνου παρά την αιματολογική πάθηση καθαυτή (Al-Alawi *και συν.*, 2015, Arowojolu *και συν.*, 1996, Javed και συν., 2013). Αυτό συνιστά και υπενθύμιση για το πόσο σημαντική είναι η οδοντική υγιεινή γενικά, ασχέτως της ΔΝ. Η νέκρωση του οδοντικού πολφού λόγω εμβολής/θρόμβωσης των αιμοφόρων αγγείων μπορεί να προκαλέσει πονόδοντο (Cox & Soni, 1984). Η διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη, καθώς οι οδόντες μπορεί να φαίνεται κατά τα άλλα υγιές.

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες δοκιμές που να διερευνούν την οδοντιατρική φροντίδα των ασθενών με ΔΝ και οι συστάσεις βασίζονται σε εμπειρικά στοιχεία και γνώμες ειδικών (Mulimani *και συν.*, 2016).

Οι άνθρωποι με ΔΝ είναι πιθανό να βιώσουν επιπρόσθετες επιπλοκές στην διάρκεια οδοντιατρικών θεραπειών και η οδοντιατρική τους φροντίδα πρέπει να προσαρμοστεί αντίστοιχα. Για να μειωθεί η πιθανότητα πρόκλησης δρεπανοκυτταρικής κρίσης, πρέπει να προβλεφθούν μέτρα για τη μείωση του στρες, όπως η διαχείριση του άγχους, υποβοήθηση με την χορήγηση εισπνεόμενης αναισθησίας όπου είναι απαραίτητο (Bryant & Boyle, 2011). Επίσης, είναι σημαντικό να διασφαλίζεται ότι το περιβάλλον δεν είναι ψυχρό, ο ασθενής είναι σωστά ενυδατωμένος και οι οδοντικές λοιμώξεις αντιμετωπίζονται εγκαίρως. Η χορήγηση εισπνεόμενης αναισθησίας προτιμάται από την ενδοφλέβια αναισθησία, αλλά μπορεί να μην είναι επαρκής για την διεξαγωγή πιο μακροχρόνιων και περίπλοκων θεραπειών, ειδικά αν ο ασθενής είναι πολύ αγχωμένος.

Συστάσεις

- Οι ασθενείς με ΔΝ, οι οικογένειές τους και οι επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται με ΔΝ πρέπει να καθίστανται ενήμεροι σχετικά με τις πιθανές οδοντικές και στοματοπροσωπικές εκδηλώσεις της ΔΝ.
- Οι ενήλικες με ΔΝ πρέπει να λαμβάνουν τακτική οδοντιατρική φροντίδα για να διευκολύνουν την πρόληψη, όπως οι οδηγίες στοματικής υγιεινής, ο έλεγχος διατροφής και εφαρμογές/συνταγογράφηση φθορίου (Smith *και συν.*, 1987).
- Η οδοντική φροντίδα πρέπει να είναι στο πλαίσιο συνδυασμένης ομαδικής προσέγγισης, σε στενή επαφή με τον αιματολόγο. Εάν προγραμματιστεί νάρκωση ή γενική αναισθησία, η θεραπεία δεν πρέπει να γίνεται σε επίπεδο

κοινότητας, αλλά στο οδοντιατρικό τμήμα ενός νοσοκομείου με διαθέσιμη ομάδα ειδικών στην δρεπανοκυτταρική αναιμία και κάθε παρέμβαση προ της επέμβασης πρέπει να συμφωνείται μαζί τους εκ των προτέρων.

- Οι οδοντίατροι που φροντίζουν τους ασθενείς με ΔΝ οι οποίοι παρουσιάζουν οξείες λοιμώξεις/αποστήματα πρέπει να παρέχουν την κατάλληλη επείγουσα οδοντιατρική φροντίδα και αντιμικροβιακή θεραπεία ως ενδείκνυται.

Κεφάλαιο 3: Συμπέρασμα

Το παρόν κεφάλαιο διαπραγματεύτηκε τον ρόλο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και παρ' όλο που ορισμένες φορές παραμελείται - όπως είδαμε- έχει πολύ σημαντικό ρόλο να διαδραματίσει στην υποστήριξη των ανθρώπων με ΔΝ. Το αντικείμενο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας είναι απαραιτήτως ευρύ. Αυτό το γεγονός υπογραμμίζει τη σημασία του συντονισμού, της επικοινωνίας και της ομαδικής εργασίας ανάμεσα στους διαφόρους παράγοντες, συμπεριλαμβανόμενης της πρωτοβάθμιας και της δευτεροβάθμιας φροντίδας. Αυτό διασφαλίζει ότι οι ασθενείς και οι οικογένειές τους θα λάβουν αρραγή φροντίδα, συνεπή με τις αρχές της ολιστικής στήριξης. Στο επόμενο κεφάλαιο διερευνούμε περαιτέρω αυτήν την πτυχή εξετάζοντας το ρόλο της κοινωνικής και ψυχολογικής υποστήριξης στην φροντίδα των ανθρώπων με ΔΝ.

Κεφάλαιο 4: Υγεία και ευεξία

Σε συνέχεια του προηγούμενου κεφαλαίου, στο παρόν κεφάλαιο θα συζητηθούν γενικότερα μέτρα κοινωνικής και ψυχολογικής υποστήριξης που είναι δυνητικά ωφέλιμα στους πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο και στις οικογένειές τους. Για ακόμη μία φορά το πεδίο είναι ευρύ και εν πολλοίς θεωρητικό, λόγω της έλλειψης επιστημονικών δεδομένων που να σχετίζονται με τη νόσο. Παρόλα αυτά, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι πολλές από τις παρεμβάσεις που προτείνονται στο κεφάλαιο αυτό έχουν θετική επίδραση στο γενικό πληθυσμό και δεν υπάρχει λόγος να θεωρηθούν μη αποτελεσματικές στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς. Στο κεφάλαιο αυτό δίνεται, επίσης, η ευκαιρία για υπενθύμιση του ρόλου των κοινωνικών παροχών που μπορούν να συμβάλλουν καθοριστικά στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Δημόσια υγεία

Εισαγωγή

Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για τη συμβολή των παρεμβάσεων δημόσιας υγείας στη βελτίωση της υγείας του γενικού πληθυσμού, υπάρχουν λίγα έως καθόλου δεδομένα για την επίδρασή τους στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Συνεπώς δεν υπάρχουν καθιερωμένες οδηγίες αν και έχουν αρχίσει να συζητούνται τομείς της δημόσιας υγείας που αφορούν στη διατροφή και στη στοματική υγιεινή. Η κατανόηση της επίδρασης του κοινωνικοοικονομικού πλαισίου στην ποιότητα της ζωής και υγείας του ατόμου είναι σημαντική και έχει επισημανθεί (Berghs *και συν.*, 2016). Η δημόσια υγεία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην βελτίωση της ευεξίας ασθενών με χρόνια νοσήματα, όπως η δρεπανοκυτταρική νόσος, στηρίζοντας αλλαγές σε χρόνιες συμπεριφορές ώστε οι πάσχοντες να αντιμετωπίζονται με ευαισθησία (Marmot & Bell, 2012). Παρεμβάσεις που επιχειρούν να αντιμετωπίσουν τις υποκείμενες αιτίες των αδυναμιών του συστήματος υγείας και μειώνουν τις ανισότητες στην παροχή υγείας μπορούν, δυνητικά, να μεταμορφώσουν τη ζωή του ατόμου. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο το σύστημα δημόσιας υγείας είναι ένας φυσικός σύμμαχος της πρωτοβάθμιας περίθαλψης.

Πρότυπα

- Συμβουλές που αφορούν επιδόματα, στέγαση, εκπαίδευση και άλλες μορφές κοινωνικών παροχών πρέπει να παρέχονται όταν κρίνεται απαραίτητο.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Υπάρχουν εκσεσημασμένες κοινωνικές διαβαθμίσεις κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου με χρόνιο πρόβλημα υγείας καθώς και ενδείξεις για μακροχρόνιες συνέπειες καταστάσεων που έλαβαν χώρα στην παιδική ηλικία (Marmot & Bell, 2012). Επιπλέον, τα άτομα με αναπηρία είναι δυσανάλογα εκτεθειμένα σε κοινωνικούς παράγοντες που οδηγούν σε ανισότητες στην παροχή υγείας (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, WHO 2011). Τέτοιοι είναι η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και η κοινωνική απομόνωση καθώς και ευρύτεροι καθοριστικοί παράγοντες που σχετίζονται με τις ευκαιρίες εκπαίδευσης και απασχόλησης, με ανέχεια, έλλειψη στέγης, και αδυναμία πρόσβασης σε υπηρεσίες παροχής βοήθειας (Emerson *και συν.*, 2012). Τα περιβαλλοντικά-κοινωνικά αυτά μειονεκτήματα αποδυναμώνουν περαιτέρω το άτομο και αυξάνουν την πιθανότητα κοινωνικού αποκλεισμού (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, WHO 2011). Δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποδηλώνουν ότι τα άτομα με δρεπανοκυτταρική νόσο βιώνουν κάτι διαφορετικό, ως χρόνιοι πάσχοντες. Επομένως είναι πιθανό ότι γενικές παρεμβάσεις σε θέματα δημόσιας υγείας θα βελτιώσουν την υγεία και των πασχόντων από δρεπανοκυτταρική νόσο. Και αυτό είναι σημαντικό, αφού τέτοιες παρεμβάσεις μπορούν να διατηρήσουν και να βελτιώσουν και την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Ωστόσο ο τομέας της δημόσιας υγείας είναι παραμελημένος και είναι ένας τομέας που οφείλει να λειτουργήσει σε πραγματικές συνθήκες.

Παλαιότερες αντιλήψεις για τα μακροχρόνια νοσήματα δέχονται την πρόκληση μιας πληρέστερης κατανόησης της σχέσης μεταξύ της "ασθένειας" και της "αναπηρίας" (Atkin *και συν*., 2010). Η αναπηρία, παρόλο που κοινωνικά έχει συγκεκριμένο πρότυπο, μπορεί να αφορά τον καθένα, συμπεριλαμβανομένων των ατόμων με προϋπάρχοντα χρόνια νοσήματα (Marmot & Bell, 2012). Επιπλέον, διεθνείς αντιλήψεις έχουν μετακινηθεί από τον αυστηρά ιατρικό ορισμό όπου "ασθένεια" και "αναπηρία" "προκαλούνται" από λειτουργική έκπτωση (όπως π.χ. μια φυσική αναπηρία) προς έναν ορισμό υποκείμενο σε περιβαλλοντικούς διαμορφωτές και εξαρτώμενο από το πώς βιώνει το άτομο την αναπηρία (και την ασθένεια) στην καθημερινότητά του (Lollar & Crews, 2003, Oliver & Barnes, 2012). Η Σύμβαση των Ηνωμένων Εθνών για τα δικαιώματα των ατόμων με αναπηρία (United Nations Convention on the Rights of Persons with Disabilities (CRPD) αντανακλά τις αλλαγές αυτές. Η αναπηρία θεωρείται ότι προκύπτει "από την αλληλεπίδραση μεταξύ του ατόμου με σωματική διαταραχή και των συμπεριφερολογικών ή περιβαλλοντικών εμποδίων που παρακωλύουν την ολοκληρωτική, αποτελεσματική και ίδια με τους υπόλοιπους, συμμετοχή του στα κοινωνικά δρώμενα" (Ηνωμένα Έθνη 2007). Πλαίσια εργασίας με βάση την ισότητα και τα ανθρώπινα δικαιώματα οργανώνονται για να εκφράσουν τα δίκαια αιτήματα και τις ανάγκες των ατόμων με χρόνια προβλήματα υγείας, όπως οι δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς. Αυτό έχει οδηγήσει σε εστιασμένη προσπάθεια για ανάπτυξη ενός ευοδωτικού περιβάλλοντος με έμφαση στις ικανότητες, που αυξάνει την αντοχή και ενθαρρύνει τους πάσχοντες να "ευδοκιμούν" μέσα στη χρονιότητα της κατάστασής τους (Berghs *και συν.*, 2016).

Συστάσεις

- Στρατηγικές που αντιμετωπίζουν την κοινωνική απομόνωση και την έλλειψη ευκαιριών πρέπει να υιοθετηθούν, με έμφαση στη μέγιστη δυνατή διευκόλυνση για επίτευξη αλλαγών στη συμπεριφορά, την αντοχή και την ενδυνάμωση των ατόμων με δρεπανοκυτταρική νόσο.
- Η σχέση μεταξύ κοινωνικοοικονομικής κατάστασης και υγείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την παροχή στήριξης σε πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο και τις οικογένειές τους.
- Η ευημερία, με την ευρύτερη έννοια, του ατόμου με δρεπανοκυτταρική νόσο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την επαφή του με τον ιατρό της πρωτοβάθμιας περίθαλψης ή τον ειδικό για τη νόσο.
- Θα πρέπει να παρέχονται οι κατάλληλες συμβουλές με υποστήριξη και ενθάρρυνση του ατόμου για δυναμική και αποφασιστική προσέγγιση της υγείας του.
- Θα πρέπει να εκτιμάται η γενική κατάσταση της υγείας και ευημερίας του ατόμου και να παρέχονται συμβουλές για την όσο το δυνατό καλύτερη υποστήριξη της ποιότητας ζωής του ώστε να ενισχύεται η αντοχή του μέσα στις δεδομένες κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες.

Ψυχολογικές παρεμβάσεις

“Δεν είναι ο θάνατος ή ο πόνος που πρέπει να προξενεί τρόμο αλλά ο φόβος του θανάτου ή του πόνου”. - Επίκτητος

Εισαγωγή

Η δρεπανοκυτταρική νόσος (ΔΝ) θέτει σε πολλαπλές και σοβαρές ψυχολογικές δοκιμασίες τους ασθενείς, τις οικογένειές τους, τους επαγγελματίες υγείας αλλά και το σύστημα υγείας. Ως νόσος που είναι παρούσα από τη γέννηση, παρεμβαίνει στην φυσιολογική προσαρμογή του ατόμου στις αναπτυξιακές προκλήσεις και στην επίτευξη των προσωπικών στόχων. Αυτό συμβαίνει γιατί η δρεπανοκυτταρική είναι μια νόσος που στιγματίζει και προκαλεί σημαντικές κοινωνικο-οικονομικές δυσκολίες. Σε πιο ατομικό επίπεδο, ψυχοκοινωνικά ζητήματα για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους μπορεί να προκύψουν από την επίδραση και την αναστάτωση που επιφέρει ο πόνος και τα άλλα συμπτώματα στην καθημερινότητά τους επηρεάζοντας την ποιότητα της ζωής τους. Για παράδειγμα, το στρες, η κατάθλιψη, ο φόβος, το άγχος είναι δυνατό να επηρεάζουν την αντίληψη της έντασης του πόνου οδηγώντας σε συχνές νοσηλείες. Τα άτομα με ΔΝ έχουν μεταξύ τους διαφορές ως προς την κατάσταση της υγείας τους και τον τρόπο που αντιμετωπίζουν τις δυσκολίες της

νόσου. Μελέτες δείχνουν πως ο τρόπος διαχείρισης της νόσου, ανεξάρτητα από τη σοβαρότητά της, μπορεί να προβλέψει το επίπεδο της προσαρμοστικότητας του ατόμου.

Στους πάσχοντες από ΔΝ θα πρέπει εκτός από την καθιερωμένη ιατρική και νοσηλευτική φροντίδα να παρέχεται συμπληρωματικά και ψυχολογική υποστήριξη ως μέρος της πάγιας αντιμετώπισης της νόσου. Η εξειδικευμένη διεπιστημονική ομάδα θα πρέπει να περιλαμβάνει και κλινικούς ψυχολόγους. Ο γενικός στόχος είναι να οικοδομηθεί το σθένος, να ενδυναμωθούν οι στρατηγικές αντιμετώπισης, να αναπτυχθούν τρόποι διαχείρισης συμπτωμάτων όπως το άγχος, η κατάθλιψη, ο θυμός, να δοθεί η δυνατότητα συμμετοχής σε αξιόλογη δραστηριότητα και ανάληψη ρόλων, και τελικά να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών. Αυτές οι παρεμβάσεις θα πρέπει να είναι διαθέσιμες τόσο στο νοσοκομειακό περιβάλλον όσο και στις δομές της κοινότητας. Επιπλέον, οι γνωσιακές διαταραχές έχουν αναγνωριστεί ως μια από τις επιπλοκές της νόσου τόσο σε ασθενείς που έχουν στο ιστορικό τους εγκεφαλικό επεισόδιο ή σιωπηρή ισχαιμία όσο και σε εκείνους χωρίς ευρήματα από την μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Η νευροψυχιατρική αξιολόγηση θα καθορίσει το βαθμό της γνωσιακής έκπτωσης, την εξέλιξή της στο χρόνο και τη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Πρότυπα

- Όλοι οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο θα πρέπει να έχουν πρόσβαση σε υπηρεσίες ψυχολογικής υποστήριξης από ειδικούς.
- Το βασικό προσωπικό των ειδικών μονάδων Δρεπανοκυτταρικής Αναιμίας θα πρέπει να περιλαμβάνει ψυχολόγο με ειδικό ενδιαφέρον και εμπειρία στη ΔΝ.
- Ψυχολογική αξιολόγηση θα πρέπει να διενεργείται όταν ενδείκνυται ή τουλάχιστον μία φορά το χρόνο και να περιλαμβάνει:
    - Υποκειμενικές εκτιμήσεις και αντικειμενική μέτρηση του πόνου και της σωματικής ευεξίας.
    - Εκτίμηση της φυσικής και κοινωνικής δραστηριότητας, πχ συμμετοχή / μη συμμετοχή, μείωση δραστηριοτήτων στην εργασία ή την κοινωνία - υποκειμενικές εκτιμήσεις και αντικειμενικές μετρήσεις.
    - Αντικειμενικές εκτιμήσεις του τρόπου διαχείρισης των προβλημάτων και της παροχής στήριξης.
- Νευροψυχολογική εκτίμηση πρέπει να διενεργείται όταν υπάρχουν ενδείξεις νευρολογικών επιπλοκών
- Ψυχολογικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της Γνωσιακής Συμπεριφορικής Θεραπείας (Cognitive Behavioral Therapy, CBT) πρέπει να παρέχονται όταν απαιτείται, σε ατομικές ή ομαδικές συνεδρίες.
- Ψυχολογική στήριξη πρέπει να παρέχεται σε ομάδες ασθενών και θεραπόντων.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Ανασκοπήσεις ψυχολογικών μελετών δείχνουν ότι τα άτομα με ΔΝ έχουν σημαντική έκπτωση στην ποιότητα της ζωής λόγω του προβλήματος της υγείας τους σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό ή με πάσχοντες από άλλα νοσήματα (Anie, 2005, McClish *και συν.*, 2005). Επιπλέον, κατάθλιψη, άγχος και άλλες ψυχολογικές δυσκολίες είναι συνηθισμένες σε ασθενείς με ΔΝ και λειτουργούν προγνωστικά ως προς την αντίληψη του πόνου (Levenson *και συν.*, 2008, Sogutlu *και συν.*, 2011). Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία σε ενήλικες δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς είναι οφέλιμη και μετριάζει το χρόνιο πόνο, την αναπηρία, την κατάθλιψη και το άγχος που συνδέεται με τη ΔΝ (Anie and Green 2015, Chen *και συν.*, 2004, Williams and Tanable 2016). Αυτό υποστηρίζεται από μελέτες πάνω στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου (σε μη δρεπανοκυτταρικά άτομα) όπου η ψυχολογική θεραπεία παρασχέθηκε μέσω διαδικτύου και αποδείχθηκε αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου, του αισθήματος ανικανότητας, κατάθλιψης και άγχους σε ενήλικες, με αποτελέσματα συγκρίσιμα με την δια ζώσης θεραπεία (Eccleston *και συν.*, 2014a).

Επιπρόσθετα, αξιολογήσεις ψυχολογικών θεραπειών σε παιδιά και νέους ενήλικες με πόνο (πλην κεφαλαλγίας), συμπεριλαμβανομένου του πόνου σε δρεπανοκυτταρικά άτομα, έδειξαν ότι είναι αποτελεσματικές στη μείωση του πόνου και του αισθήματος αναπηρίας αλλά μόνο για το αμέσως μετά τη θεραπεία χρονικό διάστημα (Eccleston *και συν.*, 2014b). Ακόμη, η ομαδική ψυχολογική εκπαίδευση σε οικογένειες παιδιών και εφήβων με δρεπανοκυτταρική νόσο βελτίωσε τις γνώσεις τους (Anie & Green, 2015).

Διαταραχές στο νοητικό επίπεδο έχουν αναγνωριστεί σε ασθενείς με ΔΝ που έχουν φυσιολογική MRI, υποδηλώνοντας τη σημασία της νευροψυχιατρικής εκτίμησης (Rawle *και συν.*, 2015, Vichinsky *και συν.*, 2010).

Συστάσεις

- Οι ψυχολόγοι θα πρέπει να αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι των διεπιστημονικών ομάδων που αντιμετωπίζουν δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς.
- Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να αξιολογούν σε τακτική βάση την επιθυμία του δρεπανοκυτταρικού ασθενή για ψυχολογική υποστήριξη/ παρέμβαση κάνοντας ερωτήσεις όπως "πώς αισθάνεσαι / πώς αντιμετωπίζεις τις δυσκολίες" και θα πρέπει να αναγνωρίζουν τα άτομα που θα ωφεληθούν από ψυχολογικές παρεμβάσεις, με σκοπό να επιτευχθούν αλλαγές στη σχετιζόμενη με την υγεία συμπεριφορά τους, π.χ. βελτίωση της συμμόρφωσής τους .

- Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να εξασκούν τεχνικές Γνωσιακής Συμπεριφορικής Θεραπείας (CBT), όπως η χαλάρωση, σε μόνιμη βάση, ή να αναζητούν οδηγίες εάν χρειάζεται.
- Οι ασθενείς και οι οικογένειές τους θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι για το είδος της ψυχολογικής στήριξης που μπορεί να παρασχεθεί στο νοσοκομείο ή στις δομές της κοινότητας.
- Οι ασθενείς που προτίθενται να κάνουν αλλαγές στη συμπεριφορά τη σχετική με την υγεία τους, π.χ. να διακόψουν το κάπνισμα, θα πρέπει να παραπέμπονται για ψυχολογική υποστήριξη με σκοπό να αυξήσουν τις πιθανότητες επιτυχίας.
- Όταν εντοπίζονται σοβαρά προβλήματα πνευματικής υγείας ή ψυχιατρικά προβλήματα θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής σε υπηρεσίες ψυχικής υγείας και να συζητείται, εάν είναι δυνατό, έγκαιρα με τον ψυχολόγο της ομάδας.
- Το προσωπικό των εξειδικευμένων μονάδων θα πρέπει να αναγνωρίζει τη σημασία των ψυχοκοινωνικών ζητημάτων στην παροχή φροντίδας σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς και να έχει πρόσβαση σε εκπαίδευση, υποστήριξη, συμβουλευτική και εποπτεία από ψυχολόγους με ειδικό ενδιαφέρον για τη ΔΝ.

Διατροφή και τρόπος ζωής

"Χρειαζόμαστε κάποια βοήθεια στη διαχείριση της διατροφής και στο τι πρέπει να αποφεύγουμε, π.χ. τροφές με σίδηρο εάν ακολουθείται πρόγραμμα αφαιμαξομετάγγισης".

"Είμαι αρκετά τυχερός που έχω ασχοληθεί με την έρευνα και έχω ερευνήσει ο ίδιος τροφές, διαχείριση, και γιατί θα πρέπει να τρώω συγκεκριμένες τροφές, κ.λ.π.".

Εισαγωγή

Η σημασία της διατροφής στη δρεπανοκυτταρική νόσο έχει σε μεγάλο βαθμό υποεκτιμηθεί. Οι δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς δεν παραπέμπονται εύκολα σε διατροφολόγους και έτσι η συμμετοχή των τελευταίων στη φροντίδα των ασθενών είναι μικρή. Η τρέχουσα διατροφική καθοδήγηση γενικά συνίσταται σε συμβουλές για υγιεινή διατροφή και ίσως συνταγογράφηση κάποιου διατροφικού συμπληρώματος. Η βελτίωση της υποστήριξης σε θέματα διατροφής είναι κομμάτι της ευρύτερης αφοσίωσης στο στόχο για βελτίωση της ευημερίας των δρεπανοκυτταρικών ασθενών.

Πρότυπα

- Οι διαιτολόγοι θα πρέπει να περιλαμβάνονται στην διεπιστημονική ομάδα που αντιμετωπίζει δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς.

- Οι δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για υποσιτισμό/ αυξημένο κίνδυνο υποσιτισμού από επαγγελματίες υγείας με κατάλληλες δεξιότητες και εκπαίδευση (National Institute for Health and Care Excellence, 2012a).
- Δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υποσιτισμού θα πρέπει να αξιολογούνται από διαιτολόγο με κατάλληλη εκπαίδευση και να λαμβάνουν πρόγραμμα διατροφικής διαχείρισης.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Οι διαιτολόγοι είναι πιστοποιημένοι επαγγελματίες υγείας ικανοί να εκτιμήσουν, να διαγνώσουν και να αντιμετωπίσουν τα διατροφικά προβλήματα, τόσο σε ατομικό όσο και σε ευρύτερο επίπεδο δημόσιας υγείας και έχουν την υποχρέωση να εκτιμήσουν συνολικά τις διατροφικές ανάγκες των ασθενών και να κάνουν μια σωστή διάγνωση για αυτές. Ανεπαρκής ή κακή θρέψη έχει περιγραφεί ως ένα χαρακτηριστικό της δρεπανοκυτταρικής νόσου από τη δεκαετία του 1980 αλλά οι ειδικές διατροφικές απαιτήσεις για αυτή την ομάδα των ασθενών δεν έχουν καθοριστεί παρά τη σύσταση για ένταξη των διατροφικών συμβουλών στο τακτικό πρόγραμμα φροντίδας τους (Hyacinth *και συν.*, 2010).

Μια εθνική, διατομεακή έρευνα που έγινε στη Μ. Βρετανία και εξέτασε την ανάμειξη, τη γνώση και τη στάση των διαιτολόγων απέναντι στη ΔΝ κατέληξε στο συμπέρασμα πως οι διαιτολόγοι δεν αντιλαμβάνονταν τη σχέση και τις επιπτώσεις της νόσου στη διατροφή, ότι δεν υπήρχαν ειδικές για τη νόσο διατροφικές οδηγίες, πρότυπα ή βοηθήματα για τους διαιτολόγους, και ότι οι παραπομπές ασθενών για διατροφικές συμβουλές ήταν λίγες. Οι διαιτολόγοι χρειάζεται να εκτιμήσουν συνολικά τις διατροφικές ανάγκες του δρεπανοκυτταρικού ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη όλους τους παράγοντες που επηρεάζουν την πρόσληψη τροφής (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) *και συν.*, 2006). Τέτοιοι παράγοντες είναι εκείνοι που διαμορφώνουν γενικά την υγεία, ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, παράγοντες που επηρεάζουν την πρόσληψη τροφής, (κίνδυνος λοίμωξης, αφυδάτωση, αδυναμία, δυσανεξία σε τροφές) και ιατροφαρμακευτικοί παράγοντες (λήψη υδροξυουρίας, μεταγγίσεις, αιμοσιδήρωση) (Matthews, 2015).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του NICE (National Institute for Health and Care Excellence, 2006) συνιστούν υποστήριξη σε θέματα διατροφής για άτομα που υποσιτίζονται ή έχουν παράγοντες κινδύνου για υποσιτισμό, όπως αυτοί καθορίζονται από την ύπαρξη οποιουδήποτε από τα παρακάτω:

- Δείκτης μάζας σώματος (BMI) μικρότερος από 18,5 Kg/m^2.
- Ακούσια απώλεια σωματικού βάρους μεγαλύτερη από 10% τους τελευταίους 3-6 μήνες.
- BMI μικρότερος από 20 Kg/m^2 και ακούσια απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 5% τους τελευταίους 3-6 μήνες.

- Μηδενική ή ελάχιστη πρόσληψη τροφής τις προηγούμενες 5 ημέρες ή πιθανότητα για μηδενική ή ελάχιστη πρόσληψη για τις επόμενες 5 ή περισσότερες ημέρες.
- Ύπαρξη δυσαπορρόφησης ή/και υψηλές θερμιδικές απώλειες ή/και μεγάλες διατροφικές ανάγκες λόγω αιτίων όπως ο υπερκαταβολισμός.

Οι ασθενείς με ΔΝ θα πρέπει να αξιολογούνται για την ύπαρξη τέτοιων παραγόντων κινδύνου και να παραπέμπονται σε έναν διατροφολόγο για έλεγχο, αν κρίνεται απαραίτητο. Η αποτελεσματική αντιμετώπιση των διατροφικών αναγκών των δρεπανοκυτταρικών ασθενών θα μπορούσε να περιλαμβάνει την ανάπτυξη μιας "εθνικής διατροφικής στρατηγικής" με αναγνώριση όλων όσων εμπλέκονται, όπως οι ιατροί της πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας περίθαλψης, οι διατροφολόγοι, οι ασθενείς και οι οικογένειές τους.

Δεν υπάρχουν πολλές δημοσιευμένες μελέτες στον τομέα αυτό αλλά έχει αναφερθεί αυξημένος πρωτεϊνικός μεταβολισμός και κατανάλωση ενέργειας σε ενήλικες δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς, υποδηλώνοντας υψηλές απαιτήσεις σε πρωτεΐνες και θερμίδες (Badaloo *και συν.*, 1989, Hibbert *και συν.*, 1992, Jackson *και συν.*, 1988). Συχνά οι ασθενείς εμφανίζουν ανορεξία λόγω της γενικευμένης χρόνιας κακουχίας. Υπάρχει η άποψη ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής σε καθημερινή βάση ίσως είναι ωφέλιμη. Σε μια μικρή μελέτη η χορήγηση συμπληρωμάτων με Ωμέγα 3 λιπαρά οξέα μείωσε σημαντικά τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, την πυκνότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων και τα επώδυνα επεισόδια (Tomer *και συν.*, 2001) και αρκετές μικρές μελέτες έχουν δείξει όφελος με χορήγηση συμπληρωμάτων με βιταμίνες και ιχνοστοιχεία (π.χ. σίδηρο, ψευδάργυρο) αλλά χρειάζεται περισσότερη μελέτη για να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά τους. Πριν από τη χορήγηση σιδήρου θα πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί ότι ο ασθενής είναι σιδηροπενικός.

Συστάσεις

- Οι εθνικές εταιρείες Διαιτολόγων-Διατροφολόγων θα πρέπει να συζητήσουν την ανάπτυξη μεθόδων αξιολόγησης του διατροφικού κινδύνου, ειδικά σχεδιασμένων για δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς, που θα επιτρέπει τη σταθερή αξιολόγησή τους.
- Τα ειδικά κέντρα για την αντιμετώπιση της νόσου μπορούν να συστήνουν ετήσια εξέταση από διατροφολόγο για συμβουλές γύρω από τη σωστή διατροφή.
- Οι επαγγελματίες υγείας και οι κοινωνικοί λειτουργοί θα πρέπει να ενημερωθούν για το τρόπο με τον οποίο η δίαιτα μπορεί να βελτιώσει την υγεία και ευεξία στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς.
- Χρειάζεται περισσότερη έρευνα για το ρόλο της διατροφικής υποστήριξης σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Εκπαίδευση σε θέματα υγείας

"...η επάρκεια που οι μη ειδικοί μπορεί να επιδεικνύουν δεν θα πρέπει να αποσπά την προσοχή από την ανάγκη για αλλαγή της στάσης και πρακτικής των επαγγελματιών υγείας και την αξία της εποικοδομητικής, ώριμης σχέσης ασθενή και επαγγελματία υγείας."

(Taylor & Bury, 2007)

Εισαγωγή

Η ενότητα αυτή καλύπτει ζητήματα εκπαίδευσης ενηλίκων με ΔΝ που ζουν στην κοινότητα, συμπεριλαμβανομένου του καλύτερου δυνατού τρόπου για συνεχιζόμενη εκπαίδευση του δρεπανοκυτταρικού ασθενούς πάνω σε θέματα της ασθένειάς του (αυτό έχει αναφερθεί ως αυτό-διαχείριση του ασθενή ή αλλιώς "ο ειδήμων ασθενής"). Αυτή η προσπάθεια συνδέεται με τις έννοιες αντοχή και ενδυνάμωση. Η ενότητα αυτή εξηγεί γιατί η εκπαίδευση ενηλίκων ασθενών θα πρέπει να είναι μια αμοιβαία διαδικασία και όχι απλά ένα θέμα που πρέπει να διευθετηθεί. Εξηγεί ακόμη πως ο στόχος της εκπαίδευσης θα πρέπει να είναι η απόκτηση γνώσης και εμπιστοσύνης και όχι ο περιορισμός της χρήσης και του κόστους των υπηρεσιών υγείας. Εξηγεί τον κίνδυνο κάποιες πρωτοβουλίες να απευθύνονται αποκλειστικά σε λίγους και να αυξάνουν αθέλητα τις ανισότητες στην παροχή υγείας από το κράτος. Τέλος, αναφέρεται στη σημασία που έχει η αναγνώριση της επίδρασης των κοινωνικών, οικονομικών, πολιτικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στον τρόπο που οι ασθενείς αντιλαμβάνονται και διαχειρίζονται τη νόσο τους.

Πρότυπα

- Στόχος της εκπαίδευσης ενηλίκων με ΔΝ θα πρέπει να είναι η αύξηση της συμμετοχής, της γνώσης και της εμπιστοσύνης του ασθενούς.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας που κυκλοφορεί για την εκπαίδευση ασθενών στην αυτο-διαχείριση της νόσου τους αφορά ασθενείς με χρόνια νοσήματα που δεν περιλαμβάνουν τη ΔΝ. Αν και δυνητικά χρήσιμες, οι συμβουλές που προκύπτουν από μελέτες πάνω σε άλλα χρόνια νοσήματα δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι ισχύουν για μια κατάσταση όπως η ΔΝ ούτε "μεταφέρονται" από έναν πληθυσμό σε έναν άλλο (Greenhalgh, 2009, Kennedy *και συν.*, 2007, Kennedy & Rogers, 2009). Επιπλέον, η αξιολόγηση γενικών προγραμμάτων εκπαίδευσης ασθενών είναι, στην καλύτερη

περίπτωση, μπερδεμένη. Τέτοια προγράμματα έχουν σοβαρούς μεθοδολογικούς περιορισμούς (όπως η σύγκριση μεταξύ λίγων, επιλεγμένων εθελοντών με εκείνους που περιμένουν να ενταχθούν στα προγράμματα) και τείνουν να εξαιρούν τους λιγότερο εύπορους ή τους αναλφάβητους (Greenhalgh, 2009). Εξαιρούν επίσης ομάδες εθνικών μειονοτήτων (Taylor & Bury, 2007). Τα διαθέσιμα έως τώρα στοιχεία δείχνουν πως τα γενικά προγράμματα εκπαίδευσης ασθενών με χρόνια νοσήματα βελτιώνουν προσωρινά τη γνώση και την εμπιστοσύνη τους και πως τα άτομα απολαμβάνουν να δουλεύουν σε ομάδες.

Ωστόσο τα περισσότερα από αυτά τα προγράμματα, δεν δείχνουν να βελτιώνουν τη υγεία (Greenhalgh, 2009), ούτε υπάρχουν στοιχεία ότι μειώνουν τη χρήση των υπηρεσιών υγείας. Αντίθετα μπορεί και να την αυξάνουν καθώς τα άτομα με γνώσεις έχουν μεγαλύτερες απαιτήσεις για παροχή υπηρεσιών υγείας (Greenhalgh, 2009). Επίσης, δεν υπάρχουν στοιχεία για μείωση του κόστους υγείας μακροπρόθεσμα (Greenhalgh, 2009, Kennedy *και συν.*, 2007, Rogers *και συν.*, 2008). Ανασκόπηση τεσσάρων τυχαιοποιημένων μελετών εφαρμογής απλών προγραμμάτων αυτο-διαχείρισης νόσου στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξαν βελτίωση της αυτοδυναμίας των ασθενών, όμως τρεις από αυτές έδειξαν ότι δεν υπήρχε βελτίωση στην ποιότητα ζωής, ενώ αλλαγή στη χρήση των υπηρεσιών υγείας γενικά δε φάνηκε σε καμία (Griffiths *και συν.*, 2007). Μια αξιολόγηση δεκαπέντε σύνθετων παρεμβάσεων σε ομάδες «χαμηλού μορφωτικού επιπέδου» είχε ανάμεικτα αποτελέσματα, με τις μηδενικές επιδράσεις των παρεμβάσεων να έχουν διπλάσια συχνότητα από τις σημαντικές αλλαγές που επέφεραν, και αυτό ίσχυε για όλο το εύρος των μετρήσεων, που περιελάμβαναν κλινική έκβαση, γνώσεις για τη νόσο, συμπεριφορά σε θέματα υγείας, ποιότητα ζωής και χρήση των υπηρεσιών υγείας (Clement *και συν.*, 2009).

Τα προγράμματα εκπαίδευσης ασθενών έχουν δεχθεί κριτική για τρεις λόγους. Πρώτον, για την αποτυχία τους να λάβουν υπόψη τους κοινωνικούς παράγοντες που διαμορφώνουν την υγεία (φτώχεια, ανισότητα, στέγαση, κοινωνική ασφάλεια, περιβάλλον και μετακίνηση), διατρέχοντας, έτσι, τον κίνδυνο να επιρρίψουν την ευθύνη στον χρόνιο πάσχοντα, αν θεωρηθεί ότι οι αλλαγές είναι το αποτέλεσμα της ατομικής συμπεριφοράς και όχι η απάντηση στον κοινωνικό αποκλεισμό (Atkin *και συν.*, 2010, Rogers *και συν.*, 2008, Taylor & Bury, 2007, Vicarelli & Bronzini, 2009). Δεύτερον, για το ότι στρέφουν την προσοχή μακριά από την ανάγκη για αλλαγή της στάσης και των πρακτικών των επαγγελματιών υγείας: όπως οι ασθενείς με ΔΝ δεν ακολουθούν τις συμβουλές για διαχείριση της υγείας τους για λόγους που έχουν να κάνουν με το γενικό πλαίσιο της ζωής τους, έτσι και οι κλινικοί δεν ακολουθούν απαραίτητα τις κατευθυντήριες οδηγίες, για λόγους που έχουν να κάνουν με το πλαίσιο μέσα στο οποίο ασκούν τα καθήκοντά τους (Ong *και συν.*, 2014). Τρίτον, για το γεγονός ότι τα αυστηρά ελεγχόμενα συστήματα φροντίδας επηρεάζουν αρνητικά τις ελευθερίες του ατόμου και τις ευκαιρίες να ανταπεξέλθει στις προκλήσεις της χρόνιας πάθησης με τον τρόπο που εκείνο θεωρεί περισσότερο αποτελεσματικό και κατάλληλο (Taylor & Bury, 2007).

Οι παρεμβάσεις έχουν αποδειχθεί πιο αποτελεσματικές όταν (1) εμπεριέχουν αλλαγές τόσο για τους επαγγελματίες υγείας όσο και για τους ενδιαφερόμενους ασθενείς, (2) εξετάζουν τον τρόπο με τον οποίο τα άτομα διαχειρίζονται και κατανοούν τη νόσο τους μέσα στο πλαίσιο των οικογενειακών και κοινωνικών επαφών τους, (3) εξετάζουν τον τρόπο με τον οποίο τα άτομα διαχειρίζονται τη νόσο τους μέσα στο πλαίσιο των υλικών και κοινωνικών πόρων που είναι διαθέσιμοι σε αυτά (Ong *και συν.*, 2014). Ακούγοντας άτομα με χρόνια νοσήματα να διηγούνται ιστορίες στα πλαίσια ακτιβιστικών εκδηλώσεων, γίνεται φανερή η επίδραση που ασκούν στη ζωή των ασθενών αυτών μείζονα ζητήματα όπως η κοινωνική δικαιοσύνη και η κοινωνική ένταξη (Greenhalgh, 2009).

Κάποιες μελέτες προτείνουν επέκταση της ιδέας του "ειδήμονος ασθενή" στην "ειδήμονα οικογένεια", αλλά αυτή η ιδέα θα μπορούσε να αποδώσει μόνο εάν ληφθούν υπόψη οι συνθήκες εργασίας, οι συνθήκες στο σπίτι και η κοινωνικο-οικονομική κατάσταση της οικογένειας (Vicarelli & Bronzini, 2009). Ενώ τα προγράμματα αυτοδιαχείρισης σε αιτούντες άσυλο, χρονίως πάσχοντες Αφρικανούς δεν βελτίωσαν την αυτοδιαχείριση, γιατί οι κοινωνικές προτεραιότητές τους για επιβίωση ήταν αδιαφιλονίκητες, ωστόσο το πρόγραμμα τους παρείχε μια ανάδοχη οικογένεια και ένα σημείο εστίασης σε μεταγενέστερες διεκδικήσεις για την κάλυψη των πολιτικών και κοινωνικών αναγκών τους (Kennedy & Rogers, 2009).

Μικρής κλίμακας περιγραφικές μελέτες αυτό-διαχείρισης ενηλίκων με ΔΝ υποδεικνύουν ότι συνεντεύξεις βασισμένες σε παρακίνηση ή ενδυνάμωση (εστιάζοντας στο τι απολαμβάνουν να κάνουν οι ενήλικες με ΔΝ) μπορούν να ταυτοποιήσουν τις δεξιότητες ατόμων με ΔΝ, δίνοντάς τους την ικανότητα να γίνουν εκπαιδευτές των επαγγελματιών υγείας (Campbell *και συν.*, 2010), καθώς επίσης και ότι οι ενήλικες με ΔΝ μπορούν να ταυτοποιήσουν κρίσιμες πρακτικές αυτο-διαχείρισης που αισθάνονται πως λειτουργούν, συμπεριλαμβανομένων της τήρησης ημερολογίου, επίγνωσης του σώματος και διαφόρων μορφών ανεπίσημης ή/ και επαγγελματικής υποστήριξης (Tanabe *και συν.*, 2010). Παρόλα αυτά, κοινωνικοί παράγοντες που καθιστούν τα άτομα με ΔΝ ευάλωτα, συμπεριλαμβανομένων της εργασιακής κατάστασης και της ικανότητας απόκτησης εισοδήματος, σχετίζονται άμεσα με πτωχή υγεία και δεν βελτιώνονται μέσω τεχνικών αυτο-διαχείρισης όπως επικοινωνιακές δεξιότητες ή ικανότητες αυτό-φροντίδας (Jenerette Murdaugh, 2008). Τα παραπάνω συνδέονται με ευρύτερα δεδομένα, κάτι που μας υπενθυμίζει πως τα άτομα με αναπηρίες και μακροχρόνια προβλήματα υγείας έχουν δυσανάλογα περισσότερα μειονεκτήματα σχετικά με τους κοινωνικούς παράγοντες που συμβάλλουν στις ανισότητες στην υγεία.

Συστάσεις

- Η εκπαίδευση σε θέματα υγείας ενός δρεπανοκυτταρικού ασθενή θα πρέπει να θεωρείται μια διαδικασία με πολλές διαφορετικές κατευθύνσεις: ο ασθενής,

τα μέλη της οικογένειάς του και οι επαγγελματίες υγείας μπορούν όλοι να εκπαιδεύουν ο ένας τον άλλον.
- Υπάρχει ανάγκη σοβαρής αξιολόγησης των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων των προγραμμάτων εκπαίδευσης ενηλίκων ειδικά διαμορφωμένων για ασθενείς με ΔΝ.
- Οι επαγγελματίες υγείας και οι κοινωνικοί λειτουργοί θα πρέπει να γνωρίζουν την ευρύτερη επίδραση της ΔΝ στη ζωή ενός ατόμου και πώς αυτή επηρεάζει την γενικότερη ευημερία σε θέματα υγείας.

Υποστήριξη της εκπαίδευσης

Η ενότητα αυτή ασχολείται με το πώς μπορεί να διασφαλιστεί ότι τα εκπαιδευτικά ιδρύματα επιτελούν το καθήκον της φροντίδας απέναντι στους σπουδαστές με ΔΝ. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς τα προσόντα που αποκτούνται με την εκπαίδευση αμβλύνουν τις κοινωνικο-οικονομικές ανισότητες και διευκολύνουν την κοινωνική ένταξη.

Πρότυπα

- Περισσότερα ανώτερα εκπαιδευτικά ιδρύματα, κολλέγια, πανεπιστήμια θα πρέπει να αναπτυχθούν και να παρακολουθείται η τακτική που ακολουθούν ώστε να στηρίζεται η υγεία, η εκπαίδευση και η καριέρα των φοιτητών με ΔΝ.
- Οι ιατροί της δευτεροβάθμιας περίθαλψης θα πρέπει να διαθέτουν πρωτόκολλο παρακολούθησης των ασθενών που μετακομίζουν μακριά από το σπίτι τους για σπουδές. Αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει και ενημέρωση του ιατρού που φροντίζει τον ασθενή κατά τη διάρκεια του ακαδημαϊκού έτους.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Είναι λίγες οι μελέτες σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς σε μετα-υποχρεωτική εκπαίδευση, δηλαδή σε ανώτερη ή πανεπιστημιακή εκπαίδευση. Οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές ασχολούνται με την γνώση ή τη στάση γενικά των φοιτητών για τον κίνδυνο κληρονομικής μετάδοσης της ΔΝ από φορείς της νόσου παρά με την εμπειρία των φοιτητών που ήδη πάσχουν. Παρά την έλλειψη δεδομένων για ενήλικες πάσχοντες, είναι γνωστό ότι οι νέοι έως 25 ετών ενίοτε δεν λαμβάνουν την απαραίτητη υποστήριξη στο σχολείο ή το πανεπιστήμιο είτε λόγω έλλειψης της δυνατότητας αναπλήρωσης μαθημάτων που έχουν χαθεί είτε λόγω απουσίας υποστήριξης της υγείας τους στα σχολεία (Dyson *και συν.*, 2010a). Δεν υπάρχει καμιά διαφορά στη μέριμνα για το πόσο καλά υποστηρίζεται ή για το αν αντιμετωπίζεται

σωστά ένας ασθενής με ΔΝ είτε το διοικητικό προσωπικό γνωρίζει είτε όχι ότι είναι πάσχων, ενώ οι ίδιοι οι νεαροί πάσχοντες είναι διχασμένοι για το αν η δημοσιοποίηση της νόσου θα έχει οποιοδήποτε όφελος για αυτούς (Dyson *και συν.*, 2010b). Η αλλαγή του κοινωνικού περιβάλλοντος του σχολείου ή του πανεπιστημίου με την εφαρμογή σχετικής τακτικής έχει προταθεί ως ένα βήμα προς τα εμπρός (Dyson, 2016), αν και η αποτελεσματικότητα τέτοιων πολιτικών δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί.

Τα δεδομένα είναι ακόμα λιγότερα για την αξιολόγηση της επιτυχίας των παρεμβάσεων που αποσκοπούν στη στήριξη των σπουδαστών ανώτερης ή ανώτατης εκπαίδευσης. Ωστόσο υπάρχουν κάποιες γενικές παρατηρήσεις: οι φοιτητές μπορεί να μην αισθάνονται οικεία ή να νιώθουν ανασφάλεια όταν φτάνουν στο τοπικό νοσοκομείο για θεραπεία, ειδικά όταν ανησυχούν για την ποιότητα της θεραπείας που θα τους παρασχεθεί. Αυτό αποτελεί πρόβλημα ιδιαίτερα για τους φοιτητές που έχουν μετακινηθεί από περιοχές όπου υπήρχε εμπειρία στην αντιμετώπιση της νόσου προς άλλες, με μικρότερη ίσως, εμπειρία. Υπάρχουν ανεπίσημα δεδομένα για φοιτητές που ενώ βρίσκονταν σε επώδυνη κρίση επέστρεψαν στον τόπο τους για να αντιμετωπιστούν από το δικό τους γιατρό. Υπάρχουν δεδομένα από το Ηνωμένο Βασίλειο ακόμη και για θανάτους λόγω έλλειψης εμπειρίας αντιμετώπισης των επώδυνων κρίσεων στο τοπικό νοσοκομείο. Έτσι, η διαχείριση των προβλημάτων που προκύπτουν από την μετακίνηση για ανώτερη εκπαίδευση είναι σημαντική. Κάποια πανεπιστήμια στο Ηνωμένο Βασίλειο έχουν επικοινωνία με προσωπικό από τοπικά κέντρα εξειδικευμένα στη ΔΝ που αναλαμβάνουν να συστήσουν τους φοιτητές στην τοπική ομάδα θεραπείας και να τους δείξουν το χώρο που θα προσέρχονται για αντιμετώπιση, αν χρειαστεί, όσο διαρκεί η φοίτησή τους. Μια επίσημη, γραπτή ενημέρωση για τον ασθενή μεταξύ των μονάδων θεραπείας είναι επίσης, χρήσιμη. Εάν κατά την εγγραφή του φοιτητή στα εκπαιδευτικά ιδρύματα ζητείται συμπλήρωση φόρμας με ιατρικό ιστορικό θα ήταν χρήσιμο να υπάρχει ξεχωριστή ερώτηση για την ύπαρξη ΔΝ μιας και είναι από τις συχνότερες μονογονιδιακές νόσους. Συνήθως οι ερωτήσεις που υπάρχουν σε τέτοιες φόρμες αφορούν την ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη, άσθματος ή επιληψίας που, βέβαια, δεν βοηθούν κάποιον με δρεπανοκυτταρική νόσο. Τέλος, θα πρέπει να υπάρχει ευελιξία στα πανεπιστημιακά ιδρύματα όταν πρέπει να στηρίξουν φοιτητές με χρόνιο πρόβλημα υγείας, όπως η ΔΝ. Η πολιτική διαχείρισης "περιοριστικών καταστάσεων" λαμβάνει άραγε υπόψιν τις διακυμάνσεις της νόσου και το γεγονός ότι τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν κυριολεκτικά την τελευταία στιγμή, Η τακτική διαχείρισης των απουσιών ανταποκρίνεται στις ανάγκες του δρεπανοκυτταρικού ασθενή, Οι εκθέσεις των ιατρών που γνωμοδοτούν σε αιτήματα φοιτητών για ελαφρύνσεις και δυνατότητες απουσίας παίζουν σημαντικό ρόλο. Γενικότερα, το πρόγραμμα σπουδών δίνει τη δυνατότητα στους φοιτητές να αναπληρώσουν χαμένα μαθήματα εβδομάδων ή και μηνών, Ανεπίσημες παρατηρήσεις δείχνουν ότι αντικείμενα σπουδών που απαιτούν εργαστηριακή παρακολούθηση παρουσιάζουν πρόβλημα σε αυτό τον τομέα.

Συστάσεις

- Υπάρχει ανάγκη για διερεύνηση των ειδικών προκλήσεων που αντιμετωπίζουν τα άτομα με ΔΝ κατά την εκπαίδευσή τους σε σχολές, πανεπιστήμια ή και στο περιβάλλον εργασίας.

Πρόνοια και κοινωνική ασφάλιση

Εισαγωγή

Οι ασθενείς με ΔΝ και οι οικογένειές τους αντιμετωπίζουν, παραδοσιακά, προκλήσεις στην προσβασιμότητά τους σε υπηρεσίες προνοιακής στήριξης. Η υπερβολική πίεση και το στρες που βιώνουν επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής, της υγείας και της ευημερίας τους (όπως έχει ήδη περιγραφεί). Επιπλέον, οικονομικές πιέσεις που προκύπτουν από τις τρέχουσες κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες, δηλαδή τη λιτότητα και την διαρκώς αυξανόμενη ανάγκη να γίνουν "περισσότερα με όσο το δυνατό λιγότερα", έχουν αντίκτυπο στην παροχή υπηρεσιών προς τους ασθενείς με ΔΝ. Τα περισσότερα άτομα με ΔΝ έχουν εργασία με πλήρες ωράριο και έτσι δεν υπάρχει ανάγκη να διεκδικήσουν υποστήριξη από υπηρεσίες πρόνοιας. Παρόλα αυτά συνιστάται να είναι επαρκώς ενημερωμένοι για τα οφέλη που μπορούν να αιτηθούν και για τις διαδικασίες που πρέπει να ακολουθήσουν αν παρουσιαστεί ανάγκη. Θα πρέπει, βέβαια, να σημειωθεί πως είναι δύσκολη η συναλλαγή με τις υπηρεσίες πρόνοιας, και αυτό μπορεί να είναι αποτρεπτικό και να αποθαρρύνει τα άτομα από το να υποβάλλουν αιτήματα. Και βέβαια, παραμένει η πάγια δυσκολία να διασφαλιστεί ότι εκείνος που διαχειρίζεται και προωθεί το αίτημα αντιλαμβάνεται τη δυσκολία του να ζει κανείς με μια νόσο με πολλές διακυμάνσεις, όπως η ΔΝ, όπου η αναπηρία είναι διαλείπουσα και όχι πάντα προφανής.

Πρότυπα

- Τα άτομα που ενδιαφέρονται για κοινωνική ασφάλιση και προνοιακά δικαιώματα θα πρέπει να παραπέμπονται για συμβουλές από ειδικούς.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Στους ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο (Δρεπανοκυτταρική Αναιμία και Μικροδρεπανοκυτταρική Αναιμία) στην Ελλάδα παρέχονται διάφορα κοινωνικά ευεργετήματα. Πολλά από αυτά έχουν θεσμοθετηθεί με νόμους ειδικά για τους πάσχοντες από Δρεπανοκυτταρική Νόσο και Θαλασσαιμία, ενώ κάποια άλλα έχουν θεσμοθετηθεί γενικά για τα άτομα με αναπηρία και χρόνιες παθήσεις και τα λαμβάνουν γιατί ανήκουν σ' αυτές τις ομάδες πληθυσμού.

Επιγραμματικά, στην Ελλάδα οι ασθενείς από Δρεπανοκυτταρική Νόσο:

- Έχουν δωρεάν Ιατροφαρμακευτική περίθαλψη. Όλα τα φάρμακα και οι ιατρικές εξετάσεις είναι δωρεάν
- Λαμβάνουν μηνιαία οικονομική ενίσχυση (επίδομα) για την αντιμετώπιση των αναγκών της ασθένειας
- Λαμβάνουν αποζημίωση για τα έξοδα μετακίνησης από το σπίτι τους προς το Νοσοκομείο που παρακολουθούνται
- Εάν δεν εργάζονται διατηρούν την ασφαλιστική κάλυψη των γονέων
- Μπορούν να σπουδάσουν σε όποιο Πανεπιστήμιο και σε όποια Σχολή της χώρας επιθυμούν
- Παίρνουν μετεγγραφή για να αλλάξουν Πανεπιστήμιο εάν θέλουν
- Οι ιατροί και όλοι οι επαγγελματίες υγείας που πάσχουν από ΔΝ διορίζονται και λαμβάνουν εργασία σε όποιο Δημόσιο Νοσοκομείο επιθυμούν
- Όσοι αποφοιτήσουν ως εκπαιδευτικοί μοριοδοτούνται για να εργαστούν στα σχολεία
- Όσοι δεν σπουδάζουν μπορούν να αναζητήσουν εργασία με ειδικά προγράμματα από το Κράτος
- Οι εργαζόμενοι έχουν μειωμένο ωράριο κατά 1 ώρα την ημέρα
- Οι εργαζόμενοι παίρνουν 28 μέρες άδεια το έτος επιπλέον από την κανονική για να κάνουν ιατρικές εξετάσεις και θεραπείες
- Λαμβάνουν πλήρη σύνταξη μετά από 15 χρόνια εργασίας
- Λαμβάνουν μειωμένη σύνταξη μετά από 5 χρόνια εργασίας
- Έχουν έκπτωση στα εισιτήρια των μετακινήσεων με τα Μέσα Μαζικής Μεταφοράς
- Απαλλάσσονται από την πληρωμή των Τελών Κυκλοφορίας για το αυτοκίνητό τους

Η διεκδίκηση προνομίων παραμένει μια πολύπλοκη διαδικασία. Οι ασθενείς και οι οικογένειές τους δεν είναι πάντα ενημερωμένοι για τα δικαιώματά τους, για το πώς μπορούν να τα διεκδικήσουν και πού να απευθυνθούν. Η οικονομική ενίσχυση είναι κεφαλαιώδους σημασίας για την υγεία τους γενικότερα και μπορεί να επιτευχθεί μέσα από τη διεκδίκηση επιδομάτων. Υπάρχει γενικά μια έλλειψη συντονισμού μεταξύ των υπηρεσιών πρόνοιας οι οποίες εκτός από επιδόματα μπορεί να παρέχουν διευκολύνσεις σε άλλα θέματα κοινωνικών αναγκών.

Μεγαλύτερη από κοινού προσπάθεια (που θα περιλαμβάνει και τους εργαζόμενους στο χώρο της υγείας), στήριξη του ρόλου επικουρικών φορέων (εθελοντικές ομάδες, μη-κυβερνητικές οργανώσεις κ.λ.π.) μαζί με επίτευξη εύκολης πρόσβασης στην πληροφόρηση και σε οδηγίες για τους πάσχοντες και τις οικογένειές τους, είναι βήματα σημαντικά. Ωστόσο οι διακυμάνσεις της νόσου από μόνες τους κάνουν δύσκολη την αξιολόγηση τέτοιων ενεργειών. Επιπλέον, τα άτομα που αναλαμβάνουν την διεκπεραίωση των αιτημάτων στις υπηρεσίες πρόνοιας και κοινωνικής φροντίδας έχει φανεί ότι έχουν ελλιπή ενημέρωση και γνώση γύρω από τη ΔΝ και τις επιπτώσεις

της, που δυσκολεύει την εμπεριστατωμένη αξιολόγηση των αιτημάτων και οδηγεί σε προστριβές με τους ασθενείς.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο υπάρχει η πρόταση να δημιουργηθούν διυπηρεσιακές μονάδες σε περιοχές με υψηλή επίπτωση ΔΝ, με εκπροσώπους από όλους τους εμπλεκόμενους φορείς (υπηρεσίες πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας περίθαλψης, κοινωνικές υπηρεσίες, υπηρεσίες στέγασης, πρόνοιας, εύρεσης εργασίας), κάτι παρόμοιο δηλαδή με τις διεπιστημονικές ομάδες ιατρών για τη ΔΝ αλλά με προσθήκη επαγγελματιών και από άλλους χώρους, με την λογική ότι θα βοηθούσαν ενδεχομένως να επιλυθούν οι τρέχουσες δυσκολίες. Εναλλακτικά η απασχόληση ατόμων εξειδικευμένων στη συμβουλευτική γύρω από ζητήματα πρόνοιας και κοινωνικών παροχών μπορεί να βελτιώσει την προσβασιμότητα των ασθενών και να επιλύσει τα προβλήματά τους.

Συστάσεις

- Οι υπάλληλοι που αξιολογούν τα αιτήματα των ασθενών θα πρέπει να γνωρίζουν τις επιπτώσεις της νόσου και πώς αυτή επηρεάζει τη ζωή των πασχόντων. Η εκπαίδευση από έναν ειδικό ίσως είναι ένας τρόπος για να διευκολύνει τη διαδικασία αυτή.
- Η δημιουργία λεπτομερών οδηγιών για το πώς πρέπει οι ασθενείς να συμπληρώνουν τις αιτήσεις για προνοιακές και κοινωνικές παροχές, με τη συνεργασία εθελοντικών και κρατικών φορέων μπορεί να μειώσει τις απορρίψεις των αιτημάτων των ασθενών.
- Θα πρέπει να εξεταστεί η συνδρομή των ειδικών ή εθελοντών με εμπειρία σε θέματα πρόνοιας που θα βοηθήσουν στην σωστή διατύπωση των αιτημάτων.

Η φωνή των ασθενών, ομάδες στήριξης και αλληλοβοήθειας

" Η συμμετοχή των ασθενών μπορεί να επιτύχει καταλληλότερη περίθαλψη και να βελτιώσει την έκβαση"

(The King's Fund, 2012)

Εισαγωγή

Οι εθελοντικές και κοινωνικές οργανώσεις (μη-κυβερνητικές οργανώσεις) σε συνεργασία με τους γιατρούς του Εθνικού Συστήματος Υγείας έχουν παίξει καθοριστικό ρόλο στην ανάδειξη της νόσου και των προβλημάτων που αυτή συνεπάγεται (Anionwu & Atkin, 2001). Οι μελέτες μας υπενθυμίζουν πως τέτοιοι

οργανισμοί όχι μόνο έχουν κερδίσει την εμπιστοσύνη των τοπικών κοινοτήτων, αλλα δρούν ως εγγυητές της καλής πρακτικής λειτουργώντας ως γέφυρα μεταξύ της κοινότητας των ασθενών και των γιατρών (Berghs *και συν.*, 2015). Η χρηματοδότηση, βέβαια, παραμένει ένα πρόβλημα και παρά το ότι οι εθελοντικές οργανώσεις συνεχώς προσπαθούν για επιχορηγήσεις, αυτές συνήθως είναι για μικρό χρονικό διάστημα, και δεν εξασφαλίζεται η βιωσιμότητά τους. Αυτό δημιουργεί αστάθεια και απειλεί τον σημαντικό υποστηρικτικό ρόλο των εθελοντικών οργανώσεων.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο ο Σύλλογος για τη Δρεπανοκυτταρική Νόσο (Sickle Cell Society) είναι ο εθνικός φιλανθρωπικός οργανισμός για τη ΔΝ. Προσφέρει ευρεία γκάμα υπηρεσιών για τους πάσχοντες και τις οικογένειές τους, όπως παροχή πληροφόρησης και συμβουλών, άμεση στήριξη με τηλεφωνική γραμμή βοήθειας, εκπαίδευση, καθοδήγηση από άτομα με το ίδιο πρόβλημα και δραστηριότητες για παιδιά και νέους. Υπάρχουν επίσης μικρές ομάδες στήριξης των πασχόντων και των οικογενειών τους σε διάφορες περιοχές της χώρας που συνεργάζονται με τον εθνικό οργανισμό με βασικό στόχο να στηρίξουν τους πάσχοντες ώστε να καταφέρουν να αναπτύξουν πλήρως τις δυνατότητές τους. Στην Ελλάδα, ο μεγαλύτερος σύλλογος ασθενών με ΔΝ ονομάζεται Πανελλήνιος Σύλλογος Προστασίας Πασχόντων από Δρεπανοκυτταρική και Μικροδρεπανοκυτταρική Αναιμία (ΣΥΠΠΑΔΡΕΜΙΑ).

Πρότυπα

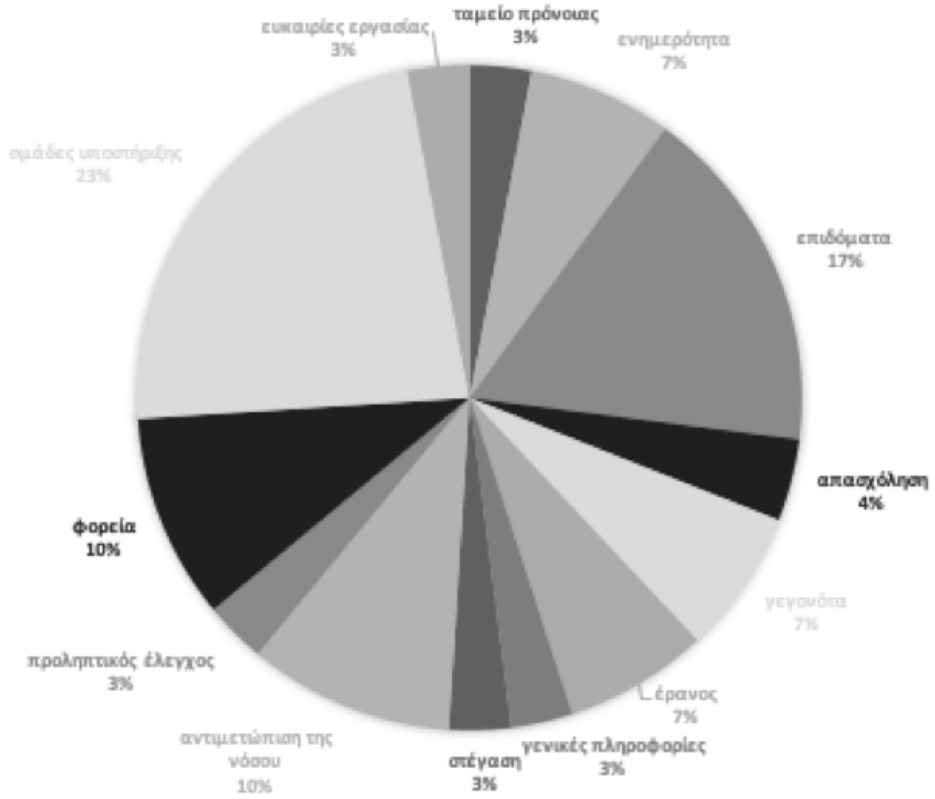
- Τα θεσμικά όργανα θα πρέπει να συνεργάζονται με τις εθελοντικές οργανώσεις για να δώσουν τη δυνατότητα να ακουστεί η φωνή των ασθενών παρέχοντας φροντίδα με κοινωνικό προσανατολισμό.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Η εμπειρία, η αποτελεσματικότητα στην περίθαλψη και η ασφάλεια των ασθενών είναι τα βασικά συστατικά ποιότητας του Εθνικού Συστήματος Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου (NHS England, 2014). Η περίθαλψη των ασθενών με ΔΝ μπορεί να είναι απρόβλεπτη. Η παροχή υπηρεσιών ποικίλει ανάλογα με την περιοχή διαβίωσης. Οι παράγοντες αυτοί μαζί με το διαφορετικό επιπολασμό της νόσου ανά περιοχές δυσκολεύει τους ασθενείς στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας από ειδικούς, ιδιαίτερα σε περιοχές με χαμηλή συχνότητα ΔΝ (West Midlands Quality Review Service, 2016a). Το 2015 το Εθνικό Ινστιτούτο Έρευνας στην Υγεία (NIHR), ο Σύνδεσμος για το Συντονισμό της Εφαρμοσμένης Έρευνας στην Υγεία στο νότιο και δυτικό Λονδίνο, το Ευρωπαϊκό Ινστιτούτο Picker και ο Σύλλογος για τη Δρεπανοκυτταρική Νόσο συνεργάστηκαν σε μια έρευνα για την εμπειρία και την άποψη των πασχόντων για την ιατρική φροντίδα που τους παρέχεται για την νόσο τους.

Ως επακόλουθο αυτής της συνεργασίας ο Σύλλογος Δρεπανοκυτταρικής Νόσου ανέλυσε τα κύρια θέματα που απευθύνθηκαν στους πάσχοντες (βλέπε Εικόνα 2). Τα δεδομένα από την μελέτη αποκάλυψαν ότι το 23% των κλήσεων στην γραμμή υποστήριξης του Συλλόγου έγιναν από άτομα που αναζητούσαν την πλησιέστερη ομάδα υποστήριξης ώστε να έρθουν σε επαφή με άλλους πάσχοντες και να μοιραστούν μαζί τους ιδέες, πληροφορίες, εμπειρίες. Πολλά άτομα επίσης αναζητούσαν βοήθεια και συμβουλή για τα επιδόματα που δικαιούνται καθώς ήταν ανήσυχα για την επίδραση που θα έχουν οι πρόσφατες αλλαγές στα δικαιώματα και την οικονομική τους κατάσταση (βλέπε παραπάνω). Δέκα τοις εκατό των ατόμων ζητούσαν συμβουλές και πληροφορίες για το πώς να αντιμετωπίσουν την νόσο σε καταστάσεις όπως οι θερμοκρασιακές μεταβολές, αλλαγές στην εργασία, στρεσογόνες καταστάσεις, και άλλο ένα 10% ρωτούσε για τους φορείς της νόσου.

Εικόνα 2. Τα κύρια θέματα για τα οποία έγινε η επικοινωνία με το Σύλλογο Δρεπανοκυτταρικής Νόσου



Οι γιατροί του εθνικού συστήματος υγείας και οι ιδιώτες μπορούν να εγκαθιδρύσουν επικοινωνία με τις τοπικές κοινότητες ερχόμενοι σε επαφή με οργανισμούς στους οποίους συμμετέχουν ασθενείς, οικογένειες, ομάδες στήριξης αλλά και με τον Εθνικό Σύλλογο Δρεπανοκυτταρικής Νόσου, ώστε να διαμορφώσουν και να βελτιώσουν τις υπηρεσίες υγείας σε τοπικό επίπεδο. Κάτι τέτοιο θα ενισχύσει την εμπιστοσύνη του ασθενή στους θεσμούς υγείας και κοινωνικής υποστήριξης.

Οι βασικές αρχές στις οποίες βασίζεται η συνεργασία Εθνικού Συστήματος Υγείας και Συλλόγου Δρεπανοκυτταρικής Νόσου περιλαμβάνουν:

- Οι κοινωνικές και εθελοντικές οργανώσεις αποτελούν μία δίοδο επικοινωνίας των απόψεων των ασθενών/οικογενειών άμεσα ή έμμεσα
- Τέτοιες οργανώσεις διευκολύνουν τη συμμετοχή και τη υποστήριξη των ασθενών σε θέματα που αφορούν το εθνικό σύστημα υγείας
- Μπορούν να διασφαλίσουν ότι οι ασθενείς/οικογένειες που αντιμετώπισαν πρόβλημα σε ζητήματα παροχής υπηρεσιών υποστηρίζονται / λαμβάνουν συμβουλές / συμμετέχουν στη λήψη αποφάσεων.
- Οι κοινωνικές και εθελοντικές οργανώσεις μπορεί να διευκολύνουν και να συμπεριλάβουν και τους ασθενείς / οικογένειες τους στην "εκπαίδευση" του κλινικού / μη κλινικού προσωπικού του εθνικού συστήματος υγείας σε ζητήματα που αφορούν τη νόσο.
- Τα μέλη των εθελοντικών οργανώσεων συχνά συμμετέχουν σε συμβουλευτικές ομάδες για να μεταφέρουν την οπτική των πασχόντων και να συνδράμουν με την τεχνογνωσία τους τις επιτροπές καθοδήγησης της έρευνας, τους φορείς αξιολόγησης, και την δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών.

Οι ασθενείς με ΔΝ συχνά αναζητούν επαγγελματική βοήθεια, συμβουλές και υποστήριξη πέρα από ιατρούς και νοσηλευτές. Βασίζονται και στη βοήθεια από μέλη της οικογένειας, συμπάσχοντες και φιλανθρωπικές οργανώσεις. Αυτό οδήγησε στη δημιουργία οργανώσεων όπως ο Σύλλογος (Ομοσπονδία) για τη Δρεπανοκυτταρική Νόσο, από πάσχοντες, ιατρούς και γονείς. Μέσα στα επόμενα χρόνια δημιουργήθηκαν και άλλες τέτοιες ομάδες σε τοπικό επίπεδο, οι περισσότερες από τις οποίες λειτουργούν κάτω από την "ομπρέλα" της Ομοσπονδίας, καλύπτοντας μικρές γεωγραφικές περιφέρειες.

Αυτές οι ομάδες παρέχουν κυρίως πληροφόρηση και συμβουλές σε πάσχοντες και τις οικογένειές τους σε τοπικό επίπεδο και ποικίλλουν ως προς το μέγεθος, το συντονισμό, τις δυνατότητες και τη χρηματοδότηση, σε βαθμό που κάποιες δεν κατάφεραν να μείνουν σε λειτουργία στο πέρασμα των χρόνων. Ο Σύλλογος για τη Δρεπανοκυτταρική Νόσο συνεργάζεται με περισσότερες από 15 τέτοιες ομάδες σε όλη την επικράτεια του Ηνωμένου Βασιλείου (www.sicklecellsociety.org).

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η βοήθεια, οι συμβουλές και η στήριξη πέραν της αμιγούς ιατρονοσηλευτικής αντιμετώπισης από τους επαγγελματίες υγείας,

βελτιώνουν την έκβαση των πασχόντων (Berkman & Glass, 2000, Cohen *και συν.*, 2000). Οι εθελοντικές και κοινωνικές οργανώσεις είναι οι καταλληλότερες να προσφέρουν τέτοιου είδους υποστήριξη, αφού εργάζονται μέσα στην κοινότητα την οποία καλούνται να στηρίξουν, εμπνέοντας την εμπιστοσύνη και αξιοπιστία. Αυτές οι οργανώσεις είναι ιδιαίτερα χρήσιμες επειδή ασχολούνται με τους καθοριστικούς για την υγεία κοινωνικούς παράγοντες και τις αδικίες με τις οποίες έρχονται αντιμέτωποι οι πάσχοντες και οι οικογένειές τους. Παρέχουν, επίσης, στους πάσχοντες ζωτικές πληροφορίες για τα δικαιώματα και τις παροχές που δικαιούνται, υπηρεσίες υπεράσπισης, και προβάλλουν τις ψυχοκοινωνικές και οικονομικές ανάγκες τους. Η καλή συνεργασία με τους θεσμικούς φορείς της υγείας και τις υπηρεσίες κοινωνικής φροντίδας είναι βασικής σημασίας για την διευκόλυνση του ρόλου των εθελοντικών οργανώσεων. Η επαρκής χρηματοδότηση είναι απαραίτητη για τη διασφάλιση της λειτουργίας τους συνήθως, όμως, είναι δύσκολο να βρεθεί και είναι βραχυπρόθεσμη. Αυτό δημιουργεί προβλήματα στη βιωσιμότητά τους και τη συνέχιση του έργου τους.

Συστάσεις

- Οι κεντρικές και τοπικές διοικήσεις θα πρέπει να συνεργάζονται με τις διοικήσεις και τα στελέχη του Εθνικού Συστήματος Υγείας για να εξασφαλίσουν την χρηματοδότηση των εθελοντικών οργανώσεων μιας και οι τελευταίες βοηθούν σημαντικά στο να ακουστεί η φωνή των ασθενών και η συμμετοχή τους στην κοινωνία.
- Οι υπηρεσίες υγείας και οι κοινωνικές υπηρεσίες πρέπει να βρουν τον τρόπο να αυξήσουν τις δυνατότητες των εθελοντικών οργανώσεων ως μέσου που βελτιώνει τις ευκαιρίες πρόσβασης στην κατάλληλη παροχή φροντίδας στους πάσχοντες και τις οικογένειές τους.
- Χρειάζεται να καθιερωθούν τρόποι αμοιβαίας κατανόησης και σεβασμού μεταξύ της πολιτείας και των εθελοντικών οργανώσεων. Η σωστή αντιμετώπιση πρέπει να διευρυνθεί και να εφαρμοστεί σε όσο το δυνατό μεγαλύτερη έκταση.
- Πρέπει να συνεχίζει να στηρίζεται ο Σύλλογος για τη Δρεπανοκυτταρική Νόσο ως εθνικός φιλανθρωπικός οργανισμός που εκπροσωπεί τους πάσχοντες.
- Σύμπραξη και συνεχιζόμενη συμμετοχή των πασχόντων και των οικογενειών τους σε αξιολογήσεις, έρευνα, κλινικές μελέτες και εξελίξεις.

Κεφάλαιο 4: Συμπέρασμα

Το κεφάλαιο αυτό αποτελεί συνέχεια του προηγουμένου και διαπραγματεύεται τα ευρύτερα ζητήματα της περίθαλψης. Υπενθυμίζει το σημαντικό ρόλο της κατανόησης του πλαισίου μέσα στο οποίο κινείται ο ασθενής και η οικογένειά του, μαζί με την ανάγκη να υποστηρίζονται τα άτομα ώστε να μπορούν να αναλάβουν την ευθύνη της υγείας και ευημερίας τους. Η ευαίσθητη στάση απέναντι στις κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες μέσα στις οποίες διαβιώνουν και διαχειρίζονται τη νόσο τους υπηρετεί αυτή την ανάγκη, όπως και η θεώρηση των ευρύτερων, καθοριστικών για την υγεία παραγόντων, που διαμορφώνουν την ποιότητα της ζωής και την ευημερία. Έτσι αναδεικνύεται ο ρόλος μιας διαφορετικού είδους περίθαλψης ενώ ταυτόχρονα υπογραμμίζεται η σημασία της ενδυνάμωσης και της απόκτησης αντοχής. Όλα αυτά φέρνουν στο προσκήνιο τη συζήτηση γύρω από την έννοια της αναπηρίας και των ανθρώπινων δικαιωμάτων, που συνεχώς επιστρατεύονται ώστε να δημιουργηθεί ένα ευοδωτικό περιβάλλον, μέσα στο οποίο τα άτομα θα μπορούν να αναπτύξουν πλήρως τις ικανότητές τους. Συζητήσεις πάνω σε αυτά τα θέματα δεν είχαν, μέχρι τώρα, ιδιαίτερη επίδραση στη θεώρηση και κατανόηση της νόσου, μπορούν όμως, να υποδείξουν έναν νέο τρόπο σκέψης γύρω από την νόσο και την ανικανότητα που αυτή συνεπάγεται.

Τμήμα Β:
Διαχείριση οξέων και χρόνιων επιπλοκών

Κεφάλαιο 5: Οξύς και χρόνιος πόνος

Το οξύ επεισόδιο πόνου ή επώδυνη κρίση αποτελεί τη χαρακτηριστική κλινική εκδήλωση της δρεπανοκυτταρικής νόσου (ΔΝ). Τα επεισόδια μπορεί να είναι απρόβλεπτα, συχνά χωρίς σαφείς εκλυτικούς παράγοντες. Ο πόνος εμφανίζει άλλοτε άλλη ένταση και διάρκεια, που μπορεί να κυμαίνεται από ήπια, σοβαρή έως εξουθενωτική. Η επώδυνη κρίση είναι η πιο συχνή αιτία νοσηλείας, αντιπροσωπεύει την πλειοψηφία των εισαγωγών στο νοσοκομείο, >90%, αλλά τα περισσότερα οξέα επεισόδια πόνου αντιμετωπίζονται κατ' οίκον.

Ως χρόνιος πόνος συνήθως ορίζεται ο εμμένων πόνος που διαρκεί >3 μήνες. Σε ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από οξεία κρίση διάρκειας μεγαλύτερης από τη συνηθισμένη ή υποτροπιάζουσας οξείας κρίσης. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στο χρόνιο πόνο δεν είναι πλήρως κατανοητοί και η επίπτωσή του εμφανίζει διακυμάνσεις στον πληθυσμό των δρεπανοκυτταρικών ασθενών με αποτέλεσμα να μην υπάρχει ακριβής καταγραφή. Λίγα στοιχεία υπάρχουν για την εξειδικευμένη στρατηγική διαχείρισης των ασθενών με Δρεπανοκυτταρική Νόσο.

Οξύς πόνος

«Είναι απαραίτητη η παροχή παρηγορητικής φροντίδας, ο επαρκής έλεγχος του πόνου και ο σεβασμός κατά την επικοινωνία.»

«Κάποιοι γιατροί στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ανταποκρίνονται άμεσα στο επεισόδιο πόνου μου, ενώ άλλοι όχι.»

*«… Στο *** Νοσοκομείο, ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα του πόνου, θα αργήσουν να σε δουν. Ακόμη και όταν λέω ότι έχω ενημερωτικό σημείωμα για την αντιμετώπιση του πόνου, παίρνει ώρες μέχρι οι νοσηλευτές και οι γιατροί να ανταποκριθούν και να το εφαρμόσουν.*

Εν τω μεταξύ, απλά ουρλιάζεις από τον πόνο με αγωνία, και το προσωπικό αν μπορούσε θα έκλεινε πραγματικά την «πόρτα» του θαλάμου σου και θα σε αγνοούσε. Η καθυστέρηση μέχρι να χορηγηθεί η φαρμακευτική αγωγή κυμαίνεται μεταξύ 40 λεπτών, μίας ώρας ή δύο. Νιώθει κανείς πως πρέπει να παλέψει για να λάβει εγκαίρως επαρκή θεραπεία στα επείγοντα.»

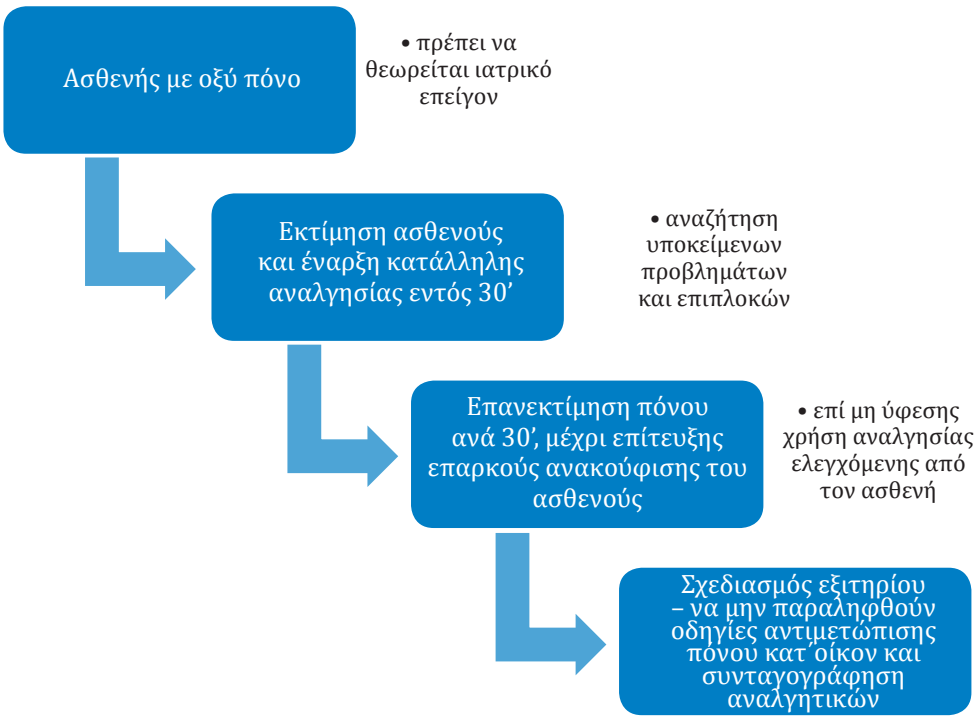
Πρότυπα

Βασισμένες στις οδηγίες του National Institute for Health and Care Excellence, 2012b

- Οι ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο και οξύ επώδυνο επεισόδιο που αναζητούν ιατρική βοήθεια ως επείγον περιστατικό, θα πρέπει να λαμβάνουν την κατάλληλη αναλγητική αγωγή εντός 30 λεπτών από την άφιξή τους στο νοσοκομείο.

- Σε όλα τα νοσοκομεία πρέπει να υπάρχει πρωτόκολλο για τη διαχείριση της κρίσης οξέος πόνου που να βασίζεται σε εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες (National Institute for Health and Care Excellence). Η συμμόρφωση στο πρωτόκολλο πρέπει να ελέγχεται τουλάχιστον ετησίως (βλ. Εικόνα 3, παρακάτω).

Εικόνα 3. Οξύς Πόνος - Γρήγορη Παραπομπή



Στοιχεία γενικού πλαισίου

Στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συμμετέχουν στην εκδήλωση του οξέος επώδυνου επεισοδίου συμπεριλαμβάνονται: η απόφραξη του αγγείου από τα δρεπανοκύτταρα, η ιστική ισχαιμία, η φλεγμονή και η αλγαισθησία (Ballas *και συν.*, 2012).

Ο ασθενής με οξύ δρεπανοκυτταρικό πόνο πρέπει να αντιμετωπίζεται ως επείγουσα ιατρική κατάσταση και να του χορηγείται αναλγησία εντός 30 λεπτών από τη στιγμή της άφιξής του στο νοσοκομείο (National Institute for Health and Care Excellence, 2012b). Η αξιολόγηση του πόνου με τη βοήθεια μιας κλίμακας βαθμονόμησης και το ιστορικό προηγηθείσας χορήγησης αναλγητικών, μπορούν να φανούν χρήσιμα στην αρχική επιλογή αναλγησίας. Η επιλογή του σκευάσματος, της δόσης και της οδού χορήγησης πρέπει να είναι προσαρμοσμένη στη βαρύτητα και τη σοβαρότητα της αγγειοαποφρακτικής κρίσης και σύμφωνη με τις συστάσεις του ΠΟΥ (WHO) για την ανακούφιση του πόνου (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 1986). Σε ασθενείς με μέτριου βαθμού πόνο που δεν έχουν λάβει προηγουμένως αναλγησία στο σπίτι, μπορεί αρχικά να χορηγηθεί μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες σε συνδυασμό με ήπιο οπιοειδές. Σε ασθενείς με μέτριου ή σοβαρού βαθμού πόνο, που επιμένει μετά από προηγηθείσα χορήγηση αναλγητικού θα πρέπει να χορηγείται ένα ισχυρό οπιοειδές (National Institute for Health and Care Excellence, 2012b). Κατάλληλες οδοί χορήγησης του ισχυρού οπιοειδούς, αποτελούν τόσο η από του στόματος, όσο και η παρεντερική οδός. Η κλινική κατάσταση και η επιθυμία του ασθενούς θα καθοδηγήσουν την τελική επιλογή. Γενικά, η υποδόρια χορήγηση προτιμάται σε σύγκριση με την ενδομυϊκή, καθώς έτσι αποφεύγεται ο κίνδυνος τραυματισμού των μυών και δημιουργίας ίνωσης στην περιοχή που έχει ως αποτέλεσμα την πτωχή απορρόφηση των φαρμάκων.

Συχνά οι ασθενείς αξιολογούν αρνητικά την εμπειρία τους στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, όπου απευθύνονται για την αντιμετώπιση του οξέος πόνου. Η αρνητική αξιολόγηση αποδίδεται σε έλλειψη επαρκούς εκπαίδευσης και εμπειρίας του προσωπικού, έλλειψη κατανόησης και εμπιστοσύνης (Elander *και συν.*, 2011, Telfer *και συν.*, 2014). Παρεμβάσεις που στοχεύουν στη δόμηση σχέσης εμπιστοσύνης και σεβασμού μεταξύ ασθενούς και παρόχου υγειονομικής περίθαλψης μπορούν να βελτιώσουν την ποιότητα της περίθαλψης (Elander *και συν.*, 2011).

Επανεκτίμηση και περαιτέρω διαχείριση

Η αποτελεσματικότητα της αναλγητικής αγωγής πρέπει να αξιολογείται κάθε 30 λεπτά από την αρχική χορήγηση της αναλγησίας, έως ότου επιτευχθεί ανακούφιση από τον πόνο και στη συνέχεια κάθε τέσσερις ώρες (National Institute for Health and Care Excellence, 2012b). Εάν κατά την επανεκτίμηση ο ασθενής εμφανίζει σοβαρό πόνο, μπορεί να χορηγηθεί δεύτερη bolus δόση ισχυρού οπιοειδούς (ή πρώτη δόση εφόδου εάν δεν έχει χορηγηθεί ισχυρό οπιοειδές προηγουμένως).

Εάν, παρά τις επαναλαμβανόμενες bolus δόσεις ισχυρών αναλγητικών ο πόνος επιμένει τότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αντλία αναλγησίας χειριζόμενη από τον ασθενή (PCA, Patient Controlled Analgesia) (National Institute for Health and Care Excellence, 2012b). Η PCA είναι αποτελεσματική στην ανακούφιση του πόνου και απαιτεί μικρότερες συνολικές δόσεις οπιοειδών σε σύγκριση με τη συνεχή έγχυση με αποτέλεσμα την εμφάνιση λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών (van Beers *και συν.*, 2007). Επιπλέον, με τις επαναλαμβανόμενες δόσεις bolus οπιοειδών δεν μπορεί να επιτευχθεί η ζητούμενη αναλγησία: με χαρακτηριστικά ομαλής έναρξης, αλλά παρατεταμένης δράσης (Telfer και συν., 2014). Επομένως, η PCA θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στις θεραπευτικές επιλογές αντιμετώπισης ασθενών με σοβαρές επώδυνες κρίσεις, που εισάγονται στο νοσοκομείο. Η αναλγησία μέσω PCA μπορεί να ξεκινήσει στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών ή στο θάλαμο κατά τη νοσηλεία (National Institute for Health and Care Excellence, 2012b).

Η πεθιδίνη, αν και είναι πολύ αποτελεσματική στην ανακούφιση του πόνου, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ (σπασμούς). Γι' αυτό το λόγο δεν έχει βρει θέση στην αντιμετώπιση της οξείας κρίσης πόνου (National Heart Lung and Blood Institute, 2014, National Institute for Health and Care Excellence, 2012b). Στο οξύ επώδυνο επεισόδιο δεν συνιστάται επίσης η χορήγηση κορτικοστεροειδών.

Υποστηρικτική θεραπεία: συμπληρωματικά στη θεραπεία με οπιοειδή, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συστηματικά παρακεταμόλη και ΜΣΑΦ. Εξαιρούνται οι περιπτώσεις ασθενών στους οποίους αντενδείκνυται η χρήση των τελευταίων (National Institute for Health and Care Excellence, 2012b). Επιπλέον, όσοι λαμβάνουν συστηματικά οπιοειδή εμφανίζουν συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες και χρειάζονται υποστηρικτική αγωγή με καθαρτικά, αντιεμετικά και αντισταμινικά σκευάσματα (National Institute for Health and Care Excellence, 2012b).

Σε ασθενείς που δε μπορούν να λάβουν υγρά από το στόμα συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών (National Heart Lung and Blood Institute, 2014). Σε ασθενείς με χαμηλό κορεσμό οξυγόνου, <95% ή χαμηλότερο πρέπει να χορηγείται οξυγόνο (National Institute for Health and Care Excellence, 2012b). Μερικοί ασθενείς αναφέρουν ότι η χορήγηση οξυγόνου τους βοηθά, ακόμη και αν ο κορεσμός τους είναι φυσιολογικός.

Πρόληψη επιπλοκών: Η συσκευή εξάσκησης της αναπνοής (incentive spirometry) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης οξέος θωρακικού συνδρόμου σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες (2-18 ετών) με οξύ πόνο στο στήθος και την πλάτη. Η συσκευή εξάσκησης της αναπνοής μπορεί να φανεί ωφέλιμη στους ενήλικες που χρειάζονται ιατρική βοήθεια λόγω πόνου στο στήθος ή την πλάτη (National Heart Lung and Blood Institute, 2014).

Μετάγγιση αίματος κατά τη διάρκεια της οξείας επώδυνης κρίσης: Οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων δεν έχουν θέση στην αντιμετώπιση μιας ανεπίπλεκτης οξείας επώδυνης κρίσης. Δεν αποκλείεται ωστόσο να χρειασθεί μετάγγιση, εφόσον προκύψει η αντίστοιχη ένδειξη (Davis και συν., 2017a, 2017b) (βλ. Κεφάλαιο 21: Μετάγγιση αίματος).

Μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις: Αν και από τις κλινικές μελέτες δεν προκύπτει σαφές όφελος από τη χρήση μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων στη διαχείριση της οξείας επώδυνης κρίσης, η εξατομικευμένη εφαρμογή τέτοιων παρεμβάσεων (π.χ τεχνικών χαλάρωσης και τοπική εφαρμογή θερμών επιθεμάτων) θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη στη διαχείριση του πόνου (National Heart Lung and Blood Institute, 2014, National Institute for Health and Care Excellence, 2012b).

Παρακολούθηση

Η στενή παρακολούθηση του ασθενούς είναι απαραίτητη για τη διασφάλιση του βέλτιστου αναλγητικού αποτελέσματος και για τον έγκαιρο εντοπισμό:

- εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από την αναλγητική θεραπεία
- ανάπτυξης υποκείμενων ή επιπρόσθετων επιπλοκών όπως λοίμωξης, υποξυγοναιμίας, πτώσης κορεσμού κ.λ.π.

Πρέπει να πραγματοποιείται λεπτομερής κλινική αξιολόγηση (βαθμολογία πόνου, βαθμολογία καταστολής, ρυθμός αναπνοής, κορεσμός οξυγόνου), ιδιαίτερα σε ασθενείς υπό αγωγή με ισχυρά οπιοειδή, κάθε ώρα για τις πρώτες 6 ώρες και μετά από οποιαδήποτε αλλαγή της δόσης και ανά 4 ώρες στη συνέχεια (National Institute for Health and Care Excellence, 2012b).

Η διαδικασία αυτή θα βοηθήσει στην ανίχνευση και διαχείριση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών από την αναλγησία. Αν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στην τυπική αγωγή που χορηγείται για την αντιμετώπιση μια οξείας επώδυνης κρίσης θα πρέπει να επανεκτιμηθεί προς την κατεύθυνση εναλλακτικής διάγνωσης.

Έξοδος από το νοσοκομείο

Μετά την υποχώρηση της επώδυνης δρεπανοκυτταρικής κρίσης, θα πρέπει να υπάρξει σταδιακή μείωση και διακοπή των οπιοειδών (National Heart Lung and Blood Institute, 2014). Πριν την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο θα πρέπει να δίνονται σαφείς οδηγίες για τη διαχείριση των επώδυνων κρίσεων στο σπίτι και προμήθεια με επαρκή ποσότητα αναλγητικών, να γίνεται διασύνδεση με εξειδικευμένο τμήμα παρακολούθησης και να διασφαλίζεται πως οι ασθενείς γνωρίζουν πώς να

χρησιμοποιούν τις επαναληπτικές συνταγές (National Institute for Health and Care Excellence, 2012b). Οι παραπάνω ενέργειες είναι απαραίτητες και πολύ σημαντικές, καθώς πολλοί ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο παρουσιάζουν επεισόδια πόνου μεταξύ μεγάλων επώδυνων κρίσεων. Ο καλός προγραμματισμός του εξιτηρίου, μετά την έκτακτη εισαγωγή, επιτρέπει την ομαλή επάνοδο των ασθενών στην καθημερινότητά τους και βοηθάει στη μείωση των υποτροπών και νέων εισαγωγών στο νοσοκομείο.

Συστάσεις

- Όλες οι μονάδες υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να μπορούν να προσφέρουν αναλγησία μέσω PCA, στις περιπτώσεις εκείνες που δεν επιτυγχάνεται ανακούφιση του πόνου μέσω της αρχικής χορήγησης ενδιάμεσων δόσεων οπιοειδών.
- Οι ασθενείς που εμφανίζουν συχνά ανεπίπλεκτες κρίσεις πόνου πρέπει να αντιμετωπίζονται σε μονάδα ημερήσιας νοσηλείας, όπου αυτό είναι εφικτό. Ωστόσο για τους ασθενείς που παρουσιάζουν σπάνια επεισόδια πόνου πρέπει να προτιμάται η διανυκτέρευση στο νοσοκομείο.
- Το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό που εμπλέκεται στη φροντίδα των ασθενών με οξεία επώδυνη κρίση, χρειάζεται να εκπαιδευτεί στη διαχείριση και παρακολούθηση του πόνου και να έχει πρόσβαση στα πρωτόκολλα διαχείρισης και την εξειδικευμένη υποστήριξη.

Χρόνιος πόνος

«Η διαχείρισή του έχει να κάνει με περισσότερα ραντεβού που δεν επείγουν. Χρόνιος πόνος σε συγκεκριμένη περιοχή του σώματος, πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω. Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις τρέχουσες κλινικές μελέτες που δοκιμάζουν νέες θεραπείες.»

Εισαγωγή

Η Επιδημιολογική Μελέτη Καταγραφής Πόνου στη Δρεπανοκυτταρική Αναιμία (Pain in Sickle Cell Epidemiology Study - PiSCES) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο χρόνιος πόνος στη Δρεπανοκυτταρική Νόσο είναι πολύ περισσότερο διαδεδομένος και σοβαρός από ό,τι πιστεύαμε προηγουμένως, με τους περισσότερους ασθενείς να διαχειρίζονται τον πόνο τους στο σπίτι. Οι ενήλικοι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτήν την αμερικανική μελέτη ανέφεραν ότι πονούσαν παραπάνω από τις μισές ημέρες της καταγραφής (54,5% των ημερών), και ένα ποσοστό 29% των ασθενών ανέφεραν πόνο >95% των ημερών της καταγραφής (Smith *και συν.*, 2015). Παρόλο που σε αυτή

τη μελέτη δεν έγινε διαχωρισμός μεταξύ οξέος και χρόνιου πόνου, καταλήγει ότι ένας μεγάλος αριθμός ασθενών βιώνει πόνο ποικίλης έντασης σε καθημερινή βάση. Μια άλλη αμερικανική μελέτη για ενήλικες ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο ανέφερε ότι το 92% των ασθενών εμφάνισε πόνο διάρκειας 6 μηνών έως 2 έτη. Το 90% των ασθενών έλαβε αναλγητικά σε καθημερινή βάση για περίοδο 6 μηνών (Thompson & Eriator, 2014).

Δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για τη διαχείριση του χρόνιου πόνου στη Δρεπανοκυτταρική Νόσο, οπότε οι περισσότερες από τις κατευθυντήριες οδηγίες προέρχονται από γενικές οδηγίες για τη διαχείριση του χρόνιου πόνου και συνταγογραφούνται φάρμακα που χορηγούνται σε χρόνιο, μη σχετιζόμενο με κακοήθεια πόνο. Παράλληλα με τη φαρμακευτική διαχείριση του χρονίου πόνου, προτείνονται θεραπευτικές παρεμβάσεις που προκύπτουν από τη συνεργασία μιας ομάδας επιστημόνων (π.χ. ψυχολόγου, εξειδικευμένου φυσιοθεραπευτή). Μέσω της διασύνδεσης με τη διεπιστημονική ομάδα τα άτομα με Δρεπανοκυτταρική Νόσο και χρόνιο πόνο μπορούν να αποκτήσουν και να αναπτύξουν δεξιότητες στη διαχείριση του πόνου, καθώς και στη διαχείριση του άγχους, του στρες, της ανησυχίας, όπως επίσης να γνωρίσουν φυσικοθεραπευτικές ασκήσεις, τεχνικές συγκέντρωσης και χαλάρωσης που θα τους ωφελήσουν.

Πρότυπα

- Οι ασθενείς πρέπει να ερωτηθούν σχετικά με το εάν αντιμετωπίζουν χρόνιο πόνο ως μέρος της καθημερινότητάς τους και να καταγράφεται η ετήσια επίπτωση του.
- Η χρήση οπιοειδών πρέπει να εκτιμάται τακτικά, σε όλες τις επισκέψεις και να ανασκοπείται ετησίως η χορήγησή τους.
- Στις περιπτώσεις χρόνιου πόνου πρέπει να αναζητηθεί πιθανό υποκείμενο αίτιο (π.χ κάταγμα σπονδυλικής στήλης) και αν συνυπάρχει να αντιμετωπιστεί.
- Οι ασθενείς με πολλαπλές επιπλοκές και χρόνιο πόνο πρέπει να παραπέμπονται για αντιμετώπιση σε εξειδικευμένη ομάδα με εμπειρία στη Δρεπανοκυτταρική Νόσο που θα μπορεί να προσφέρει φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Ο χρόνιος πόνος σε ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο μπορεί να προκύψει από προφανή βλάβη των ιστών, όπως συμβαίνει στην περίπτωση μιας άσηπτης νέκρωσης άρθρωσης ή ενός εξελισσόμενου έλκους κάτω άκρων. Σε αυτές τις καταστάσεις η αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας είναι υψίστης σημασίας. Σε άλλες περιπτώσεις, το αίτιο είναι λιγότερο σαφές, ο πόνος μπορεί να οφείλεται είτε σε αργή αποδρομή

οξέος επώδυνου επεισοδίου ή στην ανάπτυξη συνδρόμου χρόνιου πόνου που σχετίζεται με προηγούμενο τραυματισμό ιστού, αλγαισθητικός και νευροπαθητικός πόνος.

Η κεντρική υπερευαισθησία στον πόνο προκαλείται από πολλαπλά και υπερβολικά αλγαισθητικά σήματα που δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα και προκαλούν αλλαγές στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Το αποτέλεσμα είναι συνεχής και αυξημένη αίσθηση πόνου (Ballas *και συν.*, 2012). Η κεντρική υπερευαισθησία έχει περιγραφεί σε πολλά σύνδρομα χρόνιου πόνου. Στη Δρεπανοκυτταρική Νόσο υπάρχουν ενδείξεις ότι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα κεντρικής υπερευαισθησίας πονούν πιο πολύ και εμφανίζουν περισσότερες αγγειο-αποφρακτικές κρίσεις. Η υπεραλγησία είναι μια υπερβολική απάντηση πόνου του οργανισμού σε φυσιολογικά ή ήπια ερεθίσματα και σχετίζεται με το σύνδρομο κεντρικής υπερευαισθησίας και την υπερβολική χρήση οπιοειδών.

Ο νευροπαθητικός πόνος (πόνος που συχνά περιγράφεται ως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, τινάγματα ή σαν καρφίτσες και βελόνες) είναι όλο και πιο συχνά αναγνωρίσιμος ως στοιχείο του οξέος ή χρόνιου πόνου στη Δρεπανοκυτταρική Νόσο (Brandow *και συν.*, 2014). Είναι το αποτέλεσμα τραυματισμού των νεύρων ή δυσλειτουργίας τους, λόγω μείωσης της παροχής αίματος ή χρόνιας φλεγμονής.

Οι ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο μπορεί επίσης να περιγράψουν τον οξύ πόνο να μετατρέπεται σε χρόνιο. Καθώς οι ασθενείς μεγαλώνουν, φαίνεται ότι το μοτίβο του πόνου αλλάζει, και οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ιστορικό ισχυρών επώδυνων επεισοδίων μεταβαίνουν σε κατάσταση χρόνιου πόνου (Hollins *και συν.*, 2012).

Αντιμετώπιση

Η διαχείριση του χρόνιου πόνου στοχεύει στη βελτίωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής και η αντιμετώπιση των αναγκών των ασθενών απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση (Niscola *και συν.*, 2009) συμπεριλαμβανομένων ιατρικών παρεμβάσεων και παρεμβάσεων από ψυχολόγο (Howard *και συν.*, 2009). Οι ασθενείς πρέπει να ερωτώνται εάν πάσχουν από χρόνιο πόνο (που μπορεί να περιγράφουν ως καθημερινό πόνο, βύθιο πόνο ή συνεχόμενο πόνο που βιώνουν στο σπίτι) και για τη συχνότητα, την εντόπιση, τη διάρκεια της έντασης και τα εκλυτικά αίτια κατ' ελάχιστο, στο πλαίσιο της ετήσιας ανασκόπησης των αναγκών τους. Οι ασθενείς πρέπει να κατανοήσουν τις διαφορές μεταξύ οξέος και χρόνιου πόνου, όπως επίσης το γεγονός ότι ο χρόνιος πόνος δεν είναι απαραίτητα αποτέλεσμα τραυματισμού ή ιστικής βλάβης και ότι διαφορετικές προσεγγίσεις διαχείρισής του είναι απαραίτητες και πιο χρήσιμες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της οξείας κρίσης πόνου.

Οι ασθενείς με σύνδρομα χρόνιου πόνου ιστορικά αντιμετωπίζονταν με φαρμακολογικές παρεμβάσεις, συχνά χρησιμοποιώντας οπιοειδή. Η φαρμακολογική αντιμετώπιση θα πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή. Ο από κοινού σχεδιασμός ενός πλάνου αντιμετώπισης της επώδυνης κρίσης ή του χρόνιου πόνου με τη συμμετοχή των ασθενών μπορεί να συμβάλει στην επιτυχία της θεραπείας (Ballas *και συν.*, 2012). Στη διαδικασία επιλογής των φαρμακευτικών σκευασμάτων πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν το προφίλ τοξικότητας κάθε φαρμάκου, οι βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν υπάρχουν οδηγίες για τη διαχείριση του χρόνιου πόνου στη Δρεπανοκυτταρική Νόσο. Ωστόσο, οδηγίες καλής πρακτικής μπορούν να εξαχθούν από την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου που δεν οφείλεται σε κακοήθεια (Chou *και συν.*, 2009, Franklin, 2014). Τα «άτυπα» αναλγητικά (π.χ. γκαμπαπεντίνη, αμιτριπτυλίνη, πρεγκαμπαλίνη, ντουλοξετίνη) είναι χρήσιμα στη διαχείριση του νευροπαθητικού πόνου.

Υπάρχει αυξημένη ευαισθητοποίηση και ανησυχία σε παγκόσμιο επίπεδο σχετικά με τα συνταγογραφούμενα οπιοειδή στη διαχείριση του χρόνιου πόνου. Σε ημερήσιες, από του στόματος δόσεις οπιοειδών >120 mg ισοδύναμου μορφίνης, φαίνεται πως αυξάνεται ο κίνδυνος παρενεργειών χωρίς ταυτόχρονο όφελος και η πιθανότητα μη ανταπόκρισης στη θεραπεία με οπιοειδή (BMA board of science, 2017). Ο γιατρός που συνταγογραφεί οπιοειδή πρέπει να γνωρίζει τους παραπάνω κινδύνους, και να αναγνωρίζει τη διαφορά μεταξύ φυσικής εξάρτησης (που αναμένεται και δεν πρέπει να εγείρει υπερβολική ανησυχία) και εθισμού (που αποτελεί σημαντικό πρόβλημα) (Savage *και συν.*, 2003). Έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο είναι ευάλωτοι στον ψευδοεθισμό λόγω του συνεχούς υποθεραπευμένου πόνου και του επακόλουθου στιγματισμού ως εθισμένων (Elander *και συν.*, 2004). Είναι σημαντική η κατανόηση της ισορροπίας μεταξύ της παροχής επαρκούς ανακούφισης από τον πόνο και του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως επειδή για πολλούς ασθενείς το επίπεδο πόνου που βιώνουν θα είναι δύσκολο να το διαχειριστούν.

Οι γνωσιακές συμπεριφορικές θεραπείες (Cognitive Behavioural Therapies, CBT) έχουν χρησιμοποιηθεί παράλληλα με τη συμβατική ιατρική θεραπεία στη διαχείριση του πόνου στη Δρεπανοκυτταρική Νόσο με ενθαρρυντικά αρχικά αποτελέσματα (Thomas *και συν.*, 1999). Οι γνωσιακές συμπεριφορικές θεραπείες έχουν επίσης ενσωματωθεί σε εγχειρίδια θεραπείας (Anie *και συν.*, 2002). Ελάχιστα έχει διερευνηθεί η εφαρμογή άλλων μεθόδων ψυχοθεραπείας, π.χ. προσεγγίσεις βασισμένες στην αποδοχή, σε ασθενείς με ΔΝ (Masuda *και συν.*, 2011). Σε άλλες καταστάσεις, προγράμματα διαχείρισης πόνου που βασίζονται στις γνωσιακές συμπεριφορικές θεραπείες και -πιο πρόσφατα- σε αρχές αποδοχής αποτελούν τη θεραπεία εκλογής για ασθενείς με εμμένοντα πόνο. Αυτές οι τεχνικές αποδεικνύονται ιδιαίτερα χρήσιμες, στις περιπτώσεις ασθενών που ο πόνος επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής και υπάρχει σημαντικός αντίκτυπος στη φυσική, ψυχολογική και κοινωνική λειτουργία του ατόμου (British Pain Society, 2013). Ο στόχος είναι η εκμάθηση στρατηγικών

αυτοδιαχείρισης , ώστε οι ασθενείς να είναι σε θέση να ελέγξουν την επίδραση του πόνου στη διάθεσή τους, την ποιότητα ζωής και τις καθημερινές δραστηριότητες. Αυτές οι προσεγγίσεις θα μπορούσαν να είναι ωφέλιμες για τους ασθενείς με χρόνιο δρεπανοκυτταρικό πόνο, αλλά χρειάζονται περαιτέρω αξιολόγηση.

Συστάσεις:

- Σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο πρέπει να χορηγείται η κατάλληλη αναλγητική θεραπεία.
- Σε ασθενείς με σύνθετες ανάγκες θα πρέπει να εξατομικεύεται η θεραπεία.
- Η μακροχρόνια χορήγηση οπιοειδών χρειάζεται να επανεκτιμάται ανά διαστήματα. Θα πρέπει να σχεδιασθεί ένα πλάνο φροντίδας, ώστε να αποφευχθεί η κλιμάκωση του σχήματος των οπιοειδών και να υπάρχουν σαφείς οδηγίες συνταγογράφησης ώστε να διασφαλισθεί ότι δε θα γίνεται υπερσυνταγογράφηση. Αυτό απαιτεί τη συνεργασία της ομάδας αντιμετώπισης χρόνιου πόνου με τον οικογενειακό ιατρό.
- Όλοι οι επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στη φροντίδα του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένου του συστήματος της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας θα πρέπει να γνωρίζουν το πλάνο συνταγογράφησης οπιοειδών. Χρειάζεται να ορίζεται ο ιατρός που θα συνταγογραφεί τα οπιοειδή και να γνωστοποιείται στους υπόλοιπους επαγγελματίες υγείας.
- Τεχνικές που προωθούν την αυτο-διαχείριση του ασθενούς, όπως προγράμματα διαχείρισης πόνου και γνωσιακές συμπεριφορικές θεραπείες, χρειάζονται περαιτέρω αξιολόγηση στους ασθενείς με ΔΝ.

Κεφάλαιο 6: Νευρολογικές επιπλοκές

Εισαγωγή

Οι επιπλοκές από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) σε ενήλικες με δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ) αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι οξείες εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, εστιακές επιληπτικές κρίσεις, παθολογικά νευρολογικά ευρήματα κατά την κλινική εξέταση, διαταραχή της όρασης, αλλοιωμένη συνείδηση και οξεία επιδείνωση στη γνωσιακή λειτουργία. Οι βασικές αιτίες οξέων συμβαμάτων περιλαμβάνουν το εγκεφαλικό επεισόδιο και την λοίμωξη. Πρώιμη αναγνώριση της οξείας νευρολογικής επιπλοκής είναι ζωτικής σημασίας, παράλληλα με την ταχεία διάγνωση και την κατάλληλη διαχείριση. Ενήλικες με ΔΝ διατρέχουν κίνδυνο οξείας ισχαιμίας και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου ενώ η επίπτωση του εγκεφαλικού επεισοδίου αυξάνεται με την ηλικία (Ohene-Frempong *και συν.*, 1998, Strouse *και συν.*, 2009).

Τα εγκεφαλικά επεισόδια έχουν μακροπρόθεσμες επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένης της νευρογνωστικής και της νευροψυχολογικής δυσλειτουργίας.

Υπάρχει περιορισμένη βιβλιογραφία που αναφέρεται στην αξιολόγηση και τη διαχείριση του οξέος εγκεφαλικού και των νευρολογικών καταστάσεων σε ενήλικες. Οι περισσότερες οδηγίες διάγνωσης και θεραπείας παρέχονται από παιδιατρικά δεδομένα και μεμονωμένες οδηγίες εμπειρογνωμόνων. Κατά συνέπεια, υπάρχουν βασικά ερωτήματα που απομένουν αναπάντητα.

Οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο

Πρότυπα

- Οι ασθενείς που παρουσιάζονται με υποψία παροδικού ισχαιμικού εγκεφαλικού (ΤΙΑ) ή εγκεφαλικού επεισοδίου θα πρέπει να υποβάλλονται σε επείγουσα απεικόνιση.
- Οι ενήλικες που παρουσιάζουν ΤΙΑ ή εγκεφαλικό επεισόδιο θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε μια νευρολογική μονάδα με εξειδίκευση στα εγκεφαλικά επεισόδια που να έχει πρόσβαση σε αγγειακή επεμβατική ακτινολογία, νευρολογική και νευροχειρουργική υποστήριξη καθώς και αιματολογική υποστήριξη από ειδικό κέντρο αιμοσφαιρινοπαθειών.
- Συνιστάται επείγουσα αφαιμαξομετάγγιση για ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- Η θρομβόλυση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο σύμφωνα με τις τρέχουσες εθνικές συστάσεις, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις.

Επίπτωση και αιτιολογία

Μελέτες παρατήρησης ανέφεραν υψηλά ποσοστά οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ενήλικες με ΔΝ της τάξης του 11% έως την ηλικία των 20 και 24% με την ηλικία των 45 ετών (Ohene-Frempong *και συν.*, 1998, Strouse *και συν.*, 2006). Υπάρχουν πολύ λιγότερα δεδομένα σχετικά με τα de novo και τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια εγκεφαλικού επεισοδίου σε ενήλικες που έχουν μακροχρόνια παρακολούθηση μετά την εισαγωγή διαγνωστικού ελέγχου για εγκεφαλικό επειδόσδιο από την παιδική ηλικία και την αυξανόμενη χρήση υδροξυουρίας.

Η μικροαγγειοπάθεια είναι η πιο κοινή αιτία εγκεφαλικού επεισοδίου σε παιδιά με ΔΝ, αλλά αποτελεί αιτία εγκεφαλικού επεισοδίου μόνο στο 41% των περιπτώσεων σε ενήλικες (Calvet *και συν.*, 2015). Αυτό εν μέρει οφείλεται στο ότι οι μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς εμφανίζουν και άλλες συννοσηρότητες, όπως υπέρταση, διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, νεφρική δυσλειτουργία, μειωμένη καρδιακή συστολική λειτουργία και κολπική μαρμαρυγή που είναι αναγνωρισμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου στους ενήλικες χωρίς ΔΝ. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη εγκεφαλικού είναι η χρόνια και οξεία αναιμία και η πολυοργανική ανεπάρκεια (Powars *και συν.*, 1978).

Τα οξέα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια εμφανίζονται σε αυξημένα ποσοστά σε ενήλικες με ΔΝ. Η υπέρταση και η ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων αποτελούν παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλική αιμορραγία. Η ύπαρξη ανευρύσματος αναφέρεται στο 10,8% των ενηλίκων με ΔΝ, (Nabavizadeh *και συν.*, 2016) η ρήξη του οποίου συνήθως οδηγεί σε υπαραχνοειδή αιμορραγία κυρίως σε νεαρούς ενήλικες. Χαμηλή συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης σε σταθερή κατάσταση, υψηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων σε σταθερή κατάσταση και μετάγγιση κατά τις προηγούμενες 14 ημέρες έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου για αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (Ohene-Frempong *και συν.*, 1998, Strouse *και συν.*, 2006).

Η επισκληρίδια και η υποσκληρίδια αιμορραγία αναγνωρίζεται επίσης και μπορεί να συμβεί σε απουσία τραυματισμού της κεφαλής.

Διερεύνηση ασθενούς που εμφανίζει συμπτώματα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Όλοι οι ενήλικες ασθενείς με ΔΝ που παρουσιάζουν οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά από μια διεπιστημονική ομάδα που να περιλαμβάνει έμπειρο αιματολόγο, νευρολόγο και νευροχειρουργό. Άμεση διασύνδεση και μεταφορά σε εξειδικευμένα κέντρα με πρόσβαση σε κατάλληλες υπηρεσίες συνιστάται.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν οξεία συμπτώματα ΤΙΑ ή εγκεφαλικού επεισοδίου θα πρέπει να υποβάλλονται σε επείγουσα νευροαπεικόνιση . Οι οδηγίες διαχείρισης του εγκεφαλικού επεισοδίου στο Ηνωμένο Βασίλειο επιβάλλουν σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα να υποβάλλονται σε νευροαπεικόνιση εντός μίας ώρας από την έναρξη των συμπτωμάτων. Αυτό πρέπει επίσης να ισχύει και για τους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς. Ενώ αυτό οργανώνεται, θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για αφαιμαξομετάγγιση με ανεύρεση κατάλληλων μονάδων αίματος και τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής. Η υπολογιστική τομογραφία (CT) της κεφαλής μπορεί να βοηθήσει στον αποκλεισμό της οξείας αιμορραγίας. Μαγνητική τομογραφία (MRI) της κεφαλής και μαγνητική αγγειογραφία (MRA) κεφαλής και τραχήλου με απεικόνιση μοριακής διάχυσης θα βοηθήσουν στον εντοπισμό οξέων ισχαιμικών συμβάντων λόγω μικροαγγειοπάθειας και άλλης αιτιολογίας. Ενδέχεται να είναι απαραίτητη η φλεβογραφία μαγνητικού συντονισμού σε κάποιες περιπτώσεις για τον αποκλεισμό της φλεβικής θρόμβωσης του εγκεφαλικού κόλπου (CSVT).

Διαχείριση οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου

Αφαιμαξομετάγγιση: Αναδρομική μελέτη παιδιών που παρουσίασαν οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο ανέδειξε καλύτερα αποτελέσματα μετά την αρχική θεραπεία με αφαιμαξομεταγγίσεις σε σύγκριση με τις απλές μεταγγίσεις μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών (Hulbert *και συν.*, 2006) και ενώ δεν υπάρχουν συγκρίσιμα δεδομένα σε ενήλικες δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντικός λόγος για τον οποίο τα ευρήματα πρέπει να διαφέρουν. Επιπλέον, υπάρχει υψηλό ποσοστό υποτροπής εγκεφαλικού επεισοδίου χωρίς θεραπευτική παρέμβαση (Powars *και συν.*, 1978). Η επείγουσα αφαιμαξομετάγγιση ως εκ τούτου, είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση του οξέος εγκεφαλικού επεισοδίου.

Θρομβόλυση: είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της θρομβόλυσης σε ασθενείς με ΔΝ. Οι κατευθυντήριες οδηγίες στο Ηνωμένο Βασίλειο για τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Royal College of Physicians, 2016) και οι οδηγίες από NICE (National Institute for Health and Care Excellence, 2017) για τη διαχείριση του οξέος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ενήλικες άνω των 16 ετών χωρίς ΔΝ που προτείνουν θρομβολυτική και αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία περιλαμβάνουν λίγα στοιχεία για αυτές τις θεραπείες στη διαχείριση ενηλίκων με ΔΝ.

Μια πρόσφατη δημοσίευση εξέτασε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θρομβολυτικής θεραπείας στο οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με ΔΝ (Adams *και συν.*, 2017). Σύγκριση των αποτελεσμάτων σε 832 ασθενείς με ΔΝ και 3328 μη-ΔΝ ασθενείς δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές στους ασθενείς που έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία ή ανέπτυξαν συμπτωματική ενδοκρανιακής αιμορραγία. Επομένως, δεν υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε ενήλικες με ΔΝ με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο που έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία και οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ενήλικες με ΔΝ και οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με θρομβόλυση εάν οι ασθενείς δεν εμφανίζουν ειδικές αντενδείξεις για αυτό.

Στην ΔΝ οι τυπικοί παράγοντες κινδύνου που έχουν ήδη αναφερθεί είναι πιθανό να συμβάλλουν στην αιτιολογία και ανάπτυξη του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ενήλικες με ΔΝ. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι οι ενήλικες με ΔΝ με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να ωφεληθούν τόσο από την αφαιμαξομετάγγιση όσο και από τη θρομβόλυση. Ως εκ τούτου, η αντιμετώπιση θα χρειαστεί συνεργασία μεταξύ ομάδας νευρολόγων και αιματολόγων ώστε να αποφασίσουν εάν ο ασθενής θα υποβληθεί σε αφαιμαξομετάγγιση, θρομβόλυση ή και τα δύο και σε αυτή την περίπτωση πρέπει να υπάρχει η βεβαιότητα ότι και τα δύο μπορούν να γίνουν εγκαίρως. Αυτή η απόφαση θα ληφθεί σύμφωνα με την ηλικία του ασθενούς, τον γονότυπο, φαινότυπο, τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας και συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου. Εάν οι ασθενείς χρειάζονται και θρομβόλυση και αφαιμαξομετάγγιση και απαιτείται εισαγωγή κεντρικής γραμμής αυτή θα πρέπει να ολοκληρωθεί πριν από τη θρομβόλυση.

Η χρήση αντιπηκτικής θεραπείας σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο δεν έχει μελετηθεί καλά αν και υπάρχουν αναφορές περιπτώσεων χρήσης σε στένωση καρωτίδας, θρόμβωση φλεβωδών κόλπων (CVST) και καρδιοεμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Μια αρνητική απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας δεν αποκλείει το οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και σε ασθενείς με ξεκάθαρα νευρολογικά σημεία αλλά αρχικά φυσιολογική MRI, η διενέργεια αφαιμαξομετάγγισης θα πρέπει να εξεταστεί, με επανάληψη της μαγνητικής τομογραφίας σε σύντομο χρονικό διάστημα.

Αντιμετώπιση οξέος αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου

Δεν υπάρχει επαρκής βιβλιογραφία για την διαχείριση της οξείας ενδοκρανιακής αιμορραγίας (ICH) σε ενήλικες με ΔΝ, αλλά οι οδηγίες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Εγκεφαλικών Επεισοδίων (Steiner *και συν.*, 2014) για την διαχείριση ενηλίκων χωρίς ΔΝ είναι διαθέσιμες. Αυτές είναι πιθανό να ισχύουν και για τους ασθενείς με ΔΝ . Ο ρόλος της μεταγγισιοθεραπείας ιδιαίτερα σε αυτό το πλαίσιο οδηγιών

δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως. Οι ενήλικες που παρουσιάζονται με οξύ αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο απαιτούν διαχείριση από μια διεπιστημονική ομάδα που περιλαμβάνει νευροχειρουργό, ειδικό ακτινολόγο στην αγγειακή επεμβατική ακτινολογία, αιματολόγο, και ειδικούς νευρολόγους στην αντιμετώπιση του οξέος εγκεφαλικού επεισοδίου. Έγκαιρη διασύνδεση και μεταφορά σε εξειδικευμένα κέντρα με πρόσβαση σε αυτές τις υπηρεσίες συνίσταται. Η διαχείριση του αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου πρέπει να ακολουθεί τις διεθνείς οδηγίες και οι ασθενείς να λαμβάνουν φροντίδα σε μονάδα αυξημένης φροντίδας. Η αφαιμαξομετάγγιση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν πριν από τη νευροχειρουργική παρέμβαση εκτός εάν η οποιαδήποτε καθυστέρηση της χειρουργικής επέμβασης μπορεί να αποβεί μοιραία για τον ασθενή οπότε μπορεί να διενεργηθεί μετά τη χειρουργική επέμβαση. Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην ισορροπία υγρών και την αρτηριακή πίεση κατά την παρακολούθηση του ασθενούς. Πρέπει να ακολουθείται η τυπική διαδικασία αντιμετώπισης για κρανιοτομή έκτακτης ανάγκης για αποσυμφόρηση της ενδοκράνιας πίεσης.

Συστάσεις

- Σε ενήλικες με ΔΝ που παρουσιάζουν οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι αιτίες εγκεφαλικού επεισοδίου σε ενήλικες χωρίς ΔΝ θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη παράγοντες (όπως θρομβοφιλία, λοίμωξη από το ΚΝΣ, παράνομη χρήση ναρκωτικών, αρτηριακή ανατομική δυσπλασία και συγγενής καρδιοπάθεια).

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου

Πρότυπα

- Ενήλικες ασθενείς που εμφανίζουν οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που οφείλεται σε δρεπανοκυτταρική νόσο θα πρέπει να εντάσσονται σε μακροχρόνια προγράμματα μετάγγισης ή αφαιμαξομετάγγισης
- Ασθενείς που έχουν ξεκινήσει πρόγραμμα τακτικών μεταγγίσεων για πρωτογενή πρόληψη κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας θα πρέπει να αξιολογούνται από έναν ειδικό στη ΔΝ κατά τη μετάβαση στη φροντίδα ενηλίκων και να συζητούνται οι κίνδυνοι και τα οφέλη των συχνών μεταγγίσεων. Πρέπει να συστήνεται συνέχιση της μεταγγισιοθεραπείας ή υδροξυουρία εάν είχαν προηγηθεί παθολογικά ευρήματα σε εξέταση διακρανιακού Doppler (TCD) τα οποία έχουν ομαλοποιηθεί και δεν υπάρχουν ευρήματα ενδεικτικά αγγειοπάθειας.
- Σε ασθενείς που έχουν ξεκινήσει θεραπεία χρόνιας μεταγγισιοθεραπείας για πρόληψη δευτερογενούς εγκεφαλικού επεισόδιου κατά την παιδική ηλικία θα πρέπει να συστήνεται συνέχιση της μεταγγισιοθεραπείας.

- Ασθενείς που έχουν ξεκινήσει υδροξυουρία για πρόληψη πρωτογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας θα πρέπει να συνεχίζουν την θεραπεία αυτή και μετά τη μετάβαση σε παρακολούθηση ενηλίκων.
- Η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο χορηγείται σύμφωνα με τις εθνικές οδηγίες εκτός εάν υπάρχουν αντενδείξεις.

Πρόληψη πρωτογενούς αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν εντόπισε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (RCTs) ειδικές για τη διαχείριση της πρόληψης πρωτογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου σε ενήλικες με ΔΝ (Estcourt *και συν.*, 2017).
Το όφελος των συστηματικών μεταγγίσεων για την πρόληψη πρωτογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου σε παιδιά είναι καλά τεκμηριωμένο (Abboud *και συν.*, 2011, Adams *και συν.*, 1998, DeBaun *και συν.*, 2014). Η υδροξυουρία είναι αποτελεσματική στη πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων σε παιδιά ομάδων υψηλού κινδύνου (Ware *και συν.*, 2016). Υπάρχουν λίγες βιβλιογραφικές οδηγίες για την καθοδήγηση της βέλτιστης αντιμετώπισης για τους ασθενείς που είχαν ενταχθεί στην παιδική ηλικία σε πρόγραμμα πρόληψης πρωτοπαθούς εγκεφαλικού επεισοδίου και φτάνουν στην ενηλικίωση. Σε αυτήν την ομάδα ασθενών θα πρέπει να προτείνονται δια βίου συστηματικές μεταγγίσεις ή υδροξυουρία εάν είναι απαραίτητο [συνεπές με τα ευρήματα της μελέτης TWiTCH (Ware *και συν.*, 2016)]. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των κινδύνων από την διακοπή των μεταγγίσεων, πρέπει να συζητηθούν και να αξιολογηθούν πλήρως με τον ασθενή κατά τη μετάβαση σε φροντίδα ενηλίκων, και στη συνέχεια να επανεκτιμώνται τουλάχιστον ετησίως. Η μακροχρόνια μετάγγιση θα πρέπει να συνιστάται ιδιαίτερα εάν υπάρχει προοδευτική ισχαιμία, αγγειοπάθεια ή υποτροπιάζοντα ΤΙΑ. Εάν οι ενήλικες ασθενείς που μεταγγίζονται συστηματικά για την πρόληψη πρωτοπαθούς εγκεφαλικού επεισοδίου επιθυμούν τη διακοπή των μεταγγίσεων μπορεί να είναι κατάλληλη η παρακολούθηση με διακρανιακό doppler ή/ και μαγνητική τομογραφία αν και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για αυτό.

Σε αντίθεση με τον παιδιατρικό πληθυσμό, προς το παρόν δεν υπάρχουν πιστοποιημένες τεχνικές απεικόνισης που να εντοπίζουν ενήλικες που κινδυνεύουν από εγκεφαλικό. Οι ενήλικες ασθενείς που μελετήθηκαν με TCD δεν βρέθηκε να έχουν τις αυξημένες ταχύτητες που παρατηρούνται σε παιδιά που βρίσκονται σε ομάδες υψηλού κινδύνου (Silva, 2009) και δεν υπάρχουν υποστηρικτικά δεδομένα για τους ενήλικες για τακτική νευροαπεικόνιση είτε με MRI είτε με CT (NIH, 2014).

Μια συστηματική ανασκόπηση δεν ανέδειξε δεδομένα για την καθοδήγηση της διαχείρισης του σιωπηλού εμφράγματος de novo στους ενήλικες (Estcourt *και συν.*, 2017), αλλά σε ενήλικες με τυχαίο εύρημα σιωπηλού εμφράγματος στη μαγνητική τομογραφία μπορεί να είναι σκόπιμο να υποβάλλονται σε μαγνητική τομογραφία ανά τακτικά χρονικά διαστήματα και να εξετάζεται η θεραπευτική παρέμβαση εάν υπάρχει προοδευτική ισχαιμία.

Οι στρατηγικές πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου που χρησιμοποιούνται για τον γενικό πληθυσμό συνιστώνται και για ενήλικες με ΔΝ συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας της υπέρτασης, αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για άτομα με αγγειακούς παράγοντες κινδύνου, θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας και χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής επί κολπικής μαρμαρυγής (Strouse *και συν.*, 2011).

Πρόληψη δευτερογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου

Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν εντόπισε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (RCTs) ειδικά για την πρόληψη δευτερογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου σε ενήλικες με ΔΝ (Estcourt *και συν.*, 2017) αλλά υπάρχουν δεδομένα παρατήρησης που υποστηρίζουν το ρόλο της μεταγγισιοθεραπείας στην πρόληψη δευτερογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου. Το 1978, οι Powars και συν., εξέτασαν τη φυσική ιστορία του εγκεφαλικού επεισοδίου στη δρεπανοκυτταρική νόσο και ανέφεραν ότι το 50% των ασθενών με ΔΝ και ένα εμφανές εγκεφαλικό επεισόδιο είχαν ένα δεύτερο εγκεφαλικό επεισόδιο εντός δύο ετών και 66% εντός δέκα ετών (Powars *και συν.*, 1978). Ο υψηλότερος κίνδυνος φαίνεται να είναι σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά το πρώτο εγκεφαλικό επεισόδιο με το 80% των δεύτερων εγκεφαλικών επεισοδίων να εμφανίζεται εντός 36 μηνών από το πρώτο . Τα μακροπρόθεσμα ή χρόνια προγράμματα μετάγγισης έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο επαναλαμβανόμενων εγκεφαλικών επεισοδίων στα παιδιά (DeBaun, 2011, Lusher *και συν.*, 1976, Sarnaik *και συν.*, 1979). Η βελτίωση των ποσοστών υποτροπιαζόντων εγκεφαλικών επεισοδίων σημαίνει ότι ένα πρόγραμμα χρόνιων μεταγγίσεων με στόχο τη διατήρηση της αιμοσφαιρίνης HbS σε λιγότερο από 30% αποτελεί πλέον πρότυπο φροντίδας για την πρόληψη δευτερογενούς εγκεφαλικού επεισοδίο στα παιδιά. Μετά από αυτές τις μελέτες, χρησιμοποιείται χρόνια θεραπεία μετάγγισης με τους ίδιους στόχους στους ενήλικες για πρόληψη δευτερογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου. Ωστόσο, μόνο η μεταγγισιοθεραπεία δεν αποτελεί εγγύηση για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παιδιών με εμφανή εγκεφαλικά ή αναπτυσσόμενα σιωπηλά εμφράγματα στην απεικόνιση παρά τη μακροχρόνια μετάγγιση και την διατήρηση χαμηλού ποσοστού αιμοσφαιρίνης HbS (Hulbert *και συν.*, 2011, Scothorn *και συν.*, 2002). Αντίθετα, μπορούμε να είμαστε λιγότερο αυστηροί στο ποσοστό στόχο της αιμοσφαιρίνης HbS μετά από 5-10 χρόνια από το εγκεφαλικό επεισόδιο εφόσον δεν έχει αναπτυχθεί νέο (Cohen *και συν.*, 1992).

Δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες σχετικά με τη διάρκεια των προγραμμάτων χρόνιας μετάγγισης και ειδικότερα πότε είναι ασφαλής η διακοπή τους. Μελέτες σε παιδιά έχουν αναφέρει αμφότερες την επιτυχία στη διακοπή των μεταγγίσεων αλλά και περιπτώσεις νέου εγκεφαλικού επεισοδίου μετά τη διακοπή των μεταγγίσεων. Αυτές οι μελέτες περιλαμβάνουν μια σειρά περιπτώσεων από Rana και συν., που παρουσίασαν εννέα ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο και εγκεφαλικό επεισόδιο στους οποίους οι συστηματικές μεταγγίσεις διακόπηκαν και δεν αναπτύχθηκαν ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια κατά τη διάρκεια 80,75 ανθρωπο-ετών παρακολούθησης (Rana *και συν.*, 1997). Ωστόσο, οι Wang και συν. ανέφεραν υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου μετά από διακοπή της μεταγγισιοθεραπείας διάρκειας 5-12 ετών (Wang *και συν.*, 1991). Σε αυτή την ανασκόπηση οι συγγραφείς περιέγραψαν πέντε υποτροπιάζοντα αγγειακά συμβάματα σε δέκα ασθενείς που μελετήθηκαν. Δεν υπάρχουν ποιοτικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς ώστε να βοηθήσουν στην απαιτούμενη χρονική διάρκεια μεταγγίσεων. Ο ρόλος της νευροαπεικόνισης για την καθοδήγηση της χρονικής διάρκειας των μεταγγίσεων δεν είναι σαφής. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη των μακροχρόνιων συστηματικών μεταγγίσεων θα πρέπει να συζητούνται με τον ασθενή. Σε ασθενείς που ήδη βρίσκονται σε πρόγραμμα συστηματικών μεταγγίσεων για πρόληψη δευτερογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου, η νευροαπεικόνιση (συνήθως γίνεται MRI/ MRA σε τακτικά χρονικά διαστήματα) μπορεί να είναι καθησυχαστική για να δείξει έλλειψη εξέλιξης νευρολογικής βλάβης με την πάροδο του χρόνου και μπορεί να ενθαρρύνει την συμμόρφωση στη θεραπεία. Στους ενήλικες που κρίνονται αναγκαίες οι χρόνιες μεταγγίσεις συνιστάται η αφαιμαξομετάγγιση αντί της μετάγγισης μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών, κατά προτίμηση αυτοματοποιημένη, προκειμένου να αποφευχθεί η υπερφόρτωση σιδήρου και να διατηρηθεί μια σταθερή συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (οδηγίες NICE, 2016).

Θα πρέπει να εξεταστεί η διαχείριση παραγόντων κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο σχετιζόμενο με ΔΝ (υπέρταση, αναιμία, χρόνια πνευμονοπάθεια, άσηπτη νέκρωση , αμφιβληστροειδοπάθεια, δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια και νεφρική ανεπάρκεια) καθώς και για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μη σχετιζόμενο με ΔΝ (σακχαρώδης διαβήτης, κολπική μαρμαρυγή, υπερλιπιδαιμία και νεφρική νόσος).

Άλλες θεραπείες που λαμβάνονται υπ' όψιν στην πρόληψη δευτερογενούς περιλαμβάνουν την υδροξυουρία και την μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) (βλ. Κεφάλαιο 23: Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων). Τα αποτελέσματα σε παιδιά έχουν δείξει ότι η υδροξυουρία δεν είναι ισοδύναμη με τη μετάγγιση όσον αφορά την αποτελεσματικότητα για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά μπορεί να αποτελεί βιώσιμη λύση για ασθενείς όπου η μετάγγιση δεν είναι δυνατή ή αποδεκτή από τους ασθενείς (Bortolusso Ali και συν., 2011, Kassim και συν., 2015). Το αναφερόμενο ιστορικό προηγούμενου εγκεφαλικού επεισοδίου είναι μία από τις ενδείξεις για HSCT στη ΔΝ , αλλά αυτή η δυνητικά θεραπεία ίασης δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμη για ενήλικες στο Ηνωμένο Βασίλειο.

Συστάσεις

- Δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις που να συστήνουν την τακτική εξέταση με TCD ή MRI για πρόληψη ή πρόβλεψη του κίνδυνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε ενήλικες.
- Η υδροξυουρία πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν για την πρόληψη υποτροπιαζόντων εγκεφαλικών επεισοδίων όπου η μετάγγιση δεν είναι δυνατή ή αποδεκτή.

Άλλες νευρολογικές επιπλοκές

Πρότυπα

- Η γνωσιακή έκπτωση πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν σε ενήλικες με ΔΝ οι οποίοι θα πρέπει να έχουν πρόσβαση σε γνωσιακή αξιολόγηση και αποκατάσταση.

Η θρόμβωση του φλεβώδους κόλπου πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν σε ασθενείς με εστιακή νευρολογική συμπτωματολογία και αρνητικά ευρήματα MRI/ MRA. Περιπτώσεις οπίσθιας αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας γνωστής ως σύνδρομο (PRES) παρατηρούνται συχνότερα σε νοσηλευόμενους ασθενείς, αν και οι παράγοντες κινδύνου για αυτό το κλινικοακτινολογικό σύνδρομο είναι ελάχιστα γνωστοί. Η πνευμονοκοκκική μηνιγγίτιδα και οι επαναλαμβανόμενες κρίσεις είναι πιο συχνές στη ΔΝ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Νευρογνωσιακή έκπτωση

Η νευρογνωσιακή βλάβη σε ενήλικες δεν έχει ερευνηθεί αρκετά, αλλά η σταδιακή μείωση της είναι εμφανής στη ΔΝ και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να σχετίζεται με σιωπηλή εγκεφαλική ισχαιμία και μικροαγγειοπάθεια . Μια μελέτη αξιολόγησης νευρογνωστικών λειτουργιών σε ενήλικες με δρεπανοκυτταρική αναιμία χωρίς νευρολογική σημειολογία διαπίστωσε ότι οι συμμετέχοντες εμφάνισαν χαμηλότερη απόδοση στις νευρογνωσιακές δοκιμασίες σε σύγκριση με τους συνομηλίκους τους χωρίς ΔΝ. Η αναιμία συσχετίστηκε με την μείωση της γνωσιακής απόδοσης που σχετίζεται με την ηλικία ενώ τα ευρήματα από την MRI δεν εξήγησαν επαρκώς τις διαφορές. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη ήταν ασυμπτωματικοί και δεν εμφάνιζαν καμία παθολογική βλάβη (Vichinsky *και συν.*, 2010). Τα στοιχεία από αυτήν τη μελέτη δείχνουν επίσης ότι η έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών που πάσχουν από νευρογνωσιακή έκπτωση τους επιτρέπει να επωφεληθούν από την πρόσβαση σε έγκαιρη αποκατάσταση με ειδικά προγράμματα (Vichinsky *και συν.*, 2010). Περαιτέρω έρευνα θα βοηθούσε στον εντοπισμό άλλων δυνατών παρεμβάσεων.

Κεφαλαλγία

Η κεφαλαλγία είναι ένα συχνό σύμπτωμα σε ασθενείς με ΔΝ και παρότι στις περισσότερες περιπτώσεις δεν υποδεικνύει σημαντική παθολογία από το ΚΝΣ, η πιθανότητα ενδοκρανιακής αιμορραγίας, θρόμβωσης φλεβώδους κόλπου, λοίμωξης ΚΝΣ και ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν. Οι μελέτες αφορούν κυρίως τον παιδιατρικό πληθυσμό και μία μελέτη δείχνει πως το ένα τρίτο των παιδιών εμφάνιζαν κεφαλαλγίες και το 15% ημικρανίες (Dowling *και συν*.., 2014). Ούτε η κεφαλαλγία ούτε η ημικρανία βρέθηκε να συσχετίζεται με σιωπηλά έμφρακτα, έχουν όμως συσχετιστεί με αγγειακή εγκεφαλική στένωση σε MRA (Niebanck και συν., 2007) και υψηλότερα ποσοστά επώδυνων κρίσεων που απαιτούν εισαγωγή στο νοσοκομείο (Dowling *και συν.*, 2014).

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την διαχείριση της χρόνιας κεφαλαλγίας ή ημικρανίας σε ενήλικες ασθενείς με ΔΝ και μπορεί να είναι απαραίτητη η παραπομπή σε νευρολόγο. Η κεφαλαλγία φαίνεται να είναι πιο συχνή σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (DeBaun & Kirkham, 2016). Για την διάγνωση της ημικρανίας, το οικογενειακό ιστορικό είναι συχνά ένας σημαντικός παράγοντας στους ασθενείς που βιώνουν οξεία σοβαρή κεφαλαλγία που συχνά μειώνει τη λειτουργικότητά τους. Αυτές οι κεφαλαλγίες έχουν τυπικά σφύζοντα χαρακτήρα και μπορεί να συνδυάζονται με φωτοφοβία ή φωνοφοβία και πιο συχνά συνοδεύονται από αύρα. Οι παράγοντες που τις πυροδοτούν περιλαμβάνουν στρες, κόκκινο κρασί, κάποιες τροφές, έμμηνο ρήση και απώλεια γευμάτων. Η διάρκεια των οξέων συμπτωμάτων της ημικρανίας μπορεί να μειώνεται από την έγκαιρη χρήση αντιεμετικών και αναλγησίας. Οι τριπτάνες (ανταγωνιστές του υποδοχέα της σεροτονίνης) είναι συχνά αποτελεσματικές και θα πρέπει να συνιστώνται. Προφύλαξη με προπρανολόλη ή άλλους παράγοντες μπορεί να απαιτείται εάν η συχνότητα της ημικρανίας είναι μεγαλύτερη από τέσσερα επεισόδια ανά μήνα.

Συστάσεις

- Εκτίμηση από νευρολόγο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν για ασθενείς με χρόνια κεφαλαλγία και ημικρανία
- Η ημικρανία θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με την τυπική θεραπεία για ημικρανία

Κεφάλαιο 7: Καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές

Οξύ θωρακικό σύνδρομο

«Στο παρελθόν εμφάνιζα σε ετήσια βάση οξύ θωρακικό σύνδρομο (ΟΘΣ) το οποίο κατέληγε σε εκδήλωση πνευμονίας. Για αυτό συνεστήθη από τον θεράποντα ιατρό η χορήγηση υδροξυουρίας, η οποία εξάλειψε πλήρως τα επεισόδια ΟΘΣ και δεν υπήρξε υποτροπή μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής».

«Η σωστή εκπαίδευση στον τρόπο χρήσης της συσκευής εξάσκησης της αναπνοής (inceptive spirometry) συνετέλεσε στην βελτίωση της αναπνευστικής μου λειτουργίας».

Εισαγωγή

Το οξύ θωρακικό σύνδρομο (ΟΘΣ) αποτελεί οξεία παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από πυρετό ή/και αναπνευστικά συμπτώματα, συνοδευόμενη από νεοεμφανιζόμενες πνευμονικές διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακος. Η παρουσία υποξίας δεν περιλαμβάνεται στον ορισμό, ωστόσο στην κλινική πράξη η υποξία είναι ένας χρήσιμος προγνωστικός δείκτης της βαρύτητας και της εξέλιξης της νόσου (Vichinsky *και συν*., 2000).

Το ΟΘΣ μπορεί να αποδειχθεί μια σοβαρή, απειλητική για τη ζωή, κατάσταση ενώ η έγκαιρη αναγνώριση της εξέλιξης σε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια είναι ζωτικής σημασίας. Ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο μπορεί να εκδηλώσουν ΟΘΣ είτε εξαρχής είτε καθυστερημένα μετά από την έναρξη έντονου πόνου. Κλινική επαγρύπνυση για τη συγκεκριμένη επιπλοκή θα πρέπει να υπάρχει καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας. Το ΟΘΣ είναι η τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου σε ενήλικες δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς και μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση μακροχρόνιων επιπλοκών, όπως χρόνια νόσο του αναπνευστικού και του πνευμονικού αγγειακού δικτύου.

Πρότυπα

- Όλα τα νοσοκομεία θα πρέπει να διαθέτουν θεραπευτικό αλγόριθμο για το ΟΘΣ.
- Αντιμικροβιακή θεραπεία, με κάλυψη τόσο για πνευμονιόκοκκο όσο και για άτυπους μικροοργανισμούς, θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ΟΘΣ, ακόμα και επί αρνητικών καλλιεργειών πτυέλων και αίματος. Αντιϊκή φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να προστίθεται επί κλινικής υποψίας λοίμωξης με ιό Γρίπης τύπου Α.
- Συνιστάται η έγκαιρη απλή μετάγγιση μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών στον ασθενή με υποξία, ωστόσο η αφαιμαξομετάγγιση θεωρείται αναγκαία επί παρουσίας σοβαρών κλινικών χαρακτηριστικών ή ενδείξεις

επιδείνωσης της νόσου παρά την αρχική απλή μετάγγιση.
- Η υδροξυουρία συνιστάται για την πρόληψη υποτροπών ΟΘΣ.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του ΟΘΣ, η διαχείριση και η πρόγνωση έχουν περιγραφεί λεπτομερώς σε μεγάλες σειρές μελετών (Vichinsky *και συν*., 2000). Τα κλινικά χαρακτηριστικά του ΟΘΣ είναι μη ειδικά και ποικίλουν αναλόγως της ηλικίας. Συχνά αρχικά συμπτώματα στους ενήλικες είναι η δύσπνοια, το θωρακικό άλγος και ο βήχας. Στα κλινικά σημεία περιλαμβάνονται πυρετός, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, υποξία και πνευμονική προσβολή εκδηλούμενη ως ελαττωμένη πρόσληψη ατμοσφαιρικού αέρα, μη μουσικοί ρόγχοι, πλευριτικός ήχος τριβής, βρογχικοί αναπνευστικοί ήχοι ή/και πλευριτικές συλλογές. Τα κλινικά σημεία συχνά προηγούνται των ακτινογραφικών ευρημάτων, ωστόσο σε ορισμένες περιπτώσεις η κλινική εξέταση του θώρακα μπορεί να είναι φυσιολογική.

Απεικονιστικά δεδομένα: Τα παθολογικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος περιλαμβάνουν πυκνώσεις τμηματικές ή σε έναν ή και περισσότερους λοβούς, με συχνότερη εντόπιση στους κατώτερους λοβούς καθώς και πλευριτικές συλλογές. Το συχνότερο εύρημα στην αξονική τομογραφία είναι η πνευμονική πύκνωση. Η ανεύρεση απόφραξης μικρού αγγείου θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή καθώς μπορεί να αποτελεί μέρος της παθοφυσιολογικής διεργασίας του ΟΘΣ (Mekontso Dessap *και συν*., 2014).

Εργαστηριακός έλεγγχος: Τα εργαστηριακά ευρήματα του ΟΘΣ είναι μη ειδικά και μπορεί να περιλαμβάνουν μια απότομη ελάττωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων, τα οποία αποτελούν δείκτες της σοβαρότητας της νόσου. Στους ασθενείς με χαμηλό κορεσμό οξυγόνου (SaO_2 ≤94% στον αέρα ή πτώση >3% από το βασικό επίπεδο SaO_2 του ασθενούς), η μέτρηση αερίων αρτηριακού αίματος είναι χρήσιμη για τη λήψη κλινικών αποφάσεων όπως εφαρμογή αναπνευστικής υποστήριξης και μεταγγίσεων. Τιμές PaO_2 κάτω από 9 kPa (67.5 mm Hg) είναι ενδεικτικές σοβαρής νόσου που χρήζει μετάγγισης (Howard και συν., 2015).

Η βαρύτητα του ΟΘΣ ποικίλει, ωστόσο μπορεί να παρατηρηθεί εκσεσημασμένη υποξία και αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου 1. Μπορεί να απαιτηθεί αναπνευστική υποστήριξη με εφαρμογή επεμβατικού ή μη-επεμβατικού αερισμού. Ορισμένες μελέτες παρατήρησης υποστηρίζουν τα οφέλη υποστηρικτικών μέτρων επί ΟΘΣ όπως η αντιμικροβιακή αγωγή, η χορήγηση οξυγόνου και η αναπνευστική υποστήριξη, συμπεριλαμβανομένης της παροχής συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (CPAP), προσθήκη βρογχοδιασταλτικών και άσκηση με συσκευές εξάσκησης της αναπνοής (inceptive spirometry) (Fartoukh *και συν*., 2010, Padman & Henry, 2004).

Συνοψίζοντας, το επίπεδο τεκμηρίωσης των προαναφερθέντων μέτρων είναι χαμηλό (Knight-Madden & Hambleton, 2016, Martí-Carvajal *και συν.*, 2015). Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδεικνύουν όφελος από συγκεκριμένα αντιμικροβιακά θεραπευτικά σχήματα στο ΟΘΣ, ωστόσο συχνοί υπεύθυνοι μικροοργανισμοί είναι τα χλαμύδια πνευμονίας *(Chlamydophila pneumonia), το μυκόπλασμα πνευμονίας (Mycoplasma pneumonia), ο πνευμονιόκοκκος (Streptococcus pneumonia), ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος (Staphylococcus aureus) και ο αιμόφιλος της ινφλουένζας (Haemophilus Influenza).* Επομένως στην επιλογή της αντιμικροβιακής αγωγής θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν τα ανωτέρω καθώς και τα χαρακτηριστικά αντοχής της τοπικής μικροβιακής χλωρίδας (Martí-Carvajal *και συν*., 2015). Υπάρχουν αυξανόμενα δεδομένα περί οφέλους της χορήγησης υψηλής ροής υγροποιημένου οξυγόνου στην αντιμετώπιση της μη-υπερκαπνικής, υποοξυγοναιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας. Παρότι δεν υπάρχουν ειδικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης υψηλής ροής υγροποιημένου οξυγόνου σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο και ΟΘΣ, η χρήση του θα πρέπει να εξετάζεται ώστε να αποφευχθεί ο μηχανικός αερισμός και οι επακόλουθες επιπλοκές. Επιπλέον, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα υπέρ της εφαρμογής άλλων θεραπευτικών μέτρων όπως το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου ή κορτικοστεροειδή.

Μια συστηματική ανασκόπηση (Dastgiri & Dolatkhah, 2016) εντόπισε μια πολύ μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη που εφάρμοσε μεταγγίσεις αίματος για την πρόληψη ΟΘΣ. Η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτή την πολυκεντρική μελέτη εντάχθηκαν στο σκέλος παρατήρησης, με μόλις δέκα συμμετέχοντες να πληρούν τα κριτήρια ένταξης προς τυχαιοποίηση. Από αυτούς, τέσσερις τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της μετάγγισης και έλαβαν μία απλή μετάγγιση. Κανένας εκ των τεσσάρων συμμετεχόντων δεν εκδήλωσε ΟΘΣ, ενώ 2/6 συμμετέχοντες στο σκέλος της συμβατικής αντιμετώπισης εκδήλωσαν ΟΘΣ (Styles *και συν*., 2012). Η ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα πως τα στοιχεία ήταν ανεπαρκή ώστε να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα για τον ρόλο της μετάγγισης.

Το όφελος τόσο της απλής μετάγγισης μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών όσο και της αφαιμαξομετάγγισης έχει περιγραφεί σε σειρά αναφοράς περιστατικών και μελετών παρατήρησης (Vichinsky *και συν*., 2000). Μια πρακτική προσέγγιση είναι να προτιμάται η απλή μετάγγιση σε επιλεγμένους ασθενείς με ηπιότερες μορφές υποξίας, των οποίων η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης είναι αρκετά χαμηλή ώστε να την δικαιολογεί, ενώ η αφαιμαξομετάγγιση σε πιο σοβαρές μορφές ΟΘΣ.

Η υδροξυουρία έχει αποδειχθεί πως μειώνει την επίπτωση των ΟΘΣ σε ασθενείς με επαναλαμβανόμενα επεισόδια αγγειοαποφρακτικών κρίσεων (Charache *και συν*., 1995) και συνιστάται σε ασθενείς με ιστορικό ενός απειλητικού για τη ζωή επεισοδίου ή με υποτροπιάζοντα επεισόδια ΟΘΣ. Τακτική μακροχρόνιων μεταγγίσεων μπορεί να ακολουθηθεί σε ασθενείς στους οποίους η υδροξυουρία ήταν αναποτελεσματική.

Η επίπτωση του ΟΘΣ είναι μειωμένη σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια μεταγγίσεις για άλλες ενδείξεις. Η προεγχειρητική μετάγγιση μειώνει την επίπτωση του μετεγχειρητικού ΟΘΣ και συνιστάται σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία και HbS/β^0 προ της χειρουργικής επέμβασης (Howard *και συν.*, 2013).

Οι παρακάτω συστάσεις έχουν δημοσιευθεί στις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες του Ηνωμένου Βασιλείου (Howard *και συν.*, 2015).

Συστάσεις

- Απαραίτητες εξετάσεις για τη διάγνωση και τη αντιμετώπιση του ΟΘΣ είναι η ακτινογραφία θώρακος, η γενική εξέταση αίματος, ο βασικός βιοχημικός έλεγχος (κρεατινίνη και δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας) και ο προσδιορισμός ομάδας αίματος, ο προμεταγγισιακός έλεγχος (ή έλεγχος διασταύρωσης). Καλλιέργειες αίματος, μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια πτυέλων και λήψη ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος για ιολογικό έλεγχο που περιλαμβάνει Γρίπη Α (και του υποτύπου H1N1) θα πρέπει να πραγματοποιούνται επί κλινικών ενδείξεων.
- Η πνευμονική εμβολή, η υπερφόρτιση με υγρά, η υπερχορήγηση οπιοειδών και ο υποαερισμός μπορεί να προκαλέσουν ή να πυροδοτήσουν ΟΘΣ και θα πρέπει να αναζητούνται όταν τίθεται η διάγνωση του ΟΘΣ, καθώς οι ανωτέρω καταστάσεις χρήζουν περαιτέρω αντιμετώπισης.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται βάσει προγνωστικών δεικτών, στους οποίους περιλαμβάνονται η επιδεινούμενη υποξία, η αυξανόμενη αναπνευστική συχνότητα, η προοδευτική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων και της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, η προσβολή πολλαπλών λοβών στην ακτινογραφία θώρακος και οι νευρολογικές επιπλοκές.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται επιθετικά ανεξάρτητα από τον γονότυπό τους.
- Συσκευές εξάσκησης της αναπνοής (inceptive spirometry) θα πρέπει να προσφέρονται στους ασθενείς με θωρακικό ή πλευριτικό πόνο για την πρόληψη ΟΘΣ και μπορεί να είναι ωφέλιμα σε ασθενείς με ΟΘΣ.
- Βρογχοδιασταλτικά θα πρέπει να χορηγούνται επί ιστορικού βρογχικού άσθματος ή ενδείξεων οξέος βρογχόσπασμου.
- Εξετάστε την επιλογή των χρονίων μεταγγίσεων για την πρόληψη υποτροπιάζοντος ΟΘΣ επί αποτυχίας της υδροξυουρίας.

Χρόνιες αναπνευστικές επιπλοκές

Οι χρόνιες αναπνευστικές διαταραχές είναι συχνές σε άτομα με δρεπανοκυτταρική νόσο. Η χρόνια πνευμονική νόσος στους ενήλικες ασθενείς περιλαμβάνει ένα φάσμα διαταραχών τόσο του διάμεσου ιστού όσο και των πνευμονικών αγγείων, που μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή της λειτουργίας των πνευμόνων, συμπεριλαμβανομένων της περιοριστικής και της αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και της διαταραχής της ανταλλαγής των αερίων. Η διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι επίσης συχνή.

Πρότυπα

- Εκτιμήστε όλους τους ασθενείς για αναπνευστικά συμπτώματα και με εξέταση του αναπνευστικού συστήματος σε κάθε ετήσια επανεκτίμηση.
- Καταγράψτε τον κορεσμό του οξυγόνου αίματος τουλάχιστον σε ετήσια βάση.
- Ασθενείς με αναπνευστικά συμπτώματα ή χρόνια υποξία πρέπει να διερευνώνται με:
    - Σπιρομέτρηση με παράγοντα μεταφοράς
    - Υψηλής ανάλυσης αξονική τομογραφία πνευμόνων
- Μελέτη ύπνου συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με:
    - Αναφορά διαταραχής ύπνου από τον ίδιο τον ασθενή
    - Έκδηλη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας (Epworth score >10)
    - Κορεσμός οξυγόνου σε εγρήγορση <95%
    - Ιστορικό ροχαλητού, πριαπισμού ή πρωινής κεφαλαλγίας.
- Ασθενείς με υποψία χρόνιας πνευμονοπάθειας ή με παθολογική μελέτη ύπνου πρέπει να παραπέμπονται σε πνευμονολόγο για περαιτέρω αντιμετώπιση.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Χρόνια πνευμονοπάθεια
Ήπιες μορφές περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθειας περιγράφονται σε ποσοστό έως 70% των ενηλίκων με δρεπανοκυτταρική νόσο, ενώ οι διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας είναι συχνότερες σε σύγκριση με πληθυσμό ίδιας εθνικότητας. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει πως ο βαθμός της ελάττωσης της λειτουργίας των πνευμόνων σχετίζεται με τον αριθμό των επεισοδίων ΟΘΣ που έχουν προηγηθεί (Knight-Madden *και συν.*, 2010). Η χρόνια πνευμονοπάθεια της δρεπανοκυτταρικής νόσου (ΧΠΔΝ) συνιστά μια διαταραχή του διάμεσου ιστού του πνευμονικού παρεγχύματος που χαρακτηρίζεται από προοδευτικώς επιδεινούμενη περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια, πνευμονική υπέρταση, υποξυγοναιμία, θωρακικό πόνο (Knight-Madden *και συν.*, 2010) και ίνωση στην αξονική τομογραφία θώρακος. Αναφέρεται πως αφορά περίπου το 5% των δρεπανοκυτταρικών ασθενών, με μια μέση ηλικία πρωτοεμφάνισης της ΧΠΔΝ περί τα 25 με 33 έτη (Powars *και συν.*, 1988). Η ΧΠΔΝ

μπορεί να προκύψει ως συνέπεια επανειλλημένων προσβολών του πνευμονικού παρεγχύματος από υποτροπιάζοντα επεισόδια ΟΘΣ, ωστόσο αυτό δεν αποτελεί κανόνα, καθώς μπορεί να εμφανιστεί και σε ενήλικες χωρίς ιστορικό ΟΘΣ.

Διαταραχή της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου
Η διαταραχή της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου αποτελεί μια ομάδα παθολογικών καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από πλήρη ή μερική διακοπή της φυσιολογικής αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, με αποτέλεσμα νυχτερινή υποξία ή σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου(ΣΑΑΥ). Η νυχτερινή υποξία και ο διαλείπων νυχτερινός αποκορεσμός/ΣΑΑΥ απαντώνται συχνά τους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς (Rogers *και συν.*, 2010, Samuels *και συν.*, 1992) και έχουν συσχετιστεί με αυξημένη νοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένων των συχνών επώδυνων αγγειο-αποφρακτικών κρίσεων (Hargrave *και συν.*, 2003), αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση συμβάματος από το κεντρικό νευρικό σύστημα (Hollocks *και συν.*, 2011) και πριαπισμό (Roizenblatt *και συν.*, 2012). Έως 40% των παιδιών και των ενηλίκων εμφανίζουν νυχτερινή υποξία, ενώ η αποφρακτικού τύπου υπνική άπνοια καταγράφηκε στο 60% των ενηλίκων με δρεπανοκυτταρική νόσο. Η νυχτερινή υποξία και η αποφρακτική υπνική άπνοια μπορεί να συνυπάρχουν.

Αναπνευστικές δοκιμασίες

Οι λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων (ΛΔΠ) εκτιμούν με αντικειμενικό τρόπο τη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος και πολλές μελέτες έχουν περιγράψει τις διαταραχές που συναντώνται στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς. Στην Cooperative Study of Sickle Cell Disease (Klings *και συν.*, 2006) βρέθηκε πως στο 90% εκ των 310 ενηλίκων ασθενών τα αποτελέσματα των λειτουργικών δοκιμασιών των πνευμόνων ήταν παθολογικά. Η πιο συχνή διαταραχή ήταν μια ήπια αναπνευστική ανεπάρκεια περιοριστικού τύπου, η οποία βρέθηκε στο 74% των ασθενών. Αποφρακτική πνευμονοπάθεια, είτε αμιγής είτε σε συνδυασμό με περιοριστική νόσο, ήταν σχετικά σπάνια σε αυτή τη μελέτη, απαντώμενη μόλις στο 3% αυτών των ασθενών. Άλλες μελέτες αναφέρουν μικρότερα ποσοστά περιοριστικού τύπου διαταραχής σε αυτούς τους ασθενείς (22-36%), με εμφάνιση μικτού τύπου περιοριστικής/αποφρακτικής διαταραχής στο 6-12% των ασθενών (Sylvester *και συν.*, 2006). Επιπλέον, οι Fields και συν ανακοίνωσαν σημαντικό ρυθμό μείωσης του FEV_1 σε ενήλικες δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς με την πάροδο του χρόνου, μετά τα 20 έτη ζωής (Field *και συν.*,2008) σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Fletcher & Peto, 1977).

Η χρησιμότητα των λειτουργικών δοκιμασιών των πνευμόνων δεν είναι τεκμηριωμένη και δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν τη στρατηγικού προληπτικού ελέγχου με τη στρατηγική μη ελέγχου. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να αφορούν τη διαχείριση των δρεπανοκυτταρικών ασθενών με παθολογικές λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων. Το όφελος από τον προληπτικό έλεγχο ασυμπτωματικών ασθενών είναι μικρό, ωστόσο σε

συμπτωματικούς ασθενείς, οι ΛΔΠ είναι χρήσιμες τόσο για την αιτιολογική συσχέτιση των συμπτωμάτων όσο και για την ποσοτικοποίηση των διαταραχών.

Μελέτες με απεικονιστικές τεχνικές αναφέρουν πως 40-90% των δρεπανοκυτταρικών ασθενών (Aquino *και συν.*, 1994, Sylvester *και συν.*, 2006) έχουν παθολογικά ευρήματα στην υψηλής ανάλυσης αξονική τομογραφία θώρακος. Οι Sylvester και συν ανακοίνωσαν πως το πλέον συχνό εύρημα είναι μια δικτυωτή μορφή βλάβης, θετικά συσχετιζόμενη με την παρουσία επιμήκων ζωνών και υποϋπεζοκωτικών καμπυλόμορφων γραμμών, με τη συνηθέστερη διαταραχή να είναι διάσπαρτες εστίες πνευμονικής ίνωσης κυρίως στις βάσεις των πνευμόνων.

Η διάγνωση της νυχτερινής υποξίας ή του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας ύπνου γίνεται με την ολονύκτια οξυμετρία ή με τη μελέτη ύπνου. Στο γενικό πληθυσμό, η νυχτερινή υποξία διαγιγνώσκεται όταν η χρονική διάρκεια με SaO_2 <90% υπερβαίνει το 30% της συνολικής διάρκειας του ύπνου. Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου διαγιγνώσκεται εφόσον καταγράφονται περισσότερα από δέκα επεισόδια σημαντικού αποκορεσμού ανά ώρα (άνω του 4% από τη βασική τιμή) κατά τη διάρκεια του ύπνου. Το τελευταίο είναι γνωστό ως 4% Δείκτης Ολονύκτιου Αποκορεσμού (4% Overnight Desaturation Index - ODI). Ωστόσο, τα διαγνωστικά όρια της νυκτερινής υποξίας και του ΣΑΑΥ δεν έχουν επικυρωθεί στη δρεπανοκυτταρική νόσο και τα νούμερα συνάγονται από άλλες αναπνευστικές παθήσεις.

Θεραπεία

Σε μια αναδρομική ανασκόπηση της βάσης δεδομένων τον Μάιο του 2016 δεν βρέθηκαν τυχαιοποιημένες μελέτες σχετιζόμενες με τη στρατηγική μακροχρόνιας χορήγησης μεταγγίσεων στην αντιμετώπιση της χρονίας πνευμονοπάθειας της δρεπανοκυτταρικής νόσου (Estcourt *και συν.*, 2016a). Μία μελέτη αναφέρει σημαντική αύξηση του κορεσμού οξυγόνου σε ασθενείς που ελάμβαναν υδροξυουρία συγκριτικά με ασθενείς δεν ελάμβαναν, με σημαντικά μεγαλύτερη διάμεση τιμή SaO_2, τόσο σε εγρήγορση όσο και στον ύπνο.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να καθορίζουν τις θεραπευτικές επιλογές σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς με νυχτερινή υποξία ή ΣΑΑΥ, ωστόσο η μακροχρόνια χορήγηση οξυγόνου χαμηλής ροής κατά τη διάρκεια του ύπνου έχει αναφερθεί σε μικρές σειρές πως είναι ασφαλής, χωρίς δυσμενείς συνέπειες στην ερυθροποίηση. Η τρέχουσα πρακτική βασίζεται σε δεδομένα μη-δρεπανοκυτταρικών ασθενών. Στις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές συμπεριλαμβάνονται η ολονύκτια χορήγηση οξυγόνου μέσω συμπυκνωτή, η CPAP και οι συσκευές προώθησης της κάτω γνάθου. Δεν υπάρχουν κλινικές δοκιμές των ανωτέρω θεραπευτικών επιλογών σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς και όπου υπάρχει υποψία ή έχει διαγνωσθεί χρονία πνευμονοπάθεια της δρεπανοκυτταρικής νόσου, συνιστάται η παραπομπή σε ειδικό πνευμονολόγο, ο οποίος θα καθορίσει τη θεραπευτική αγωγή.

Η κλινική δοκιμή "Prevention Of Morbidity in Sickle cell disease, POMS 2b" (Kirkham, 2015), η οποία συγκρίνει την τρέχουσα θεραπευτική πρακτική με την αυτορρυθμιζόμενη συσκευή θετικής πίεσης των αεραγωγών (APAP), θα απαντήσει σε μερικά από αυτά τα ερωτήματα.

Συστάσεις

- Η συστηματική διενέργεια λειτουργικών δοκιμασιών των πνευμόνων σε ασυμπτωματικούς ενήλικες ασθενείς ΔΕΝ συνιστάται.

Καρδιακές επιπλοκές

Οι καρδιαγγειακές εκδηλώσεις σχετίζονται με πρώιμη θνησιμότητα και γίνονται περισσότερο έκδηλες με το συνεχώς αυξανόμενο προσδόκιμο επιβίωσης των ενηλίκων με δρεπανοκυτταρική νόσο. Η πνευμονική υπέρταση, η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, οι αρρυθμίες και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος αναγνωρίζονται ως επιπλοκές της δρεπανοκυτταρικής νόσου.

Πρότυπα

- Εκτιμήστε όλους τους ασθενείς για πιθανά συμπτώματα καρδιακής προέλευσης (δύσπνοια, ζάλη, θωρακικό άλγος, οιδήματα σφυρών) και προγραμματίστε καρδιολογική εξέταση, η οποία θα περιλαμβάνει την αξιολόγηση σημείων δεξιάς καρδιακής δυσλειτουργίας σε ετήσια βάση.
- Ασθενείς με καρδιοαναπνευστικά συμπτώματα και σημεία πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογραφικό και υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο.
- Σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, ο αρχικός υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος θα πρέπει να διενεργείται κατά την ένταξη στο τμήμα ενηλίκων και ακολούθως τουλάχιστον κάθε τρία με πέντε έτη, ακόμα και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς (ή νωρίτερα σε συμπτωματικούς ή υποξαιμικούς ασθενείς).
- Η υπερηχοκαρδιογραφία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε ετήσια βάση σε ασθενείς με προηγουμένως αυξημένη ταχύτητα παλινδρόμησης της τριγλώχινας βαλβίδας (TRV), οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε δεξιό καρδιακό καθετηριασμό.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό κέντρο Πνευμονικής Υπέρτασης για διενέργεια δεξιού καρδιακού καθετηριασμού, εφόσον:
    - Ταχύτητα του πίδακα ανεπάρκειας της τριγλώχινας > 2.90 m/s
    - Ταχύτητα του πίδακα ανεπάρκειας της τριγλώχινας > 2.5-2.9 m/s και συμπτώματα που υποδηλώνουν πνευμονική υπέρταση.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Πνευμονική υπέρταση
Η διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης τίθεται όταν κατά τον δεξιό καρδιακό καθετηριασμό βρεθεί η μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία (mPAP) σε ηρεμία μεγαλύτερη ή ίση από 25 mm Hg. Πνευμονική υπέρταση έχει αναφερθεί στο 6-11% των ενηλίκων ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο (Fonseca και συν., 2011, Gladwin *και συν.*, 2004, Mehari *και συν.*, 2012, Parent *και συν.*, 2011). Η παθογέννεση της πνευμονικής υπέρτασης στην δρεπανοκυτταρική νόσο είναι πολυπαραγοντική (Simonneau *και συν.*, 2013). Στα αίτια της πνευμονικής υπέρτασης στους ενήλικες με δρεπανοκυτταρική νόσο συμπεριλαμβάνονται παθήσεις της αριστερής κοιλίας, χρόνιες παθήσεις των πνευμόνων, η χρονία θρομβοεμβολική νόσος και παθήσεις του πνευμονικού αγγειακού δικτύου. Μία μελέτη έδειξε χαρακτηριστικά προτριχοειδικής πνευμονικής υπέρτασης στο 40% των ασθενών και μετατριχοειδικής πνευμονικής υπέρτασης (χαρακτηριζόμενη από πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών >15 mm Hg) στο υπόλοιπο 60% (Parent *και συν.*, 2011). Επιπλέον, οι πνευμονικές πιέσεις μπορεί να αυξηθούν οξέως κατά τη διάρκεια επώδυνων αγγειοαποφρακτικών κρίσεων και οξέος θωρακικού συνδρόμου.

Πολλαπλοί μηχανισμοί εικάζεται πως συμμετέχουν στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένης της χρονίας ενδοαγγειακής αιμόλυσης, η οποία οδηγεί σε μειωμένη διαθεσιμότητα μονοξειδίου του αζώτου, θρόμβωση, υποξαιμία, οξειδωτικό stress και ασπληνία. Η πνευμονική υπέρταση στη δρεπανοκυτταρική νόσο σχετίζεται με την αυξημένη ηλικία, την πτωχή λειτουργική ικανότητα, το ιστορικό εξελκώσεων των κάτω άκρων, την αναιμία, τα αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων (NT-proBNP), την νεφρική ανεπάρκεια και τους δείκτες αιμόλυσης (Fonseca *και συν.*, 2011, Mehari *και συν.*, 2012, Parent *και συν.*, 2011).

Τα συμπτώματα της πνευμονικής υπέρτασης μπορεί να είναι μη ειδικά. Οι ασθενείς μπορεί να αισθάνονται εύκολη κόπωση, μειωμένη ανοχή στην άσκηση, προοδευτικώς επιδεινούμενη δύσπνοια προσπαθείας (ειδικά σε βάδισμα με ανηφορική κλίση ή ανάβαση σκαλοπατιών), θωρακικό άλγος, ζάλη και συγκοπή. Η φυσική εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει την αναζήτηση σημείων δεξιάς καρδιακής δυσλειτουργίας, όπως ψηλαφητή ώση δεξιάς κοιλίας, οίδημα σφυρών και διάταση σφαγίτιδων. Η πνευμονική υπέρταση σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα παρά τη μετρίου βαθμού αύξηση της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας (Castro *και συν.*, 2003, Mehari *και συν.*, 2013, Mehari *και συν.*, 2012, Parent *και συν.*, 2011).

Έλεγχος ασυμπτωματικών ασθενών και διάγνωση
Η Doppler υπερηχοκαρδιογραφία είναι μία χρήσιμη, αναίμακτη μέθοδος για την αρχική εκτίμηση επί υποψίας ύπαρξης πνευμονικής υπέρτασης αλλά και για τον έλεγχο ασυμπτωματικών ασθενών. Η επίπτωση της αυξημένης ταχύτητας του πίδακα ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας (TRV) (≥2.5 m/s) στους ενήλικες

υπολογίζεται περίπου στο 30%. Αυτό το όριο σχετίζεται με μειωμένη λειτουργική ικανότητα και αυξημένη θνησιμότητα και συνεισφέρει στη διαστρωμάτωση κινδύνου των δρεπανοκυτταρικών ασθενών για ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης (Caughey *και συν.*, 2015, De Castro *και συν.*, 2008, Fonseca *και συν.*, 2011, Gladwin *και συν.*, 2004, Parent *και συν.*, 2011). TRV ≥ 3.0 m/s ανευρίσκονται στο 11% των ενηλίκων ασθενών και σχετίζεται με τουλάχιστον δεκαπλάσιο κίνδυνο θανάτου (Gladwin *και συν.*, 2014, Gladwin & Vichinsky 2008).

Η μεμονωμένη αυξημένη TRV δεν είναι καλός προγνωστικός δείκτης πνευμονικής υπέρτασης. Σε μία μελέτη, η θετική προγνωστική αξία της TRV ίση με 2.5 m/s για την ανίχνευση πνευμονικής υπέρτασης ήταν 25%, ωστόσο το ποσοστό αυξανόταν με ένα υψηλότερο όριο της TRV στα 2.90 m/s (Parent *και συν.*. 2011). Μετα-ανάλυση τεσσάρων μελετών, στις οποίες η πλειοψηφία των ασθενών με TRV ίση με 2.5 m/s υποβλήθηκε σε δεξιό καρδιακό καθετηριασμό έδειξε πως μόλις 53 από τους 173 (31%) είχαν επιβεβαιωμένη πνευμονική υπέρταση (Niss *και συν.*, 2016).

Η επίδραση της αναζήτησης πνευμονικής υπέρτασης στην πρόγνωση των ασθενών δεν είναι τεκμηριωμένη και δεν έχει υιοθετηθεί μια ενιαία στρατηγική αναζήτησης πνευμονικής υπέρτασης. Οι συστάσεις ποικίλουν από έλεγχο με υπερηχοκαρδιογραφία ανά ένα με τρία έτη έως έλεγχο μόνο επί ύπαρξης κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων που σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα για πνευμονική υπέρταση. Το συμβούλιο ειδικών στις Η.Π.Α. δεν κατάφερε να καταλήξει σε μια συγκεκριμένη σύσταση υπέρ ή κατά του ελέγχου για πνευμονική υπέρταση λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων (Gordeuk *και συν.*, 2016, Klings *και συν.*, 2014, National Heart Lung and Blood Institute, 2014).

Ο έλεγχος με Doppler υπερηχοκαρδιογραφία θα πρέπει ιδανικά να πραγματοποιείται όταν οι ασθενείς είναι κλινικά σταθεροί και όχι κατά τη διάρκεια κρίσης, κατά προτίμηση τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες μετά από επεισόδιο ΟΘΣ και δύο εβδομάδες μετά από οξύ επώδυνο επεισόδιο.

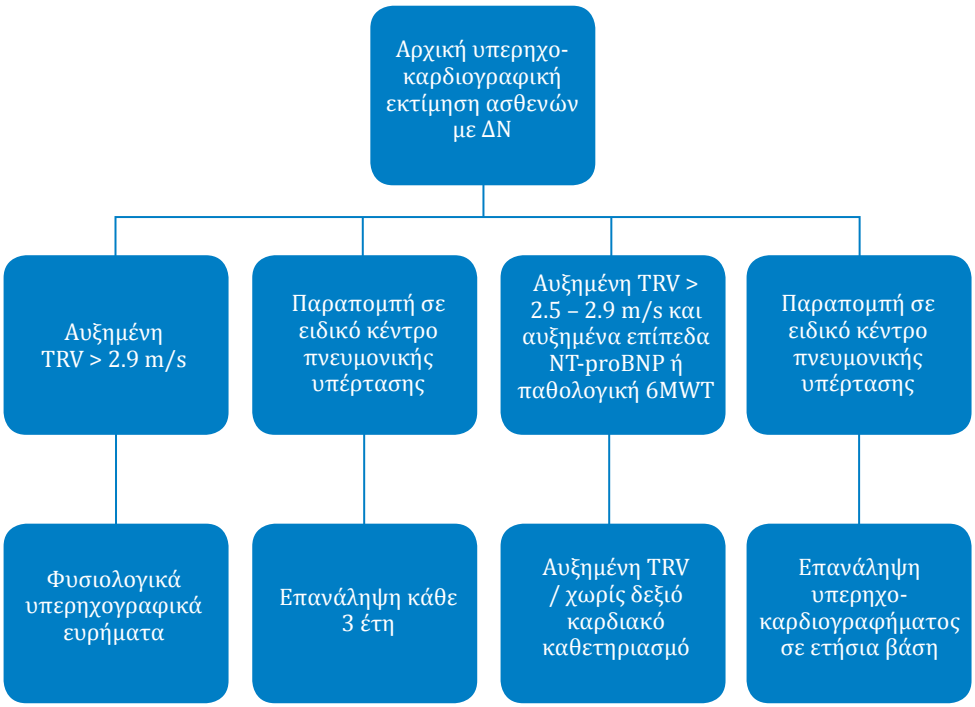
Το νατριουρητικό πεπτίδιο NT-proBNP και η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (6MWT) μπορούν να αποδειχτούν χρήσιμα στην εκτίμηση της πνευμονικής υπέρτασης και συνδυαζόμενα με την υπερηχοκαρδιογραφία αυξάνουν την θετική προγνωστική αξία (Parent *και συν.,* 2011). Η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης αποτελεί πρόκληση για ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο και χρόνιο άλγος ή άλλα χρόνια προβλήματα υγείας.

Εκτός από την μέτρηση της ταχύτητας του πίδακα ανεπάρκειας της τριγλώχινας, όπως ορίζουν οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας, μπορούν να εκτιμηθούν και άλλες παράμετροι όπως η διάταση της δεξιάς κοιλίας ή του δεξιού κόλπου, ο χρόνος επιτάχυνσης της ροής δια της πνευμονικής βαλβίδας, η διάταση της κάτω κοίλης

φλέβας και η επιπέδωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Διαταραχές στις προαναφερθείσες παραμέτρους αποτελούν επιπρόσθετες ενδείξεις υπέρ της ύπαρξης αυξημένων πνευμονικών πιέσεων. Ωστόσο, απαιτείται η αιμοδυναμική εκτίμηση με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό για τη διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης και για τον καθορισμό των θεραπευτικών επιλογών.

Κατά τη διερεύνηση της πνευμονικής υπέρτασης είναι σημαντικό να αναζητούνται και άλλα αίτια όπως νοσήματα του συνδετικού ιστού, πυλαία υπέρταση και λοίμωξη με τον ιό επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Ο αιτιολογικός έλεγχος της πνευμονικής υπέρτασης πρέπει να περιλαμβάνει έλεγχο αυτοάνοσων νοσημάτων, λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων και δοκιμασία ύπνου. Ο έλεγχος αερισμού/αιμάτωσης συνιστάται ως η αρχική εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της χρονίας θρομβοεμβολικής νόσου, ενώ η αξονική πνευμονική αγγειογραφία ενδεχομένως να απαιτηθεί σε μεταγενέστερο στάδιο της διερεύνησης (Εικόνα 4).

Εικόνα 4. Αλγόριθμος διερεύνησης πνευμονικής υπέρτασης. (TRV = ταχύτητα του πίδακα τριγλωχινικής ανεπάρκειας, 6MWT = εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης).



Διαχείριση: Δεν υπάρχουν ολοκληρωμένες τυχαιοποιημένες μελέτες για τον καθορισμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης της πνευμονικής υπέρτασης στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Στοχευμένες θεραπείες της πνευμονικής υπέρτασης όπως οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης, οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 5 και οι αγωνιστές προστακυκλίνης έχουν μελετηθεί (Machado *και συν.*, 2005, Minniti *και συν.,* 2009). Η μποζεντάνη αποδείχθηκε καλώς ανεκτή σε μία μελέτη που περιελάμβανε και εικονικό φάρμακο, ωστόσο η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα λόγω μειωμένης ένταξης ασθενών και δεν κατέστη δυνατή η ανάδειξη αποτελεσματικότητας λόγω περιορισμένου δείγματος ασθενών (Barst *και συν.*, 2010). Η χρήση της σιλδεναφίλης στη μελέτη Walk PHaSST είχε ως αποτέλεσμα σε αύξηση των νοσηλειών για αγγειοαποφρακτικά συμβάματα (Gladwin *και συν.*, 2014). Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να διερευνούν την αποτελεσματικότητα της υδροξυουρίας ή των μεταγγίσεων στην πνευμονική υπέρταση. Η επιτροπή της Αμερικανικής Εταιρείας Θώρακος συνιστά την υδροξυουρία ως πρώτης γραμμής, τροποποιητική της νόσου, επιλογή στην υψηλού κινδύνου ομάδα ασθενών με πνευμονική υπέρταση (Klings *και συν.*, 2014). Η αντιμετώπιση της μετατριχοειδικής πνευμονικής υπέρτασης περιλαμβάνει την αντιμετώπιση της υπερφόρτισης υγρών και της συστηματικής αρτηριακής υπέρτασης.

Άλλες καρδιακές διαταραχές

Η διαστολική δυσλειτουργία είναι συχνή στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Ο επιπολασμός μεταξύ των μελετών ποικίλει, εξαρτώμενος από τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό της διαστολικής δυσλειτουργίας (Niss *και συν.*, 2016). Σε μία μελέτη, διαστολική δυσλειτουργία βρέθηκε στο 18% των ενηλίκων και συνδυασμένη με αυξημένη TRV στο 11% των ασθενών (Sachdev *και συν.*, 2007). Ο συνδυασμός διαστολικής δυσλειτουργίας και αυξημένης TRV συσχετίστηκε με επιπλέον αύξηση του κινδύνου θανάτου. Στους παράγοντες κινδύνου για διαστολική δυσλειτουργία συμπεριλαμβάνονται η προχωρημένη ηλικία, η αυξημένη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, οι μικρότερες συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης και η αυξημένη κρεατινίνη (Sachdev *και συν.,* 2007). Μια πρόσφατη μελέτη έχει δείξει πως η διάχυτη μυοκαρδιακή ίνωση σχετίζεται με διαστολική δυσλειτουργία στη δρεπανοκυτταρική νόσο (Niss *και συν.*, 2017).

Συχνα ανευρισκονται παθολογικά ευρήματα στην υπερηχογραφική μελέτη σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Η διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων εμφανίζεται συχνά. Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας είναι φυσιολογικό στην πλειοψηφία των ασθενών. Κάθε σημαντική διαταραχή ή μη αναμενόμενα ευρήματα θα πρέπει να αξιολογούνται από καρδιολόγο.

Ο υπολογισμός της TRV, εκτός από την εκτίμηση της πνευμονικής υπέρτασης, αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου. Προσαρμοσμένη στα δεδομένα φαρμακευτική αγωγή συνιστάται για ασθενείς με αυξημένη TRV λόγω αυξημένου καρδαιαγγειακού κινδύνου για συμβάματα (Klings *και συν.*, 2014).

Μυοκαρδιακή υπερφόρτιση σιδήρου
Η δευτεροπαθής μυοκαρδιακή εναπόθεση σιδήρου συνεπεία των πολλαπλών μεταγγίσεων είναι ασυνήθης στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Η παθοφυσιολογία της δρεπανοκυτταρικής νόσου ενδεχομένως τροποποιεί την κατανομή του σιδήρου, η μυοκαρδιακή υπερφόρτιση σιδήρου είναι πολύ λιγότερο συχνή και τα επίπεδα του μη-δεσμευμένου με τρασφερίνη σιδήρου είναι μικρότερα στη δρεπανοκυτταρική νόσο συγκριτικά με τη θαλασσαιμία. Η καρδιακή προσβολή μπορεί να εκδηλωθεί ως διαταραχή του ερεθισματαγωγού συστήματος, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και καρδιακή ανεπάρκεια. Η απεικόνιση με καρδιακό μαγνητικό συντονισμό και τον καρδιακό T2* χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του μυοκαρδιακού φορτίου σιδήρου. Η συχνότητα της εκτίμησης του μυοκαρδιακού φορτίου σιδήρου και η παρακολούθηση της θεραπείας αποσιδήρωσης θα πρέπει να καθορίζεται από συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες (βλ. Κεφάλαιο 22: Αποσιδήρωση στη δρεπανοκυτταρική νόσο).

Συστάσεις

- Οι ασθενείς με πνευμονική υπέρταση θα πρέπει να εκτιμώνται για θρομβοεμβολική νόσο, χρονία πνευμονοπάθεια, υποξαιμία, αναπνευστικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ύπνο, λοίμωξη HIV και αυτοάνοσα νοσήματα.
- Στην εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου για πνευμονική υπέρταση πρέπει περιλαμβάνονται η νεφρική και ηπατική λειτουργία και η συστηματική αρτηριακή υπέρταση.
- Η τροποποιητική της νόσου θεραπεία με υδροξυουρία ή μεταγγίσεις πρέπει να εξετάζεται στους ασθενείς με πνευμονική υπέρταση.
- Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στη χρήση αγγειοδιασταλτικών σε επιλεγμένους ασθενείς με προτριχοειδική πνευμονική υπέρταση κάτω από την επίβλεψη ιατρού ειδικού στην πνευμονική υπέρταση.

Κεφάλαιο 8:
Νεφρικές και ουρολογικές επιπλοκές

Εισαγωγή

Οι νεφρικές επιπλοκές (νεφροπάθεια της δρεπανοκυτταρικής νόσου, ΝΔΝ) εμφανίζονται περίπου στο 60% των ασθενών που πάσχουν από τις πιο σοβαρές μορφές της δρεπανοκυτταρικής νόσου (ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία και S/β^0 θαλασσαιμία) σε κάποια στιγμή στη διάρκεια της ζωής τους, ενώ στους ασθενείς με μικτή ετεροζυγωτία S/C η εμφάνιση της ΝΔΝ μειώνεται αντίστοιχα στο 30%. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η ΝΔΝ εξελίσσεται αργά και ύπουλα, ξεκινώντας αρχικά ως σπειραματική υπερδιήθηση σε πολύ μικρή ηλικία και καταλήγωντας σε μικροαλβουμινουρία στην παιδική και εφηβική ηλικία. Η νόσος στην πλειοψηφία των ασθενών δεν θα εξελιχθεί περαιτέρω, αλλά σε ένα ποσοστό εξ αυτών θα εγκατασταθεί προοδευτικά μη εκλεκτική πρωτεϊνουρία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, οδηγώντας έτσι σε εξάντληση των νεφρικών εφεδρειών. Οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης επιπλεγμένης οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) κατά την διάρκεια αγγειοαποφρακτικής κρίσης ή κάποιας άλλης πάθησης, γεγονός που συχνά επιταχύνει περαιτέρω την μείωση της νεφρικής τους λειτουργίας. Η χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου είναι σπάνια επιπλοκή, αν και η επίπτωση της αυξάνεται.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της νόσου και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας δεν είναι ακόμα πλήρως ξεκαθαρισμένα, αλλά φαίνεται ότι η αύξηση της σπειραματικής ροής αίματος, η μείωση της αιματικής άρδευσης του μυελού λόγω ισχαιμίας, η θηλώδης νέκρωση, και η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων συμβάλλουν στην ανάπτυξη νεφροπάθειας σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Δεν οφείλονται όλες οι περιπτώσεις νεφρικής νόσου σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο στη ΝΔΝ. Οι ουρολοιμώξεις είναι συχνό φαινόμενο, και οι ασθενείς αυτοί μπορεί να πάσχουν κι από άλλες νόσους όπως συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, ή άλλες δευτεροπαθείς σπειραματονεφρίτιδες οφειλόμενες σε ιούς (HBV, HCV) που διασπείρονται αιματογενώς και γι αυτό η μικροσκοπική αιματουρία, η πρωτεϊνουρία και η νεφρική δυσλειτουργία σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο θα πρέπει να διερευνώνται έχοντας υπόψιν όλα τα παραπάνω.

Νεφρική νόσος

Πρότυπα

- Ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη ή με οποιαδήποτε ένδειξη ελάττωσης της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να επιβλέπονται από κοινού με νεφρολόγο.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ετησίως για συμπτώματα ή σημεία νεφρικής νόσου (λοίμωξη ουροποιητικού, αιματουρία), αρτηριακής υπέρτασης και παρουσίας/ εξέλιξης τυχόν αλβουμινουρίας, πρωτεϊνουρίας και ελάττωσης της νεφρικής τους λειτουργίας.

- Η νέα εμφάνιση αιματουρίας θα πρέπει να διερευνάται, ανεξαρτήτου ηλικίας, για αποκλεισμό κακοήθειας.
- Ασθενείς με πρωτεϊνουρία (λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη >50mg/mmol) θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) ή με αναστολείς του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης (ARBs), καθώς και να λαμβάνεται υπόψιν η έναρξη αγωγής με υδροξυουρία
- Σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν η έναρξη θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και η μεταμόσχευση νεφρού.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Υποσθενουρία
Η υποσθενουρία (αδυναμία συμπύκνωσης των ούρων >450 mOsm/kg σε κατάσταση στέρησης ύδατος) είναι καθολικό εύρημα στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, και δεν αποτελεί στοιχείο ΝΔΝ. Στα παιδιά, η υποσθενουρία είναι συνήθως αναστρέψιμη μόνο με μεταγγίσεις, αλλά με την ηλικία, γίνεται μη αναστρέψιμη και παραμένει μόνιμα (Statius Van Eps *και συν.*,1970, Stevens & Levin, 2013). Μπορεί να εκδηλωθεί ως νυκτουρία προδιαθέτοντας σε υποβολαιμία. Για το λόγο αυτό όλοι οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο θα πρέπει να καταναλώνουν τουλάχιστον 3-4 λίτρα υγρά την ήμερα. Η μόνη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη στο πεδίο αυτό ήταν η BABY HUG, η οποία υποστήριξε η θεραπεία με υδροξυουρία για 24 μήνες συσχετίστηκε με καλύτερη συμπυκνωτική ικανότητα ούρων στα παιδιά (Alvarez *και συν.*, 2012).

Αιματουρία
Η νέκρωση νεφρικών θηλών, προκαλούμενη από απόφραξη των ευθέων αγγείων του νεφρού, μπορεί να εκδηλωθεί κλινικά ως αιματουρία όχι μόνο στους ασθενείς με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική νόσο αλλά και στους ετεροζυγώτες (Alhwiesh, 2014). Οι κλινικές εκδηλώσεις εξαρτώνται από το βαθμό της απόφραξης και ποικίλουν από τελείως ασυμπτωματική μέχρι έκδηλη μακροσκοπική αιματουρία. Σε σπάνιες περιπτώσεις η αιματουρία μπορεί να είναι έντονη με παρουσία πηγμάτων στα ούρα και έντονο πόνο (κωλικός νεφρού). Η απόρριψη των νεφρικών θηλών μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη των ουρητήρων και υδρονέφρωση. Η υπερηχογραφία (US) νεφρού μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ανάδειξη των νεφρικών ανωμαλιών αλλά η αξονική ουρεογραφία (CT) μπορεί να χρειαστεί για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση. Η θεραπεία της αιματουρίας είναι συντηρητική και περιλαμβάνει την διατήρηση υψηλής ροής ούρων με τη χρήση ενδοφλέβιων ορών οπού κρίνεται αναγκαίο, και την υποστήριξη με μεταγγίσεις αίματος όπου η απώλεια είναι σημαντική. Η βοήθεια των ουρολόγων για παροχέτευση της ουροδόχου κύστεως στα αρχικά στάδια κρίνεται απαραίτητη. Ακτινολογική ή χειρουργική παρέμβαση μπορεί να χρειαστεί σε σοβαρές περιπτώσεις με παρατεταμένη αιμορραγία.

Οι ασθενείς με νεφρικό μυελώδες καρκίνωμα μπορεί να παρουσιαστούν με επεισόδια αιματουρίας, συνοδά με κοιλιακό ή οσφυϊκό άλγος και απώλεια βάρους. Αυτή η σπάνια και επιθετικής μορφής κακοήθεια αφορά αποκλειστικά ασθενείς με το γονίδιο της δρεπανοκυτταρικής νόσου, είτε ομοζυγώτες είτε ετεροζυγώτες ή ασθενείς με μικτή ετεροζυγωτία S/C. Κατά τη διάγνωση του, συνήθως είναι ήδη μεταστατικό και η πρόγνωση είναι φτωχή με μέσο όρο επιβίωσης λιγότερο από ένα χρόνο (Davis *και συν.*, 1995).

Η αιματουρία μπορεί επίσης να αποτελεί σημείο άλλων πιο συχνών νεφρικών κακοηθειών, νεφρολιθίασης ή άλλων σπειραματοπαθειών μη σχετιζόμενες με ΔΝ. Για το λόγο αυτό η εμφάνιση της θα πρέπει πάντα να διερευνάται (ανεξαρτήτου ηλικίας) και οι πάσχοντες θα πρέπει να παραπέπονται σε ουρολόγο ή νεφρολόγο (Alvarez *και συν.*, 2015, Sharpe & Thein, 2014).

Οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΒ)
Η ΟΝΒ αφορά το 2-10% των ασθενών με ΔΝ (Sklar *και συν.*,1990) και είναι πιο συχνή στους ασθενείς με οξύ θωρακικό σύνδρομο (Audard *και συν.*, 2010). Η εμφάνιση της ΟΝΒ μπορεί να επιταχυνθεί από την αφυδάτωση, τη σήψη, τη λήψη φαρμάκων [π.χ μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), σκιαστικά]. Η ΟΝΒ μπορεί να εμφανιστεί στο πλαίσιο πολυοργανικής ανεπάρκειας ή και σε έδαφος χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (νεφροπάθεια της δρεπανοκυτταρικής νόσου ή άλλης αιτιολογίας). Η διαχείριση του ασθενούς με οξεία νεφρική βλάβη θα πρέπει να ακολουθεί παρόμοιες στρατηγικές με αυτές που εφαρμόζονται στις υπόλοιπες ομάδες ασθενών.

Πρωτεϊνουρία
Η εμφάνιση αλβουμίνης στα ούρα [αλβουμίνη/κρεατινίνη (ACR) > 3,5 mg/mmol ή 30 mg/g] μπορεί να ανιχνευθεί στο 20% των παιδιών με ΔΝ. Η συχνότητα εμφάνισής της αυξάνει με την ηλικία σε >60% σε ασθενείς άνω των 46 ετών (Sharpe & Thein, 2014). Σε μία μικρή ομάδα ασθενών, η μικροαλβουμινουρία μπορεί να εξελιχθεί σε μη εκλεκτική πρωτεϊνουρία, ενίοτε και σε νεφρωσικού επιπέδου πρωτεϊνουρία και σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα (Drawz *και συν.*,2015). Οι ασθενείς με ACR > 300 mg/g θα πρέπει να παρακολουθούνται χρησιμοποιώντας το λόγο μη εκλεκτικής πρωτεΐνης ούρων προς κρεατινίνη ούρων (PCR), καθώς αυτός αντανακλά καλύτερα την ολική απώλεια πρωτεϊνών. Η εκδήλωση πλήρους νεφρωσικού συνδρόμου (βαριά πρωτεϊνουρία, υπολευκωματιναιμία και περιφερικό οίδημα) δεν είναι συνήθης και αφορά περίπου στο 4% των ασθενών, αλλά όταν εμφανιστεί, σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση (Bakir *και συν.*, 1987). Ένας γνωστός εκλυτικός παράγοντας του νεφρωσικού συνδρόμου αποτελεί η λοίμωξη από τον παρβοϊό Β19. Όλοι οι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο θα πρέπει να παραπέμπονται σε νεφρολόγο.

Η πρωτεϊνουρία συσχετίζεται με ραγδαία επιδείνωση της χρονιάς νεφρικής νόσου, και η μείωση της με αναστολείς του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης (είτε αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEi) ή αναστολείς του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης (ARBs) επιβραδύνει αυτή την εξέλιξη σε ασθενείς με διαβητική ή μη

διαβητική πρωτεϊνουρική νεφρική νόσο (Chaturvedi & The EUCLID study group, 1997, Jafar *και συν.*, 2001). Αν και μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση δεν κατάφερε να βρει επαρκή στοιχεία ώστε να προτείνει οδηγίες για την αντιμετώπιση της πρωτεϊνουρίας στην δρεπανοκυτταρική νόσο, μελέτες παρατήρησης έχουν αποδείξει καλή ανταπόκριση στη χορήγηση ACEi σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο και πρωτεϊνουρία (Aoki & Saad, 1995, Falk *και συν.*, 1992). Σύμφωνα με οδηγίες που αφορούν άλλες αιτίες πρωτεϊνουρικής νεφρικής νόσου καθώς και με τις παγκόσμιες οδηγίες για την αντιμετώπιση της πρωτεϊνουρικής χρόνιας νεφρικής νόσου (Stevens & Levin, 2013), η θεραπεία με ACEi ή ARB θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν όταν ο λόγος uPCR>500mg/g. Τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να συνταγογραφούνται με προσοχή, καθώς πολλοί ασθενείς έχουν χαμηλή ή φυσιολογική αρτηριακή πίεση και έτσι η χορήγηση τους μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση. Οι ασθενείς με ΔΝ είναι επιρρεπείς στην υπερκαλιαιμία, η οποία μπορεί να επιδεινωθεί με τη χορήγηση ACEi και ARB, και έτσι τόσο οι ίδιοι οι ασθενείς όσο και οι λοιποί φροντιστές θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι ότι η χορήγηση των φαρμάκων αυτών θα πρέπει να σταματά προσωρινά κατά την διάρκεια επεισοδίων οξείας νεφρικής βλάβης ή άλλης οξείας κατάστασης σχετιζόμενης με υποβολαιμία.

Βασιζόμενοι σε αρκετές προοπτικές και αναδρομικές μελέτες σειράς (κοόρτης) και σε παρουσιάσεις σχετικών περιστατικών, η χορήγηση υδροξυουρίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ταυτόχρονα με την χορήγηση αναστολέων του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης σε ασθενείς με μικροαλβουμινουρία ή επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (Sharpe & Thein, 2014, Silva Junior *και συν.*,2014).

Παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας

Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο. Τα επίπεδα της κρεατινίνης είναι συχνά χαμηλά σε ασθενείς με ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία και S/β^0 θαλασσαιμία εξαιτίας της υπερδιήθησης και της αυξημένης σωληναριακής έκκρισης, πράγμα το οποίο οδηγεί σε αυξημένο υπολογιζόμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR). Αύξηση στον ρυθμό αλλαγής των επιπέδων της κρεατινίνης μπορεί να υποδεικνύει επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, χωρίς απαραίτητα η απόλυτη τιμή της να ξεπερνά τα φυσιολογικά επίπεδα. Οποιοσδήποτε ασθενής με μείωση του eGFR >5 mL/min/year ή με απόλυτη τιμή < 60 mL/min θα πρέπει να αξιολογείται και να παραπέμπεται σε νεφρολόγο. Προτείνεται αυστηρός έλεγχος της αρτηριακής πιέσεως, καθώς η αύξηση της συσχετίζεται με επιδεινωμένη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με ΔΝ και σε οποιαδήποτε άλλη χρόνια νεφρική νόσο (Gordeuk *και συν.*, 2008). Τιμή αρτηριακής πίεσης ίση με 140/90 είναι επιτρεπτή σε ασθενείς με αρνητικό dipstick ούρων ή με λόγο ACR <30 mg/g, αλλά σε αυτούς με ACR > 30 mg/g ο στόχος θα πρέπει να είναι 130/90 (Stevens & Levin, 2013). Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος θα πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα με χορήγηση κατάλληλων αντιβιοτικών. Η χρόνια χρήση ΜΣΑΦ θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με eGFR<60ml/min. Εάν αυτό είναι αδύνατο συστήνεται συχνή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (Nderitu *και συν.*, 2013).

Τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και συμπτωματική αναιμία μπορεί να επωφεληθούν από τη θεραπεία με ερυθροποιητίνη, με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση υδροξυουρίας, αν και συχνά απαιτούνται μεγάλες δόσεις αυτής (Sharpe & Thein, 2014). Η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, η οποία περιλαμβάνει την αιμοκάθαρση και την μεταμόσχευση, θα πρέπει να συζητείται στους ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, σε συνεργασία με τον θεράποντα νεφρολόγο (McClellan *και συν.*, 2012). Η επιβίωση ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο που βρίσκονται υπό αιμοκάθαρση είναι μειωμένη σε σχέση με άλλες περιπτώσεις τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, μη διαβητικής προέλευσης. Θα πρέπει να γίνεται πρώιμη αναφορά και να δίνεται έμφαση στην μεταμόσχευση (Huang *και συν.*, 2013). Έχει γίνει αντιληπτή η καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος και η αυξημένη συχνότητα επώδυνων κρίσεων μετά την μεταμόσχευση, γι αυτό και η θεραπεία με αφαιμαξομεταγγίσεις με ή χωρίς χορήγηση υδροξυουρίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν σε ασθενείς που βρίσκονται στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση και σε αυτούς με λειτουργικό μόσχευμα (Sharpe & Thein, 2014).

Συστάσεις

- Ασθενείς με ΔΝ, οι οποίοι αναπτύσσουν οξεία νεφρική βλάβη θα πρέπει να παρακολουθούν στενά τη νεφρική τους λειτουργίας. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι και να αποφεύγουν τα νεφροτοξικά φάρμακα.
- Όλοι οι ασθενείς με ΔΝ θα πρέπει να λαμβάνουν τουλάχιστον 3 λίτρα υγρά την ημέρα.
- Τα ΜΣΑΦ θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς σταδίου 3-5 χρόνιας νεφρικής νόσου που βρίσκονται εκτός αιμοκάθαρσης (eGFR<60ml/min).
- Οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και λόγο ACR<30mg/g θα πρέπει να θεραπεύονται με στόχο ΑΠ <140/90mmHg. Οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και ACR >30mg/g θα πρέπει να θεραπεύονται με στόχο ΑΠ<130/90mmHg.

Κεφάλαιο 9: Πριαπισμός

«Είμαι 40 χρονών και δεν υπέφερα ποτέ από πριαπισμό, όμως, υπάρχουν άνθρωποι που γνωρίζω οι οποίοι μερικές φορές απλώς δεν το αντιμετωπίζουν γιατί νιώθουν αμήχανα να εμφανιστούν στο ΤΕΠ»

Ως πριαπισμός ορίζεται η επίμονη, παρατεταμένη και επώδυνη στύση που δεν σχετίζεται με σεξουαλικό ερεθισμό. Ο υποτροπιάζων (διαλείπων) πριαπισμός περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενα επεισόδια διακοπτόμενου πριαπισμού. Είναι αυτοπεριοριζόμενα και εμφανίζονται κυρίως τη νύχτα. Μπορεί να οδηγήσει σε ένα παρατεταμένο ή κεραυνοβόλο επεισόδιο (Adeyoju *και συν.*, 2002). Αυτός ο οξύς/κεραυνοβόλος πριαπισμός απαιτεί επείγουσα αντιμετώπιση για να αποφευχθεί μία μακροπρόθεσμη διαταραχή της στύσης.

Πρότυπα

- Όλοι οι άντρες θα πρέπει να εκπαιδεύονται σχετικά με τον πριαπισμό και θα πρέπει να ερωτώνται για τον υποτροπιάζοντα και τον κεραυνοβόλο πριαπισμό ως μέρος της ετήσιας παρακολούθησής τους.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν πρόσβαση σε μία διεπιστημονική ομάδα γιατρών, που περιλαμβάνει ουρολόγο με ειδικό ενδιαφέρον στον πριαπισμό σχετιζόμενο με ΔΝ.
- Κάθε μονάδα αιμοσφαιρινοπαθειών θα πρέπει να έχει μία δίοδο έκτακτης ανάγκης στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) και πρόσβαση σε ουρολογικές υπηρεσίες για επείγουσες περιπτώσεις κεραυνοβόλου πριαπισμού.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Ο πριαπισμός έχει συχνότητα εμφάνισης έως 35-90% σε άντρες ασθενείς με ΔΝ, με την πλειονότητα των πρώτων επεισοδίων να συμβαίνει πριν την ηλικία των 20 ετών. Η αρχική εμφάνιση μπορεί να συνοδεύεται από διαλείποντα ή από κεραυνοβόλο πριαπισμό. Αποτελεί μία επιπλοκή που προκαλεί μεγάλη αμηχανία και δυσφορία στον ασθενή. Συχνά οι ασθενείς δεν συζητάνε γι αυτό (Olujohungbe & Burnett, 2013). Η εκπαίδευση και η συζήτηση με τον ασθενή είναι ζωτικής σημασίας, καθώς καθυστερήσεις στην αντιμετώπιση και έκθεση σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια, αυξάνουν τον κίνδυνο για μόνιμη στυτική δυσλειτουργία. Αρκετές μελέτες έχουν περιγράψει φτωχή κατανόηση και εκπαίδευση σχετικά με τον πριαπισμό, με μία σειρά από κλινικές περιπτώσεις να δείχνει ότι μόνο το 5% των αντρών με δρεπανοκυτταρική νόσο που παρουσίασαν οξύ επεισόδιο πριαπισμού θυμάται να έχει ακούσει για το πριαπισμό και για την σύνδεση του με τη ΔΝ. (Adeyoju *και*

συν., 2002, Bennett & Mulhall, 2008). Η εκπαίδευση του ασθενούς θα πρέπει να επικεντρώνεται σε συντηρητικά μέτρα αντιμετώπισης του πριαπισμού (όπως ήρεμη άσκηση, προσπάθεια ούρησης και ζεστό περιβάλλον) και σε απλά βήματα στην προσπάθεια πρόληψης επεισοδίων, όπως η επαρκής ενυδάτωση πριν τον ύπνο. Είναι επίσης σημαντικό οι ασθενείς να ξέρουν πότε να αναζητήσουν επείγουσα βοήθεια, αν ο πριαπισμός συνεχίσει να παρατείνεται.

Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά σε συνεργασία με ουρολόγο, ο οποίος θα πρέπει να έχει εξειδίκευση στον πριαπισμό σχετιζόμενο με ΔΝ (Kato, 2012).

Ο πριαπισμός κατηγοριοποιείται σε ισχαιμικής (χαμηλής ροής) ή αρτηριακής (υψηλής ροής) προέλευσης. Ο πριαπισμός στη ΔΝ είναι χαμηλής ροής ισχαιμικού τύπου και παρουσιάζεται με δυσκαμψία και πόνο στο σώμα του πέους ενώ η βάλανος παραμένει μαλακή. Η χαμηλή τάση O_2 που προκαλείται από τη στάση του αίματος στα σηραγγώδη σώματα, προδιαθέτει σε δρεπάνωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, οδηγώντας έτσι σε απόφραξη των αγγείων του πέους (Olujohungbe *και συν.*, 2011). Στον πριαπισμό εγκαθίσταται τοπική ισχαιμία η οποία οδηγεί τελικά σε ίνωση και στυτική δυσλειτουργία (Levey *και συν.*, 2012).

Οξύς πριαπισμός

Οι ασθενείς με επώδυνο επεισόδιο πριαπισμού που συνοδεύεται από δυσκαμψία και διαρκεί πάνω από μία ώρα θα πρέπει να απευθύνονται στο εφημερεύον νοσοκομείο, οπού η αρχική αντιμετώπιση θα πρέπει να περιλαμβάνει την άμεση χορήγηση παυσίπονων, ενυδάτωσης, οξυγόνωσης και χορήγησης άλφα αδρενεργικού αγωνιστή (συνήθως ετιλεφρίνη). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να ουρήσουν και θα πρέπει να καθετηριάζονται μόνο εάν η κύστη τους είναι γεμάτη και δεν μπορεί να κενωθεί.

Η λήψη του ιστορικού στην αρχική εκτίμηση του ασθενούς θα πρέπει να περιλαμβάνει τη διάρκεια του επεισοδίου, ύπαρξη τυχόν προηγούμενων επεισοδίων καθώς και το πώς αντιμετωπίστηκαν (είτε διαλείποντα είτε κεραυνοβόλα), τυχόν τραύμα, φαρμακευτική αγωγή συμπεριλαμβανομένων παυσίπονων και ψυχαγωγικών ναρκωτικών, καθώς και άλλες επιπλοκές και η τωρινή αγωγή της ΔΝ. Θα πρέπει να αναζητηθεί και να καταγραφεί η τυπική στυτική λειτουργία του ασθενούς.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται για επείγουσα ουρολογική εκτίμηση. Όσο περισσότερο διαρκεί ο ισχαιμικός πριαπισμός, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα για χειρουργική παρέμβαση. Πρόσφατα η Βρετανική Ουρολογική Εταιρεία (British

Association of Urological Surgeons) δημοσίευσε επίσημες οδηγίες σύμφωνα με τις οποίες ο ισχαιμικός πριαπισμός διαχωρίζεται σε 3 κατηγορίες βάση του χρόνου εγκατάστασης του:

- <48 ώρες
- 48-72 ώρες
- >72 ώρες

Η προτεινόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς με πριαπισμό διάρκειας <48 ώρες που δεν υποχωρεί με τα συντηρητικά μέτρα, περιλαμβάνει την αναρρόφηση του λιμνάζοντος ισχαιμικού αίματος για αποσυμπίεση των σηραγγωδών σωμάτων. Ιδανικά, αυτό πραγματοποιείται με βελόνα πάχους 19 gauge μέσω της βαλάνου ή πλαγίως από το σώμα του πέους. Η επέμβαση μπορεί να γίνει με τοπική αναισθησία στο ΤΕΠ. Το αναρροφούμενο αίμα είναι σκουρόχρωμο με χαμηλό O_2, pH και γλυκόζη. Η διάγνωση του ισχαιμικού πριαπισμού μπορεί να επιβεβαιωθεί στέλνοντας δείγμα για εξέταση αερίων αίματος. Η αναρρόφηση συνδυάζεται με έγχυση αδρενεργικού αγωνιστή στα σηραγγώδη σώματα. Αυτό συνίσταται γιατί βοηθά στη διατήρηση της χάλασης του πέους. Η φαινυλεφρίνη μπορεί να δοθεί με ενδοσηραγγώδη έγχυση σε δόση 200 μg έως μέγιστη 1000 μg, και με αυτό τον τρόπο μπορεί να επιτευχθεί μεγαλύτερου βαθμού χάλαση, αλλά πρέπει να χορηγείται σε ελεγχόμενο περιβάλλον με συνεχή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και του ρυθμού του ασθενούς (Broderick, 2012, Mantadakis *και συν.*, 2000, Montague *και συν.*, 2003). Εάν τα παραπάνω αποτύχουν θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν η χειρουργική θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει χειρουργικούς χειρισμούς δημιουργίας διαφυγής (shunting) (Montague και συν., 2003). Η απλούστερη δημιουργία διαφυγής περιλαμβάνει τοποθέτηση σωλήνα διαμέσου της βαλάνου και του σώματος του πέους (Winter shunt). Αν αυτά τα μέτρα είναι αναποτελεσματικά, ή αν ο ασθενής προσέλθει στις 48-72 ώρες από την έναρξη του πριαπισμού, μπορεί να είναι απαραίτητη μία πιο οριστική δημιουργία διαφυγής (T-shunt) από εξειδικευμένο ουρολόγο. Ενώ αυτή η διαδικασία μπορεί να επιτύχει χάλαση, ο αντίκτυπος της δημιουργίας μίας μεγαλύτερης διαφυγής (shunt) στην στυτική λειτουργία είναι εμφανής. Τα αναφερόμενα ποσοστά επιτυχίας σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν μετά από >48 ώρες είναι μόλις 30%, ενώ τα ποσοστά σοβαρούς στυτικής δυσλειτουργίας ανέρχονται στο 100% (Zacharakis *και συν.*, 2014).

Για τους ασθενείς που προσέρχονται μετά από >72 ώρες, οι οδηγίες της Βρετανικής Ουρολογικής Εταιρείας συνιστούν αναφορά του ασθενούς σε εξειδικευμένο κέντρο για τοποθέτηση πεϊκής πρόθεσης. Η προσθήκη μιας εύπλαστης πρόθεσης είναι αποτελεσματική τόσο στην αντιμετώπιση του πριαπισμού χαμηλής ροής όσο και της υποκείμενης στυτικής δυσλειτουργίας που συμβαίνει σε αυτές τις περιπτώσεις καθυστερημένης προσέλευσης. Η πρώιμη τοποθέτηση πρόθεσης σε ένα οξύ επεισόδιο πριαπισμού είναι τεχνικά ευκολότερη να γίνει, και επιτρέπει τη μέγιστη δυνατή διατήρηση του μήκους του πέους, καθώς και λιγότερες επιπλοκές. Όμως είναι δύσκολο για τους ασθενείς να δεχθούν την προσθήκη μίας μόνιμης συσκευής τη

στιγμή της εμφάνισης του επεισοδίου, και γι αυτό συνιστάται προσεκτική συζήτηση μαζί τους και σωστή καθοδήγηση.

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες όσον αφορά τις μεταγγίσεις και τις αφαιμαξομεταγγίσεις στην αντιμετώπιση του οξέος πριαπισμού, και στην βιβλιογραφία περιγράφονται ποικίλα αποτελέσματα. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδικασία δημιουργίας διαφυγής (shunt) υπό γενική αναισθησία μπορεί να χρειάζονται απλή μετάγγιση αίματος αν έχουν επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω από Hb 9 g/dL (βλ. Κεφάλαιο 19: Χειρουργική). Εάν η δημιουργία διαφυγής αποτύχει να ανακουφίσει από τον πριαπισμό, πριν τη διαδικασία οριστικής δημιουργίας διαφυγής (shunt), που θεωρείται μεγάλη χειρουργική επέμβαση, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν το ενδεχόμενο αφαιμαξομετάγγισης. Υπάρχουν ανεκδοτικές κλινικές αναφορές νευρολογικών επιπλοκών σε υψηλό ποσοστό ασθενών με πριαπισμό που έκαναν αφαιμαξομεταγγίσεις, αλλά έχουν συσχετιστεί με τις υψηλές τιμές αιμοσφαιρίνης μετά τη μετάγγιση, το οποίο εν συνεχεία συσχετίζεται με υψηλό ιξώδες του αίματος .

Ασθενείς με επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξέος πριαπισμού συνήθως εφαρμόζουν τεχνικές αυτοδιαχείρισης στο σπίτι όπως άσκηση, ενυδάτωση και ούρηση, και συνήθως τους συνταγογραφείται ένας άλφα αδρενεργικός αγωνιστής.

Υποτροπιάζων πριαπισμός

Σκοπός της θεραπείας του υποτροπιάζοντος πριαπισμού είναι η αποφυγή εμφάνισης νέων επεισοδίων και η μείωση της συχνότητας εμφάνισής τους, αλλά η έλλειψη μεγάλου μεγέθους κλινικών μελετών δυσκολεύει την σύσταση σαφών οδηγιών. Η εμπλοκή του ουρολόγου, με ειδίκευση στον πριαπισμό και την ΔΝ, είναι σημαντική και ο υπερηχογραφικός έλεγχος με Doppler πιθανότατα παίζει ρόλο στην διάγνωση, στη θεραπεία και στην αντιμετώπιση του, καθώς μπορεί να αναγνωρίσει αλλαγές στον τόνο των λείων μυϊκών ινών (Patel *και συν.*, 2015).

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, οι άλφα αδρενεργικοί αγωνιστές και τα αντι-ανδρογόνα χρησιμοποιούνται πολύ συχνά, με τους άλφα αδρενεργικούς αγωνιστές (π.χ ετιλεφρίνη) να έχουν αποτελεσματικότητα μέχρι και 72% (Okpala *και συν.*, 2002), γι αυτό και θα πρέπει να θεωρούνται θεραπεία πρώτης γραμμής. Οι ασθενείς συνήθως λαμβάνουν την αγωγή τους τις νυχτερινές ώρες εξαιτίας της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης επεισοδίων υποτροπιάζοντος πριαπισμού κατά τη διάρκεια της νύχτας. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η μακράς δράσης ετιλεφρίνη δεν είναι διαθέσιμη με αποτέλεσμα να χρησιμοποιείται η βραχείας δράσης ετιλεφρίνη. Η αρχική δόση χορήγησης είναι συνήθως 5 mg τις νυχτερινές ώρες, με μέγιστη δόση έως και 25 mg (ή 10 mg επαναλαμβανόμενα κάθε 4 ώρες) εφόσον κριθεί αναγκαίο, αν και δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες. Εξαιτίας της βραχείας δράσης της ετιλεφρίνης και σε

συνδυασμό με την συχνότερη εμφάνιση επεισοδίων υποτροπιάζοντος πριαπισμού στη διάρκεια του δεύτερου μισού της νύχτας, οι ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με βραχείας δράσης ετιλεφρίνη επωφελούνται όταν ξυπνάνε στη μέση της νύχτας για να λάβουν και δεύτερη δόση φαρμάκου. Ο κίνδυνος για αρρυθμίες και αρτηριακή υπέρταση, όταν λαμβάνονται υψηλές δόσεις φαρμάκου, είναι υπαρκτός. Η εφεδρίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε δόσεις 15-30 mg και φαίνεται να είναι αποτελεσματική.

Οι ορμονικές θεραπείες (αντι-ανδρογόνα, αγωνιστές ή ανταγωνιστές της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών και οιστρογόνα) έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης, εμποδίζοντας την δράση των ανδρογόνων στην στύση (Salonia *και συν.*, 2014). Η χρήση κυπροτερόνης στους ενήλικες συνήθως προτιμάται ως αντι-ανδρογονική θεραπεία εάν οι άλφα αδρενεργικοί αγωνιστές είναι αναποτελεσματικοί. Θα πρέπει να προστίθεται στην υπάρχουσα θεραπεία με άλφα αδρενεργικό αγωνιστή, παρά να τον αντικαθιστά, εκτός κι αν η χορήγηση άλφα αδρενεργικού αγωνιστή δεν είναι καλά ανεκτή. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι για τυχόν παρενέργειες, όπως εξάψεις, γυναικομαστία, στυτική δυσλειτουργία και πτώση της λίμπιντο. Υπάρχουν ανησυχίες για την επίδραση τους στην γονιμότητα καθώς επηρεάζουν τη σπερματογένεση, γι αυτό και η ορμονική θεραπεία θα πρέπει να αποφεύγεται σε ανηλίκους ή σε παιδιά που δεν έχουν μπει στην εφηβεία.

Η ΔΝ έχει αναφερθεί ως αντένδειξη για τη χρήση της κυπτοτερόνης εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου για θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να γίνει εκτενής συζήτηση με τον ασθενή για τυχόν χορήγηση της και η συζήτηση αυτή να καταγραφεί. Η δόση θα πρέπει να παραμείνει χαμηλή (150 mg ή λιγότερο διαιρεμένο σε δόσεις) και να μειωθεί σταδιακά στα 50 mg/ημέρα.

Διάφορες μελέτες έχουν ερευνήσει το ρόλο των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5) προτείνοντας ότι η χρήση τους θα αυξήσει τα επίπεδα της PDE5, θα αυξήσει τη διαθεσιμότητα του NO και θα ρυθμίσει την έκφραση του cGMP, αποτρέποντας έτσι την εμφάνιση πριαπισμού (Burnett *και συν.*, 2014, Burnett *και συν.*, 2006a, 2006b). Μια τυχαιοποιημένη μελέτη για τη χρήση σιλδεναφίλης έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo) δεν έδειξε σημαντική διαφορά στις δύο ομάδες αλλά μονάχα κάποιο όφελος στην ομάδα της σιλδεναφίλης (Burnett *και συν.*, 2014). Οι παρενέργειες της χρόνιας χρήσης της σιλδεναφίλης στη ΔΝ θα πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψιν (Lane & Deveras, 2011).

Πολλά άλλα φάρμακα (διγοξίνη, κετοκοναζόλη, βακλοφαίνη, γκαμπαπεντίνη, και αναστολείς της 5-άλφα ρεδουκτάσης όπως η φιναστερίδη) έχουν περιγραφεί σε ιστορικές μικρές κλινικές μελέτες και φαίνεται να έχουν κάποιο όφελος αλλά χρειάζονται περαιτέρω κλινικές μελέτες για να διαπιστωθεί ο ρόλος τους στην πρόληψη του υποτροπιάζοντα πριαπισμού (Abern & Levine, 2009, Levey *και συν.*, 2012).

Κανένα από αυτά τα φάρμακα δεν είναι εγκεκριμένο για χορήγηση σε ασθενείς με πριαπισμό σχετιζόμενο με ΔΝ και οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται πρώτα τον θεράποντα ιατρό τους.

Υπάρχουν λίγα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα θεραπείας άμβλυνσης της νόσου. Μια μικρή μελέτη πέντε ασθενών (Saad *και συν.*, 2004) αναφέρει βελτίωση του υποτροπιάζοντα πριαπισμού σε τέσσερεις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υδροξυουρία, αλλά περαιτέρω αναλύσεις δεν προτείνουν η χρήση της υδροξυουρίας να γίνει ρουτίνα σε ασθενείς με ΔΝ και πριαπισμό (Olujohungbe & Burnett, 2013). Μεταγγιζόμενοι ασθενείς στην μελέτη SIT (silent cerebral infarct transfusion, μετάγγιση σε σιωπηλό εγκεφαλικό έμφρακτο) έδειξαν σημαντικά μειωμένα ποσοστά πριαπισμού (0,8 έναντι 6,7 επεισοδίων πριαπισμού ανά ασθενή ανά έτος, p=0.02), αλλά δεδομένα παρατήρησης της μακροπρόθεσμης επίδρασης της μετάγγισης στα ποσοστά εμφάνισης πριαπισμού έδειξαν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα, με μερικές μελέτες να δείχνουν όφελος και άλλες όχι (Ballas & Lyon, 2016, Driss *και συν.*, 2011). Περαιτέρω έρευνα για φαρμακευτική θεραπεία τόσο του πριαπισμού όσο και της ΔΝ είναι απαραίτητη. Θα πρέπει επίσης να καταγραφεί το μακροπρόθεσμο όφελος των θεραπειών αυτών στη σεξουαλική δραστηριότητα των ασθενών.

Συστάσεις

- Θεραπευτικές επιλογές που περιλαμβάνουν άλφα αγωνιστές και αντι-ανδρογόνα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα πριαπισμό. Αν δεν είναι αποτελεσματικές, θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν η χορήγηση άλλων φαρμάκων ή θεραπειών για τη ΔΝ.
- Οι μεταγγίσεις αίματος θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν σε επεισόδιο οξέος πριαπισμού που δεν υποχωρεί με τα συντηρητικά μέσα καθώς και πριν από το χειρουργείο.

Κεφάλαιο 10: Πυρετός και σήψη

Εισαγωγή

Τα άτομα με δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ) βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές λοιμώξεις , ιδίως αυτές που προκαλούνται από μικροοργανισμούς με έλυτρο όπως ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας ο οποίος σχετίζεται με υπο- και ασπληνία (βλ. Κεφάλαιο 3: Πρωτοβάθμια φροντίδα). Οι διαταραχές στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος επίσης συμβάλλουν στον κίνδυνο της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από σήψη, μαζί με την εντοπισμένη ισχαιμία του εντέρου ή των οστών, που επιτρέπει την είσοδο των εντερικών μικροοργανισμών στην κυκλοφορία και προδιαθέτει το άτομο τόσο σε βακτηριαιμία από Gram αρνητικά μικρόβια όσο και σε σηπτικό σοκ/ διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) και οστεομυελίτιδα. Οι ενδοφλέβιοι καθετήρες όπου υπάρχουν, αυξάνουν περαιτέρω αυτόν τον κίνδυνο. Η σήψη παραμένει μια σημαντική αιτία θνησιμότητας σε ενήλικες με ΔΝ (National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD), 2008, Yanni *και συν.*, 2009) η οποία σχετίζεται με τον αυξημένο κίνδυνο σοβαρής σήψης αλλά και με την ευόδωση των δρεπανοκυτταρικών κρίσεων από τον πυρετό και τη λοίμωξη (Booth και συν., 2010). Ενώ ο κίνδυνος είναι υψηλότερος στη δρεπανοκυτταρική αναιμία (HbSS) και οι άλλοι γονότυποι διατρέχουν επίσης σημαντικό κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης (Leikin *και συν.*, 1989).

Πρότυπα

- Ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο που παρουσιάζουν πυρετό ≥ 38,0°C χρειάζονται πλήρη κλινική εκτίμηση, συμπεριλαμβανομένων των καλλιεργειών αίματος, ούρων και καλλιεργειών από οποιαδήποτε άλλη πιθανή εστία λοίμωξης.
- Ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο που παρουσιάζουν πυρετό ≥ 38,0°C θαπρέπει να αντιμετωπίζονται με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, ώστε να παρέχεται κάλυψη και για τον πνευμονιόκοκκο καθώς και τους Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της σαλμονέλας.
- Όταν υπάρχουν σημεία ή συμπτώματα από το θώρακα, πρέπει να διενεργείται ακτινογραφία θώρακος και να τίθεται στη διαφορική διάγνωση το οξύ θωρακικό σύνδρομο (βλ. Κεφάλαιο 7: Καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές).

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Υπάρχει έλλειψη αξιόπιστων δεδομένων τα οποία να έχουν προκύψει από προοπτικές μελέτες και τα οποία θα χρησιμοποιηθούν για την κατάρτιση συστάσεων. Τα δεδομένα που υπάρχουν είναι κυρίως παιδιατρικά και προέρχονται από μελέτες παρατήρησης.

Τα ποσοστά σοβαρής βακτηριακής σήψης έχουν μειωθεί σημαντικά με την εισαγωγή της καθολικής προφύλαξης με πενικιλίνη από την παιδική ηλικία καθώς και των βελτιωμένων προγραμμάτων ανοσοποίησης για τον πνευμονιόκοκκο. Η σήψη ωστόσο, παραμένει μια σημαντική αιτία θνησιμότητας τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες με δρεπανοκυτταρική νόσο στο Ηνωμένο Βασίλειο [National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD), 2008]. Τα αναφερόμενα ποσοστά βακτηριαιμίας σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο που παρουσιάζουν πυρετό, είναι χαμηλά (περίπου 1%) αλλά ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας (ιδιαίτερα οι ορότυποι για τους οποίους δεν υπάρχει εμβόλιο) συνεχίζει να προκαλεί σοβαρές λοιμώξεις. Τα ανθεκτικά στην πενικιλλίνη στελέχη είναι επίσης ανθεκτικά στις "ενισχυμένες" πενικιλίνες, (π.χ. αμοξυκιλίνη/ κλαβουλανικό, πιπερακιλλίνη/ ταζομπακτάμη), συνεπώς εάν υπάρχει υποψία αντοχής θα πρέπει να δοθούν εναλλακτικά αντιβιοτικά. Άλλοι μικροοργανισμοί όπως η σαλμονέλα συμβάλλουν επίσης σημαντικά στην αύξηση των περιστατικών (Bansil *και συν.*, 2013, Baskin*και συν.*, 2013, McCavit *και συν.*, 2011, Narang *και συν.*, 2012, Rogovik *και συν.*, 2010, Savlov *και συν.*, 2014, Wright *και συν.*, 1997).

Για όλους τους ασθενείς με ΔΝ που παρουσιάζουν πυρετό άνω των 38,0 ° C, πρέπει να γίνεται ολοκληρωμένη εξέταση που περιλαμβάνει:

- Πλήρη κλινική εξέταση
- Καλλιέργειες αίματος, ούρων και καλλιέργειες από οποιαδήποτε άλλη πιθανή εστία λοίμωξης, όπως για παράδειγμα ο φάρυγγας.
- Γενική αίματος με μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων και του τύπου τους καθώς και του αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων.
- Ακτινογραφία θώρακα σε όλους τους ασθενείς με αναπνευστικά συμπτώματα ή σημεία

Ευρέος φάσματος αντιβιοτικά πρέπει να χορηγούνται παρεντερικά και να παρέχουν κάλυψη για τον πνευμονόκοκκο, καθώς και για Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς συμπεριλαμβανομένης της σαλμονέλας. Η επιλογή του αντιβιοτικού πρέπει να συμβαδίζει με τα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα. Εάν η εστία της λοίμωξης είναι εμφανής τότε η αντιβιοτική θεραπεία μπορεί να κατευθυνθεί κατάλληλα. Η κάλυψη για άτυπους μικροοργανισμούς πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε άτομα με υπόνοια οξέος θωρακικού συνδρόμου (Booth *και συν.*, 2010). Η ελονοσία πρέπει να εξετάζεται εάν οι ασθενείς έχουν ιστορικό ταξιδιού σε ενδημική περιοχή. ΄Οπου οι καλλιέργειες

αίματος είναι θετικές για Σταφυλόκοκκο χρυσίζοντα ή σαλμονέλα, ακόμη και με απουσία τοπικών σημείων, η διάγνωση οστεομυελίτιδας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (βλ. Κεφάλαιο 11: Ορθοπαιδικές επιπλοκές) (Norris *και συν.*, 2003, Sadat-Ali, 1998).

Όταν η κλινική εικόνα ενός ασθενούς υποδηλώνει σοβαρή σήψη ή όταν υπάρχει υπόνοια επιδείνωσης, ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στην έγκαιρη υποστήριξη σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Σε κατακλυσμιαία σήψη με πολυοργανική ανεπάρκεια, θα πρέπει να συστήνεται αφαιμαξομετάγγιση.

Η διαχείριση ως εξωτερικών ασθενών, παιδιών με ΔΝ που παρουσιάζουν εμπύρετο, έχει αποδειχθεί από προοπτικές μελέτες των ΗΠΑ ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική (Wilimas *και συν.*, 1993, Williams *και συν.*, 1996) και αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν από μεγάλη αναδρομική ανασκόπηση (Baskin *και συν.*, 2013). Αν και δεν υπάρχουν συγκρίσιμες μελέτες σε ενήλικες, τα δεδομένα που υπάρχουν υποστηρίζουν την ασφάλεια της διαχείρισης ως εξωτερικών ασθενών, ορισμένων ασθενών που παρουσιάζουν μόνο πυρετό, χωρίς πρόσθετους παράγοντες κινδύνου, μετά την αρχική διερεύνηση και αφού οι καλλιέργειες έχουν ληφθεί. Οι ασθενείς και η οικογένεια/ φροντιστές τους πρέπει να κατανοήσουν τη σημασία της επιστροφής στο νοσοκομείο σε περίπτωση επιδείνωσης. Εάν οι καλλιέργειες αίματος είναι θετικές, ο ασθενής πρέπει να εισαχθεί για συνεχή περίθαλψη, συμπεριλαμβανομένης της παρεντερικής θεραπείας με αντιβιοτικά.

Γενικά, οι ασθενείς θα πρέπει να εισάγονται για παρακολούθηση και συνεχή περίθαλψη εάν:

- Έχουν συμπτώματα ή σημεία οξέος θωρακικού συνδρόμου (συμπεριλαμβανομένης της υποξίας), ταχυκαρδία, αφυδάτωση, έμετο.
- Χρειάζονται υποστηρικτική φροντίδα όπως ενδοφλέβια χορήγηση υγρών (IV) ή χορήγηση οξυγόνου.
- Έχουν όψη πάσχοντος.
- Έχουν ιστορικό σηψαιμίας ή φέρουν κεντρικό φλεβικό καθετήρα.
- Έχουν παθολογικές εργαστηριακές εξετάσεις (χαμηλές τιμές αιμοσφαιρίνης ή αιμοπεταλίων).
- Δεν έχουν έναν αξιόπιστο αριθμό τηλεφώνου για επικοινωνία και έναν αξιόπιστο φροντιστή που να μπορεί να τους παρακολουθεί στο σπίτι.
- Έχουν ιστορικό κακής συμμόρφωσης.

Σε μια προσπάθεια να αξιοποιηθούν περαιτέρω τα διαθέσιμα στοιχεία, τα δεδομένα σχετικά με την έκβαση των ασθενών μετά από εμφάνιση εμπυρέτου ή λοίμωξης θα πρέπει να συλλέγονται μελλοντικά και οποιοδήποτε επεισόδιο με αποδεδειγμένη βακτηριακή σήψη θα πρέπει να καταγράφεται ως ανεπιθύμητο συμβάν στο Εθνικό Μητρώο Αιμοσφαιρινοπαθειών

Συστάσεις

- Ασθενείς που παρουσιάζουν μόνο πυρετό χωρίς άλλο σύμπτωμα και στους οποίους δεν υπάρχει άλλος παράγοντας κινδύνου, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως εξωτερικοί ασθενείς με κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή, αφού έχει προηγηθεί η απαραίτητη κλινική εξέταση και αφού έχουν ληφθεί καλλιέργειες αίματος.
- Η ολοκληρωμένη εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τους κινδύνους και τα πρώιμα σημεία της λοίμωξης είναι σημαντικό μέρος της συνεχούς περίθαλψης ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο.
- Ενώ οι παραπάνω συστάσεις αφορούν ασθενείς που παρουσιάζουν πυρετό ≥38,0°C , τα ίδια μέτρα προτείνονται σε κάθε ασθενή που δεν αισθάνεται καλά ή παρουσιάζει σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη.

Κεφάλαιο 11: Ορθοπαιδικές επιπλοκές

«Υπέφερα από άσηπτη νέκρωση και υποβλήθηκα σε αντικατάσταση ισχίου αφού περίμενα 4 χρόνια σε λίστα αναμονής. Ήταν 4 χρόνια φοβερής αγωνίας. Θα συνιστούσα στους ασθενείς, να μην προβαίνουν σε εικασίες για κάθε ασυνήθιστο πόνο που παρουσιάζουν αλλά να επιδιώκουν να γίνεται διάγνωση και να αντιμετωπίζεται το συντομότερο δυνατόν »

Οστεομυελίτιδα

Εισαγωγή

Η οστεομυελίτιδα παρατηρείται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ) και ο επιπολασμός είναι υψηλότερος στους ασθενείς με τους πιο σοβαρούς απλότυπους (Almeida & Roberts, 2005). Οι συνηθέστερες εντοπίσεις είναι το μηριαίο οστό, η κνήμη και το βραχιόνιο οστό. Η οστεομυελίτιδα είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστεί από την αγγειακή απόφραξη γιατί και οι δύο μπορούν να εκδηλωθούν με πόνο, εντοπισμένη ευαισθησία, θερμότητα, οίδημα, πυρετό και λευκοκυττάρωση. Ο πόνος στα οστά είναι πιθανότερο να οφείλεται σε αγγειακή απόφραξη παρά σε οστεομυελίτιδα. Συνεπώς είναι πιο συνετό να αντιμετωπίζεται αρχικά ως αγγειακή απόφραξη και στη συνέχεια να διερευνάται το ενδεχόμενο της λοίμωξης, εάν ο πόνος επιμένει ή είναι άτυπος και ο πυρετός συνεχίζεται.

Πρότυπα

- Καλλιέργειες αίματος πρέπει να λαμβάνονται σε ασθενείς με συνεχιζόμενο πόνο στα οστά και/ή πυρετό όπου υπάρχει κλινική υποψία οστεομυελίτιδας. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις, ακτινολογικός έλεγχος ή βιοψία οστού/αναρρόφηση πρέπει να διενεργηθούν για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση.
- Η θεραπεία της οστεομυελίτιδας πρέπει να γίνεται με παρατατεταμένη χορήγηση αντιβιοτικού κατάλληλου για την κάλυψη του μικροοργανισμού που απομονώθηκε από τις καλλιέργειες.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Η Salmonella (ειδικά οι ορότυποι: *Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis, Salmonella choleraesuis, και Salmonella paratyphi B*), ο Staphylococcus aureus και άλλα gram αρνητικά εντεροβακτηριοειδή είναι οι πιο συχνές αιτίες οστεομυελίτιδας, (Atkins *και συν.*, 1997, Burnett *και συν.*, 1998) πιθανόν λόγω των μικροεμφράκτων του εντέρου που διευκολύνουν την έξοδο αυτών των μικροοργανισμών. Η φυματίωση έχει επίσης αναφερθεί ως αίτιο οστεομυελίτιδας στη ΔΝ.

Στην πράξη, η διάγνωση βασίζεται συνήθως στα κλινικά ευρήματα και τις θετικές καλλιέργειες αίματος. Θετικές καλλιέργειες που λαμβάνονται με αναρρόφηση οστού

ή βιοψία θα επιβεβαιώσουν τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας, αλλά η αναρρόφηση των οστών πρέπει να περιορίζεται σε ειδικές περιπτώσεις, λαμβάνοντας υπόψη το δυνητικό κίνδυνο πρόκλησης λοίμωξης.

Απεικονιστικός έλεγχος

Οι απλές ακτινογραφίες δεν αναδεικνύουν ειδικές αλλοιώσεις στα πρώιμα στάδια της οστεομυελίτιδας και επομένως δεν συνιστώνται ως εξέταση ρουτίνας σε κάθε ασθενή με πυρετό και οστικό πόνο αλλά θα πρέπει να προορίζονται για περιπτώσεις με επίμονο πόνο και υψηλή κλινική υποψία. Οι διαυγαστικές περιοχές στις ακτινογραφίες, απεικονίζονται εμφανώς πολύ αργότερα κατά τη διάρκεια της λοίμωξης. Υπερηχογραφικά ευρήματα όπως το υποπεριοστικό υγρό, μπορεί να παρατηρηθεί και σε αγγειακή απόφραξη αλλά πάχος υγρού> 4 mm σχετίζεται ισχυρά με τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας (William *και συν.*, 2000). Σπινθηρογράφημα οστών και σπινθηρογράφημα με ραδιοσεσημασμένα λευκοκύτταρα δεν μπορούν να διαφοροδιαγνώσουν αξιόπιστα τη λοίμωξη από την αγγειακή απόφραξη. Ομοίως οι σαρώσεις μαγνητικού συντονισμού (MRI) δεν μπορούν να διακρίνουν το αντιδραστικό οίδημα του μυελού των οστών από την υπεραιμία. Η MRI είναι περισσότερο χρήσιμη για τον εντοπισμό των βλαβών και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Θεραπευτική αγωγή

Η αρχική αγωγή, εν αναμονή των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών, σε ασθενείς με υπόνοια οστεομυελίτιδας πρέπει να περιλαμβάνει ευρέος φάσματος αντιβιοτικά ώστε να καλύπτονται η σαλμονέλα και ο σταφυλόκοκκος. Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των αντιβιοτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων σε ασθενείς με ΔΝ που παρουσιάζουν οστεομυελίτιδα (Martí-Carvajal & Agreda-Pérez, 2016). Μόλις ο παθογόνος μικροοργανισμός απομονωθεί και ταυτοποιηθεί, η αντιβιοτική αγωγή πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα. Συνιστάται παρατεταμένη χορήγηση, συχνά περισσότερο από έξι εβδομάδες, αν και η διάρκεια της αγωγής θα εξαρτηθεί από τις συμβουλές του τοπικού μικροβιολογικού τμήματος με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα καθώς και την ανταπόκριση στην αγωγή. Η παροχέτευση συνιστάται για την συλλογή υγρού που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με αντιβιοτικά.

Άσηπτη νέκρωση

Η άσηπτη νέκρωση (ΑΝ) -η οποία επίσης αναφέρεται και ως οστεονέκρωση - είναι αποτέλεσμα της καταστροφής των οστών λόγω διακοπής της παροχής αίματος. Μπορεί να οδηγήσει σε χρόνιο πόνο καθώς επίσης σε ανικανότητα και αναπηρία. Είναι περισσότερο συχνή στην κεφαλή του μηριαίου οστού αλλά μπορεί να εμφανιστεί

και σε άλλα οστά. Η θεραπεία για την ΑΝ εξαρτάται από το βαθμό που εμπλέκεται η άρθρωση.

Πρότυπα

- Η διαχείριση της ΑΝ σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο πρέπει να γίνεται από διεπιστημονική ομάδα στην οποία συμμετέχουν αιματολόγος και ορθοπεδικός.
- Η ΑΝ πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με ΔΝ που προσέρχονται είτε με αιφνίδια έναρξη είτε με προοδευτικά επιδεινούμενο πόνο στις αρθρώσεις, ιδίως του ισχίου ή του ώμου. Η διερεύνηση πρέπει να ξεκινά με απλή ακτινογραφία και αν αυτή είναι φυσιολογική να προγραμματίζεται μαγνητική τομογραφία.
- Η αναλγησία και η φυσιοθεραπεία πρέπει να εφαρμόζονται στα αρχικά στάδια της ΑΝ.
- Η ολική αντικατάσταση ισχίου ενδείκνυται σε ασθενείς με επίμονο, μη ανεκτό πόνο στο ισχίο που η αναπηρία την οποία προκαλεί επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες τους και δεν έχει αντιμετωπιστεί επιτυχώς με τα μη χειρουργικά μέτρα.
- Σοβαρή αρθροπλαστική στις αρθρώσεις πρέπει να πραγματοποιείται σε κέντρα με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με ΔΝ.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Παρουσίαση και διάγνωση

Η άσηπτη νέκρωση μπορεί να παρουσιαστεί έως και στο 50% των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο (Martí-Carvajal *και συν.*, 2016). Πιο συχνά προσβάλλει την κεφαλή του μηριαίου (Issa *και συν.*, 2013) και τη κεφαλή του βραχιονίου, αν και έχει επίσης αναφερθεί ότι επηρεάζει πολλές άλλες αρθρώσεις συμπεριλαμβανομένων των γονάτων, του άκρου ποδός και της σπονδυλικής στήλης. Συνήθως επηρεάζει πολλαπλές αρθρώσεις. Η άσηπτη νέκρωση μπορεί να είναι ασυμπτωματική στα αρχικά στάδια, αλλά η πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζει πόνο διαλείποντα, προοδευτικά επιδεινούμενο ή οξύ. Ασθενείς με άσηπτη νέκρωση ισχίου συνήθως παρουσιάζονται με πόνο στη βουβωνική χώρα, αλλά μπορεί επίσης να παρουσιαστούν με πόνο στους γλουτούς, τα γόνατα ή διάχυτο πόνο στα κάτω άκρα.

Η διάγνωση της ΑΝ βασίζεται πρωτίστως στα ακτινολογικά ευρήματα. Οι απλές ακτινογραφίες είναι οι πλέον κατάλληλες για την αρχική διερεύνηση του πόνου στο ισχίο, αλλά έχουν χαμηλή ευαισθησία στα πρώιμα στάδια της νόσου. Αν η απλή ακτινογραφία είναι φυσιολογική και τα συμπτώματα είναι επίμονα, προτείνεται η μαγνητική τομογραφία καθώς έχει υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα για την ΑΝ σε σύγκριση με τις άλλες διαγνωστικές μεθόδους (Choi *και συν.*, 2015).

Η ΑΝ της κεφαλής του μηριαίου είναι μια εξελισσόμενη ασθένεια που οδηγεί τελικά σε καθίζηση της κεφαλής του μηριαίου ώστε πάνω από το 80% των ισχίων με πρώιμη νόσο που απεικονίζεται μόνο στη μαγνητική τομογραφία, θα παρουσιάσουν καθίζηση εντός 8 ετών (Poignard *και συν.*, 2012). Η πρόγνωση της άσηπτης νέκρωσης σχετίζεται με τη θέση και το μέγεθος της οστεονεκρωτικής βλάβης καθώς και με την παρουσία ή απουσία καθίζησης του νεκρωμένου τμήματος. Μολονότι η σταδιοποίηση της ΑΝ του ισχίου είναι χρήσιμη για την ποσοτικοποίηση της νόσου και για την καθοδήγηση της θεραπείας, δεν υπάρχει παγκοσμίως αποδεκτό σύστημα ταξινόμησης για την ΑΝ του ισχίου, με τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα συστήματα να καταγράφονται στον Πίνακα 1 (Choi *και συν.*, 2015).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση κατά Ficat και Steinberg (Choi και συν., 2015).

ΣΤΑΔΙΟ	ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	
	Ficat+Arlet	**Steinberg**
0	Μη εμφανή/φυσιολογικά ευρήματα	Οι ακτινογραφίες και η MRI είναι φυσιολογικές
I	Μη εμφανή ευρήματα ή ήπιες αλλοιώσεις (ελαφρά διάστικτη οστεοπόρωση, θόλωση της δομής του σπογγώδους οστού, λεπτή απώλεια καθαρότητας)	Οι ακτινογραφίες δεν είναι διαγνωστικές Η MRI είναι παθολογική
IIA	Διάχυτες/εστιακές ακτινολογικές αλλοιώσεις (οστεοπόρωση, σκλήρυνση, κύστεις)	
IIB	Υποχόνδριο κάταγμα με «εικόνα ημισελήνου» (crescent sign), τμηματική επιπέδωση της μηριαίας κεφαλής («μη στρογγυλή εμφάνιση»)	Οι ακτινογραφίες αναδεικνύουν ανωμαλίες συμβατές με οστεονέκρωση. Η κεφαλή του οστού είναι στρογγυλή
III	Σπασμένο περίγραμμα της μηριαίας κεφαλής, απόλυμα οστού, φυσιολογικό μεσάρθριο διάστημα	Ακτινογραφίες με «εικόνα ημισελήνου» (crescent sign)
IV	Επιπεδωμένο περίγραμμα μηριαίας κεφαλής, ελάττωση του μεσάρθριου διαστήματος, καθίζηση της μηριαίας κεφαλής, οστεοαρθριτικές αλλοιώσεις της κοτύλης	Επιπέδωση της κεφαλής του μηριαίου
V		Εμπλοκή της κοτύλης, στένωση του μεσάρθριου διαστήματος
VI		Απώλεια του μεσάρθριου διαστήματος. Προχωρημένες αρθριτικές αλλοιώσεις

Θεραπευτική αγωγή

Η συστηματική ανασκόπηση του Cochrane σχετικά με τη θεραπεία της (ΑΝ) στη ΔΝ καταλήγει στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την καθοδήγηση της πρακτικής που πρέπει να ακολουθείται (Martí-Carvajal *και συν.*, 2016) και σημειώνει ότι η ΑΝ είναι μια σύνθετη κατάσταση που η προσέγγιση της πρέπει να γίνεται από διεπιστημονική ομάδα που περιλαμβάνει ειδικό ορθοπεδικό και αιματολόγο.

Η θεραπεία της ΑΝ χωρίζεται ευρέως σε συντηρητικές και χειρουργικές προσεγγίσεις, με τη μη χειρουργική διαχείριση να διατηρεί σε μεγάλο βαθμό τη νόσο σε πρώιμο στάδιο.

Συντηρητική ή μη χειρουργική αντιμετώπιση
Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις που είναι χρήσιμες στα αρχικά στάδια της νόσου περιλαμβάνουν: φυσιοθεραπεία, αντιμετώπιση του πόνου συμπεριλαμβανομένης της τοπικής έγχυσης αναισθητικού στην άρθρωση, τροποποίηση των δραστηριοτήτων και χρήση βοηθημάτων βάδισης. Παρόλο που είναι χρήσιμη, η συντηρητική θεραπεία από μόνη της δεν παρέχει παρατεταμένη ανακούφιση των συμπτωμάτων και δεν αποτρέπει την εξέλιξη της νόσου.

Χειρουργική αντιμετώπιση

Αποσυμπίεση
Αυτή η χειρουργική προσέγγιση βασίζεται στη θεωρία ότι η άσηπτη νέκρωση είναι παρόμοια με το σύνδρομο διαμερίσματος των οστών και ως εκ τούτου η αποσυμπίεση θα προάγει την επαναιμάτωση και την επούλωση. Η χρήση της αποσυμπίεσης ως θεραπείας της άσηπτης νέκρωσης του ισχίου είναι αμφιλεγόμενη. Δεν αναφέρονται σωστά σχεδιασμένες προοπτικές κλινικές μελέτες και η ανασκόπηση Cochrane το 2016 επεσήμανε μόνο μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, (Neumayr *και συν.*, 2006) η οποία δεν απέδειξε κανένα επιπλέον όφελος της αποσυμπίεσης σε σχέση με τη φυσιοθεραπεία, όσον αφορά στη βελτίωση των συμπτωμάτων. Σημειώνεται ότι αυτό το συμπέρασμα βασίζεται σε μελέτη με υψηλά ποσοστά αποχώρησης ασθενών και περαιτέρω μελέτες χρειάζονται για την αξιολόγηση της αποσυμπίεσης του ισχίου.

Ορισμένες μελέτες, οι περισσότερες με μικρό αριθμό περιστατικών, αναφέρουν θετικά αποτελέσματα γι αυτή τη θεραπευτική επιλογή μόνο όμως στα πρώιμα στάδια της νόσου. (Kamath *και συν.*, 2015, Mukisi-Mukaza *και συν.*, 2009, Styles & Vichinsky, 1996). Παραμένει σε χρήση στην κλινική πρακτική και μπορεί να έχει θέση σε επιλεγμένους νεότερους ασθενείς σε πρώιμο στάδιο της νόσου που προκαλεί ωστόσο σημαντικό πόνο.

Τα αποτελέσματα της αποσυμπίεσης στην άσηπτη νέκρωση του ώμου σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο είναι παρόμοια με εκείνα της άσηπτης νέκρωσης του ισχίου, με ορισμένες μελέτες να αναφέρουν θετικά αποτελέσματα (LaPorte *και συν.*, 1998) παρόλο που πρόκειται για αναδρομικές μελέτες στις οποίες η αιτιολογία της άσηπτης νέκρωσης του ώμου είναι ποικίλη και όχι μόνο η δρεπανοκυτταρική νόσος. Οι Kennon *και συν.*, ανέφεραν ότι στο 100% των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο που παρουσιάζουν ΑΝ του ώμου σταδίου I/II, η νόσος εξελίσσεται παρά την αποσυμπίεση, σε σύγκριση με τους ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως στεροειδή και η αποσυμπίεση αποτρέπει την εξέλιξη της νόσου στο 50% (Kennon *και συν.*, 2016).

Χειρουργική αντικατάσταση άρθρωσης

Ουσιαστικά όταν υπάρχει καθίζηση, η πρόγνωση είναι κακή και οποιαδήποτε άλλη θεραπεία εκτός της ολικής αντικατάστασης ισχίου είναι απίθανο να είναι αποτελεσματική. Σε ασθενείς που έχουν αφόρητο πόνο και είναι ιατρικά κατάλληλοι για να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, δίνεται η δυνατότητα θεαματικής βελτίωσης της λειτουργικότητας και ανακούφισης από τον πόνο. Η αρθροπλαστική του ισχίου σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο μπορεί να είναι τεχνικά δύσκολη λόγω της στένωσης του μυελικού σωλήνα εντός του οστού, της σκλήρυνσης και των συνοδών παραμορφώσεων. Πρώιμες μελέτες ανέφεραν υψηλά ποσοστά αποτυχίας με πάνω από 59% στα πέντε χρόνια, παράλληλα με τα υψηλά ποσοστά λοίμωξης. Ωστόσο, οι πιο πρόσφατα αναφερόμενες σειρές περιστατικών, παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση στα αποτελέσματα των ασθενών - με μειωμένα ποσοστά λοίμωξης και χαμηλό ποσοστό αναθεώρησης (13,5%) στα 13 χρόνια - όταν η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιείται σε κέντρο με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο και όταν λαμβάνονται επαρκείς προφυλάξεις κατά των λοιμώξεων. (Clarke *και συν.*, 1989, Hernigou *και συν.*, 2008).

Τρεις δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με την ολική αντικατάσταση ισχίου σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο έχουν αναφέρει σημαντικά βελτιωμένα αποτελέσματα (Gulati *και συν.*, 2015, Issa *και συν.*, 2013, Jack *και συν.*, 2016) και υποστηρίζουν τη χρήση κεραμικών προθέσεων χωρίς τσιμέντο έναντι τσιμεντοειδών προθέσεων καθώς και την προεγχειρητική βελτιστοποίηση. Αναφέρουν βελτιωμένα αποτελέσματα με χαμηλά ποσοστά επιπλοκών λόγω της δρεπανοκυτταρικής νόσου εάν πραγματοποιείται προεγχειρητικά αφαιμαξομετάγγιση (6% αναφέρεται από τους Jack *και συν.*) καθώς και χαμηλά ποσοστά λοιμώξεων 0-9% (Gulati *και συν.*, 2015, Jack *και συν.*, 2016).

Υπάρχουν λιγότερες μελέτες σχετικά με χειρουργική επέμβαση στον ώμο σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί καλά αποτελέσματα όσον αφορά τόσο την αρθροπλαστική όσο και τη χειρουργική επέμβαση στην αρθρική επιφάνεια (resurfacing surgery) σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο και ΑΝ, με ικανοποίηση 81% και σημαντική βελτίωση της κλινικής βαθμολογίας μετεγχειρητικά (Kennon *και συν.*, 2016).

Η απόφαση για τη χειρουργική επέμβαση αντικάταστασης της άρθρωσης θα πρέπει να ληφθεί από το ειδικό διεπιστημονικό συμβούλιο με τη συμμετοχή του ορθοπεδικού, του αιματολόγου, του ασθενούς και ενδεχομένως του αναισθησιολογικού τμήματος και του ιατρείου πόνου. Η προεγχειρητική διαχείριση του ασθενούς πρέπει να επικεντρωθεί στη βελτιστοποίηση της ΔΝ με προεγχειρητική μετάγγιση και διαχείριση των συννοσηροτήτων, ενώ η μετεγχειρητική διαχείριση πρέπει να περιλαμβάνει πρόληψη των λοιμώξεων, θρομβοπροφύλαξη και κατάλληλη αποκατάσταση. Μείζων χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε κέντρα με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με ΔΝ και δεν πρέπει να πραγματοποιείται ευκαιριακά σε μικρότερες μονάδες υγείας.

Συστάσεις

- Το αναισθησιολογικό τμήμα και το ιατρείο πόνου πρέπει να συμμετέχουν στην προεγχειρητική διαχείριση ασθενών με ΔΝ πριν από τη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης αρθρώσεων.
- Η αποσυμπίεση προτείνεται σε επιλεγμένες περιπτώσεις μη-καθιζάνουσας μηριαίας κεφαλής σε νέους ασθενείς.
- Η χρήση προθέσεων χωρίς τσιμέντο προτιμάται για χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου στη ΔΝ
- Συνιστάται προφύλαξη για τον κίνδυνο της μετεγχειρητικής λοίμωξης και της θρόμβωσης , εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη.

Κεφάλαιο 12: Γαστρεντερολογικές και ηπατοχολικές επιπλοκές

Εισαγωγή

Το κοιλιακό άλγος είναι κοινό στη δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ) και μπορεί να οφείλεται σε επιπλοκές της ΔΝ ή σε άλλες αιτίες κοιλιακού άλγους, όπως στους υπόλοιπους ασθενείς. Η διαφορική διάγνωση του κοιλιακού άλγους περιλαμβάνει το σύνδρομα εγκλωβισμού, το σύνδρομο μεσεντερίου, τη δυσκοιλιότητα, τις χολολιθιασικές επιπλοκές, τα λοιμώδη αίτια (π.χ. πυελονεφρίτιδα, ενδοκοιλιακά αποστήματα και εκκολπωματίτιδα) και τη δυσμηνόρροια. Οι επιπλοκές από το ήπαρ και τα χοληφόρα στη ΔΝ είναι κοινές και έχουν μια πολυπαραγοντική αιτιολογία. Ενδέχεται να προκληθούν από την ίδια τη διαδικασία δρεπάνωσης, από την υποξική βλάβη που οφείλεται στην αγγειο-απόφραξη ή από την υπερφόρτωση σιδήρου, που προέρχεται από τις πολλαπλές μεταγγίσεις αίματος. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΔΝ ενδέχεται να αναπτύξουν συνυπάρχουσα ηπατική νόσο, όπως ιογενή ηπατίτιδα και αυτοάνοση ηπατική νόσο. Οι ήπιες ανωμαλίες στις δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας είναι συχνές και μπορεί να εμφανισθούν σε μη επιπλεγμένες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις, αλλά μερικοί ασθενείς αναπτύσσουν προοδευτική ηπατική νόσο και ηπατική νόσο τελικού σταδίου. Οι επιπλοκές του χολικού συστήματος είναι συχνές σε ασθενείς με ΔΝ, ιδιαίτερα σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία, κυρίως λόγω της ανάπτυξης χολολίθων.

Ανάλογα με τη φύση του προβλήματος, η παραπομπή σε ένα εξειδικευμένο κέντρο με εμπειρία στη δρεπανοκυτταρική ηπατοπάθεια είναι ενδεδειγμένη. Σε προοδευτική ηπατική νόσο, η θεραπεία ενδέχεται να περιλαμβάνει ένα πρόγραμμα αφαιμαξομετάγγισης και η μεταμόσχευση ήπατος μπορεί να εξετασθεί ως ενδεχόμενη θεραπεία σε εξαιρετικά επιλεγμένους ασθενείς με ηπατική νόσο τελικού σταδίου.

Πρότυπα

- Η ηπατική λειτουργία (ηπατικά ένζυμα και χολερυθρίνη) θα πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον ετησίως.
- Η συμπτωματική χολολιθίαση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή, λόγω της μικρότερης παραμονής στο νοσοκομείο και των λιγότερων άμεσων χειρουργικών επιπλοκών.
- Η αφαιμαξομετάγγιση θα πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο νωρίς σε ασθενείς με ενδοηπατική χολόσταση.
- Πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο της απλής μετάγγισης μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών για επαναφορά στη βασική τιμή αναφοράς της αιμοσφαιρίνης, σε ασθενείς με οξύ ηπατικό εγκλωβισμό που συσχετίζεται με αναιμία.
- Η βιοψία του ήπατος θα πρέπει να γίνεται μόνο σε περιπτώσεις αληθινού διαγνωστικού διλήμματος και θα πρέπει να γίνεται μέσω της σφαγίτιδας για την ελαχιστοποίηση του αιμορραγικού κινδύνου.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Σπληνικές επιπλοκές
Υπάρχει ένδεια δεδομένων σχετικά με τις σπληνικές επιπλοκές σε ενήλικες ασθενείς με ΔΝ. Οι περισσότερες αναφορές αφορούν παιδιατρικούς ασθενείς, λόγω του υψηλότερου επιπολασμού των σπληνικών επιπλοκών στα παιδιά. Παρουσιάσεις περιστατικών και μελέτες παρατήρησης σε ενήλικες ασθενείς περιγράφουν επιπλοκές, όπως ο σπληνικός εγκλωβισμός, ο υπερσπληνισμός και το σπληνικό έμφρακτο. Η διόγκωση του σπληνός στη ΔΝ στην ενηλικίωση μπορεί να συνεπάγεται μικρότερη βαρύτητα νόσου (Asnani *και συν.*, 2013). Ο σπληνικός εγκλωβισμός στους ενήλικες ενδέχεται να εκδηλώνεται ύπουλαμε κοιλιακό άλγος. Ασθενείς με χρόνια σπληνομεγαλία ενδέχεται να αναπτύξουν υπερσπληνισμό και να εμφανίσουν προδιάθεση για οξύ σπληνικό εγκλωβισμό (Subbannan *και συν.*, 2009). Η μεγαλύτερη σειρά σπληνικών επιπλοκών σε 124 ενήλικες με διπλή ετεροζυγωτία HbS/C, αναφέρει ποσοστό σπληνεκτομής 9,6% λόγω εμφράκτου, εγκλωβισμού, υπερσπληνισμού και υποκάψιας αιμορραγίας (Subbannan *και συν.*, 2009). Οι ασθενείς που χρειάστηκαν σπληνεκτομή είχαν χαμηλότερη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και σοβαρότερη κλινική πορεία. Η σπληνεκτομή ήταν καλά ανεκτή στις περισσότερες αναφορές. Άλλες θεραπείες ήταν η υποστηρικτική φροντίδα και οι μεταγγίσεις αίματος (Koduri & Nathan, 2006).

Σύνδρομο Μεσεντερίου
Το σύνδρομο μεσεντερίου (mesenteric syndrome) είναι μια σπάνια επιπλοκή της ΔΝ που εκδηλώνεται ως οξεία εντερική ψευδο-απόφραξη. Οι ασθενείς παρουσιάζουν ειλεό, διάταση κοιλίας χωρίς εντοπισμένα σημεία ή σημείο αναπήδησης και διατεταμένες έλικες εντέρου ή υδραερικά επίπεδα σε ακτινολογικό έλεγχο. Ένας προηγηθείς πόνος στη ράχη, στην κοιλιά ή στα άκρα, ίσως αναφερθεί. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν ένα βαθμό ηπατομεγαλίας και υπάρχει, συχνά, συνδυαζόμενη αμφοτερόπλευρη πνευμονική πύκνωση βάσεων.

Υπάρχουν λίγες παρουσιάσεις περιστατικών για την καθοδήγηση της βέλτιστης θεραπείας. Άλλες χειρουργικές παθολογικές καταστάσεις θα πρέπει να εξαιρούνται. Η διαχείριση είναι σε μεγάλο βαθμό συντηρητική (ενδοφλέβια ενυδάτωση, αναλγησία, ρινογαστρική αναρρόφηση επί εμέτου). Υπάρχει πιθανότητα ανάπτυξης εντερικών επιπλοκών (Qureshi *και συν.*, 2006) και εμφάνισης οξέος θωρακικού συνδρόμου. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο της αφαιμαξομετάγγισης πρώιμα στη διαχείριση αυτών των ασθενών.

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας και διερεύνηση της ηπατικής νόσου
Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται, τουλάχιστον, ετησίως και η εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ηπατικά ένζυμα, καθώς, και την ολική και συζευγμένη χολερυθρίνη. Η μη συζευγμένη χολερυθρίνη αυξάνεται, σχεδόν πάντα, σε

άτομα με δρεπανοκυτταρική αναιμία και ΔΝ HbS/β^0, λόγω αιμόλυσης. Η συζευγμένη χολερυθρίνη και η ALT δίνουν μια καλύτερη ένδειξη των ηπατικών διαταραχών. Ήπια διαταραχή των ηπατικών ενζύμων είναι συχνή και δεν συσχετίζεται από μόνη της με τη θνησιμότητα (Gardner *και συν.*, 2016).

Περαιτέρω διερεύνηση της ηπατικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να γίνει επί ύπαρξης κλινικών συμπτωμάτων ηπατικής νόσου ή επί επίμονων ανωμαλιών στον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας. Το ιστορικό λήψης φαρμάκων και κατανάλωσης αλκοόλης πρέπει να αξιολογείται και οι μη δρεπανοκυτταρικές αιτίες ηπατικής νόσου πρέπει να αποκλείονται με τη διενέργεια ελέγχου για αυτοάνοσα νοσήματα και ορολογικών δεικτών για τους ιούς της ηπατίτιδας. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος είναι ακριβής στην αξιολόγηση της κίρρωσης, του ασκίτη, της ανατομίας της πυλαίας φλέβας και του χολικού συστήματος. Η μαγνητική χολαγγειογραφία (MRCP) είναι η απεικονιστική τεχνική επιλογής στη διερεύνηση χολαγγειοπάθειας. Τα επίπεδα σιδήρου μπορούν να παρακολουθούνται με τη φερριτίνη, αλλά αξιολογούνται καλύτερα με μαγνητική (MRI), όπως το FerriScan® R2. Η βιοψία του ήπατος θα πρέπει να αποφεύγεται στην οξεία φάση, λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας και ρήξης του ήπατος (Zakaria *και συν.*, 2003). Σε σπάνιες περιπτώσεις διαγνωστικού διλήμματος, μετά από εξειδικευμένη αξιολόγηση από ηπατολόγο, εάν τελικά διενεργηθεί βιοψία ήπατος, η προσπέλαση δια της σφαγίτιδας ελαχιστοποιεί τον αιμορραγικό κίνδυνο. Ο ρόλος των μη επεμβατικών δεικτών ηπατικής ίνωσης με ελαστογραφία και διάφορα μαθηματικά μοντέλα εργαστηριακών εξετάσεων δεν έχει ακόμη αποσαφηνισθεί (Drasar *και συν.*, 2017).

Ίκτερος

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΔΝ έχουν ένα βασικό βαθμό υπερχολερυθριναιμίας. Αυξήσεις στα επίπεδα χολερυθρίνης μπορεί να οφείλονται σε:

- Αιμόλυση που μπορεί να επιδεινωθεί σε μια αγγειο-αποφρακτική κρίση, επιβραδυνόμενη αντίδραση μετάγγισης και υπεραιμόλυση
- Αποφρακτικές αιτίες, όπως χολόλιθοι ή χολική λάσπη
- Ενδοηπατική χολόσταση
- Προοδευτική ηπατική νόσο

Η διαχείριση εξαρτάται από την υποκείμενη αιτία.

Χολόλιθοι

Οι χολόλιθοι είναι ένα συνηθισμένο φαινόμενο στη ΔΝ που εμφανίζεται σε ποσοστό μέχρι 30% των παιδιών και 70% των ενηλίκων (McCall *και συν.*, 1977). Είναι πιο συχνοί στη δρεπανοκυτταρική αναιμία σε σύγκριση με άλλους γονότυπους.Είναι, συνήθως, ασυμπτωματικοί και συχνά εντοπίζονται τυχαία σε απεικονιστικό έλεγχο ρουτίνας. Χολολιθιασικές επιπλοκές ενδέχεται να εμφανιστούν λόγω λοίμωξης και φλεγμονής της χοληδόχου κύστης και των χοληφόρων(οξεία χολοκυστίτιδα, εμπύημα χοληδόχου

κύστης, ανιούσα χολαγγειίτιδα) ή λόγω απόφραξης των χοληφόρων πόρων και οξείας παγκρεατίτιδας. Παρά τον υψηλό επιπολασμό των χολόλιθων, συμπτωματολογία εμφανίζεται σε περίπου 20% των ασθενών με ΔΝ (Amoako *και συν.*, 2013) και τα συμπτώματα περιλαμβάνουν τον ίκτερο και το οξύ κοιλιακό άλγος. Η διαχείριση της οξείας χολοκυστίτιδας, της ανιούσας χολαγγειίτιδας και του εμπυήματος της χοληδόχου κύστης δεν διαφέρουν από εκείνα του γενικού πληθυσμού. Τα αντιβιοτικά θα πρέπει να χορηγηθούν έγκαιρα, ενόψει των κινδύνων λοίμωξης και θα πρέπει να είναι ευρέος φάσματος, συμπεριλαμβανομένης της κάλυψης για τα είδη Salmonella και τους αναερόβιους μικροργανισμούς.

Οι ασυμπτωματικοί χολόλιθοι δεν χρειάζονται θεραπεία, αλλά οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τις πιθανές επιπλοκές.

Η εκλεκτική χολοκυστεκτομή είναι κατάλληλη, αφού αποδράμουν οι οξείες επιπλοκές, όπως η χολοκυστίτιδα ή η παγκρεατίτιδα. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθεί ενδοσκόπηση ή/και χειρουργική επέμβαση σε πιο επείγουσα βάση. Όταν οι χολόλιθοι είναι συμπτωματικοί και απαιτούν χειρουργική επέμβαση, η χολοκυστεκτομή θα πρέπει να γίνεται μέσω της λαπαροσκοπικής οδού, μετά από προεγχειρητική μετάγγιση, καθώς αυτό συνδέεται με λιγότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές και μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο (Al Mulhim & Al-Mulhim, 2009, Howard *και συν.*, 2013).

Ηπατικός εγκλωβισμός
Ο οξύς ηπατικός εγκλωβισμός αναφέρεται σε διόγκωση του ήπατος που προκαλείται από την ενδοηπατική παγίδευση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η οποία συνοδεύεται από οξεία αναιμία. Οι ασθενείς ενδέχεται να εμφανίσουν άλγος δεξιού υποχονδρίου που συνοδεύεται από ένα διογκωμένο και σχετικά επώδυνο ήπαρ (σε σύγκριση με την αρχική κατάσταση αναφοράς), λόγω της διάτασης της ηπατικής κάψας. Τα εργαστηριακά ευρήματα είναι η οξεία αναιμία, η δικτυοερυθροκυττάρωση, η ήπια έως μέτρια υπερχολερυθριναιμία και τα φυσιολογικά επίπεδα τρανσαμινασών. Η κυκλοφορική κατάρρευση είναι λιγότερο συχνή και αιφνίδια σε σύγκριση με το σπληνικό εγκλωβισμό. Η διαχείριση είναι υποστηρικτική. Η μετάγγιση μπορεί να ενδείκνυται για συμπτωματική αναιμία. Τα επεισόδια μπορεί να είναι υποτροπιάζοντα. Υπάρχει μικρός αριθμός παρουσιάσεων περιστατικών και μη δημοσιευμένες μελέτες για τον ηπατικό εγκλωβισμό.

Οξεία ενδοηπατική χολόσταση
Η ενδοηπατική χολόσταση είναι μια ασυνήθιστη, αλλά σοβαρή μορφή οξείας δρεπανοκυτταρικής ηπατοπάθειας. Η κλινική εικόνα αποτελείται από σοβαρό άλγος δεξιού άνω τεταρτημορίου, οξεία ηπατομεγαλία, διαταραχές πήξης, σοβαρή υπερχολερυθριναιμία (κυρίως συζευγμένη), αλλά μετρίως αυξημένα ηπατικά ένζυμα. Μερικοί ασθενείς προχωρούν σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Η παθοφυσιολογία

οφείλεται στη δρεπάνωση των ερυθρών εντός των κολποειδών του ήπατος, οδηγώντας σε αγγειακή στάση και προκαλώντας υποξία και εξοίδηση των ηπατοκυττάρων, που οδηγεί σε ενδο-χολαγγειολιακή χολόσταση. Η αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει τον αποκλεισμό άλλων αιτιών ηπατικής δυσλειτουργίας, καθώς και την απεικόνιση του χοληφόρου συστήματος με υπερηχογράφημα ή/και MRCP προς αναζήτηση άλλων αιτιών χολόστασης. Η βιοψία ήπατος σχετικά αντενδείκνυται, λόγω του κινδύνου αιμορραγίας και άλλων επιπλοκών. Η υποστηρικτική διαχείριση θα πρέπει να περιλαμβάνει ενυδάτωση, επαρκή ανακούφιση από τον πόνο και θεραπεία της συνυπάρχουσας λοίμωξης.

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες για την εκτίμηση παρεμβάσεων σε ασθενείς με ενδοηπατική χολόσταση, αλλά φαίνεται ότι η έγκαιρη αφαιμαξομετάγγιση μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα και να μειώσει τη θνησιμότητα(Ahn *και συν.*, 2005, Brunetta *και συν.*, 2011, Gardner *και συν.*, 2014, Sheehy *και συν.*, 1980).

Χρόνια δρεπανοκυτταρική ηπατοπάθεια

Η χρόνια δρεπανοκυτταρική ηπατοπάθεια περιλαμβάνει ένα φάσμα περιπτώσεων, με ποικίλους βαθμούς βαρύτητας: ορισμένοι ασθενείς εκδηλώνουν μέτριες διαταραχές στην ηπατική λειτουργία και ηπατομεγαλία, αλλά ένα υποσύνολο θα αναπτύξει προοδευτική ηπατική νόσο και κίρρωση. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να προχωρήσουν μέσα σε μήνες, έως χρόνια, προς ηπατική νόσο τελικού σταδίου. Τα συχνά επαναλαμβανόμενα επεισόδια σοβαρής συζευγμένης υπερχολερυθριναιμίας αποτελούν, μερικές φορές, ένα προγνωστικό στοιχείο. Η φυσική πορεία της ηπατικής νόσου και οι προγνωτικοί παράγοντες ανάπτυξης ηπατικής νόσου τελικού σταδίου δεν έχουν μελετηθεί και διευκρινισθεί επαρκώς. Περιγράφονται επίσης διάφορες παθολογικές καταστάσεις, που περιλαμβάνουν την κίρρωση χολικού τύπου και την σκληρυντική χολαγγειίτιδα.

Για όσους πάσχουν από ηπατοπάθεια που σχετίζεται με δρεπάνωση, η παραπομπή σε εξειδικευμένο κέντρο με εμπειρία στη δρεπανοκυτταρική ηπατοπάθεια είναι κατάλληλη. Η ηπατική δυσλειτουργία δεν αποτελεί ένδειξη για την έναρξη υδροξυουρίας. Σε ασθενείς με χρόνια προοδευτική ηπατική νόσο, υπάρχουν αναφορές περιπτώσεων που υποστηρίζουν τη χρήση ενός προγράμματος αφαιμαξομετάγγισης (Altintaş *και συν.*, 2003, Blinder *και συν.*, 2013,Gardner *και συν.*, 2014, O'Callaghan *και συν.*, 1995).

Η χολόσταση που δεν συσχετίζεται με ΔΝ αντιμετωπίζεται επιτυχώς με τη χρήση του χολικού άλατος αρκτο-δεοξυ-χολικού οξέος (ursodeoxycholic acid) για πάνω από 20 χρόνια (Cotting *και συν.*, 1990), αλλά η αποτελεσματικότητά του δεν έχει αξιολογηθεί στο πλαίσιο της ΔΝ. Ωστόσο, φαίνεται απόλυτα λογικό να χρησιμοποιείται το αρκτο-δεοξυ-χολικό οξύ σε ασθενείς με ΔΝ και χρόνια χολόσταση.

Ιογενής ηπατίτιδα
Η λοίμωξη από ηπατίτιδα Β και C μπορεί να οφείλεται στη μετάγγιση αίματος ή παραγόντων του , αν και η επίπτωση είναι χαμηλή.

Η πορεία της οξείας ηπατίτιδας είναι παρόμοια με αυτή του γενικού πληθυσμού. Οι ενδείξεις για θεραπεία της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας θα πρέπει να είναι παρόμοιες με άλλες ομάδες ασθενών. Την ιογενή ηπατίτιδα θα πρέπει να τη διαχειρίζονται οι ηπατολόγοι. Η πλειοψηφία των ασθενών αντιμετωπίζεται σήμερα με εξαιρετικά αποτελεσματική και ανεκτή, χωρίς παρενέργειες, αντι-ιική θεραπεία.

Θεωρείται, επίσης, δυνατή η μετάδοση του ιού ηπατίτιδας Ε με μετάγγιση ή μέσω κατανάλωσης μολυσμένων προϊόντων διατροφής (χοιρινό). Τα προϊόντα αίματος εξετάζονται τώρα για την ηπατίτιδα Ε στο Ηνωμένο Βασίλειο, αλλά παραμένει πάντα ένας μικρός, διαρκής κίνδυνος μετάδοσης μέσω της διατροφής.

Υπερφόρτωση σιδήρου
Η υπερφόρτωση σιδήρου μπορεί να προκαλέσει δευτερογενή προσβολή του ήπατος σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση της υπερφόρτωσης σιδήρου και στη διαχείριση της. Η υπερφόρτωση σιδήρου θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με χηλικούς παράγοντες και η θεραπεία θα πρέπει να θεωρείται ως κατάλληλη, όταν η συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ υπερβαίνει τα 5-7 mg Fe/g ξηρού βάρους.

Μεταμόσχευση ήπατος
Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μεταμόσχευσης ήπατος στη νόσο τελικού σταδίου, που οφείλεται σε δρεπανοκυτταρική ηπατοπάθεια. Τα αρχικά αποτελέσματα της μεταμόσχευσης ήταν φτωχά, ωστόσο εμπειρία αποκτάται με αργούς ρυθμούς, με τουλάχιστον 22 περιπτώσεις να αναφέρονται στη βιβλιογραφία (Gardner *και συν.*, 2014). Τα αποτελέσματα βελτιώνονται, λόγω της καλύτερης επιλογής ασθενών και της περιεγχειρητικής αντιμετώπισης της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Ο ρόλος της μεταμόσχευσης δεν έχει ακόμη αποσαφηνισθεί πλήρως, αλλά μπορεί να ληφθεί υπόψη ως ενδεχόμενο, σε ασθενείς που δεν έχουν σημαντική βλάβη άλλου οργάνου πέραν αυτήν του ήπατος.

Συστάσεις

- Οι ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με δρεπανοκυτταρική νόσο θα πρέπει να αντιμετωπίζονται από μια πολυεπιστημονική ομάδα, που θα περιλαμβάνει αιματολόγους και εξειδικευμένους ηπατολόγους.
- Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να εξετάζονται για άλλες αιτίες ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου για ύπαρξη αυτοαντισωμάτων, ορολογικών δεικτών ιογενούς ηπατίτιδας και απεικόνισης του ήπατος και των χοληφόρων.
- Η διερεύνηση και η διαχείριση ασθενών με οξείες επιπλοκές λόγω χολόλιθων θα πρέπει να ακολουθούν γενικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας για αυτές τις καταστάσεις.
- Για τους ασθενείς με προοδευτική ηπατική νόσο θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ένταξής τους σε πρόγραμμα αφαιμαξομετάγγισης υπό την επίβλεψη ομάδας με αιματολόγο και ηπατολόγο.
- Οι ασθενείς με χρόνια χολόσταση μπορούν να λάβουν θεραπεία με αρκτο-δεοξυ-χολικό οξύ (ursodeoxycholic acid).
- Η μεταμόσχευση ήπατος στη ΔΝ θα πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο σε ελάχιστα επιλεγμένους ασθενείς και σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρογνωμοσύνη στη δρεπανοκυτταρική νόσο και την ηπατολογία.

Κεφάλαιο 13: Οφθαλμολογικές επιπλοκές

«Πάσχω από αμφιβληστροειδοπάθεια της δρεπανοκυτταρικής νόσου και θα ήταν καλό να εξεταστώ στο ίδιο νοσοκομείο που παρακολουθούμαι αντί να πηγαίνω οπουδήποτε αλλού, γιατί όταν αυτό συμβαίνει, συχνά υπάρχει δυσχέρεια στην επικοινωνία μεταξύ των νοσοκομείων και εγώ ταλαιπωρούμαι»

«Ξεκίνησα να έχω θολή όραση. Ήταν η αμφιβληστροειδοπάθεια της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Συμβουλεύω όσους πάσχουν από δρεπανοκυτταρική νόσο και παρουσιάσουν ένα τέτοιο σύμπτωμα να μην περιμένουν μέχρι το επόμενο ραντεβού με το γιατρό τους αλλά να επισκεφτούν άμεσα οφθαλμίατρο ή το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών.»

Εισαγωγή

Η πιο σημαντική οφθαλμική επιπλοκή της δρεπανοκυτταρικής νόσου (ΔΝ) είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια, η οποία μπορεί να προκαλέσει σημαντική διαταραχή στην όραση. Ασθενείς με διπλή ετεροζυγωτία HbS και HbC (νόσος HbSC) έχουν υψηλότερο κίνδυνο δρεπανοκυτταρικής αμφιβληστροειδοπάθειας από τους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία (νόσος HbSS).

Πρότυπα

- Όλοι οι ασθενείς με ΔΝ πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο οφθαλμικών επιπλοκών και να ερωτώνται για οπτικά συμπτώματα στην ετήσια εξέτασή τους.
- Όλοι οι ασθενείς με ΔΝ πρέπει να έχουν έναν οφθαλμολογικό έλεγχο αναφοράς (κατάσταση αμφιβληστροειδούς).
- Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται για τα οξέα συμπτώματα (συμπεριλαμβανομένου και του τραυματισμού) και να γνωρίζουν που να απευθύνονται για βοήθεια.
- Οι ασθενείς με οφθαλμολογικά συμπτώματα θα πρέπει να παραπέμπονται για οφθαλμολογική εξέταση.
- Ασθενείς με ιστορικό αμφιβληστροειδοπάθειας θα πρέπει να υποβάλλονται σε τακτική οφθαλμολογική εξέταση.
- Η θεραπεία με φωτοπηξία με λέιζερ θα πρέπει να συστήνεται σε ασθενείς με παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Η δρεπανοκυτταρική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι η πιο κοινή οφθαλμολογική επιπλοκή της δρεπανοκυτταρικής νόσου και διακρίνεται σε μη παραγωγική και παραγωγική μορφή. Είναι μια αγγειακή αποφρακτική κατάσταση, με προδιάθεση

για το περιφερικό αγγειακό σύστημα του αμφιβληστροειδούς και η οποία οδηγεί σε ισχαιμία και έμφρακτα του αμφιβληστροειδούς. Η παθοφυσιολογία περιλαμβάνει μηχανική απόφραξη των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς από τα δρεπανοκύτταρα, αν και μπορεί επίσης να προκληθεί άμεση βλάβη του ενδοθηλίου (Elagouz *και συν.*, 2010).

Η μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια δεν οδηγεί φυσιολογικά σε απώλεια της όρασης, εκτός εάν η αγγειοαποφρακτική διαδικασία περιλαμβάνει την ωχρά κηλίδα, γεγονός που μπορεί να διαγνωστεί με οπτική τομογραφία συνοχής OCT (εικόνα βοθρικής διεύρυνσης ,"foveal splaying") ή αγγειογραφία (με φλουορεσκεΐνη ή OCT αγγειογραφία) με ενδείξεις ισχαιμίας της ωχράς κηλίδας και απώλεια της τριχοειδούς κλίνης. Άλλα χαρακτηριστικά της μη παραγωγικής αμφιβληστροπάθειας περιλαμβάνουν ροζ-ερυθρές επιφανειακές αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς (salmon patch haemorrhages), οι οποίες όταν υποχωρούν καταλείπουν ιριδίζουσες κηλίδες (ενδοαμφιβληστροειδικές εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης) ή περιοχές υπερπλασίας του μελαγχρόου επιθηλίου (μαύρες ηλιαχτίδες, "black sunbursts").

Η ελικοειδής πορεία των φλεβών του αμφιβληστροειδούς είναι ένα συνηθισμένο εύρημα που προκαλείται από περιφερικές αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις. Μπορεί επίσης να συμβεί αρτηριακή απόφραξη του αμφιβληστροειδούς, που συνήθως αφορά τον περιφερικό αμφιβληστροειδή, εάν είναι οι κύριοι κλάδοι που αποφράσσονται και μπορεί να προκαλέσει οξεία απώλεια της όρασης, Άλλα ευρήματα στη μη παραγωγική αμφιβληστροπάθεια περιλαμβάνουν σκουρόχρωμα, διεσταλμένα τριχοειδή στον οπτικό δίσκο και αγγειοειδείς ταινίες. Αυτά ωστόσο σπάνια προκαλούν οπτικά προβλήματα.

Η χρόνια ισχαιμία του περιφερικού αμφιβληστροειδούς οδηγεί στην απελευθέρωση αγγειογενετικών παραγόντων (όπως ο VEGF) και επακόλουθη ανάπτυξη νεόπλαστων αγγείων στα όρια του αγγειούμενου και ανάγγειου αμφιβληστροειδούς. Η παραγωγική δρεπανοκυτταρική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΠΑ) χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη περιφερικής νεοαγγείωσης του αμφιβληστροειδούς δίκην «βεντάλιας της θάλασσας» ('sea-fan'). Πρόκειται για την πιο σοβαρή μορφή δρεπανοκυτταρικής αμφιβληστροειδοπάθειας λόγω του κινδύνου απώλειας της όρασης από αιμορραγία υαλοειδούς ή/ και αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς (Moriarty *και συν.*, 1988).

Η συχνότητα και η σοβαρότητα της ΠΑ είναι μεγαλύτερες στη δρεπανοκυτταρική νόσο με διπλή ετεροζυγωτία HbSC σε σχέση με τη δρεπανοκυτταρική αναιμία (HbSS). Η αιχμή του επιπολασμού παρατηρείται περίπου στα 20-35 έτη, με τη ΠΑ να αναπτύσσεται νωρίτερα στη δρεπανοκυτταρική νόσο με διπλή ετεροζυγωτία HbSC από ό, τι στη δρεπανοκυτταρική αναιμία (HbSS). (Elagouz *και συν.*, 2010). Σε μια μελέτη της φυσικής ιστορίας της νόσου, παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια παρουσίασε το 14% των ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία (HbSS) και το 43% με δρεπανοκυτταρική νόσο με διπλή ετεροζυγωτία HbSC στα μέσα της

δεύτερης δεκαετίας της ζωής τους. (Downes *και συν.*, 2005). Αυτόματη υποχώρηση της αμφιβληστροειδοπάθειας παρατηρήθηκε στο 32% των προσβεβλημένων οφθαλμών. Η απώλεια όρασης ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγίας του υαλοειδούς σώματος ή απώλειας της όρασης στον αντίθετο οφθαλμό.

Οι οφθαλμικές επιπλοκές της ΔΝ είναι γενικά ασυμπτωματικές στα αρχικά στάδια. Η παραγωγική αμφιβληστροπάθεια συνήθως αναπτύσσεται χωρίς συμπτώματα μέχρι να συμβεί αιμορραγία του υαλοειδούς ή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς και να οδηγήσουν σε απώλεια της όρασης, η οποία μπορεί να αντιμετωπιστεί με χειρουργική επέμβαση υαλοειδούς-αμφιβληστροειδούς και αποκατάσταση της λειτουργικά χρήσιμης όρασης σε επιλεγμένες περιπτώσεις (Williamson *και συν.*, 2008). Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί πρόκληση λόγω της περιφερικής παθολογίας του υαλοειδούς και αμφιβληστροειδούς.

Η παραγωγική αμφιβληστροπάθεια και ο επακόλουθος κίνδυνος απώλειας της όρασης επομένως, παραμένουν αδιάγνωστα μέχρι να εμφανιστούν οπτικά συμπτώματα ή μέχρι να πραγματοποιηθεί μια οφθαλμολογική εξέταση από έναν οφθαλμίατρο. Το ερώτημα που προκύπτει είναι εάν οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικό οφθαλμολογικό έλεγχο για να εντοπιστούν εκείνοι που διατρέχουν κίνδυνο για απώλεια όρασης, αλλά ο έλεγχος έχει αξία μόνο εάν υπάρχει μια αποτελεσματική παρέμβαση που θα αποτρέψει την απώλεια όρασης.

Η θεραπεία με φωτοπηξία με λέιζερ έχει προταθεί ως θεραπεία για την παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια. Περιλαμβάνει κατάλυση (ablation) του περιφερικού ίσχαιμου αμφιβληστροειδή που οδηγεί σε υποστροφή της νεοαγγείωσης, (Farber *και συν.*, 1991) με στόχο να εμποδίσει την απώλεια όρασης λόγω αιμορραγίας του υαλοειδούς και/ ή αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς. Η ανωτέρω μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με λέιζερ απέτρεψε την εμφάνιση αιμορραγίας του υαλώδους αλλά δεν απέδειξε διαφορά στη συχνότητα αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς, στην πλήρη υποχώρηση της παραγωγικής αμφιβληστροπάθειας ή στην εμφάνιση νέων βλαβών, μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φωτοπηξία με λέιζερ και αυτών που δεν αντιμετωπίστηκαν με αυτήν την θεραπευτική επιλογή.

Παρά τα περιορισμένα δεδομένα που αποδεικνύουν το όφελος αυτής της παρέμβασης, μια σχετικά πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με φωτοπηξία με λέιζερ για τις περιπτώσεις παραγωγικής αμφιβληστροπάθειας μπορεί να αποτρέψει την απώλεια όρασης και την αιμορραγία του υαλοειδούς και θα πρέπει να προτείνεται ως θεραπευτική παρέμβαση για ασθενείς με παραγωγική αμφιβληστροπάθεια. (Myint *και συν.*, 2015). Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η φωτοπηξία με λέιζερ θα αποτρέψει την εμφάνιση νέων βλαβών. Δεν απαιτείται θεραπευτική παρέμβαση για μικρά, ασυμπτωματικά,

νεόπλαστα αγγεία, ενώ ορισμένα κέντρα προτείνουν την συγκεκριμένη θεραπεία σε μεγάλες, αυξανόμενες, δίκην «βεντάλιας της θάλασσας» βλάβες, σε ταχεία ανάπτυξη της νεοαγγείωσης του αμφιβληστροειδούς, σε αιμορραγία του υαλοειδούς, παρόλο που τα αποτελέσματα χωρίς θεραπεία, είναι ασαφή.

Ο ρόλος και η συχνότητα της τακτικής οφθαλμολογικής εξέτασης είναι αβέβαια (Myint *και συν.*,2015) και ίσως να είναι μεγαλύτερο το όφελος αν η εξέταση γίνεται στοχευμένα σε εκείνους τους ασθενείς που έχουν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν απώλεια της όρασης, όπως ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο με διπλή ετεροζυγωτία HbSC, ασθενείς με προηγούμενα επεισόδια απώλειας όρασης ή αιμορραγίας υαλοειδούς. Μια ρεαλιστική προσέγγιση, αν και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα οφέλους από αυτήν την προσέγγιση, είναι ότι όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν μια βασική εξέταση αναφοράς που θα επαναλαμβάνεται κάθε δύο-τρία χρόνια, εφόσον δεν υπάρχουν ενδείξεις αμφιβληστροειδοπάθειας και εφόσον παραμένουν ασυμπτωματικοί. Οι ασθενείς με ενδείξεις αμφιβληστροειδοπάθειας θα πρέπει να έχουν συχνότερη παρακολούθηση, τουλάχιστον ετησίως αλλά και ακόμα πιο συχνά εάν η σοβαρότητα και η έκταση των αλλοιώσεων καθιστούν την εξέταση αναγκαία. Όλοι οι ασθενείς με ΔΝ θα πρέπει συνεπώς να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο οφθαλμικών επιπλοκών και να τους ζητείται να το αναφέρουν σε περίπτωση που παρουσιάσουν οπτικά συμπτώματα. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν οξέα συμπτώματα πρέπει να παραπέμπονται επειγόντως σε οφθαλμίατρο, ο οποίος θα πρέπει να διαθέτει εμπειρία στη διαχείριση της δρεπανοκυτταρικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Η ΔΝ μπορεί επίσης να επηρεάσει τον πρόσθιο θάλαμο του οφθαλμού. Η εμπλοκή του πρόσθιου θαλάμου περιλαμβάνει αγγειακές βλάβες του επιπεφυκότα [αγγεία σε σχήμα τιρμπουσόν ("corkscrew") ή κόμματος "comma-shaped')], τμηματική ατροφία της ίριδας και ανωμαλίες της κόρης. Το ύφαιμα μετά από τραυματισμό είναι επείγουσα κατάσταση, απειλητική για την όραση των ασθενών με ΔΝ επειδή τα δρεπανοκύτταρα μπορούν να αποφράξουν το δοκιδωτό πλέγμα και να οδηγήσουν σε αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση με κίνδυνο καταστροφής του οπτικού νεύρου.

Σε κεντρική και περιφερική αρτηριακή απόφραξη του αμφιβληστροειδούς έχει αναφερθεί βελτίωση των συμπτωμάτων με αφαιμαξομετάγγιση.

Μια άλλη πιθανή αιτία απώλειας όρασης στη ΔΝ είναι η φαρμακευτικής αιτιολογίας αμφιβληστροειδοπάθεια που προκαλείται από χηλικούς παράγοντες (όπως η δεσφεριοξαμίνη). Ασθενείς με ΔΝ που λαμβάνουν χηλικούς παράγοντες για αποσιδήρωση λόγω των επαναλαμβανόμενων μεταγγίσεων αίματος, πρέπει να παρακολουθούνται για προβλήματα όρασης, δεδομένου ότι η πρώιμη ανίχνευση της τοξικότητας του φαρμάκου στον αμφιβληστροειδή μπορεί να αποτρέψει μακροπρόθεσμα επακόλουθα στην όραση (Haimovici *και συν.*, 2002). Δεν υπάρχουν μελέτες που να καθορίζουν τη συχνότητα της παρακολούθησης.

Συστάσεις

- Οι ασθενείς με ΔΝ θα πρέπει να εξετάζονται από οφθαλμιάτρους με εξειδίκευση στις διαταραχές του αμφιβληστροειδούς στη δρεπανοκυτταρική νόσο.
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία αποσιδήρωσης με δεσφεριοξαμίνη ή δεφερασιρόξη πρέπει επίσης να παρακολουθούνται για οφθαλμολογικά προβλήματα λόγω της αμφιβληστροειδοπάθειας που μπορεί να προκαλέσουν τα ίδια τα φάρμακα.
- Ο ρόλος της τακτικής οφθαλμιατρικής εξέτασης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν είναι σαφής αλλά συστήνεται σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο με διπλή ετεροζυγωτία HbSC.

Κεφάλαιο 14: Αναιμία

Εισαγωγή

Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ) παρουσιάζουν ποικίλης βαρύτητας αναιμία, λόγω της συνεχιζόμενης ενδοαγγειακής και εξωαγγειακής αιμόλυσης. Στην σταθερή κατάσταση, τα άτομα με δρεπανοκυτταρική αναιμία (HbS/S) ή διπλή ετεροζυγωτία δρεπανοκυτταρική/β^0-θαλασσαιμία (HbS/β^0) έχουν συνήθως συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (Hb) 6-9 g/dL, ενώ αυτοί με διπλή ετεροζυγωτία δρεπανοκυτταρικής και αιμοσφαιρινοπάθειας C (HbS/C) ή δρεπανοκυτταρική και β^+-θαλασσαιμία (HbS/β^+) έχουν συνήθως υψηλότερη αιμοσφαιρίνη. Η βασική τιμή αιμοσφαιρίνης ενός ασθενούς θα πρέπει να προσδιορίζεται από διαδοχικές μετρήσεις στη σταθερή κατάσταση. Παραδοσιακά, οι ασθενείς με ΔΝ θεωρείται ότι ανέχονται σημαντική αναιμία και δεν τους προτείνεται θεραπευτική παρέμβαση για σταθερή χρόνια αναιμία. Η κόπωση περιγράφεται όλο και περισσότερο ως ένα σημαντικό σύμπτωμα για τους ασθενείς με ΔΝ και μπορεί να σχετίζεται με χρόνια αναιμία, ακόμα και αν αυτή είναι σταθερή. Επιπλέον, οι ασθενείς μπορεί να ανέχονται την αναιμία τους για πολλά χρόνια, αλλά με την αυξανόμενη ηλικία και συννοσηρότητες (π.χ. καρδιακή ή αναπνευστική νόσος) μπορεί να αναπτύξουν συμπτωματική αναιμία ακόμα και με σταθερή τιμή αιμοσφαιρίνης.

Μια ταχεία, σημαντική πτώση στην αιμοσφαιρίνη, τουλάχιστον κατά 2 g/dL, συνήθως προκαλεί στον ασθενή συμπτώματα και μεγαλύτερη μείωση μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε αιμοδυναμική αστάθεια. Η οξεία αναιμία στη ΔΝ μπορεί να οφείλεται σε μια αύξηση της αιμόλυσης, π.χ. από μια αντίδραση σε μετάγγιση, λοίμωξη ή ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD), μείωση της ερυθροποίησης, απώλεια αίματος, και εγκλωβισμό στο σπλήνα και λιγότερο συχνά στο ήπαρ.

Πρότυπα

- Οποιοσδήποτε ασθενής παρουσιάζει οξεία δυσχέρεια θα πρέπει να ελέγχεται για οξεία αναιμία με γενική αίματος και αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ).
- Η πιθανότητα λοίμωξης από παρβοϊό θα πρέπει να εξετάζεται στους ασθενείς με αναιμία και δικτυοερυθροκυτταροπενία.
- Η κλινική εξέταση ενός ασθενούς που παρουσιάζει οξεία αναιμία πρέπει να περιλαμβάνει και εκτίμηση του μεγέθους ήπατος και σπληνός.
- Η απλή μετάγγιση μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών με στόχο την βασική αιμοσφαιρίνη, ίσως είναι απαραίτητη σε ασθενείς με οξεία αναιμία. Ο ουδός της μετάγγισης θα εξαρτηθεί από την κλινική κατάσταση του ασθενή.
- Οι ασθενείς με προοδευτική εγκατάσταση αναιμίας θα πρέπει να αξιολογούνται τόσο για αιτίες σχετιζόμενες με τη δρεπανοκυτταρική νόσο (πιο σημαντική η νεφρική ανεπάρκεια) όσο και για παθογένειες μη σχετιζόμενες με τη ΔΝ.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Παροδική απλασία της ερυθράς σειράς
Η παροδική απλασία της ερυθράς σειράς στη ΔΝ οφείλεται συνηθέστερα σε λοίμωξη από τον ανθρώπινο παρβοϊό Β19, που προκαλεί παύση στην ωρίμανση της ερυθράς σειράς. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αναιμία, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή, που συνοδεύεται από δικτυοερυθροκυτταροπενία. Στα συνοδά συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνεται ο πυρετός, η κεφαλαλγία, μυαλγίες, αρθραλγίες, καθώς και αναπνευστικά ή γαστρεντερικά συμπτώματα. Στις επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνεται επίσης οξύ θωρακικό σύνδρομο, οξύς σπληνικός εγκλωβισμός, οξύς ηπατικός εγκλωβισμός, νεφρική βλάβη, ουδετεροπενία, θρομβοπενία και νευρολογικές επιπλοκές (Smith-Whitley *και συν.*, 2003).

Η λοίμωξη από παρβοϊό Β19 είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη, με την παύση της παραγωγής ερυθροκυττάρων να διαρκεί κατά μέσο όρο 4-8 ημέρες. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την παρουσία αντισωμάτων IgM για τον παρβοϊό Β19 ή με την ανίχνευση του DNA του παρβοϊού. Η ανοσία που επάγεται μετά από λοίμωξη, θεωρείται ότι διαρκεί εφ' όρου ζωής.

Η μετάγγιση αίματος ενδείκνυται για τη σοβαρή αναιμία, ιδιαιτέρως σε ασθενείς που είναι συμπτωματικοί ή εμφανίζουν σημεία επικείμενης ή εγκατεστημένης καρδιαγγειακής ανεπάρκειας. Μη άνοσα άτομα σε στενή επαφή με αυτούς τους ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν επίσης απλασία της ερυθράς σειράς και πρέπει να παρακολουθούνται. Μέσα στο νοσοκομείο, η δυνατότητα απομόνωσης πρέπει να εξετάζεται, ιδιαίτερα ως προφύλαξη για τις εγκυμονούσες από το προσωπικό, επειδή η λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκό ύδρωπα, ενδομήτριο θάνατο ή συγγενή αναιμία.

Σπληνικός εγκλωβισμός
Ο οξύς σπληνικός εγκλωβισμός προκαλείται όταν μεγάλη ποσότητα ερυθρών αιμοσφαιρίων παγιδεύεται στο σπλήνα. Αυτό οδηγεί σε σπληνομεγαλία και εκσεσημασμένη αναιμία. Η εξέλιξη μπορεί να είναι ταχύτατη, συνήθως μέσα σε μερικές ώρες. Αν και συχνότερος στα παιδιά, μπορεί περιστασιακά να εμφανιστεί και σε ενήλικες στους οποίους δεν εγκαταστάθηκαν αυτόματα έμφρακτα στο σπλήνα, συνήθως στις ηπιότερες μορφές ΔΝ (HbS/C, HbS/β^+) (Asnani *και συν.*, 2013). Σε αντίθεση με την παροδική απλασία της ερυθράς σειράς, η οξεία αναιμία συνοδεύεται από δικτυερυθροκυττάρωση, παρουσία εμπύρηνων ερυθροκυττάρων (NRBCs) στο περιφερικό αίμα και θρομβοπενία λόγω της παγίδευσης ερυθρών και αιμοπεταλίων στο σπλήνα.

Η διαχείριση του οξέος σπληνικού εγκλωβισμού αποτελείται από αναπλήρωση υγρών ακολουθούμενη από προσεκτική μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων έως την βασική τιμή αιμοσφαιρίνης του ασθενούς. Υπερβολικές μεταγγίσεις μπορεί να οδηγήσουν σε υπεργλοιότητα λόγω αυξημένης τιμής αιμοσφαιρίνης καθώς τα εγκλωβισθέντα ερυθρά αιμοσφαίρια θα επιστρέφουν στην συστηματική κυκλοφορία. Υποτροπιάζοντα επεισόδια οξέος σπληνικού εγκλωβισμού ίσως αποτελούν ένδειξη για σπληνεκτομή.

Άλλες αιτίες οξείας αναιμίας

Ήπια πτώση της αιμοσφαιρίνης μπορεί να παρατηρηθεί και σε μη επιπλεγμένη αγγειοαποφρακτική κρίση. Οξεία αιμόλυση μπορεί να προκληθεί από αντίδραση σε μετάγγιση, λοιμώξεις ή ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD). Οι ασθενείς με ΔΝ μπορεί να αναπτύξουν αναιμία και για οποιαδήποτε αιτία που αφορά στο γενικό πληθυσμό, μεταξύ των οποίων και η σιδηροπενία, ενδεχομένως από τη χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Έχει επίσης περιγραφεί και μεγαλοβλαστική αναιμία από υπερβολική χρήση πρωτοξείδιου του αζώτου (ένα αναισθητικό αέριο που χρησιμοποιείται και από οδοντιάτρους).

Χρόνια αναιμία
Οι ασθενείς με ΔΝ μπορεί να εμφανίσουν σταδιακά επιδεινούμενη αναιμία, η οποία χρειάζεται πλήρη διερεύνηση. Ο έλεγχος περιλαμβάνει τις σημαντικές αιτίες αναιμίας, όπως η νεφρική ανεπάρκεια, η έλλειψη αιματινικών παραγόντων, ο υπερσπληνισμός (ασθενείς με άλλο γονότυπο εκτός HbSS) και η χρόνια λοίμωξη ή φλεγμονή. Παθολογικά αίτια μη σχετιζόμενα με τη ΔΝ (πρωτοπαθείς αιματολογικές διαταραχές, αιμορραγία) οφείλουν επίσης να ελεγχθούν.

Προοδευτική αναιμία μπορεί να εγκατασταθεί με την πάροδο της ηλικίας και έχουν περιγραφεί χαμηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης, απόλυτου αριθμού δικτυοερυθροκυττάρων και επιπέδων έμμεσης χολερυθρίνης στους μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς με ΔΝ σε σύγκριση με τις μικρότερες ηλικίες (McKerrel *και συν*, 2004). Μια πιθανή εξήγηση για τη μείωση της αιμοσφαιρίνης είναι η μειωμένη αιμοποίηση, καθώς έχει βρεθεί και μικρότερος αριθμός αιμοπεταλίων σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα. Η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, που είναι συνήθης με την αυξανόμενη ηλικία, αποτελεί επίσης σημαντικό αίτιο προοδευτικής αναιμίας και η μείωση της αιμοσφαιρίνης έχει συσχετιστεί με την επιδεινούμενη κάθαρση της κρεατινίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Αυτό οφείλεται εν μέρει στη μειωμένη ερυθροποίηση, καθώς τα επίπεδα ερυθροποιητίνης ορού είναι χαμηλότερα από το αναμενόμενο για το βαθμό της αναιμίας σε ασθενείς με ΔΝ και μειώνονται περαιτέρω με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (Ataga & Orringer, 2000).

Για τους ασθενείς με σημαντική κόπωση ή άλλα συμπτώματα αναιμίας, ενδείκνυται θεραπευτική παρέμβαση. Η υδροξυουρία έχει βρεθεί να αυξάνει σημαντικά την αιμοσφαιρίνη (Charache *και συν*, 1995, Keikhaei *και συν*, 2016, Wong *και συν*, 2014) και να ελαττώνει τις απαιτήσεις μετάγγισης σε κάποιες περιπτώσεις (βλ. Κεφάλαιο 20: Υδροξυουρία). Οι παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης έχουν ένδειξη σε ασθενείς με μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις, μπορεί να απαιτηθούν περιστασιακά μεμονωμένες μεταγγίσεις για τη θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας, αν και οι επανειλημμένες μεταγγίσεις ενέχουν και τον κίνδυνο υπερφόρτωσης με σίδηρο.

Συστάσεις

- Η βασική τιμή αιμοσφαιρίνης καλό είναι να περιλαμβάνεται στα ενημερωτικά σημειώματα (ή την ετήσια αναφορά) προς τον οικογενειακό γιατρό του ασθενούς ή άλλους ιατρούς που πρόκειται να επισκεφθεί ο ασθενής, για να είναι σε θέση να διαγνώσει μια επιδείνωση στην αναιμία.

Κεφάλαιο 15: Έλκη κάτω άκρων

Εισαγωγή

Τα έλκη κάτω άκρων είναι μια συχνή επιπλοκή της δρεπανοκυτταρικής νόσου (ΔΝ) που προκαλεί αναπηρία. Από τη στιγμή που εμφανίζονται, μπορεί να επιμείνουν για μήνες ή χρόνια και σχετίζονται με σοβαρό χρόνιο πόνο, ενώ και οι υποτροπές είναι συχνές. Υπάρχει λίγη τεκμηρίωση για τη βέλτιστη διαχείριση, αλλά μια διεπιστημονική προσέγγιση είναι απαραίτητη και η θεραπεία περιλαμβάνει τόσο τοπικά μέτρα φροντίδας, όσο και συστηματικές θεραπείες.

Πρότυπα

- Στον ετήσιο έλεγχο πρέπει να περιλαμβάνεται και ερώτηση σχετικά με έλκη κάτω άκρων, όπως και επισκόπηση των κάτω άκρων για ενεργά ή επουλωθέντα έλκη.
- Οι ασθενείς με έλκη κάτω άκρων πρέπει να παρακολουθούνται από διεπιστημονική ομάδα όπου θα συμμετέχουν και χειρουργοί εξειδικευμένοι στο τραύμα.
- Οι ασθενείς με έλκη κάτω άκρων σχετιζόμενα με ΔΝ πρέπει να εκτιμώνται για φλεβική ανεπάρκεια με μελέτες φλεβικής παλινδρόμησης.
- Μπορεί να βοηθήσει η συμπιεστική περίδεση πολλαπλών επιπέδων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ενδείξεις φλεβικής ανεπάρκειας.
- Τα επίπεδα ψευδαργύρου θα πρέπει να μετρούνται σε ασθενείς με έλκη κάτω άκρων και να χορηγούνται συμπληρώματα όταν διαπιστώνεται ανεπάρκεια.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Η συχνότητα των ελκών κάτω άκρων παρουσιάζει σημαντική διακύμανση σε διαφορετικούς πληθυσμούς με επίπτωση που κυμαίνεται από 75% στη Τζαμάικα μέχρι 25% στις Ηνωμένες Πολιτείες και κοντά στο μηδέν στη Σαουδική Αραβία (Alsultan *και συν.*, 2012, Koshy *και συν.*, 1989, Serjeant, 1974). Τα έλκη κάτω άκρων είναι λιγότερο συχνά σε ασθενείς κάτω των 20 ετών, και συχνότερα σε άρρενες και σε ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία (HbSS) (Alavi & Kirsner, 2015, Koshy *και συν.*, 1989, Minniti *και συν.*, 2010). Συνηθέστερα εντοπίζονται στα σφυρά και μπορεί να εμφανιστούν δευτερογενώς μετά από τραυματισμό ή δήγμα εντόμου. Έχουν μεγάλη διάρκεια, μπορεί να απαιτηθούν έτη για πλήρη επούλωση και συχνά υποτροπιάζουν. Ακόμα και μετά την επούλωση μερικές φορές σχετίζονται με τοπικό αποχρωματισμό του δέρματος και ουλώδη ιστό.

Η παθοφυσιολογία των ελκών κάτω άκρων δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά είναι συχνότερα στους ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα αιμόλυσης. Επιπρόσθετα, η μηχανική απόφραξη, η υψηλή γλοιότητα του δέρματος, η φλεβική ανεπάρκεια, η κατάσταση υπερπηκτικότητας και η θρόμβωση ενδέχεται να παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη των ελκών (Bartolucci *και συν.*, 2012, Connes *και συν.*, 2013). Οι παράγοντες αυτοί προκαλούν αυξημένη προδιάθεση για ανάπτυξη ισχαιμίας, και όταν προκληθεί ιστική βλάβη, δημιουργείται φαύλος κύκλος που οδηγεί σε περαιτέρω ιστική καταστροφή με κατακράτηση υγρών και φλεγμονή, που ευνοούν το σχηματισμό έλκους και περιορίζουν τη δυνατότητα επούλωσης.

Θεραπεία

Εφόσον διαγνωστούν, τα έλκη κάτω άκρων πρέπει να αντιμετωπίζονται από διεπιστημονική ομάδα, στην οποία θα συμμετέχουν αιματολόγοι, δερματολόγοι, αγγειολόγοι, πλαστικοί χειρουργοί και ομάδες περιποίησης τραύματος. Μπορεί να απαιτηθεί συμβουλευτική από εξειδικευμένη ομάδα πόνου, γιατί τα έλκη μπορεί να είναι εξαιρετικά επώδυνα, ενώ συχνά χρειάζεται και ψυχολογική υποστήριξη.

Τοπικές θεραπείες και περιποίηση τραύματος
Η περιποίηση τραύματος αποτελεί σημαντικό στοιχείο στην θεραπεία των ελκών (Minniti & Kato, 2016). Ο λεπτομερής χειρουργικός καθαρισμός είναι σημαντικός για την αφαίρεση του μη βιώσιμου ιστού, ώστε να διευκολύνεται η επούλωση. Η επιφάνεια του τραύματος είναι προτιμότερο να παραμένει υγρή. Αν και σε τυχαιοποιημένες μελέτες δεν έχει τεκμηριωθεί υπεροχή ενός συγκεκριμένου επιθέματος, μια απλή προσέγγιση με στόχο τη διατήρηση της υγρασίας στο έλκος φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματική με πιο εξειδικευμένες συντηρητικές ή χειρουργικές θεραπείες.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία φλεβικών ελκών που δεν σχετίζονται με τη ΔΝ συνιστάται συμπιεστική περίδεση για να ευνοείται η επούλωση των ελκών και να μειώνεται η πιθανότητα υποτροπής. Η χρήση περίδεσης πολλαπλών επιπέδων είναι προτιμότερη από τη χρήση ενός επιπέδου συμπιεστικής περίδεσης (O'Donnell *και συν.*, 2014). Ελλείψει ειδικής οδηγίας για τους ασθενείς με συνύπαρξη δρεπανοκυτταρικής νόσου, αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες πρέπει να εφαρμόζονται και στη θεραπεία ελκών στη ΔΝ, ιδιαίτερα όταν υπάρχει και φλεβική νόσος.

Η επιμόλυνση πρέπει να αναγνωρίζεται και να θεραπεύεται έγκαιρα. Σε ασθενείς με βαθιά έλκη ή έλκη που σχετίζονται με οστικό πόνο ή συστηματικά σημεία φλεγμονής, το ενδεχόμενο οστεομυελίτιδας πρέπει να ελέγχεται με μαγνητική τομογραφία (MRI). Το 2014 σε μια ανασκόπηση της Cochrane συμπεριλήφθηκαν έξι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για τοπικές θεραπείες, από τις οποίες μόνο η μία μελέτη ανέδειξε ευδιάκριτο αποτέλεσμα (Martí-Carvajal *και συν.*, 2014). Σε αυτήν τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε τοπικό παρασκεύασμα από τριπεπτίδιο αργινίνης - γλυκίνης -

ασπαρτικού οξέως (RGD πεπτίδιο) και διαπιστώθηκε μείωση στην επιφάνεια του έλκους. Ωστόσο, η ανασκόπηση της Cochrane επισήμανε υψηλό κίνδυνο συστηματικού σφάλματος (bias) στην μελέτη αυτή και συνέστησε περαιτέρω μελέτες. Αναφορές περιπτώσεων και μελέτες φάσης I με τοπική χρήση νιτρικού νατρίου, GM-CSF (παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων - μακροφάγων), μια κατασκευή δύο επιπέδων επιδερμίδας/ δερμίδας, σκευάσματα κολλαγόνου, γέλη αυτόλογων αιμοπεταλίων και ένα διάλυμα βιοτεχνολογικής συνθετικής θειϊκής ηπαράνης έχουν δείξει κάποιο όφελος, αλλά απαιτείται περαιτέρω συστηματική μελέτη (Altman 2015). Έχουν δημοσιευτεί επίσης αναφορές περιπτώσεων με τη χρήση ενεργειακής θεραπείας (χαμηλής συχνότητας υπερήχων ή χαμηλού επιπέδου laser), αλλά και αυτές απαιτούν επιβεβαίωση και από άλλες μελέτες.

Συστηματικές θεραπείες

Τα συμπληρώματα ψευδαργύρου χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με χρόνια έλκη που έχουν ανεπάρκεια ψευδαργύρου. Υπάρχει μόνο μία μικρή μελέτη της χορήγησης ψευδαργύρου από του στόματος σε έλκη δρεπανοκυτταρικής νόσου, στην οποία υπήρχε τάση οφέλους, αλλά δεν δημοσιεύτηκε η πλήρης στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων (Serjeant *και συν.*, 1970). Παρά την έλλειψη τεκμηρίωσης, δεν θα ήταν υπερβολή να μετρώνται τα επίπεδα ψευδαργύρου σε ασθενείς με έλκη κάτω άκρων και να συστήνεται θεραπεία υποκατάστασης όταν ανευρίσκεται ανεπάρκεια.
Η πεντοξυφυλλίνη βελτιώνει την παραμορφωσιμότητα των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και το σχηματισμό του θρόμβου και βελτιώνει τη ροή στην μικροκυκλοφορία. Έχει χρησιμοποιηθεί αρκετά στη θεραπεία των φλεβικών ελκών και προτείνεται για τα μακροχρόνια ή εκτεταμένα φλεβικά έλκη των κάτω άκρων. Υπάρχει μόνο μια αναφορά περίπτωσης για τη χρήση της στη ΔΝ, αλλά συστήνεται η συμπληρωματική χρήση της πεντοξυφυλλίνης σε ασθενείς με ΔΝ που παρουσιάζουν φλεβική ανεπάρκεια (Altman *και συν.*, 2016). Άλλες συστηματικές θεραπείες που έχουν χρησιμοποιηθεί για τα έλκη στη ΔΝ είναι η L-καρνιτίνη, η βουτυρική αργινίνη και η βοσεντάνη, αλλά για καμία δεν υπάρχει πειστικά τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα.

Η υδροξυουρία χρησιμοποιείται συχνά στη θεραπεία της ΔΝ (βλ. Κεφάλαιο 20: Υδροξυουρία), αλλά ο ρόλος της στα έλκη κάτω άκρων δεν έχει ξεκαθαριστεί. Η υδροξυουρία έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με έλκη κάτω άκρων στους ασθενείς με μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα, αλλά αυτός ο συσχετισμός δεν αναδείχθηκε σε πολυκεντρικές μελέτες στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να υποστηριχθεί η διακοπή της θεραπείας με υδροξυουρία σε ασθενείς με ΔΝ που εμφανίζουν έλκη κάτω άκρων.

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που να διερευνούν το ρόλο της μετάγγισης αίματος στη θεραπεία των ελκών της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Κάποιες αναφορές περιπτώσεων παρουσιάζουν αποτελεσματικές τις μεμονωμένες μεταγγίσεις, με στόχο την αύξηση της αιμοσφαιρίνης και την βελτίωση της παροχής

οξυγόνου, καθώς και την αφαιμαξομετάγγιση, που επιπλέον μειώνει και το ποσοστό της αιμοσφαιρίνης S. Η έλλειψη επαρκούς τεκμηρίωσης και οι επιπλοκές που σχετίζονται με τις μεταγγίσεις, καθιστούν δυσχερή την καθολική σύσταση για εφαρμογή τακτικών μεταγγίσεων σε ασθενείς με έλκη κάτω άκρων, ή ενός συγκεκριμένου σχήματος μεταγγίσεων. Ωστόσο, δοκιμαστικές μεταγγίσεις μπορεί να ενδείκνυνται σε ασθενείς με ανθεκτικά έλκη κάτω άκρων, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει σημαντικού βαθμού αναιμία.

Χειρουργικές θεραπείες
Στις χειρουργικές θεραπείες των ελκών κάτω άκρων στη ΔΝ, περιλαμβάνονται οι μικροχειρουργικές μεταφορές ελεύθερου κρημνού και η μεταμόσχευση δέρματος, αλλά έχουν συσχετιστεί με υψηλά ποσοστά αποτυχίας και υποτροπής του έλκους. Η χειρουργική παρέμβαση είναι καταλληλότερη για κάποια ανίατα έλκη. Ωστόσο, περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη προτού γίνει σύσταση για χειρουργική προσέγγιση ως μέρος της συνήθους φροντίδας.

Άλλες θεραπείες
Η ανάπαυση στο κρεβάτι συστήνεται συνήθως, αλλά γενικά δεν είναι πρακτική. Μπορεί να δρα μέσω της μείωσης του οιδήματος στα σφυρά και της φλεβικής πίεσης. Τα δρεπανοκυτταρικά έλκη κάτω άκρων σχετίζονται συνήθως με σοβαρό πόνο και επαρκής αναλγητική αγωγή πρέπει να συνταγογραφείται, κάτι που συχνά απαιτεί την παραπομπή σε ομάδες αντιμετώπισης χρόνιου πόνου. Τοπικοί αποκλεισμοί νεύρων μπορεί να έχουν κάποιο όφελος.

Πρόληψη

Η συστηματική εκπαίδευση των ασθενών είναι ζωτικής σημασίας για την αντιμετώπιση των ελκών κάτω άκρων και στις οδηγίες πρέπει να περιλαμβάνονται:

- Μια καλά ισορροπημένη και διατροφικά πλήρης υγιεινή διατροφή.
- Η αποφυγή τραυματισμών, ιδιαίτερα στα πόδια και τους αστραγάλους.
- Η αποφυγή της ξηροδερμίας, με χρήση ακόμα και τοπικών ενυδατικών σκευασμάτων.
- Σωστού μεγέθους (όχι στενά) παπούτσια, που θα φοριούνται με κάλτσες.
- Η χρήση εντομοαπωθητικών και προστασία από τσιμπήματα εντόμων.
- Έγκαιρη περιποίηση μικρών τραυματισμών γύρω από τον αστράγαλο.
- Αποφυγή φλεβοκεντήσεων για αιμοληψία ή τοποθέτηση ενδοφλέβιας προσπέλασης στα κάτω άκρα.
- Εκτίμηση του ενδεχομένου χρήσης συμπιεστικών καλτσών για τη μείωση του οιδήματος.

Συστάσεις

- Εκπαίδευση σχετικά με την πρόληψη και την αντιμετώπιση ελκών των κάτω άκρων πρέπει να προσφέρεται σε όλους τους ασθενείς με ΔΝ.
- Στους ασθενείς με έλκη κάτω άκρων που σχετίζονται με τη ΔΝ πρέπει να παρέχεται επαρκής αναλγησία και ίσως απαιτηθεί υποστήριξη από διεπιστημονική ομάδα πόνου.
- Η υδροξυουρία δεν πρέπει να διακόπτεται στους ασθενείς με έλκη κάτω άκρων
- Η μετάγγιση αίματος καλό είναι να δοκιμάζεται σε ασθενείς με ανθεκτικά έλκη των κάτω άκρων.

Κεφάλαιο 16: Άλλες επιπλοκές

Οξεία πολυσυστηματική οργανική ανεπάρκεια

Η πολυσυστηματική οργανική ανεπάρκεια είναι ένα κλινικό σύνδρομο σοβαρής και απειλητικής για τη ζωή δυσλειτουργίας και ανεπάρκειας τουλάχιστον δύο οργάνων, που μπορεί να συσχετίζεται με αγγειακή αποφρακτική κρίση ή/και σήψη. Οι επιπλοκές που εμφανίζονται συχνότερα είναι η αναπνευστική, ηπατική ή/και νεφρική ανεπάρκεια (Hassell *και συν.*, 1994, Hiran, 2005).

Πρότυπα

- Οι ασθενείς με πολυσυστηματική οργανική ανεπάρκεια πρέπει να μεταφέρονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας για υποστήριξη.
- Οι ασθενείς με πολυσυστηματική οργανική ανεπάρκεια πρέπει να λαμβάνουν μεταγγίσεις το νωρίτερο δυνατόν, καθώς αυτή η παρέμβαση μπορεί να μειώσει την περαιτέρω βλάβη των οργάνων-στόχων και να βελτιώσει την επιβίωση.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Η πολυσυστηματική οργανική ανεπάρκεια μπορεί να προκύψει μετά από αρκετές ημέρες νοσηλείας για τη θεραπεία μιας ασυνήθιστα σοβαρής αγγειακής αποφρακτικής κρίσης. Μερικές περιπτώσεις οφείλονται σε σύνδρομο εμβολής λίπους. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι ασθενείς δεν έχουν ατομικό ιστορικό χρόνιας ανεπάρκειας κάποιου οργάνου. Η κλινική επιδείνωση είναι ταχεία με την έναρξη πυρετού, πτώση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων και αναπνευστική δυσχέρεια. Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια συνήθως συσχετίζεται με την ανάπτυξη οξέος θωρακικού συνδρόμου. Η ηπατική ανεπάρκεια σχετίζεται με σημαντική αύξηση στην ολική και άμεση χολερυθρίνη και τις τρανσαμινάσες, καθώς και διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια σχετίζεται με ταχεία αύξηση της κρεατινίνης ορού, με ή χωρίς τη συνύπαρξη ολιγουρίας και υπερκαλιαιμίας. Η γρήγορη διάγνωση και θεραπεία της πολυσυστηματικής οργανικής ανεπάρκειας είναι απαραίτητη για να αποφευχθεί ο θάνατος και περιλαμβάνει την πρώιμη μεταφορά σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ώστε να αξιολογηθεί η πιθανότητα αιμοκάθαρσης και αερισμού και άλλης υποστήριξης των ζωτικών οργάνων.

Τμήμα Γ:
Θεραπεία και επιπρόσθετα θέματα διαχείρισης

Κεφάλαιο 17:
Διαχείριση σε εξωτερική βάση

"Έχω ένα ραντεβού κάθε τρεις μήνες σε εξωτερικό ιατρείο με τον αιματολόγο μου και το κάνω αυτό για τα περισσότερα χρόνια της ενήλικης ζωής μου. Συζητάμε για τυχόν αλλαγές ή προβλήματα σχετικά με τη δρεπανοκυτταρική νόσο μου"

Εισαγωγή

Οι στόχοι της διαχείρισης των ενηλίκων με δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ) είναι να προωθηθεί η συντήρηση της υγείας και να αναγνωριστούν και να διαχειριστούν οι αναδυόμενες επιπλοκές της ασθένειας, σε ένα πολυεπιστημονικό περιβάλλον. Οι ασθενείς και οι οικογένειές τους θα πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένοι για την κατάσταση που αφορά τη δρεπανοκυτταρική νόσο, να λαμβάνουν επικαιροποιημένη ενημέρωση σχετικά με την τροποποίηση στη θεραπεία τους και να ενημερώνονται για τις νέες και εξελισσόμενες θεραπευτικές επιλογές, συμπεριλαμβανομένων και των κλινικών δοκιμών.

Πρότυπα

- Όλοι οι ενήλικες με ΔΝ θα πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη εκτίμηση από ένα εξειδικευμένο κέντρο, τουλάχιστον, σε ετήσια βάση.
- Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια τυποποιημένη φόρμα για την ετήσια επίσκεψη επανεξέτασης για να εξασφαλιστεί η διεξοδική και συνεκτική φροντίδα και για τη διευκόλυνση της συλλογής δεδομένων.
- Μια γραπτή περίληψη όλων των ραντεβού των εξωτερικών επισκέψεων (συμπεριλαμβανομένης της ετήσιας εκτίμησης) θα πρέπει να κοινοποιούνται στον ασθενή, τον οικογενειακό ιατρό του και την ομάδα του τοπικού νοσοκομείου που επισκέπτεται τακτικά.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Η ειδική υπηρεσία με εξειδίκευση στις αιμοσφαιρινοπάθειες (NHS England, 2013) δήλωσε ότι όλοι οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο θα πρέπει να λαμβάνουν ολοκληρωμένη εκτίμηση από επαγγελματία υγείας με εξειδικευμένο ενδιαφέρον για τη ΔΝ, τουλάχιστον μία φορά το χρόνο, είτε σε ειδικό κέντρο, είτε ως μέρος μιας κλινικής προσέγγισης από μια ομάδα ενός εξειδικευμένου κέντρου.

Στόχος αυτής της ειδικής ετήσιας εκτίμησης είναι να βελτιωθεί η ισότητα στην περίθαλψη των ασθενών και να διασφαλιστεί η πρόσβαση σε διαγνωστικές διαδικασίες, όπως η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφίας (MRI) για την αξιολόγηση του ηπατικού και του καρδιακού σιδήρου, καθώς και σε διεπιστημονικές ομάδες ειδικών και εξειδικευμένων.

Η ετήσια ανασκοπική εκτίμηση που παρέχεται από την Ομάδα Ειδικών στις Αιμοσφαιρινοπάθειες (Specialist Hemoglobinopathy Team - SHT) ή από εκπροσώπους της, θα πρέπει να έχει ως στόχο να καλύπτει όλες τις πτυχές της περίθαλψης, όπως:

- Εκπαίδευση γύρω από τη νόσο και παράγοντες τρόπου ζωής που μπορεί να επηρεάσουν την υγεία
- Συζήτηση ή επιβεβαίωση του εξατομικευμένου πλάνου αναλγησίας για την επώδυνη κρίση και ανασκόπηση του πλάνου αναλγησίας κατά την οξεία προσέλευση στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών
- Ανασκόπηση του χρόνιου πόνου και συνταγογραφημένα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν για την αντιμετώπισή του
- Συζήτηση για τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές και νέες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των εν εξελίξει κλινικών μελετών για τις οποίες ο ασθενής μπορεί να είναι επιλέξιμος
- Ανασκόπηση της συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης
- Ανασκόπηση της κατάστασης ανοσοποίησης και της προφύλαξης από λοιμώξεις
- Ανασκόπηση των επιπλοκών της νόσου που παρουσιάστηκαν κατά το προηγούμενο έτος και παλαιότερα
- Αξιολόγηση τυχόν νέων ή συνεχιζόμενων συμπτωμάτων
- Παραπομπή για συγκεκριμένες διαγνωστικές εξετάσεις (π.χ. MRI ισχίου) και σε εξειδικευμένα εξωτερικά ιατρεία (ιδανικά διατμηματικά ιατρεία, όπου είναι δυνατόν), εάν απαιτείται (π.χ. ορθοπεδική, πνευμονολογική και νεφρολογική)
- Αξιολόγηση της συναισθηματικής και ψυχοκοινωνικής ευεξίας, με παραπομπή σε ψυχολογικές ομάδες, εφόσον αυτό απαιτείται
- Εξασφάλιση ότι ο ασθενής έχει διαθέσιμα τα στοιχεία επικοινωνίας μια συγκεκριμένης επώνυμης επαφής εντός της υπηρεσίας
- Συζήτηση/συγκατάθεση για το Εθνικό Μητρώο Αιμοσφαιρινοπαθειών (National Hemoglobinopathy Registry-NHR)
- Συζήτηση σχετικά με την αντισύλληψη, τη γονιμότητα, την εγκυμοσύνη και (όπου χρειάζεται) γενετική καθοδήγηση (βλ. Κεφάλαιο 18: Αναπαραγωγική υγεία)
- Καταγραφή των κλινικών παρατηρήσεων, συμπεριλαμβανομένου του κορεσμού οξυγόνου και της κλινικής εξέτασης.

Θα πρέπει, επίσης, να περιλαμβάνει ανασκόπηση των κατάλληλων προληπτικών ελέγχων (υπερηχογράφημα καρδίας, εκτίμηση αναπνευστικής λειτουργίας, οφθαλμολογική εξέταση, νεφρική λειτουργία και πρωτεϊνουρία, ηπατική λειτουργία). Μια προτεινόμενη τυποποιημένη φόρμα για την ετήσια ανασκόπηση περιγράφεται στο Παράρτημα 1.

Εκτός από την ετήσια εκτίμηση, οι συνήθεις ή οι σταθερής κατάστασης εκτιμήσεις θα πρέπει να παρέχονται τοπικά στην περιοχή κατοικίας του ασθενούς. Αυτό μπορεί να γίνεται σε ένα τοπικό (νομαρχιακό) νοσοκομείο, ή μπορεί να γίνεται από την Ομάδα Ειδικών στις Αιμοσφαιρινοπάθειες, αν αυτό είναι πλησιέστερο για τον ασθενή. Οι εκτιμήσεις αυτές θα αποβλέπουν στην ανασκόπηση της κλινικής προόδου και στη διαχείριση των ζητημάτων που προέκυψαν κατά την προηγούμενη εκτίμηση. Αυτή η επίσκεψη θα πρέπει να περιλαμβάνει συζήτηση για επεισόδια οξέος πόνου και εισαγωγές σε νοσοκομείο που μεσολάβησαν μετά την προηγούμενη επίσκεψη και συζήτηση άλλων επιπλοκών σχετιζόμενων με τη ΔΝ καθώς και άλλων ιατρικών θεμάτων. Θα πρέπει να γίνεται ανασκόπηση των φαρμάκων και του ιστορικού ανοσοποίησης, και να γίνεται καταγραφή των κλινικών ευρημάτων (συμπεριλαμβανομένων των ζωτικών σημείων) και των εξετάσεων (συμπεριλαμβανομένων της γενικής αίματος και της νεφρικής λειτουργίας). Η κατανόηση και η τήρηση από τον ασθενή της συνταγογραφούμενης θεραπείας θα πρέπει να συζητείται σε κάθε επίσκεψη και ο ασθενής να παραπέμπεται σε ομάδες ειδικών ή σε εξωτερικά ιατρεία, συμπεριλαμβανομένου εξωτερικού ιατρείου ψυχολόγου, εφόσον θεωρείται αυτό απαραίτητο. Η συχνότητα αυτών των αξιολογήσεων θα εξαρτηθεί από τη βαρύτητα του δρεπανοκυτταρικού φαινοτύπου του κάθε ασθενούς, με ορισμένους ασθενείς, ενδεχομένως, να απαιτούν αξιολόγηση αρκετά συχνά, όπως δύο φορές μηνιαίως, ενώ άλλοι μπορούν να εκτιμηθούν μόνο κατά την ετήσια εκτίμηση.

Για τους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με υδροξυουρία, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην αποτελεσματικότητα της τρέχουσας δόσης καθώς και την τήρηση από πλευράς του ασθενούς της φαρμακευτικής αγωγής. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμεροι για την ανάγκη αντισύλληψης και τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες και ανησυχίες θα πρέπει να αναφέρονται.

Στους ασθενείς που βρίσκονται σε προγράμματα τακτικών μεταγγίσεων θα πρέπει, κατά τη διάρκεια της συνολικής ετήσιας εκτίμησής τους, να δοθεί πρόσθετη προσοχή, ώστε να διασφαλιστεί ότι κατανοούν τη λογική των μεταγγίσεων και τους συναφείς κινδύνους. Θα πρέπει, επίσης, να τους ζητηθεί να παρέχουν ετήσια συγκατάθεση για τη συνέχιση των μεταγγίσεων. Η λογική της μακροχρόνιας μεταγγισιοθεραπείας θα πρέπει να αναθεωρηθεί, υπό το φως οποιωνδήποτε νέων κλινικών ενδείξεων, τουλάχιστον, ετησίως και οι στόχοι μετάγγισης θα πρέπει, επίσης, να αναθεωρηθούν, ώστε να εξασφαλιστεί ότι πληρούνται. Οι ασθενείς σε τακτικές μεταγγίσεις θα πρέπει να έχουν παρακολούθηση των επιπέδων σιδήρου και να ελέγχονται με ορολογικές εξετάσεις για ηπατίτιδα Β ετησίως καθώς και για ηπατίτιδα C και για HIV. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία αποσιδήρωσης με χηλικούς παράγοντες θα πρέπει να εκτιμώνται όσον αφορά την τρέχουσα θεραπεία τους και να ελέγχεται η τήρηση και η αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής. Διερεύνηση για την αξιολόγηση του φορτίου σιδήρου θα πρέπει να ζητείται τουλάχιστον ετησίως για τους ασθενείς με ήδη υπάρχουσα υπερφόρτωση σιδήρου ή για αυτούς τους οποίους υπάρχουν υποψίες ότι αναπτύσσουν υπερφόρτωση σιδήρου.

Μια γραπτή περίληψη με τα αποτελέσματα των σχετικών εξετάσεων, επισημαίνοντας τυχόν αλλαγές και κάνοντας σαφείς συστάσεις θα πρέπει να κοινοποιείται στον ασθενή, στον οικογενειακό ιατρό και στην ομάδα του τοπικού νοσοκομείου που επισκέπτεται τακτικά ο ασθενής (εφόσον συμβαίνει αυτό). Αυτή η περίληψη πρέπει να συμπεριλαμβάνει πρόσφατα αποτελέσματα εξετάσεων αίματος (π.χ. γενική αίματος και νεφρικό προφίλ). Μια προτεινόμενη τυποποιημένη φόρμα παρατίθεται στο Παράρτημα 1.

Κεφάλαιο 18: Αναπαραγωγική υγεία

Αντισύλληψη

Εισαγωγή

Η ανάγκη για αντισύλληψη σε γυναίκες με δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ) εξακολουθεί να μην καλύπτεται πλήρως (O'Brien *και συν.*, 2011, Whaley *και συν.*, 2015), γεγονός που οφείλεται εν μέρει στη σύγχυση μεταξύ των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης σχετικά με την ασφάλεια των διαφόρων επιλογών (Haddad *και συν.*, 2012, Smith-Whitley, 2014). Κατευθυντήριες οδηγίες βασισμένες σε ενδείξεις, σχετικά με την ασφάλεια των διαφόρων μεθόδων αντισύλληψης σε χρόνιες ιατρικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της ΔΝ, ληφθήκαν υπόψιν κατά την προετοιμασία αυτού του κεφαλαίου (Τμήμα Σεξουαλικής και Αναπαραγωγικής Φροντίδας Υγείας, 2016, Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου Πνεύμονος και Αίματος, 2014, Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Αριστείας της Φροντίδας, 2005 - επικαιροποιημένο το 2014, Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2015).

Πρότυπα

- Κάθε γυναίκα, άντρας ή ζευγάρι που επηρεάζεται από τη ΔΝ θα πρέπει να ενθαρρύνονται να έχουν ένα σχέδιο ζωής όσον αφορά την αναπαραγωγή.
- Όλες οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και όλοι οι άνδρες με ΔΝ θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλευτική αντισύλληψης, συμβουλές για την πρόληψη ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης, τουλάχιστον στο πλαίσιο της ετήσιας εκτίμησης.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Μια συστηματική ανασκόπηση εννέα μελετών που εξετάζουν την ασφάλεια της ορμονικής και ενδομήτριας αντισυλληπτικής χρήσης μεταξύ γυναικών με ΔΝ, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, αν και οι ενδείξεις ήταν μέτριας ή κακής ποιότητας, οι «μόνο με προγεστερόνη» και οι «συνδυαστικές ορμονικές» αντισυλληπτικές μέθοδοι δεν αύξησαν τη συχνότητα ή τη σοβαρότητα των δρεπανοκυτταρικών κρίσεων και δεν σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων κλινικών συμβάντων (Haddad *και συν.*, 2012). Υπήρχε έλλειψη στοιχείων για τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής μεταξύ των χρηστών με δρεπανοκυτταρική νόσο που λάμβαναν συνδυασμένα ορμονικά σκευάσματα και εκείνων των γυναικών με ΔΝ που χρησιμοποιούσαν ενδομήτρια αντισυλληπτική συσκευή (IUD). Μια άλλη

συστηματική ανασκόπηση της χρήσης αντισυλληπτικών, μόνο με προγεσταγόνο στις γυναίκες με ΔΝ δεν ταυτοποίησε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια ή κάποια, κλινικώς ή στατιστικώς σημαντική, ανεπιθύμητη ενέργεια που να αφορά στις αιματολογικές ή βιοχημικές παραμέτρους και να συσχετίζεται με τη χρήση μεθόδων μόνο με προγεσταγόνο (Legardy & Curtis, 2006). Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι οι χρήστες αντισυλληπτικών που έλαβαν μόνο προγεσταγόνο παρουσίασαν μια μείωση των συμπτωμάτων και λιγότερο συχνές και σοβαρές επώδυνες κρίσεις σε σύγκριση με τους μη χρήστες και βελτίωση των βιοχημικών και αιματολογικών παραμέτρων (de Abood *και συν.*, 1997, De Ceulaer *και συν.*, 1982), αλλά η συστηματική ανασκόπηση των δεδομένων δεν κατέδειξε επαρκή τεκμηρίωση που να συνιστά την αντισύλληψη μόνο με προγεσταγόνο έναντι άλλων αντισυλληπτικών επιλογών (Haddad *και συν.*, 2012).

Μια ανασκόπηση της Cochrane σχετικά με τις στεροειδείς ορμόνες για αντισύλληψη σε γυναίκες με ΔΝ (Manchikanti Gomez και συν., 2007) αναφέρθηκε σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (De Ceulaer *και συν.*, 1982), η οποία συνέκρινε την τρίμηνη χρήση depot οξεικής μεδροξυπρογεστερόνης (DMPA) έναντι ενδομυϊκού αλατούχου εικονικού φαρμάκου (placebo) σε 25 ασθενείς, σε μια μελέτη διασταυρούμενης μετάβασης με περίοδο έκπλυσης έξι μηνών. Κατά τη διάρκεια της χρήσης DMPA, υπήρξε μια μη στατιστικώς σημαντική τάση προς μείωση των επώδυνων δρεπανοκυτταρικών κρίσεων (OR 0.23, 95% CI 0,05 έως 1,02), ωστόσο, λόγω της βραχείας περιόδου διασταύρωσης, ενδέχεται τα αποτελέσματα της μελέτης να είναι μεροληπτικά.

Οι επιλογές αντισύλληψης και η αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών μεθόδων

Υπάρχει ευρύ φάσμα μεθόδων αντισύλληψης με ποικίλη αποτελεσματικότητα, ιδιαίτερα για τις μεθόδους που απαιτούν συνεπή και σωστή χρήση (Πίνακας 2).

Ο ακόλουθος πίνακας συγκρίνει το ποσοστό των γυναικών που παρουσιάζουν ανεπιθύμητη εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους χρήσης αντισυλληπτικών, όταν η μέθοδος χρησιμοποιείται «τυπικά» (που περιλαμβάνει τόσο εσφαλμένη όσο και ασυνεπή χρήση) ή «τέλεια» (σωστή και συνεπή χρήση). Μέθοδοι, οι οποίες θεωρούνται ως αναστρέψιμη αντισύλληψη με μακροχρόνια δράση (Long-Acting Reversible Contraception - LARC) υποδεικνύονται στον Πίνακα 2. Χρήση των μεθόδων LARC, όπως τα ενέσιμα, τα εμφυτεύματα και οι ενδομήτριες συσκευές, είναι πιο αποτελεσματικές για την πρόληψη κυήσεων από τις μεθόδους που εξαρτώνται από το χρήστη, όπως τα από του στόματος αντισυλληπτικά χάπια (NICE, Κατευθυντήρια Οδηγία, 2005).

Πίνακας 2. Ποσοστό γυναικών που παρουσιάζουν ανεπιθύμητη κύηση κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους χρήσης με «τυπική χρήση» και «τέλεια χρήση» (Τμήμα Σεξουαλικής και Αναπαραγωγικής Υγείας (FSRH), 2016). Τροποποιήθηκε από (Trussell, 2011).

Μέθοδος	Τυπική χρήση (%)	Τέλεια χρήση (%)
Καμία μέθοδος	85	85
Μέθοδοι βασισμένες στην ενημέρωση σχετικά με τη γονιμότητα	24	0,4-5
Διάφραγμα θήλεος	12	6
Προφυλακτικό άρρενος	18	2
Συνδυαστική ορμονική αντισύλληψη (περιλαμβάνει συνδυασμένη από του στόματος αντισύλληψη, διαδερμικό έμπλαστρο και κολπικούς δακτυλίους)	9	0,3
Χάπι μόνο με προγεσταγόνο	9	0,3
Ενέσιμο μόνο με προγεσταγόνο (DMPA)	6	0,2
Ενδομήτρια συσκευή που φέρει χαλκό	0,8	0,6
Σύστημα που απελευθερώνει ενδομητρίως λεβονογεστρέλη	0,2	0,2
Εμφύτευμα μόνο με προγεσταγόνο	0,05	0,05
Θηλυκή στείρωση	0,5	0,5
Αγγειεκτομή	0,15	0,1

Από το UKMEC 2016. https://www.fsrh.org/ukmec/ (Τμήμα Σεξουαλικής και Αναπαραγωγικής Υγείας (FSRH), 2016). Αναπαράγεται με άδεια από το FSRH. Copyright © Τμήμα Σεξουαλικής και Αναπαραγωγικής Υγείας 2006 -2016.

Πληροφορίες απευθυνόμενες σε ασθενείς σχετικά με την αντισύλληψη μπορεί να βρεθούν στην ιστοσελίδα Οικογενειακού Προγραμματισμού (www.fpa.org.uk, στα αγγλικά).

Τα βρετανικά ιατρικά Κριτήρια Εισαγωγής για τη Χρήση Αντισύλληψης (UK Medical Eligibility Criteria for contraceptive use - UKMEC) του Τμήματος Σεξουαλικής και Αναπαραγωγικής Υγείας (2016), προσαρμοσμένα από τις κατευθυντήριες οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ, 2015) προσφέρουν καθοδήγηση στους παρόχους αντισύλληψης για τα άτομα στο Ηνωμένο Βασίλειο με συγκεκριμένα θέματα υγείας ή χαρακτηριστικά. Τα UKMEC προσφέρουν κατευθύνσεις για τη χρήση των ακόλουθων τύπων αντισυλληπτικών μεθόδων σε γυναίκες με ΔΝ, οι οποίες ταξινομούνται ως εξής:

Η **αντισύλληψη μόνο με προγεσταγόνο** ταξινομείται ως Κατηγορίας 1, κάτι που σημαίνει ότι αυτοί οι παράγοντες μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς περιορισμούς. Η αντισύλληψη μόνο με προγεσταγόνο περιλαμβάνει τις ακόλουθες μεθόδους:

- Υποδερμικό εμφύτευμα μόνο με προγεσταγόνο (εμφύτευμα μονής ράβδου που περιέχει 68 mg ετονογεστρέλη)
- Ενέσιμο μόνο με προγεσταγόνο: depot οξεικής μεδροξυπρογεστερόνης (DMPA) (χορηγούμενο ενδομυϊκά ή υποδόρια σε διαστήματα 13 εβδομάδων)
- Σύστημα ενδομήτριας αποδέσμευσης προγεσταγόνου (λεβονοργεστρέλης) (με άδεια για 3 ή 5 χρόνια χρήσης)
- Χορήγηση χαπιού μόνο με προγεσταγόνο (που περιέχει νορεθιστερόνη 350 μg, λεβονοργεστρέλη 30 μg ή δεσογεστρέλη 75 μg, τα οποία είναι διαθέσιμα επί του παρόντος στο Ηνωμένο Βασίλειο). Θεωρητικά, το χάπι δεσογεστρέλης, ενδεχομένως, να αναμένεται να είναι πιο αποτελεσματικό από εκείνο που περιέχει νορεθιστερόνη ή λεβονοργεστρέλη, ιδιαίτερα με τυπική χρήση, επειδή η ωορρηξία καταστέλλεται σταθερότερα και έχει μεγαλύτερο "παράθυρο" σε περίπτωση απώλειας μιας δόσης χαπιού.

Τα αντισυλληπτικά που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο αποτελούν μια καλή επιλογή για γυναίκες με ΔΝ, λόγω του χαμηλότερου κινδύνου θρομβοεμβολής, σε σύγκριση με τη συνδυαστική ορμονική αντισύλληψη, και της πιθανής μείωσης των οξέων επώδυνων επεισοδίων (Smith-Whitley, 2014). Η απρόβλεπτη κολπική αιμορραγία αποτελεί μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία μπορεί να επηρεάσει την αποδοχή από τη χρήστη.

Τα **συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά** ταξινομούνται ως Κατηγορίας 2, που σημαίνει ότι «τα πλεονεκτήματα της χρήσης της μεθόδου υπερβαίνουν κατά κανόνα τους θεωρητικούς ή αποδεδειγμένους κινδύνους».

Η συνδυαστική ορμονική αντισύλληψη (Combined Hormonal Contraception - CHC) περιλαμβάνει τις ακόλουθες μεθόδους:

- Συνδυασμένη από του στόματος αντισύλληψη
- Συνδυασμένα αντισυλληπτικά διαδερμικά έμπλαστρα
- Συνδυασμός αντισυλληπτικών κολπικών δακτυλίων

Οι συστάσεις στο UKMEC αναφέρονται σε χαμηλές δόσεις συνδυασμένης από του στόματος αντισύλληψης (Combined Oral Contraception - COC), η οποία περιέχει ≤ 35 μg αιθινυλοιστραδιόλης σε συνδυασμό με προγεσταγόνο. Οι συστάσεις είναι οι ίδιες για όλα τα σκευάσματα COC, ανεξαρτήτως από την περιεκτικότητά τους σε προγεσταγόνο. Οι συστάσεις για COC ισχύουν, επίσης, για το συνδυασμό αντισυλληπτικού εμπλάστρου και δακτυλίου.

Οι χρήστες συνδυαστικής ορμονικής αντισύλληψης έχουν επιπρόσθετα οφέλη από το προβλεπόμενο μοτίβο αιμορραγίας με μειωμένη ροή και πόνο στην έμμηνο ρύση.

Υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής στους χρήστες συνδυαστικής ορμονικής αντισύλληψης με έναν αυξημένο σχετικό κίνδυνο περίπου 2, σε σύγκριση με μη χρήστες, το οποίο μεταφράζεται σε έναν χαμηλό απόλυτο κίνδυνο, περίπου, 9-10 συμβάντα ανά 10.000 χρήστες ετησίως (Reid *και συν.*, 2010). Οι μελέτες έχουν βρει διαφορές στον κίνδυνο θρομβοεμβολής που σχετίζεται με συνδυασμένη από του στόματος αντισύλληψη, η οποία περιέχει διαφορετικά προγεσταγόνα, με τεκμηρίωση που να υποδηλώνει ότι η συνδυασμένη από του στόματος αντισύλληψη με τη λεβονοργεστρέλη, τη νορεθιστερόνη και τη νοργεστιμάτη συνδέονται με τον χαμηλότερο κίνδυνο (Τμήμα Σεξουαλικής και Αναπαραγωγικής Υγείας, 2014). Έχει φανεί ότι άτομα με ΔΝ έχουν ένα χρονίως ενεργοποιημένο σύστημα πήξης και έχουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Ωστόσο, ο ακριβής κίνδυνος είναι ασαφής (Haddad *και συν.*, 2012). Δεδομένης της αύξησης του κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή σε υγιή άτομα που λαμβάνουν συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά και την πιθανότητα για αυξημένη φλεβική θρομβοεμβολή στη ΔΝ, υπάρχει μια θεωρητική ανησυχία ότι η αλληλεπίδραση θα οδηγήσει σε περαιτέρω αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με ΔΝ που χρησιμοποιούν συνδυαστική ορμονική αντισύλληψη (Haddad *και συν.*, 2012). Η συστηματική ανασκόπηση από τους Haddad *και συν.* δεν εντόπισε μελέτες που να εξέταζαν συγκεκριμένα τον κίνδυνο αρτηριακής και φλεβικής θρομβοεμβολής σε χρήστες συνδυαστικής ορμονικής αντισύλληψης με ΔΝ, πράγμα το οποίο αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό κενό στη βιβλιογραφία.

Κατά την αξιολόγηση της ασφάλειας της συνδυασμένης ορμονικής αντισύλληψης σε γυναίκες με ΔΝ, πρέπει να ληφθούν υπόψη τυχόν συνυπάρχουσες ιατρικές

παθήσεις, οι οποίες μπορεί να αποτελούν αντένδειξη για τη χρήση της μεθόδου. Για παράδειγμα, το ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αποτελεί αντένδειξη για τη συνδυασμένη ορμονοθεραπεία αντισύλληψης (Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος, 2014).

Η ενδομήτρια συσκευή χαλκού (Cu-IUD) ταξινομείται ως Κατηγορίας 2, που σημαίνει ότι "τα πλεονεκτήματα της χρήσης της μεθόδου υπερβαίνουν κατά κανόνα τους θεωρητικούς ή αποδεδειγμένους κινδύνους». Μόνο μια μικρή συγχρονική μελέτη έχει αναφερθεί εξετάζοντας τη χρήση των ενδομήτριων συσκευών μεταξύ των γυναικών με ΔΝ. Αυτή δεν ανέφερε σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα, αλλά ούτε παρείχε κάποια συγκρίσιμα στατιστικώς στοιχεία ανάμεσα σε μια ομάδα χωρίς ενδομήτρια συσκευή ή σε μια μη δρεπανοκυτταρική ομάδα. Υπάρχει, επομένως, ανεπαρκής τεκμηρίωση για να σχολιάσει την ασφάλεια αυτής της μεθόδου για το συγκεκριμένο πληθυσμό (Howard *και συν.*, 1993). Ωστόσο, οι θεωρητικές ανησυχίες σχετικά με τη χρήση ενδομήτριας συσκευής σε αυτόν τον πληθυσμό είναι λίγες και δεν υπάρχει, επί του παρόντος, αποδεικτική τεκμηρίωση που να υποστηρίζει τον περιορισμό της χρήσης ενδομήτριων συσκευών ανάμεσα στις γυναίκες με ΔΝ (Haddad *και συν.*, 2012).

Υπάρχει ανησυχία για αυξημένο κίνδυνο απώλειας αίματος κατά την έμμηνο ρύση με Cu-IUD , οπότε και ένα ενδομήτριο σύστημα (IUS), το οποίο γενικά συσχετίζεται με μειωμένη απώλεια αίματος, ενδεχομένως να είναι μια προτιμότερη επιλογή για τις γυναίκες με ΔΝ.

Επείγουσα αντισύλληψη. Οι συμβουλές σε γυναίκες με ΔΝ σχετικά με τις επιλογές επείγουσας αντισύλληψης ως μέσο πρόληψης της ακούσιας κύησης, μετά από οποιαδήποτε απροστάτευτη σεξουαλική επαφή, δεν θα πρέπει να διαφέρουν από τις συμβουλές που παρέχονται στο γενικό πληθυσμό. Οι μέθοδοι επείγουσας αντισύλληψης, επί του παρόντος, περιλαμβάνουν το Cu-IUD (την πιο αποτελεσματική μορφή της επείγουσας αντισύλληψης, για χρήση μεταξύ 0 και 120 ωρών από μια απροστάτευτη σεξουαλική επαφή ή εντός 5 ημερών από την αναμενόμενη ωορρηξία) και δύο μεθόδους με από του στόματος επείγουσας αντισύλληψης - οξεική ουλιπριστάλη 30 mg (με άδεια χρήσης εντός 120 ωρών από την απροστάτευτη σεξουαλική επαφή) και λεβονοργεστρέλη 1,5 mg (με άδεια χρήσης έως και 72 ώρες μετά την απροστάτευτη σεξουαλική επαφή).

Συστάσεις

- Τα αντισυλληπτικά μόνο με προγεσταγόνο (χάπια, ενέσεις και εμφυτεύματα), τα ενδομήτρια συστήματα με απελευθέρωση προγεσταγόνου και οι μέθοδοι φραγμού δεν έχουν περιορισμούς για χρήση σε γυναίκες με ΔΝ.

- Σε γυναίκες με ΔΝ τα πλεονεκτήματα της χρήσης χαμηλών δόσεων συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών (χάπια, επιθέματα και δακτύλιοι) και ενδομήτριων συσκευών αντισταθμίζουν, γενικά, τους θεωρητικούς ή αποδεδειγμένους κινδύνους.
- Οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται ότι στον γενικό πληθυσμό ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής με τη χρήση συνδυασμένης ορμονικής αντισύλληψης είναι, περίπου, διπλάσιος σε σύγκριση με τη μη χρήση, αλλά ο απόλυτος κίνδυνος παραμένει χαμηλός. Υπάρχει έλλειψη τεκμηρίωσης για το αν ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται περαιτέρω λόγω της δρεπανοκυτταρικής νόσου τους.
- Κατά την αξιολόγηση της ασφάλειας των μεθόδων αντισύλληψης σε γυναίκες με ΔΝ, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οποιεσδήποτε συνυπάρχουσες ιατρικές παθήσεις, οι οποίες ενδέχεται να αποτελούν αντένδειξη για τη χρήση της μεθόδου.
- Η χρήση αναστρέψιμων αντισυλληπτικών μεθόδων μακράς δράσης (LARC), όπως τα ενέσιμα, τα εμφυτεύματα και οι ενδομήτριες συσκευές είναι πιο αποτελεσματικές στην πρόληψη της εγκυμοσύνης, σε σύγκριση με τις μεθόδους που εξαρτώνται από το χρήστη, όπως τα από του στόματος αντισυλληπτικά χάπια και οι μέθοδοι φραγμού.
- Στις γυναίκες με ΔΝ, λόγω του σημαντικού κινδύνου για την υγεία τους κατά τη διάρκεια κύησης, θα πρέπει να δίδεται η συμβουλή να εξετάζουν την πιθανότητα χρήσης μεθόδων LARC, οι οποίες είναι εξαιρετικά αξιόπιστες και αποτελεσματικές. Η αποκλειστική χρήση των μεθόδων φραγμού και των μεθόδων αντισύλληψης που εξαρτώνται από το χρήστη (π.χ. από του στόματος αντισύλληψη), ενδέχεται να μην είναι η καταλληλότερη επιλογή για αυτές τις γυναίκες, λόγω των σχετικά υψηλότερων ποσοστών αποτυχίας στην τυπική χρήση.
- Λόγω των πιθανών τερατογόνων επιδράσεων της υδροξυουρίας, τα σεξουαλικώς ενεργά ζευγάρια θα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη, εάν ένα άτομο χρησιμοποιεί υδροξυουρία. Η υδροξυουρία θα πρέπει να διακοπεί πριν από τη σύλληψη.
- Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να έχουν πρόσβαση σε συμβουλές ειδικών για τον ενδεδειγμένο τρόπο αντισύλληψης ατόμων με ΔΝ, όταν αυτό απαιτείται.

Συμβουλευτική προ της σύλληψης

Εισαγωγή

Η επιθυμία να αποκτήσουν παιδιά είναι μια ρεαλιστική προσδοκία για τους ενήλικες με ΔΝ και θα πρέπει αυτοί να υποστηρίζονται για αυτό. Επομένως, οι συζητήσεις σχετικά με τη σύλληψη θα πρέπει να αποτελούν μέρος της συνήθους φροντίδας τους. Η συμβουλευτική προ της σύλληψης θα μπορούσε να παρέχεται επί τούτω

(*ad hoc*) κατόπιν επιθυμίας του/της ασθενούς, αλλά θα πρέπει να αποτελεί, επίσης, μέρος της συνήθους φροντίδας που προσφέρεται από τον οικογενειακό ιατρό, την ομάδα νοσηλευτικής της κοινότητας, τους νοσοκομειακούς ειδικούς και άλλους επαγγελματίες υγείας. Αυτή η συζήτηση θα περιλαμβάνει συμβουλές σχετικά με τη βελτιστοποίηση της υγείας πριν από τη σύλληψη, τον προληπτικό έλεγχο των συντρόφων, τη συμπληρωματική αγωγή με φολικό οξύ, την προεμφυτευτική γενετική διάγνωση και την προγεννητική διάγνωση.

Πρότυπα

- Οι ενήλικες αναπαραγωγικής ηλικίας με ΔΝ θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλευτική για τις αναπαραγωγικές επιλογές τους στο πλαίσιο της ετήσιας εκτίμησής τους. Αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει συζήτηση για τον προληπτικό έλεγχο του συντρόφου και για τα φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν τη σύλληψη.
- Ενήλικες με ΔΝ που έχουν ένα/μια σύντροφο, που είναι φορέας μιας παραλλαγής αιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα να υπάρχει κίνδυνος να προκύψει κύηση εμβρύου προσβεβλημένου από δρεπανοκυτταρική νόσο, θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τις γενετικές διαγνωστικές επιλογές προγεννητικής ή προ της εμφύτευσης.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Η συζήτηση σχετικά με τη σύλληψη θα πρέπει να ενσωματωθεί στη φροντίδα ρουτίνας και θα πρέπει να αποτελεί μέρος (τουλάχιστον) της ετήσιας εκτίμησης από τη νεαρή ενηλικίωση και μετά. Οι γυναίκες που προγραμματίζουν κύηση θα πρέπει να επανεξεταστούν για να βελτιστοποιηθεί η υποκείμενη ΔΝ πριν από τη σύλληψη και να εξασφαλιστεί ότι οι χρόνιες επιπλοκές της ΔΝ είναι υπό έλεγχο. Αυτό περιλαμβάνει την εξασφάλιση ότι η ασθενής είναι πλήρως εμβολιασμένη, ότι της προσφέρεται προφυλακτικά πενικιλίνη (ή ισοδύναμο) και ότι αυτή λαμβάνει φολικό οξύ σε τακτική βάση. Τα φάρμακα που αντενδείκνυνται κατά την κύηση, όπως η υδροξυουρία, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι χηλικοί παράγοντες, θα πρέπει, επίσης, να σταματήσουν πριν τη σύλληψη (Byrd *και συν.*, 1999, Diav-Citrin *και συν.*, 1999). Θα πρέπει, επιπλέον, να ληφθεί μέριμνα ελέγχου για βλάβη τελικού οργάνου, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεϊνουρίας κατά την έναρξη, προληπτικός έλεγχος με υπερηχογράφημα καρδιάς για πνευμονική υπέρταση και οφθαλμολογική εκτίμηση.

Οι άρρενες ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τη διακοπή της υδροξυουρίας, τουλάχιστον, τρεις μήνες πριν σύλληψη.

Όλοι οι ενήλικες με ΔΝ θα πρέπει να ενθαρρυνθούν να ασχοληθούν με τον προληπτικό έλεγχο των συντρόφων τους, πριν από την έναρξη κύησης. Εάν ο σύντροφος ενός ασθενούς με δρεπανοκυτταρική αναιμία έχει βρεθεί ότι είναι φορέας μιας σχετικής παραλλαγής της β-σφαιρίνης (π.χ. αιμοσφαιρίνη S, αιμοσφαιρίνη C) ή β θαλασσαιμία, τότε θα υπάρχει 50% πιθανότητα το παιδί να πάσχει από ΔΝ. Όποιος κινδυνεύει να αποκτήσει ένα προσβεβλημένο παιδί (δηλαδή, σε περίπτωση που ο/η σύντροφος είναι φορέας ή πάσχει από αιμοσφαιρινοπάθεια) είναι σημαντικό να έχει επίγνωση αυτής της πιθανότητας και να λαμβάνει την κατάλληλη συμβουλευτική, η οποία θα περιλαμβάνει τη συζήτηση των αναπαραγωγικών επιλογών: μη επεμβατικές, προγεννητική διάγνωση μόλις επιτευχθεί κύηση ή γενετική διάγνωση πριν από την εμφύτευση. Περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να βρείτε στην ιστοσελίδα του προγράμματος ελέγχου Δρεπανοκυτταρικής Νόσου και Θαλασσαιμίας του Εθνικού Συστήματος Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου (www.gov.uk/topic/population-screening-programs/sickle-cell-thalassemia , στα αγγλικά).

Προεμφυτευτική/ προγεννητική διάγνωση θα πρέπει να προσφέρεται σε ζευγάρια που διατρέχουν κίνδυνο να έχουν κύημα προσβεβλημένο από μια αιμοσφαιρινοπάθεια. Η παροχή συμβουλών θα πρέπει να παρέχεται από κατάλληλα εκπαιδευμένους επαγγελματίες και η προγεννητική διάγνωση θα πρέπει να προσφέρεται όσο το δυνατόν νωρίτερα σε κάθε κύηση. Στην Ελλάδα, ο έλεγχος προσφέρεται στις σχετικές Μονάδες Πρόληψης στα Δημόσια Νοσοκομεία, όπως το Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπάνιων Αιματολογικών (Αιμοσφαιρινοπαθειών) & Σπάνιων Μεταβολικών Νοσημάτων στο Π.Γ.Ν.Α. «Λαϊκό» στην Αθήνα, η Μονάδα Πρόληψης Μεσογειακής Αναιμίας στο Π.Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο» στη Θεσσαλονίκη και στα αντίστοιχα σχετικά τμήματα στα επαρχιακά νοσοκομεία.

Η γενετική διάγνωση πριν από την εμφύτευση είναι μια τεχνική που έχει σχεδιαστεί για να βοηθήσει ζευγάρια που κινδυνεύουν να έχουν παιδί με σοβαρή γενετική πάθηση. Περιλαμβάνει τη χρήση in vitro γονιμοποίησης (In Vitro Fertilisation - IVF) για τη δημιουργία εμβρύων στο εργαστήριο από ωάρια/σπερματοζωάρια του ζευγαριού. Κάθε έμβρυο ελέγχεται για ΔΝ με βιοψία εμβρύου και ένα ή δύο έμβρυα μη προσβεβλημένα (ή με φορεία) μεταφέρονται πίσω στη γυναίκα. Αυτή είναι μια περίπλοκη και χρονοβόρα τεχνική, που απαιτεί πολλαπλά νοσοκομειακά ραντεβού και μόνο, περίπου, 1 στα 5 ζευγάρια που ξεκινούν τη γενετική διάγνωση πριν από την εμφύτευση θα αποκτήσει τελικά μωρό. Τα ζευγάρια που ζητούν αυτή την παρέμβαση θα πρέπει να παραπεμφθούν σε ένα από τα κέντρα που προσφέρουν αυτή την υπηρεσία

Κύηση

«Είμαι σήμερα έγκυος και η φροντίδα που έχω είναι εξαιρετική».

"Γνωρίζω ένα ειδικό νοσοκομείο που έχει έναν αιματο-γυναικολόγο, το οποίο θα πρέπει να ενθαρρύνεται. Ωστόσο, με την παρούσα εγκυμοσύνη μου, έχω μια πολυεπιστημονική ομάδα με τον αιματολόγο μου, την ειδικευμένη μαία και το μαιευτήρα που παρακολουθούν την επίσκεψή μου".

Εισαγωγή

Οι έγκυες γυναίκες με ΔΝ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο επιπλοκών με αυξημένο κίνδυνο μητρικής και εμβρυϊκής περιγεννητικής θνησιμότητας και νοσηρότητας (Oteng-Ntim *και συν.*, 2015a, Oteng-Ntim *και συν.*, 2015b). Μια βασική κατευθυντήρια οδηγία του Βασιλικού Κολλεγίου Μαιευτήρων και Γυναικολογίας είναι διαθέσιμη για να κατευθύνει τη διαχείριση (Royal College of Obstetrics and Gynecology, 2011).

Πρότυπα

- Οι έγκυες γυναίκες με ΔΝ θα πρέπει να διαχειρίζονται από μια πολυεπιστημονική ομάδα μαιευτήρων, μαιών και αιματολόγων με ειδικό ενδιαφέρον στη ΔΝ, σε μια μονάδα που διαχειρίζεται κύηση υψηλού κινδύνου.
- Οι μονάδες που διαχειρίζονται τη δρεπανοκυτταρική κύηση θα πρέπει να έχουν ένα σαφές πρωτόκολλο διαχείρισης για την ασθενή.
- Στις έγκυες γυναίκες με ΔΝ θα πρέπει να συνταγογραφούνται χαμηλές δόσεις ασπιρίνης 75 mg μία φορά ημερησίως από την αρχή για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης προεκλαμψίας, εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη.
- Η συνήθης προφυλακτική μετάγγιση δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης για τις γυναίκες με ΔΝ, αλλά ενδείκνυται σε ορισμένες περιπτώσεις.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Η ΔΝ σχετίζεται με υψηλή συχνότητα επιπλοκών του κυήματος και της μητέρας (Oteng-Ntim *και συν.*, 2015b) με υψηλότερα ποσοστά να ανιχνεύονται σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία και σε χώρες με χαμηλότερα εισοδήματα. Οι μητρικές επιπλοκές περιλαμβάνουν αυξημένη μητρική θνησιμότητα, αυξημένες δρεπανοκυτταρικές επιπλοκές (οξεία επώδυνη κρίση, οξύ θωρακικό σύνδρομο και λοίμωξη, ιδιαίτερα λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος) και αυξημένες επιπλοκές κύησης (προεκλαμψία, υπέρταση επαγόμενη από την κύηση, θρομβοεμβολή και ποσοστό καισαρικών τομών). Ποσοστά ενδονοσοκομειακής εισαγωγής και

εισόδου στη Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας, κατά τη διάρκεια της κύησης είναι υψηλότερα από εκείνα των γυναικών του γενικού πληθυσμού. Οι επιπλοκές του κυήματος περιλαμβάνουν αυξημένα ποσοστά αποβολής, ενδομήτριου θανάτου και περιγεννητικής θνησιμότητας και αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού και καθυστέρησης ανάπτυξης.

Αυτή η νοσηρότητα θεωρείται απότοκη της αυξημένης τάσης για αγγειακή στάση, της προ-θρομβωτικής κατάστασης και της αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας. Υπάρχουν δυσκολίες γύρω από τις μελέτες στην κύηση, ιδιαίτερα εκείνων που περιέχουν παρεμβατικό χειρισμό και, ως εκ τούτου, η τεκμηρίωση στον τομέα αυτό είναι περιορισμένη και πηγάζει, κυρίως, από μελέτες παρατηρήσης. Τα δημοσιευμένα δεδομένα προέρχονται, κυρίως, από γυναίκες με δρεπανοκυτταρική αναιμία, και ενώ αυτές οι γυναίκες είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν επιπλοκές κατά τη διάρκεια της κύησης, αυτές οι επιπλοκές ενδέχεται, επίσης, να επηρεάσουν και τις γυναίκες με HbS/HbC και άλλους δρεπανοκυτταρικούς γονότυπους. Κατά συνέπεια, αυτές οι συστάσεις ισχύουν για όλους τους γονότυπους.

Όλες οι γυναίκες με ΔΝ (ανεξαρτήτως γονότυπου) θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανή νοσηρότητα και θνησιμότητα που συνδέονται με την κύηση, ιδανικά πριν από τη σύλληψη (Howard & Oteng Ntim, 2012, Oteng-Ntim *και συν.*, 2015b).

Προγεννητική περίοδος

Οι γυναίκες με ΔΝ θα πρέπει να ενθαρρύνονται να ενημερώσουν τον αιματολόγο τους αμέσως μόλις είναι έγκυες. Αυτό θα επιτρέψει την έγκαιρη παραπομπή σε μια πολυεπιστημονική ομάδα για κύηση υψηλού κινδύνου.

Ο προληπτικός έλεγχος για χρόνιες επιπλοκές και ο προληπτικός έλεγχος του συντρόφου (εάν δεν είναι ήδη καταχωρημένα αυτά τα στοιχεία) θα πρέπει να ολοκληρωθεί έγκαιρα και το ιστορικό φαρμάκων να αναθεωρηθεί. Εάν οι γυναίκες δεν έχουν υποβληθεί σε μια εκτίμηση προ της σύλληψης, θα πρέπει να τους δίδεται η συμβουλή να λαμβάνουν καθημερινά φολικό οξύ και να επανεξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προφυλακτικής αντιβίωσης. Φάρμακα που δεν είναι ασφαλή κατά την κύηση (π.χ. αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, χηλικοί παράγοντες) θα πρέπει να σταματήσουν αμέσως (Βασιλικό Κολλέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, 2011). Οι γυναίκες που λαμβάνουν υδροξυουρία θα πρέπει να λάβουν συγκεκριμένα τη συμβουλή να μην μείνουν έγκυες, αλλά αν μια γυναίκα αντιληφθεί ότι κατέστη έγκυος, ενώ την ελάμβανε θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τους δυνητικούς κινδύνους, η υδροξυουρία θα πρέπει να σταματήσει αμέσως και θα πρέπει να διενεργηθεί ένα λεπτομερές υπερηχογράφημα δευτέρου επιπέδου στις 20 εβδομάδες κύησης, προς αναζήτηση τυχόν ανωμαλιών (βλ. Κεφάλαιο 20: Υδροξυουρία).

Οι γυναίκες θα πρέπει να ενθαρρύνονται να επισκέπτονται τακτικά τα μαιευτικά/προγεννητικά και αιματολογικά ιατρεία (ή κοινά μαιευτικά-δρεπανοκυτταρικά ιατρεία). Κατ΄ ελάχιστον, οι γυναίκες θα πρέπει να επανεξετάζονται στο ιατρείο κάθε μήνα έως τις 24 εβδομάδες, κάθε δεκαπέντε ημέρες έως τις 34 εβδομάδες και, κατόπιν, εβδομαδιαίως, αν και μερικές γυναίκες χρειάζονται περισσότερο συχνή παρακολούθηση. Η τακτική παρακολούθηση θα πρέπει να περιλαμβάνει παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και ανάλυση ούρων. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της ανάπτυξης του κυήματος, λόγω των κινδύνων καθυστέρησης ανάπτυξης. Ένα υπερηχογράφημα ελέγχου βιωσιμότητας, θα πρέπει να προσφέρεται σε κυοφορία 7-9 εβδομάδων, μαζί με ένα υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου ρουτίνας (11-14 εβδομάδες) και ένα λεπτομερές υπερηχογράφημα δευτέρου επιπέδου στις 20 εβδομάδες κύησης. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται υπερηχογραφήματα ανάπτυξης κάθε 4 εβδομάδες από τις 24 εβδομάδες κύησης. Αυτά επιτρέπουν την έγκαιρη ανίχνευση καθυστέρησης ανάπτυξης του κυήματος και βοηθούν να επιτραπεί ο κατάλληλος προγραμματισμός του τοκετού (Βασιλικό Κολλέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, 2013).

Η αξιολόγηση της φλεβικής θρομβοεμβολής θα πρέπει να πραγματοποιείται στις 12/40 εβδομάδες κύησης και η αξιολόγηση θα πρέπει να επαναλαμβάνεται καθ 'όλη τη διάρκεια της κύησης σύμφωνα με τις βασικές Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη μείωση του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας (Βασιλικό Κολλέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, 2015). Σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες, οι γυναίκες με ΔΝ θεωρούνται ως ενδιάμεσου κινδύνου για θρομβοπροφύλαξη και συνιστάται να λαμβάνεται υπόψιν η θρομβοπροφύλαξη με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους από τις 28 εβδομάδες κύησης. Αρκετές μελέτες έχουν επισημάνει ότι οι γυναίκες με ΔΝ έχουν αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας και υπέρτασης επαγόμενης από την κύηση (Chakravarty *και συν.*, 2008, Oteng-Ntim *και συν.*, 2015a, Oteng-Ntim *και συν.*, 2015b, Villers *και συν.*, 2008) και, παρόλο που δεν υπάρχει συγκεκριμένη τεκμηρίωση για το ρόλο της ασπιρίνης στη ΔΝ, αυτή έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας στις κυήσεις υψηλού κινδύνου και θα πρέπει να προσφέρεται σε όλες τις γυναίκες, εκτός εάν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χρήση της.

Τα στοιχεία είναι αντικρουόμενα όσον αφορά τη μετάγγιση κατά την κύηση, αν και αναφέρθηκε μείωση των επώδυνων κρίσεων σε γυναίκες με προφυλακτική μετάγγιση σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (Koshy *και συν.*, 1988). Μια ανασκόπηση της Cochrane (Okusanya & Oladapo, 2016) βρήκε τα διαθέσιμα δεδομένα μεροληπτικά και χαμηλής ποιότητας. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχαν σαφή αποδεικτικά στοιχεία για το όφελος της προφυλακτικής μετάγγισης έναντι της επιλεκτικής μετάγγισης (τρέχον πρότυπο φροντίδας). Αντίθετα, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση (Malinowski *και συν.*, 2015) έδειξε μια συσχέτιση της προφυλακτικής μετάγγισης με τη μείωση της μητρικής θνησιμότητας και των δρεπανοκυτταρικών και νεογνικών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων των οξέων επώδυνων κρίσεων, των

πνευμονικών επιπλοκών, της πυελονεφρίτιδας, της περιγεννητικής θνησιμότητας, του νεογνικού θανάτου και της προωρότητας. Ωστόσο, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία προέκυψαν από έναν μικρό αριθμό μελετών - πολλές από τις οποίες με μεθοδολογικούς περιορισμούς - και ότι μια τυχαιοποιημένη μελέτη είναι απαραίτητη για την πλήρη εκτίμηση του ισοζυγίου των κινδύνων και των οφελών.

Από την τρέχουσα τεκμηρίωση, η προφυλακτική μετάγγιση δεν συνιστάται συστηματικά σε έγκυες γυναίκες με ΔΝ. Η ανάγκη για προφυλακτική μετάγγιση θα πρέπει να συζητηθεί προγεννητικά και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ως ενδεχόμενο σε γυναίκες με δίδυμη κύηση, σε γυναίκες με σημαντικές επιπλοκές κατά τη διάρκεια προηγούμενης ή τρέχουσας κύησης (π.χ. οξύ θωρακικό σύνδρομο, πολλαπλές εισαγωγές με επώδυνα επεισόδια) και σε γυναίκες που είναι εγκατεστημένες σε μακροχρόνια προγραμμάτων μετάγγισης (Davis *και συν.*, 2017a, Βασιλικό Κολλέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, 2011). Στην οξεία φάση ενδέχεται να απαιτηθεί μετάγγιση για τη διαχείριση της αναιμίας - να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας, εάν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης είναι <7 g/dL ή υπάρχει συμπτωματική αναιμία - ή για τη θεραπεία οξέων επιπλοκών, όπως οξέος θωρακικού συνδρόμου. Στην τελευταία κατάσταση θα πρέπει να προσφέρεται στη γυναίκα συνεχιζόμενη θεραπεία μετάγγισης για το υπόλοιπο της κύησης.

Ο οξύς πόνος είναι κοινός κατά τη διάρκεια της κύησης, που εμφανίζεται σε ποσοστό έως και 50% των γυναικών και, ως εκ τούτου, τα κέντρα θα πρέπει να διαθέτουν κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση. Αυτές, συνήθως, αντικατοπτρίζουν τη διαχείριση εκτός κυήσεως, αλλά οι μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες θα πρέπει να αποφεύγονται πριν από τις 12 και μετά από τις 28 εβδομάδες κύησης. Επιπλέον, οι ασθενείς και οι συνοδοί τους, καθώς και το ιατρικό και το νοσηλευτικό προσωπικό θα πρέπει να γνωρίζουν την κλινική εικόνα των επιπλοκών της δρεπανοκυτταρικής νόσου, συμπεριλαμβανομένου του οξέος θωρακικού συνδρόμου, του οξέος εγκεφαλικού επεισοδίου και της οξείας αναιμίας. Θα πρέπει να υπάρχει ένα χαμηλό όριο για εισαγωγή, ιδιαίτερα για τις ασθενείς που παρουσιάζουν πυρετό, οξεία πτώση της αιμοσφαιρίνης ή χαμηλότερο κορεσμό οξυγόνου. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν πού θα πρέπει να προσέρχονται για περίθαλψη κατά τη διάρκεια της κύησης τους, συμπεριλαμβανομένης και της περιόδου εκτός κανονικού ωραρίου, και θα πρέπει να γίνουν συνεννοήσεις για την επικοινωνία με την πολυεπιστημονική ομάδα σε περίπτωση επείγοντος. Οι γυναίκες με ΔΝ θα πρέπει να ενημερώνονται για να λαμβάνουν προφυλακτική δόση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους κατά τη διάρκεια των νοσοκομειακών εισαγωγών προ του τοκετού.

Τοκετός

Ο χρόνος και ο τρόπος τοκετού θα πρέπει να καθοδηγούνται από μαιευτικές ενδείξεις και αν δεν υπάρχουν αντενδείξεις οι γυναίκες θα πρέπει να ενθαρρύνονται να προχωρούν σε τελειόμηνη κύηση, αποφεύγοντας τον έκτακτο τοκετό και να έχουν φυσιολογικό κολπικό τοκετό. Φαίνεται να υπάρχει μια αύξηση των επώδυνων επεισοδίων και του οξέος θωρακικού συνδρόμου κατά τη διάρκεια του τοκετού (Oteng-Ntim *και συν.*, 2015a), τα οποία αυξάνονται, εάν ο τοκετός είναι παρατεταμένος. Οι γυναίκες στον τοκετό και ακριβώς μετά, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με την καθοδήγηση ειδικής ομάδας αιματολόγων. Η δρεπανοκυτταρική νόσος δεν αποτελεί αντένδειξη για έναν φυσιολογικό κολπικό τοκετό, αλλά η συνεχής παρακολούθηση της εμβρυϊκής καρδιακής λειτουργίας συνιστάται, λόγω αυξημένου ποσοστού ενδομήτριων θανάτων και άλλων επιπλοκών. Οι γυναίκες με ΔΝ θα πρέπει να λαμβάνουν μια εκτίμηση απόαναισθησιολόγο κατά το τρίτο τρίμηνο κύησης και η περιοχική αναλγησία να συνιστάται σε περίπτωση καισαρικής τομής. Η τακτική μετάγγιση δεν συνιστάται πριν από την καισαρική τομή, αλλά θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν, εάν η τιμή αιμοσφαιρίνης είναι <7 g/dL ή εάν η τιμή αιμοσφαιρίνης πέσει περισσότερο από 2 g/dL χαμηλότερα από τη σταθερή τιμή αναφοράς.

Μετά τον τοκετό

Οι έγκυες γυναίκες με ΔΝ θα πρέπει να έχουν ένα ξεκάθαρο πρόγραμμα φροντίδας μετά τον τοκετό για να εξασφαλίσουν την ομαλή μετάβαση στη φροντίδα των ομάδων των αιματολόγων και της κοινότητας. Ο αυξημένος κίνδυνος επώδυνων κρίσεων συνεχίζεται κατά τη περίοδο μετά τον τοκετό, όπως και ο αυξημένος κίνδυνος για φλεβική θρομβοεμβολή. Οι γυναίκες θα πρέπει να γνωρίζουν αυτούς τους κινδύνους και η κατάλληλη θρομβοπροφύλαξη μετά τον τοκετό θα πρέπει να δίδεται σύμφωνα με τις σχετικές Κατευθυντήριες Οδηγίες (Βασιλικό Κολέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, 2015). Σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες, οι γυναίκες με ΔΝ θεωρούνται ως «ενδιάμεσου κινδύνου» και συνιστάται να λαμβάνουν όλες για 10 ημέρες μετά τον τοκετό θρομβοπροφύλαξη με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους. Επιπλέον, συνιστάται ότι κάθε γυναίκα που έλαβε προγεννητικώς ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους θα πρέπει να λάβει θρομβοπροφύλαξη για έξι εβδομάδες μετά τον τοκετό. Καθώς οι περισσότερες γυναίκες θα λάβουν προγεννητική θρομβοπροφύλαξη από την 28η εβδομάδα κύησης, θα λάβουν επίσης θεραπεία για έξι εβδομάδες μετά τον τοκετό. Δεν υπάρχει καμία αντένδειξη για θηλασμό και μάλιστα αυτός θα πρέπει να ενθαρρύνεται. Οι γυναίκες που έπαιρναν υδροξυουρία πριν από τη σύλληψη δεν θα πρέπει να ξαναρχίσουν τη λήψη της, μέχρι να σταματήσουν το θηλασμό.

Κεφάλαιο 19: Χειρουργική

Εισαγωγή

Πολλοί άνθρωποι με Δρεπανοκυτταρική Νόσο (ΔΝ) υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις. Υπάρχουν περιεγχειρητικοί κίνδυνοι σχετιζόμενοι με τη ΔΝ, όπως το οξύ θωρακικό σύνδρομο και η οξεία επώδυνη κρίση. Είναι επομένως σημαντικό αυτά τα επεισόδια να αντιμετωπίζονται βέλτιστα. Οι πρόσφατες εθνικές οδηγίες περί της μεταγγισιοθεραπείας στη ΔΝ θα πρέπει να βελτιώσουν την πρακτική σε αυτό το πεδίο και τα σχετικά πρότυπα βασίζονται σε αυτήν την οδηγία (Davis *και συν.*, 2017a).

Πρότυπα

- Όλα τα νοσοκομεία θα έπρεπε να έχουν ένα πρωτόκολλο σε ισχύ για τον προεγχειρητικό προσυμπτωματικό έλεγχο για ΔΝ.
- Όλα τα νοσοκομεία θα έπρεπε να έχουν ένα πρωτόκολλο σε ισχύ για την περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών με ΔΝ, το οποίο θα περιλαμβάνει συστάσεις για την οξυγόνωση, την ενυδάτωση, τη θέρμανση, καθώς και για τις χειρουργικές και αναισθητικές τεχνικές.
- Προεγχειρητική μετάγγιση (απλή μετάγγιση μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών με στόχο τιμή αιμοσφαιρίνης 10 g/dL, εφόσον η τιμή αιμοσφαιρίνης είναι <9 g/dL ή μερική αφαιμαξομετάγγιση εάν η τιμή αιμοσφαιρίνης είναι <9 g/dL) συνιστάται για τους ασθενείς με ΔΝ που υποβάλλονται σε χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου επεμβάσεις.
- Αφαιμαξομετάγγιση συνιστάται για όλους τους ασθενείς με ΔΝ που υποβάλλονται σε υψηλού κινδύνου επεμβάσεις.
- Προεγχειρητική μετάγγιση θα πρέπει να εξετάζεται για τους ασθενείς με γονότυπους πέραν της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (HbSS) που υποβάλλονται σε χαμηλού και ενδιαμέσου κινδύνου επεμβάσεις, λαμβάνοντας υπ' όψη το προηγούμενο ιστορικό και την πολυπλοκότητα του χειρουργείου.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Εξαιτίας του κινδύνου περιεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών, η διάγνωση της ΔΝ θα πρέπει να είναι γνωστή πριν την επέμβαση. Οι Koshy και συν. βρήκαν ότι η συνολική θνητότητα κατά την εξαετή περίοδο παρακολούθησης των ασθενών με ΔΝ ήταν 0,3% (Koshy *και συν.*, 1995). Αυτή αντιστοιχούσε σε μια συνολική συχνότητα θνητότητας ίση με 1,1% στις 30 πρώτες μέρες της μετεγχειρητικής περιόδου στους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση. Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές αυξανόταν με την ηλικία και διαφοροποιούταν ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης. Ο κίνδυνος θεωρήθηκε ότι ήταν δευτερογενής σε οξεία ιστική βλάβη και σε χρόνια οργανική βλάβη από αγγειακή απόφραξη.

Προεγχειρητικός έλεγχος
Για επεμβάσεις ρουτίνας ο έλεγχος για ΔΝ θα πρέπει να εφαρμόζεται με διαγνωστικές εξετάσεις, όπως η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC), η ισοηλεκτρική εστίαση ή η φασματομετρία μάζας, κατά την επίσκεψη προεγχειρητικής αξιολόγησης σε όλους τους μη Βορειοευρωπαίους. Σε επείγοντα χειρουργεία, η πλειοψηφία των περιπτώσεων της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας μπορούν να προσδιοριστούν με μια θετική δοκιμασία δρεπάνωσης και μια γενική αίματος που θα δείχνει αναιμία. Επί αμφιβολίας για τη διάγνωση, και εφόσον ο έλεγχος επιβεβαίωσης δεν δύναται να διεξαχθεί τάχιστα, τότε ο αιματολόγος πρέπει να αποφασίσει κατά πόσο ο ασθενής είναι υψηλού κινδύνου ή όχι. Η εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος ενδέχεται να είναι χρήσιμη.

Για τους ασθενείς με διαγνωσμένη ΔΝ είναι ζωτικής σημασίας να υπάρχει μια γενική αίματος, ο ερυθροκυτταρικός φαινότυπος και ο έλεγχος τυχόν αντισωμάτων (άμεση και έμμεση εξέταση Coombs) προεγχειρητικά. Φαινοτυπημένα ερυθρά (πλήρης τυποποίηση των κυριότερων αντιγόνων των συστημάτων Rh και Kell) θα πρέπει να είναι διαθέσιμα σε όλες τις χειρουργικές επεμβάσεις, πλην των ήσσονων.

Περιεγχειρητική διαχείριση
Επιβάλλεται η συνεργασία μεταξύ αιματολόγων, χειρουργών και αναισθησιολόγων για να παραχθεί ένα εξατομικευμένο περιεγχειρητικό σχέδιο θεραπείας για κάθε ασθενή με ΔΝ που υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση. Τακτικές επεμβάσεις δεν πρέπει να γίνονται όταν ο ασθενής είναι εμπύρετος ή παρουσιάζει δρεπανοκυτταρική κρίση, ένεκα του αυξημένου κινδύνου επιπλοκών. Η περιεγχειρητική ενυδάτωση, οξυγόνωση και θέρμανση πρέπει να διαχειρίζονται με αυξημένη εγρήγορση και προσαρμοστικότητα. Σε ασθενείς που βρίσκονται σε κατάσταση όπου δεν μπορούν να δεχθούν οτιδήποτε από του στόματος για παραπάνω από 4-6 ώρες, η χρήση ενδοφλεβίων υγρών πρέπει να εξεταστεί ως ενδεχόμενο και θα πρέπει να συνεχιστεί έως ότου ο ασθενής είναι ικανός να λάβει πόσιμα υγρά. Ο ασθενής επίσης πρέπει να διατηρηθεί σε φυσιολογική θερμοκρασία καθ' όλη τη χειρουργική επέμβαση και θερμαινόμενες κουβέρτες ενδέχεται να απαιτηθούν.

Η χορήγηση οξυγόνου πρέπει να εξετάζεται από την προνάρκωση και μέχρι ο ασθενής να επανέλθει σε πλήρη αφύπνιση, ενώ και ο κορεσμός οξυγόνου πρέπει να παρακολουθείται διαρκώς. Η εντατική μετεγχειρητική παρακολούθηση σε Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας πρέπει να εξετάζεται για εκείνους τους ασθενείς που έχουν βαρύτερη φαινοτυπική έκφραση της νόσου ή παρουσιάζουν χρόνια αναπνευστική νόσο. Η αναπνευστική υποστήριξη με προωθητική σπιρομέτρηση (Ahmad *και συν.*, 2011) ή με συνεχή θετική πίεση στους αεραγωγούς (CPAP) (Leff *και συν.*, 2007) μετεγχειρητικά δεν είναι αποδεδειγμένα ωφέλιμη, αλλά θα μπορούσε να εξεταστεί ως θεραπευτική επιλογή. Λόγω του αυξημένου κίνδυνου λοίμωξης σε ασθενείς με ΔΝ, η χρήση χημειοπροφύλαξης με αντιβιοτικά θα πρέπει να εξετάζεται. Οι ασθενείς πρέπει επίσης να αξιολογούνται για τον κίνδυνο φλεβικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου και

να λαμβάνουν την κατάλληλη θρομβοπροφύλαξη σύμφωνα με τις τοπικές ή εθνικές κατευθύνσεις. Οι ασθενείς που χρειάζονται συχνή αναλγησία με οπιοειδή κατ' οίκον ενδέχεται να έχουν και υψηλότερες του αναμενόμενου απαιτήσεις σε μετεγχειρητική αναλγησία. Σε αυτό το σημείο, η συμμετοχή ειδικών ενός ιατρείου πόνου μπορεί να είναι χρήσιμη με σκοπό την ανάπτυξη ενός σχεδίου αναλγησίας.

Η εφαρμογή τοπικής ή περιοχικής αναισθησίας πρέπει να ενθαρρύνεται όπου κρίνεται εφικτό. Η χρήση αιμοστατικών επιδέσμων πιθανώς να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών δρεπάνωσης και είναι προτιμότερο να αποφεύγεται.

Ο ρόλος της μετάγγισης

Ο ρόλος της προεγχειρητικής μετάγγισης στη ΔΝ ανασκοπήθηκε πρόσφατα από τη Βρετανική Εταιρία Αιματολογίας (Davis και συν., 2017a) και τα δεδομένα συνοψίζονται ακολούθως. Οι Vichinsky και συν. τυχαιοποίησαν ασθενείς σε δύο ομάδες μετάγγισης: η μία ομάδα έλαβε επιθετική μεταγγισιοθεραπεία με σκοπό τη διατήρηση προεγχειρητικής τιμή αιμοσφαιρίνης 10 g/dL και ποσοστό αιμοσφαιρίνης HbS 30% ή λιγότερο, και η δεύτερη ομάδα έλαβε συντηρητική μεταγγισιοθεραπεία με στόχο αιμοσφαιρίνης στα 10 g/dL ανεξαρτήτως του ποσοστού αιμοσφαιρίνης HbS (Vichinsky *και συν.*, 1995). Η συντηρητική προσέγγιση ήταν το ίδιο αποτελεσματική με την επιθετική προσέγγιση ως προς την αποφυγή επιπλοκών και παράλληλα σχετιζόταν με λιγότερες βραχυπρόθεσμες επιπλοκές της μετάγγισης αίματος.

Οι Haberkern και συν. εστίασαν περαιτέρω στους συμμετέχοντες της ίδιας μελέτης και οι οποίοι είχαν χολοκυστεκτομή και μετάγγιση (Haberkern *και συν.*, 1997). Οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς συγκρίθηκαν με εκείνους που ήταν επιλέξιμοι για μελέτη παρατήρησης (χωρίς τυχαιοποίηση). Ο αριθμός των ασθενών που δεν έλαβαν καθόλου μεταγγίσεις ήταν μικρός αλλά παρουσίαζαν χειρότερη έκβαση (πέντε θάνατοι) σε σχέση με ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν είτε σε συντηρητική είτε σε επιθετική μεταγγισιοθεραπεία προεγχειρητικά (μηδενική θνησιμότητα). Οι αμετάγγιστοι ασθενείς επίσης παρουσίασαν υψηλότερη επίπτωση οξέως θωρακικού συνδρόμου (19% έναντι 8%) και επώδυνης αγγειοαποφρακτικής κρίσης (19% έναντι 5%) σε σχέση με τους μεταγγισμένος ασθενείς.

Η μετάγγιση είχε αρνητική επίδραση σε μελέτη των Al-Jaouni και συν., οι οποίοι τυχαιοποίησαν ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία στις εξής ομάδες: Η ομάδα I (n=181) που δεν έλαβε προεγχειρητική μετάγγιση και η ομάδα II (n=188) που έλαβε απλή μετάγγιση ή μερική αφαιμαξομετάγγιση προεγχειρητικά (Al-Jaouni *και συν.*, 2006). Στην ομάδα της προεγχειρητικής μετάγγισης, 14% των ασθενών ανέπτυξαν μετεγχειρητικές επιπλοκές έναντι 7% των ασθενών της ομάδας που δεν έλαβε μετάγγιση (p=0,002). Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η αποφυγή της προεγχειρητικής μετάγγισης αποτελεί ασφαλή πρακτική σε επιλεγμένους σταθερούς ασθενείς με

δρεπανοκυτταρική αναιμία. Ατυχώς, το άρθρο ήταν συνοπτικό και είναι δύσκολο να αποτιμηθεί η αξιοπιστία των συμπερασμάτων.

Μία σημαντικά αναλυτικότερη αναφορά σε σχέση με εκείνη των Al-Jaouni και συν. δημοσιεύτηκε από τους ερευνητές της μελέτης «Εναλλακτικές της Μετάγγισης Προεγχειρητικά στη ΔΝ (TAPS)», μολονότι λιγότεροι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αυτήν (Howard *και συν.*, 2013). Επρόκειτο για μία διεθνή πολυκεντρική μελέτη όπου οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία (HbSS) ή ΔΝ HbS/β0, όντας προγραμματισμένοι να υποβληθούν σε χαμηλού ή μεσαίου κινδύνου εκλεκτικές επεμβάσεις (υπό γενική ή περιοχική αναισθησία), τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδες χωρίς μετάγγιση ή με μετάγγιση εντός 10 ημερών πριν το χειρουργείο (Howard *και συν.*, 2013). Για την ομάδα της μετάγγισης, εάν ο ασθενής είχε τιμή αιμοσφαιρίνης μικρότερη από 9 g/dL τότε χορηγείτο μετάγγιση μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών (με στόχο τιμής αιμοσφαιρίνης 10 g/dL), ενώ απεναντίας γινόταν αφαιμαξομετάγγιση εάν η τιμή αιμοσφαιρίνης ήταν υψηλότερη από το προαναφερθέν όριο (με στόχο να επιτευχθεί ποσοστό αιμοσφαιρίνης HbS <60%). Αξιοσημείωτη αύξηση σε κλινικώς σημαντικές επιπλοκές (39% έναντι 15%) και σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (30% έναντι 3%) παρατηρήθηκαν στην ομάδα χωρίς μετάγγιση, και κυρίως σχετίζονταν με αύξηση του οξέως θωρακικού συνδρόμου (27% έναντι 3%). Η μελέτη σταμάτησε πρώιμα λόγω των πολλαπλών σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων στην ομάδα που δεν μεταγγίστηκε. Επιμέρους αναλύσεις υποομάδων που υποβλήθηκαν σε χαμηλού κινδύνου επεμβάσεις δεν ήταν εφικτό να γίνουν λόγω των μικρών αριθμών. Συνεπώς, το εύρημα της μειωμένης επίπτωσης οξέως θωρακικού συνδρόμου αφορούσε κυρίως τις μεσαίου κινδύνου επεμβάσεις. Η μελέτη αναγνώρισε ότι η χρήση της προεγχειρητικής μετάγγισης στη ΔΝ με διπλή ετεροζυγωτία HbS/C (που συνιστά το 30% των ασθενών με ΔΝ) απαιτεί μια παρόμοια μελέτη για εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Η ανασκόπηση του Cochrane απεφάνθη ότι υπήρξε χαμηλής ποιότητας τεκμηρίωση στο συμπέρασμα που αφορούσε τη σύνδεση της προεγχειρητικής μετάγγισης με την επακόλουθη αποφυγή του οξέως θωρακικού συνδρόμου. Επίσης έκρινε ότι υπήρξε ανεπαρκής τεκμηρίωση από τις τυχαιοποιημένες μελέτες προκειμένου να κριθεί εάν η συντηρητική προεγχειρητική μετάγγιση αίματος ήταν εξίσου αποτελεσματική με την επιθετική προεγχειρητική μετάγγιση αίματος ως προς την αποσόβηση επιπλοκών σχετιζομένων με τη ΔΝ ή το χειρουργείο σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Η ανασκόπηση δεν σχολίασε τη διαχείριση των ασθενών με ΔΝ με διπλή ετεροζυγωτία HbS/C ή με ΔΝ HbS/β^+ καθώς και για εκείνους τους ασθενείς με υψηλή τιμή αιμοσφαιρίνης αναφοράς (baseline) (Estcourt *και συν.*, 2016b).

Οι ασθενείς με HbSS και ΔΝ HbS/β0 που υποβάλλονται σε μεσαίου κινδύνου επεμβάσεις υπό γενική αναισθησία θα έπρεπε να λαμβάνουν προεγχειρητική μετάγγιση. Μία απλή μετάγγιση μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών ενδείκνυται κατά κανόνα στους ασθενείς με τιμή αιμοσφαιρίνης <9 g/dL, ωστόσο

η αφαιμαξομετάγγιση ενδέχεται να είναι πιο ωφέλιμη στους ασθενείς με τιμή αιμοσφαιρίνης >9 g/dL ή με πολύ σοβαρό φαινότυπο της νόσου. Τα οφέλη σε χαμηλού κινδύνου επεμβάσεις στους ασθενείς με HbSS και ΔΝ HbS/β0 είναι λιγότερο σαφή, αλλά μια απλή μετάγγιση μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών ενδέχεται να χρειάζεται για τους ασθενείς με τιμή αιμοσφαιρίνης <9 g/dL. Σε υψηλού κινδύνου επεμβάσεις (π.χ. καρδιαγγειακές ή νευροχειρουργικές επεμβάσεις) η πλειοψηφία των κλινικών ιατρών θα συνιστούσε αφαιμαξομετάγγιση σε ασθενείς με οποιονδήποτε γονότυπο της νόσου. Σε καταστάσεις χωρίς υψηλό κίνδυνο, η μετάγγιση στη ΔΝ με διπλή ετεροζυγωτία HbS/C και σε άλλους ήπιους φαινοτύπους εξετάζεται κατά περίπτωση, με βάση την προεγχειρητική τιμή αιμοσφαιρίνης, τον τύπο του χειρουργείου και το φαινότυπο της νόσου.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που υποστηρίζουν το ρόλο της προεγχειρητικής μετάγγισης σε κατάσταση επείγοντος. Σε ασθενή με τιμή αιμοσφαιρίνης <9 g/dL που υποβάλλεται σε μεσαίου ή χαμηλού κινδύνου επεμβάσεις μια απλή μετάγγιση μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών θα μπορούσε να χορηγηθεί εφόσον το επιτρέπει ο χρόνος, ειδάλλως, θα πρέπει να διασταυρωθεί αίμα για περιεγχειρητική ή μετεγχειρητική μετάγγιση. Για ασθενείς με τιμή αιμοσφαιρίνης >9 g/dL, λαμβάνονται υπόψη ο τύπος και η επιτακτικότητα του χειρουργείου, καθώς και ο φαινότυπος της νόσου. Εάν το χειρουργείο είναι επείγον συνιστάται η διεξαγωγή του με την αφαιμαξομετάγγιση να πραγματοποιείται μετεγχειρητικά, εφόσον αυτή απαιτείται.

Συστάσεις

- Η απόφαση για προεγχειρητική μετάγγιση και η μεθοδολογία της μετάγγισης σε άλλες καταστάσεις θα εξαρτηθεί από το γονότυπο, το φαινότυπο, την προεγχειρητική τιμή αιμοσφαιρίνης και το είδος του χειρουργείου.
- Η προεγχειρητική μετάγγιση πριν από επείγουσα χειρουργική επέμβαση θα εξαρτηθεί από το γονότυπο, το φαινότυπο, το είδος και την επιτακτικότητα του χειρουργείου και την προεγχειρητική τιμή αιμοσφαιρίνης.

Κεφάλαιο 20: Υδροξυουρία

«Αυτή την περίοδο επισκέπτομαι στη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου του νοσοκομείου μου, το ιατρείο παρακολούθησης ασθενών που λαμβάνουν υδροξυουρία σε μηνιαία βάση. Η φροντίδα που μου παρέχεται είναι εξειδικευμένη και αποτελεσματική. Οι ανάγκες μου ακούγονται και αντιμετωπίζονται. Αυτό αναβαθμίζει σημαντικά τα Εξωτερικά Ιατρεία Δρεπανοκυτταρικής Νόσου».

«Είχα φόβους σχετικά με τη γονιμότητά μου και για αυτό δεν έχω πάρει αυτό το φάρμακο»

Εισαγωγή

Τα τελευταία 30 χρόνια, έχουν συγκεντρωθεί στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα, και την εμπειρία από τη χορήγηση και την ασφάλεια της υδροξυουρίας (επίσης γνωστή ως υδροξυουρία) στους ενήλικες με Δρεπανοκυτταρική Νόσο. Μέχρι πρόσφατα, ήταν το μοναδικό φάρμακο που έχει λάβει έγκριση για τη Δρεπανοκυτταρική Νόσο από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) (χορηγήθηκε το 1998) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) (χορηγήθηκε το 2007). Χορηγούμενο μία φορά ημερησίως από του στόματος, είναι αποτελεσματικό στη μείωση της συχνότητας των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων, του οξέος θωρακικού συνδρόμου και της ανάγκης για μετάγγιση και νοσηλεία σε ενήλικες με δρεπανοκυτταρική αναιμία (Charache *και συν.*, 1995). Υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του, με κλινικό όφελος για την πλειοψηφία των ασθενών. Πιθανώς η υδροξυουρία τροποποιεί τη φυσική πορεία της δρεπανοκυτταρικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της έναρξης ή της εξέλιξης της βλάβης στα τελικά όργανα.

Δυστυχώς, για διάφορους λόγους, η υδροξυουρία δεν χρησιμοποιείται επαρκώς από τους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία, παρότι αρκετοί θα μπορούσαν να ωφεληθούν περαιτέρω. Οι πρόσφατες εθνικές οδηγίες αναμένεται να βελτιώσουν τη συνέπεια στη χρήση της [Qureshi *και συν.*, 2017 (υπό έκδοση)]. Περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση της βέλτιστης δοσολογίας, το ρόλο της στην πρόληψη της βλάβης των οργάνων, καθώς και το όφελος σε άλλους γονότυπους δρεπανοκυτταρικής νόσου, δικαιολογούνται για την περαιτέρω κατανόηση των οφελών της.

Πρότυπα

Προσαρμοσμένο από [Qureshi και συν., 2017 (υπό δημοσίευση)]

- Σε ενήλικες με ΔΝ και ΔΝ HbS/β^{o} με τρεις ή περισσότερες μέτριες έως σοβαρές επώδυνες κρίσεις σε περίοδο 12 μηνών, συνιστάται θεραπεία με υδροξυουρία.

- Σε ενήλικες με ΔΝ και ΔΝ HbS/β^o που έχουν ιστορικό σοβαρού και/ή υποτροπιάζοντος οξέος θωρακικού συνδρόμου, συνιστάται θεραπεία με υδροξυουρία.
- Η υδροξυουρία θα πρέπει να δίνεται σε ενήλικες με ΔΝ και ΔΝ HbS/β^o και δρεπανοκυτταρικό πόνο ή σοβαρή συμπτωματική αναιμία που επηρεάζει την ποιότητα ζωής ή τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής.
- Η υδροξυουρία πρέπει να συζητηθεί ως επιλογή σε ενήλικες με ΔΝ HbS/β^+ ή HbS/HbC που έχουν τρεις ή περισσότερες μέτριες έως σοβαρές αγγειοαποφρακτικές κρίσεις σε χρονική περίοδο 12 μηνών, ιστορικό σοβαρού/υποτροπιάζοντος οξέος θωρακικού συνδρόμου ή υποτροπιάζοντος πόνου που επηρεάζει την ποιότητα ζωής ή τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής.
- Όλα τα νοσοκομεία που φροντίζουν ενήλικες με ΔΝ θα πρέπει να διαθέτουν πρωτόκολλα συνταγογράφησης και παρακολούθησης για τους ασθενείς που λαμβάνουν υδροξυουρία, με στόχο την επίτευξη του μέγιστου δυνατού οφέλους και ασφάλειας.
- Οι άνδρες ενήλικες ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε ανάλυση και κρυοσυντήρηση σπέρματος πριν από την έναρξη της υδροξυουρίας.
- Εξειδικευμένα κέντρα θα πρέπει να ελέγχουν τη χρήση της υδροξυουρίας για να διασφαλίσουν ότι λαμβάνεται υπόψιν ως πιθανή θεραπευτική επιλογή σε όλους τους ασθενείς που μπορεί να ωφεληθούν από τη χρήση της.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Μηχανισμός δράσης

Υπάρχουν διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί σχετικά με τη δράση της υδροξυουρίας σε ασθενείς με ΔΝ. Ανάμεσα σε αυτούς συμπεριλαμβάνεται η επαγωγή της αιμοσφαιρίνης HbF. Η υδροξυουρία αναστέλλει κυρίως τη ριβονουκλεοτιδική αναγωγάση, ένα ένζυμο απαραίτητο για τη μετατροπή των ριβονουκλεοτιδίων σε δεοξυριβονουκλεοτίδια, με αποτέλεσμα αναστολή της σύνθεσης του DNA και κυτταροτοξικότητα (Elford, 1968). Οι *in vivo* δράσεις της υδροξυουρίας στην ριβονουκλεοτιδική αναγωγάση είναι προβλέψιμα παροδικές, οδηγούν σε διαλείπουσα κυτταροτοξική καταστολή των προγονικών προβαθμίδων της ερυθράς σειράς και σηματοδότηση κυτταρικού στρες. Αυτό επιδρά στην κινητική και στη φυσιολογία της ερυθροποιίας, με αποτέλεσμα τη σταδιακή αύξηση της αιμοσφαιρίνης HbF.

Επιπλέον, η υδροξυουρία μειώνει την έκφραση των υποδοχέων προσκόλλησης επιφανείας, καθώς και την παραγωγή ουδετερόφιλων και δικτυοερυθροκυττάρων από το μυελό των οστών, στοιχεία που προάγουν την αγγειακή απόφραξη μέσω της αγγειακής προσκόλλησης (Ware, 2010). Πρόσθετες παρατηρήσεις καταδεικνύουν βελτίωση στην παραμορφωσιμότητα και τη ρεολογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε συνθήκες αυξημένης ροής αίματος καθώς και μείωση της αιμόλυσης. Τέλος, η προσφορά ενός μορίου μονοξειδίου του αζώτου (NO) από την υδροξυουρία έχει

ευεργετικές δράσεις στο αγγειακό ενδοθήλιο, συμπεριλαμβανομένης της επαγωγής της τοπικής αγγειοδιαστολής (Gladwin *και συν.*, 2002). Η παραπάνω αναφερόμενη αντιστάθμιση, στην επαγόμενη από την αιμόλυση κατανάλωση NO (Reiter *και συν.*, 2002) μπορεί να εξηγήσει την κλινική βελτίωση που αναφέρουν μερικοί ασθενείς αμέσως μετά την έναρξη της υδροξυουρίας, προτού επιτευχθεί η μέγιστη επαγωγή της αιμοσφαιρίνης HbF.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Από πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφικής βάσης δεδομένων Cochrane φάνηκε, ότι η υδροξυουρία ήταν αποτελεσματική στη μείωση της συχνότητας των επεισοδίων πόνου και άλλων οξέων επιπλοκών σε ενήλικες ασθενείς με ΔΝ και ΔΝ HbS/β0 (Nevitt *και συν.*, 2017). Ωστόσο, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα για το μακροπρόθεσμο όφελος στην πρόληψη χρόνιων επιπλοκών ή για τη θέση της υδροξυουρίας στη ΔΝ HbS/HbC. Η Πολυκεντρική Μελέτη της Υδροξυουρίας σε Ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Αναιμία (Multicentre Study of Hydroxyurea in Patients with Sickle Cell Anaemia - MSH), μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη, ήταν η πρώτη μελέτη που επιβεβαίωσε την αποτελεσματικότητα και το καλό προφίλ ανοχής της υδροξυουρίας. Στη δοκιμή συμμετείχαν 299 ενήλικες με μέση ηλικία 30,5 έτη. Οι ασθενείς έλαβαν τη μέγιστη ανεκτή δόση ή μια μέγιστη δόση 35 mg/κιλό/ημέρα. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η μείωση της συχνότητας των επώδυνων κρίσεων. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω κλινικού οφέλους (Charache *και συν.*, 1995). Κάποια από τα ευρήματα της μελέτης MSH:

- Χαμηλότερα ετήσια επεισόδια κρίσεων πόνου (διάμεση τιμή 2,5 κρίσεις ετησίως έναντι 4,5 κρίσεων ετησίως)
- Επιμήκυνση του χρόνου εμφάνισης της πρώτης κρίσης κατά τη διάρκεια της μελέτης (3,0 μήνες έναντι 1,5 μηνών) και επιμήκυνση του χρόνου εμφάνισης επόμενης κρίσης (8,8 μήνες έναντι 4,6 μηνών)
- Χαμηλότερη επίπτωση οξέος θωρακικού συνδρόμου (25 ασθενείς έναντι 51 ασθενών)
- Μείωση της ανάγκης για μετάγγιση αίματος (48 ασθενείς έναντι 73 ασθενών)
- Αύξηση της ολικής τιμής αιμοσφαιρίνης και της αιμοσφαιρίνης HbF

Πιο πρόσφατα, η ανάλυση της επέκτασης της επιπλέον παρακολούθησης (follow-up) της μελέτης στα 17,5 έτη σε μη τυχαιοποιημένους ενήλικες, ανέδειξε ότι το φάρμακο είναι ασφαλές, υπάρχει όφελος από τη χρήση του καθώς και μείωση της θνητότητας (Steinberg *και συν.*, 2010), γεγονός που σχετίζεται με τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης HbF και τη συχνότητα των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων. Από τη μακροχρόνια παρακολούθηση μιας προοπτικής μη τυχαιοποιημένης μελέτης από την Ελλάδα στην οποία συμμετείχαν πάσχοντες από ΔΝ, ΔΝ HbS/β^0 και HbS/β^+ άνω των 16 ετών φάνηκε επίσης όφελος ως προς την επιβίωση για όσους έλαβαν υδροξυουρία (Voskaridou *και συν.*, 2010). Επιπλέον, δύο παιδιατρικές μελέτες σειράς (κοόρτης)

έδειξαν ότι τα παιδιά με σοβαρή ΔΝ που έλαβαν υδροξυουρία είχαν υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης από τα παιδιά με λιγότερο σοβαρές επιπλοκές που δε λάμβαναν υδροξυουρία (Lê *και συν.*, 2015, Lopes de Castro Lobo *και συν.*, 2013).

Περαιτέρω υποστηρικτικά στοιχεία για το κλινικό όφελος της υδροξυουρίας προκύπτουν από περισσότερες από 20 μελέτες παρατήρησης στις οποίες συμμετείχαν >3.000 ενήλικες που παρακολουθήθηκαν για χρονικό διάστημα 2-8 ετών και έδειξαν μείωση του αριθμού των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων και της ανάγκης για νοσηλεία, καθώς και αύξηση της τιμής της αιμοσφαιρίνης HbF (National Heart Lung and Blood Institute, 2014).

Επιλογή ασθενούς

Οι αρχικές κλινικές δοκιμές για την υδροξυουρία συμπεριέλαβαν μόνο άτομα με κλινικά σοβαρή νόσο. Αναμφίβολα η υδροξυουρία θα πρέπει να προσφέρεται ως θεραπευτική λύση σε οποιονδήποτε ασθενή έχει επαναλαμβανόμενες νοσηλείες λόγω οξέος πόνου ή οξέος θωρακικού συνδρόμου. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης πέραν των κριτηρίων επιλεξιμότητας της μελέτης MSH, σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια οξέος και χρόνιου πόνου καθώς και σε αυτούς με συμπτωματική χρόνια αναιμία, η οποία επηρεάζει την ικανότητα των ενηλίκων με ΔΝ να συμμετέχουν σε καθημερινές δραστηριότητες (Platt *και συν.*, 1994). Η μελέτη BABY-HUG έδειξε ότι η υδροξυουρία συνέβαλε στη μείωση του υποτροπιάζοντος πόνου, του οξέος θωρακικού και των εισαγωγών στο νοσοκομείο σε τυχαιοποιημένους παιδιατρικούς ασθενείς με ΔΝ, καταλήγοντας στην σύσταση ότι σε όλα τα μικρά παιδιά με ΔΝ θα πρέπει να προσφέρεται θεραπεία με υδροξυουρία. Αυτά τα αποτελέσματα δεν γενικεύονται απαραιτήτως στους ενήλικες, αλλά σίγουρα οι ενήλικες με ΔΝ θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά, καθώς και να έχουν πληροφορίες για το φάρμακο ώστε να προχωρούν σε αιτιολογημένη χρήση του.

Προοπτικές πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες αξιολογούν το ρόλο της υδροξυουρίας στην πρόληψη της δυσλειτουργίας των οργάνων στην ΔΝ. Οι μελέτες αυτές βασίζονται σε ενθαρρυντικές αλλά μη επιβεβαιωμένες αναφορές από μεμονωμένα ιδρύματα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της υδροξυουρίας σε παιδιά και ενήλικες με βλάβη τελικού οργάνου σχετιζόμενη με τη δρεπανοκυτταρική νόσο (Fitzhugh *και συν.*, 2015).

Χορήγηση της υδροξυουρίας

Η βέλτιστη δόση της υδροξυουρία για κάθε ασθενή εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο συζητήσεων. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφικής βάσης δεδομένων Cochrane δεν προέκυψαν επαρκή στοιχεία, ώστε να μπορεί να προταθεί η πρότυπη δόση ή κλιμάκωση της δόσης στη μέγιστη ανεκτή δόση (Nevitt *και συν.*, 2017). Από την αρχική μελέτη φάσης 1/2, στην οποία χρησιμοποιήθηκε η υδροξυουρία, φάνηκε η σχεδόν γραμμική σχέση δόσης - ανταπόκρισης, και η συσχέτιση της θεραπευτικής δόσης (mg/κιλό/ημέρα) με το ποσοστό ανταπόκρισης της αιμοσφαιρίνης HbF (Charache *και συν.*, 1995). Αυτή η παρατήρηση σε συνδυασμό με μεγαλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία, κατέδειξε τη σκοπιμότητα της σταδιακής κλιμάκωσης της δόσης μέχρι την μέγιστη ανεκτή δόση. Η μέγιστη ανεκτή δόση ορίζεται ως η σταθερή εφάπαξ ημερήσια δόση που επιτυγχάνει το μεγαλύτερο όφελος χωρίς να προκαλεί παρενέργειες ή τοξικότητα (Ware και συν., 2016).

Η μελέτη MSH συμπεριέλαβε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αρχική δόση 15 mg/κιλό/ημέρα κλιμακούμενη στη μέγιστη ανεκτή δόση. Οι δόσεις αυξάνονταν κατά 5 mg/κιλό/ημέρα σε διαστήματα 8 εβδομάδων, μέχρι την εμφάνιση μυελοκαταστολής. Στο σημείο αυτό η δόση μειωνόταν - σε αυτή του προηγούμενο βήματος: έτσι ορίστηκε η μέγιστη ανεκτή δόση. Μελέτες σε ασθενείς διαφόρων ηλικιακών ομάδων, ανέδειξαν τα εντυπωσιακά εργαστηριακά και κλινικά οφέλη που εμφανίζονται όταν χρησιμοποιείται η υδροξυουρία στη μέγιστη ανεκτή δόση, η οποία συνήθως αντιστοιχεί σε 25 mg/κιλό/ημέρα (μέσος όρος μέγιστης ανεκτής δόσης) (Kinney *και συν.*, 1999, Thornburg *και συν.*, 2009, Ware *και συν.*, 2011, Ware & Helms, 2012). Αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει υδροξυουρία σε δόση MED (κλινικά ή ελάχιστη αποτελεσματική δόση), 15-20 mg/κιλό/ημέρα, με καλά κλινικά αποτελέσματα ή υδροξυουρία σε προτυποποιημένη δόση 10-20 mg/κιλό/ημέρα (de Montalembert *και συν.*, 1997, Ferster *και συν.*, 1996, Wang *και συν.*, 2011a, Wang *και συν.*, 2011b). Η μέγιστη δόση που χρησιμοποιήθηκε σε αυτές τις μελέτες ήταν 30-35 mg/κιλό (Wong *και συν.*, 2014).

Μελέτες που χρησιμοποιούν την υδροξυουρία στη μέγιστη ανεκτή δόση συνήθως επιτυγχάνουν υψηλότερα ποσοστά αιμοσφαιρίνης HbF συγκριτικά με τη ελάχιστη αποτελεσματική δόση. Η ελάχιστη αποτελεσματική δόση ορίζεται λειτουργικά ως η δόση της υδροξυουρίας με την οποία οι ασθενείς βελτιώνονται κλινικά και αισθάνονται καλύτερα. Αντιστοιχεί συνήθως σε 15-20 mg/κιλό/ημέρα. Η θεραπεία στη μέγιστη ανεκτή δόση είχε ως αποτέλεσμα καλύτερες εργαστηριακές τιμές, με τιμή αιμοσφαιρίνης >9 g/dL, μέσος όγκος ερυθρών >110 fL και ποσοστό αιμοσφαιρίνης HbF >20% (Ware *και συν.*, 2016). Ο μελλοντικός σχεδιασμός μιας πολυκεντρικής μελέτης που θα συγκρίνει την ελάχιστη αποτελεσματική δόση υδροξυουρίας με τη μέγιστη ανεκτή δόση υδροξυουρίας είναι απόλυτα δικαιολογημένος.

Μια αρχική δόση υδροξυουρίας, 15 mg/κιλό/ημέρα σε ενήλικες είναι συνήθως καλά ανεκτή. Απαιτείται μείωση της δόσης στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Οι στόχοι της θεραπείας είναι οι παρακάτω: αύξηση της αιμοσφαιρίνης HbF, αριθμός ουδετερόφιλων 1,5-2,0 x109/L και απόλυτος αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων 100-200 x109/L.

Λόγω του κινδύνου πρόκλησης μυελοκαταστολής, θα πρέπει να ελέγχεται η γενική αίματος και ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων κάθε 2 εβδομάδες από την έναρξη της υδροξυουρίαw και μετά από κάθε αύξηση της δόσης. Ο έλεγχος συνεχίζεται και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σε διαστήματα 8-12 εβδομάδων. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται επί τιμών ουδετερόφιλων ≤1 $x10^9$/L, αιμοπεταλίων ≤80 $x10^9$/L, δικτυοερυθροκυττάρων <80 x109/L, τιμή αιμοσφαιρίνης <4,5 g/L ή επί μείωσης της τιμής αιμοσφαιρίνης >20%.

Οι περισσότεροι ασθενείς θα πετύχουν τη μέγιστη ανεκτή δόση εντός 12 μηνών. Τα μέγιστα εργαστηριακά αποτελέσματα επιτυγχάνονται επίσης εντός αυτού του χρονικού πλαισίου (Bridges *και συν.*, 1996).

Χρήση θεραπευτικού πρωτοκόλλου

Σε κάθε κέντρο που χορηγείται υδροξυουρία σε ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο, θα πρέπει να υπάρχει θεραπευτικό πρωτόκολλο, που θα καθιστά δυνατή τη χορήγηση της κατάλληλης δόσης του φαρμάκου και την παρακολούθηση του ασθενούς, ώστε να μεγιστοποιείται η ασφάλεια και το όφελος της θεραπείας.

Τοξικότητα

Η εμφάνιση λευκοπενίας, ουδετεροπενίας και θρομβοκυτταροπενίας είναι οι συχνότερα καταγεγραμμένες παρενέργειες της υδροξυουρίας και συνήθως είναι ήπιες και αναστρέψιμες με μείωση ή διακοπή της δόσης. Στις λιγότερο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνονται: γαστρεντερικές διαταραχές (Charache *και συν.* 1995), αλλαγές στο δέρμα και τα νύχια και έλκη στα κάτω άκρα. Δεν υπάρχει οριστική απόδειξη ότι η υδροξυουρία ευθύνεται για τα έλκη κάτω άκρων (Voskaridou *και συν.*, 2010).

Έχουν εκφραστεί ανησυχίες για τη μακροπρόθεσμη τοξικότητα της υδροξυουρίας, ιδιαίτερα σε σχέση με την πιθανότητα πρόκλησης καρκινογένεσης, τερατογένεσης και υπογονιμότητας. Από μελέτες σειράς (κοόρτης) ασθενών που εκτέθηκαν στην υδροξυουρία για >17 έτη δε φάνηκε αύξηση στην εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών

επεισοδίων, μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου, λευχαιμίας ή καρκίνου (Steinberg *και συν.*, 2010). Από τη μακροχρόνια παρακολούθηση (follow-up) της μελέτης MSH αναφέρονται 94 κυήσεις σε άνδρες και γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη, ανεξαρτήτως της έκθεσής τους στην υδροξυουρία. Πιο συγκεκριμένα, σε σύνολο 16 κυήσεων, που αφορούσαν γυναίκες με γνωστή έκθεση στην υδροξυουρία κατά τη σύλληψη ή κατά τη διάρκεια της κύησης και άνδρες που εκτέθηκαν σε υδροξυουρία κατά τη στιγμή της σύλληψης, καταγράφηκαν 8 γεννήσεις ζωντανών νεογνών, 5 διακοπές κύησης και 3 αυτόματες αποβολές. Από τις ζωντανές γεννήσεις, δεν αναφέρθηκαν γενετικές ανωμαλίες στα νεογνά, αποτέλεσμα σύμφωνο με τα δημοσιευμένα αποτελέσματα άλλων μελετών σχετικά με την έκβαση της κύησης (Ballas *και συν.*, 2009, Gilmore *και συν.*, 2011).

Υδροξυουρία και ανώμαλη σπερματογένεση

Σε άνδρες με ΔΝ που λαμβάνουν υδροξυουρία μπορούν να εμφανισθούν διαταραχές του σπέρματος, όπως μορφολογικές ανωμαλίες, ολιγοσπερμία, αζωοσπερμία και μειωμένη κινητικότητα (Garozzo *και συν.*, 2000, Grigg, 2007). Οι κοινές διαταραχές του σπέρματος είναι συχνές σε άνδρες με ΔΝ - σε ποσοστό έως και 91% (Berthaut *και συν.*, 2008, Nahoum *και συν.*, 1980), αλλά σε ασθενείς με ΔΝ που έλαβαν υδροξυουρία, αυξάνονται (Berthaut *και συν.*, 2017, Sahoo *και συν.*, 2016).

Η δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης διαταραχών του σπέρματος ή υπογονιμότητας περιορίζονται στο χρονικό διάστημα κατά το οποίο οι ασθενείς λάμβαναν την υδροξυουρία, ενώ παρατηρούνται διαφορές στην ηλικία έναρξης, τη διάρκεια της έκθεσης και την παρακολούθηση (follow-up) των μελετών μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Μία μικρή μελέτη συνέκρινε τον αριθμό και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με υδροξυουρία και ανέδειξε μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων σε πέντε ασθενείς μετά την έναρξη της υδροξυουρίας, με αζωοσπερμία σε έναν ασθενή (Berthaut *και συν.*, 2008). Από μια άλλη μελέτη τα ποσοστά έχουν ως εξής: 4% αζωοσπερμία προ της θεραπείας με υδροξυουρία, 10% κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ομαλοποίηση του αριθμού των σπερματοζωαρίων στο 73% των ασθενών μετά τη διακοπή της υδροξυουρίας για 3 μήνες (Sahoo *και συν.*, 2016). Ωστόσο, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί εάν είχε επηρεασθεί η γονιμότητα αυτών των ομάδων.

Είναι λοιπόν περιορισμένες οι πληροφορίες για το αν η αζωοσπερμία ή η ολιγοσπερμία είναι αναστρέψιμες, γεγονός που καθιστά δύσκολη την παροχή συμβουλών σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν υδροξυουρία. Θα πρέπει να προσφέρεται ως επιλογή η κρυοσυντήρηση σπέρματος σε τράπεζα φύλαξης πριν από την έναρξη της θεραπείας με υδροξυουρία.

Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ενήλικες με γονότυπους διαφορετικούς από τη δρεπανοκυτταρική αναιμία και τη ΔΝ HbS/β^0.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί δοκιμές φάσης 3 για την αποτελεσματικότητα της υδροξυουρίας σε άτομα με ΔΝ και διαφορετικούς γονότυπους, πέραν των ΔΝ (HbSS) και ΔΝ HbS/β^0. Η μη τυχαιοποιημένη μελέτη από την Ελλάδα συμπεριέλαβε 165 άτομα με ΔΝ HbS/β^+, 44 εκ των οποίων έλαβαν υδροξυουρία. Η 10ετής επιβίωση για το υποσύνολο των ασθενών με ΔΝ HbS/β^+ που έλαβαν υδροξυουρία δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από εκείνους που έλαβαν συμβατική θεραπεία (Voskaridou *και συν.*, 2010). Ορισμένες μελέτες φάσης 2 καθώς και αναδρομικές μελέτες αναδεικνύουν την «ευεργετική επίδραση» της υδροξυουρίας σε εργαστηριακές και κλινικές παραμέτρους ασθενών με ΔΝ HbS/HbC, αλλά μετά από ανασκόπηση στη βιβλιογραφική βάση δεδομένων Cochrane φαίνεται πως τα στοιχεία για αυτόν τον γονότυπο δεν είναι επαρκή (Luchtman-Jones *και συν.*, 2016, Nevitt *και συν.*, 2017, Wang *και συν.*, 2011a, Wang *και συν.*, 2011b).

Συστάσεις

- Η υδροξυουρία πρέπει να εξετάζεται ως θεραπευτική επιλογή σε ενήλικες με ΔΝ και ΔΝ HbS/β^0 με συμπτωματική χρόνια αναιμία ή πρωτεϊνουρία που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με α-ΜΕΑ ή αναστολέα υποδοχέων αγγειοτενσίνης.
- Οι ενήλικες με ΔΝ πρέπει να ενημερώνονται για τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της υδροξυουρίας και να τους παρέχονται πληροφορίες για το φάρμακο που να επιτρέπουν την κοινή λήψη αποφάσεων σχετικά με τη χρήση του.
- Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να ενημερώνονται πάνω στο θέμα της αντισύλληψης για το χρονικό διάστημα που λαμβάνουν υδροξυουρία. Η υδροξυουρία πρέπει να διακόπτεται στις περιπτώσεις που προγραμματίζεται εγκυμοσύνη, όπως επίσης σε κάθε περίπτωση επιβεβαίωσης μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης, και κατά την περίοδο του θηλασμού.
- Οι άνδρες πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την ανάγκη αποτελεσματικής αντισύλληψης για το χρονικό διάστημα που λαμβάνουν υδροξυουρία.

Κεφάλαιο 21: Μετάγγιση αίματος

«Η πιο πρόσφατη μετάγγιση αίματος που έκανα οδήγησε σε υπεραιμόλυση και νοσηλεύτηκα στη ΜΕΘ για αρκετές εβδομάδες καθώς το σώμα μου απέρριψε το αίμα με το οποίο μεταγγίστηκα. Θα είχε ενδιαφέρον να μάθω πως τα καταφέρνουν οι άλλοι.»

Εισαγωγή

Η εφαρμογή μεταγγίσεων αίματος σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ) αυξάνεται αλλά υπάρχει εκσεσημασμένη διακύμανση στη συχνότητα και στις ενδείξεις μετάγγισης μεταξύ διαφορετικών νοσοκομείων. Αυτό οφείλεται εν μέρει στην έλλειψη δεδομένων και ξεκάθαρων κατευθυντήριων οδηγιών, όμως μία πρόσφατη εθνική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο ανέδειξε πως η απόφαση επιλογής μετάγγισης συχνά βασίζεται στην διαθεσιμότητα (NHS Blood and Transplant, 2016). Οι πρόσφατες εθνικές οδηγίες θα πρέπει να βελτιώσουν την συνέπεια (Davis και συν., 2017a, 2017b). Μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να απαιτείται ως μία επείγουσα, σωτηρία για τη ζωή, επιλογή για τη θεραπεία οξέων επιπλοκών ενώ η τακτική μεταγγίσεων αιμοσφαιρίων μπορεί να χρησιμοποιείται για την πρόληψη μακροπρόθεσμων επιπλοκών. Οι τρόποι μετάγγισης συμπεριλαμβάνουν την απλή μετάγγιση και την αφαιμαξομετάγγιση, η οποία μπορεί να εκτελείται είτε χειροκίνητα είτε με αυτοματοποιημένη διαδικασία. Η επιλογή του όγκου και του τρόπου μετάγγισης μπορεί να είναι πολύπλοκη και συνιστάται οι επείγουσες περιπτώσεις πάντα να συζητούνται με έναν ειδικό στον τομέα. Στους ασθενείς θα πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τις μεταγγίσεις και άλλες εναλλακτικές εάν είναι κλινικά κατάλληλες.

Πρότυπα

Βασισμένα σε (Davis *και συν.*, 2017a, 2017b)

- Αυτοματοποιημένη αφαιμαξομετάγγιση θα πρέπει να είναι διαθέσιμη σε όλους τους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο και θα πρέπει να παρέχεται από όλα τα εξειδικευμένα κέντρα
- Όλα τα νοσοκομεία που κάνουν εισαγωγές ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο θα πρέπει να έχουν πρωτόκολλα και εκπαίδευση στην μετάγγιση για δρεπανοκυτταρική νόσο συμπεριλαμβανομένης της διαδικασίας χειροκίνητης αφαιμαξομετάγγισης.
- Στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο που χρειάζονται μετάγγιση θα πρέπει να χορηγούνται μονάδες συμβατές ως προς τα συστήματα ομάδων αίματος ABO, Rhesus (CcDEe) και Kell (K). Οι μονάδες αίματος θα πρέπει να είναι αρνητικές για τα αντιγόνα έναντι των οποίων υπάρχουν κλινικά σημαντικά αντισώματα επί του παρόντος ή έχουν ανιχνευθεί στο παρελθόν.
- Για όλους τους ασθενείς θα πρέπει να έχει εξεταστεί εκτεταμένος γονότυπος/

φαινότυπος ερυθρών αιμοσφαιρίων. Εξέταση γονοτύπου που περιέχει ανάλυση των ποικιλιών Rhesus (CcDEe) μπορεί να είναι επιθυμητή καθώς είναι συχνές οι παραλλαγές σε αυτή την ομάδα ασθενών (ασθενείς αφρικανικής καταγωγής).

- Ανεπιθύμητα συμβάντα σχετιζόμενα με την μετάγγιση θα πρέπει να αναφέρονται, χρησιμοποιώντας το τοπικό σύστημα αναφοράς του νοσοκομείου, στο Εθνικό Μητρώο Αιμοσφαιρινοπαθειών, και στην Υπηρεσία Σοβαρών Κινδύνων λόγω Μεταγγίσεων/ Σοβαρές Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις και Συμβάματα σε Μεταγγίσεις Αίματος [Serious Hazards of Transfusion/Serious Adverse Blood Transfusion Reactions and Events (SHOT/SABRE)]. Στην Ελλάδα, θα πρέπει να αναφέρονται στο Συντονιστικό Κέντρο Αιμοεπαγρύπνησης και Επιτήρησης Μεταγγίσεων (ΣΚΑΕΜ).
- Απλή μετάγγιση μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών μέχρι την επίτευξη τιμής αιμοσφαιρίνης σταθερής κατάστασης μπορεί να ενδείκνυται για ασθενείς με επιδείνωση της αναιμίας λόγω απλαστικής κρίσης ή κρίσης εγκλωβισμού.
- Μετάγγιση δεν συνιστάται σε ανεπίπλεκτες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις.
- Επείγουσα αφαιμαξομετάγγιση συνιστάται σε ασθενείς με ισχαιμικό επεισόδιο σχετιζόμενο με την δρεπανοκυτταρική νόσο.
- Ενήλικες ασθενείς που είχαν κάποιο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο θα πρέπει να συνεχίσουν τακτική μεταγγισιοθεραπεία μακροπρόθεσμα.
- Απλή μετάγγιση θα πρέπει να τεθεί υπόψιν νωρίς σε ασθενή με υποξία και οξύ θωρακικό σύνδρομο, αλλά είναι απαραίτητη η αφαιμαξομετάγγιση εάν υπάρχουν σοβαρά κλινικά χαρακτηριστικά ή ενδείξεις επιδείνωσης παρά την αρχική απλή μετάγγιση μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών.
- Χρόνια μετάγγιση θα πρέπει να τίθεται υπόψιν για την πρόληψη επαναλαμβανόμενων επεισοδίων οξέος θωρακικού συνδρόμου εάν η θεραπεία με υδροξυουρία δεν είναι αποτελεσματική.
- Αφαιμαξομετάγγιση θα πρέπει να τίθεται υπόψιν νωρίς με την προσέλευση του ασθενούς με ενδοηπατική χολόσταση ή/και πολυοργανική ανεπάρκεια.
- Τα εξειδικευμένα κέντρα θα πρέπει να ελέγχουν την χρήση αίματος σε οξείες και χρόνιες κατάσταση ώστε να διασφαλίζουν ότι η χρήση του είναι συνεπής με τις εθνικές οδηγίες.

Σκοπός της μεταγγισιοθεραπείας και επιλογή τρόπου μετάγγισης

Ο σκοπός της μεταγγισιοθεραπείας σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο είναι τόσο η αύξηση της τιμής της αιμοσφαιρίνης και άρα η αύξηση της ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου όσο και η μείωση του ποσοστού της αιμοσφαιρίνης HbS, που συνεπάγεται μείωση της απόφραξης των αγγείων. Η μεταγγισιοθεραπεία μπορεί να χορηγείται είτε με απλές μεταγγίσεις είτε με αφαιμαξομεταγγίσεις που περιλαμβάνουν αφαίμαξη και μετάγγιση. Αφαιμαξομεταγγίσεις μπορεί να διενεργηθούν είτε χειροκίνητα είτε αυτόματα. Τα χαρακτηριστικά κάθε μεθόδου συνοψίζονται στον Πίνακα 3. Μεταγγίσεις μπορεί να απαιτούνται ως μία μεμονωμένη διαδικασία κατά την αντιμετώπιση ενός περιστατικού οξείας επιπλοκής η μπορεί να απαιτούνται τακτικά για την πρόληψη οξέων ή χρόνιων επιπλοκών

Η απλή μετάγγιση μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών είναι αποτελεσματική για την αύξηση της τιμής της αιμοσφαιρίνης και για την αύξηση της ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου και είναι η καλύτερη επιλογή όταν ο πρωταρχικός στόχος για την επείγουσα μετάγγιση είναι η σοβαρή αναιμία. Η συνήθης τιμή αιμοσφαιρίνης του ασθενούς θα πρέπει να τίθεται ως στόχος τιμής αιμοσφαιρίνης μετά τη μετάγγιση, και δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 11 g/dL εξαιτίας του κινδύνου υπεργλοιότητας με τις υψηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης μετά από μετάγγιση. Η μεταβολή της τιμής αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψιν όταν αποφασίζεται ο όγκος μεταγγιζόμενου αίματος καθώς μία ταχεία αλλαγή στην τιμή αιμοσφαιρίνης οδηγεί σε αλλαγή της γλοιότητας του αίματος και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή απόφραξη άλλου μεγάλου αγγείου. Μία αλλαγή 4 g/dL εντός 24 ωρών είναι συνήθως η μέγιστη συνιστώμενη. Η απλή μετάγγιση δεν είναι τόσο αποτελεσματική όσο η αφαιμαξομετάγγιση για την μείωση του ποσοστού της αιμοσφαιρίνης HbS σε οξύ περιστατικό, εκτός εάν η αιμοσφαιρίνη προ μετάγγισης είναι πολύ χαμηλή.

Η αφαιμαξομετάγγιση προσφέρει ένα πλεονέκτημα σε επείγουσα κατάσταση εάν απαιτείται ταχεία μείωση του ποσοστού της αιμοσφαιρίνης HbS για την αντιστροφή μιας οξείας επιπλοκής της δρεπανοκυτταρικής νόσου (π.χ. οξύ θωρακικό σύνδρομο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Οι στόχοι αιμοσφαιρίνης προ και μετά μετάγγισης είναι συνήθως παρόμοιοι και οι στόχοι ποσοστού αιμοσφαιρίνης HbS μετά τη μετάγγιση είναι συνήθως <30%, ανάλογα με την ένδειξη για μετάγγιση. Η αφαιμαξομετάγγιση μπορεί να είναι μία χρονικά κρίσιμη, σωτηρία για τη ζωή παρέμβαση και η διαδικασία της χειροκίνητης αφαιμαξομετάγγισης θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στα προγράμματα εκπαίδευσης των ειδικευομένων Παιδιατρικής και Αιματολογίας, με την κατάλληλη υποστήριξη από τους ειδικούς αιματολόγος και τις εξειδικευμένες νοσηλεύτριες (Royal College of Nursing, 2011, West Midlands Quality Review Service, 2016a).

Κατά την επιλογή τακτικού προγράμματος μεταγγίσεων, τα θέματα που θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν είναι η διαθεσιμότητα της διαδικασίας, η αγγειακή πρόσβαση, η υπερφόρτωση σιδήρου/ ανάγκη για αποσιδήρωση και η συχνότητα της διαδικασίας. Οι απλές μεταγγίσεις μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών μπορούν να χορηγηθούν εύκολα αλλά η υπερφόρτωση σιδήρου μπορεί να εμφανιστεί σύντομα και θα απαιτούνται μεταγγίσεις κάθε 3-4 εβδομάδες. Σε αυτό το πλαίσιο μπορεί να επιτευχθεί συντήρηση χαμηλού ποσοστού αιμοσφαιρίνης HbS. Χειροκίνητες αφαιμαξομεταγγίσεις θα πρέπει να χορηγούνται εξίσου συχνά αλλά η υπερφόρτωση σιδήρου θα εμφανιστεί πιο αργά.

Τα προγράμματα τακτικών αυτοματοποιημένων αφαιμαξομεταγγίσεων προσφέρουν καλό έλεγχο του ποσοστού της αιμοσφαιρίνης HbS. Σπάνια οδηγούν σε υπερφόρτωση σιδήρου και ενώ περιλαμβάνουν αυξημένη χρήση αίματος και άρα έκθεση σε πολλούς διαφορετικούς αιμοδότες, κατά παράδοξο τρόπο έχει φανεί σε αναδρομικές μελέτες (Michot *και συν.*, 2015). πώς μειώνονται τα ποσοστά αλλοανοσοποίησης. Το αυξημένο κόστος προσωπικού και εξοπλισμού μπορεί να αντισταθμίζεται από τις λιγότερες επισκέψεις στο νοσοκομείο και τη βραδύτερη υπερφόρτωση σιδήρου άρα και μικρότερη ανάγκη για αποσιδήρωση. Η αφαιμαξομετάγγιση έχει φανεί πως είναι αποδοτική σε σχέση με το κόστος και είναι η συνιστώμενη επιλογή για τακτική μεταγγισιοθεραπεία (National Institute for Health and Care Excellence, 2016a).

Η επίτευξη αξιόπιστης αγγειακής πρόσβασης μπορεί να είναι πρόβλημα σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο αλλά η καθοδήγηση με τη χρήση υπερήχων μπορεί να διευκολύνει την ενδοφλέβια προσπέλαση (Putensen, 2015). Σε κάποιους ασθενείς μπορεί να απαιτείται διαλείπουσα πρόσβαση σε κεντρικό φλεβικό καθετήρα ή μόνιμη αγγειακή πρόσβαση, παρότι το δεύτερο έχει συσχετιστεί με υψηλά ποσοστά λοιμώξεων και θρομβώσεων σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Πίνακας 3. Σύγκριση διαφορετικών μεθόδων μετάγγισης (όλοι οι χρόνοι κατά προσέγγιση)

Μέθοδος μετάγγισης			
Χαρακτηριστικό	**Απλή μετάγγιση μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών**	**Χειροκίνητη αφαιμαξομετάγγιση**	**Αυτοματοποιημένη αφαιμαξομετάγγιση**
Προσωπικό και εκπαίδευση	Βασικό	Μέτριο	Υψηλό
Συχνότητα	Κάθε 3-4 εβδομάδες	Κάθε 3-4 εβδομάδες	Κάθε 4-8 εβδομάδες
Διάρκεια διαδικασίας	4-6 ώρες	2-4 ώρες (έως και 4-8 ώρες εάν γίνεται επείγουσα αφαιμαξομετάγγιση σε ασθενή που δεν είχε λάβει προηγουμένως μεταγγίσεις)	2 ώρες
Μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών	2-3	3-6	8-10
Αλλαγή όγκου αίματος	Μεγάλη	Ήπια/Μέτρια	Ήπια
Δυνατότητα πρόβλεψης ποσοστού αιμοσφαιρίνης HbS και τιμής αιμοσφαιρίνης μετά τη μετάγγιση	Μέτρια	Μέτρια	Πολύ ακριβής
Υπερφόρτωση σιδήρου (μόνο μετά από μακροχρόνια εφαρμογή)	Υψηλή	Μέτρια	Ήπια

Επιλογή μονάδων αίματος και επικοινωνία με την αιμοδοσία

Η κακή επικοινωνία μπορεί να συμβάλει στην αποτυχία να εκπληρωθούν ειδικές απαιτήσεις μεταγγίσεων. Επείγουσες μεταγγίσεις σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο μπορεί να συμβούν εκτός ωραρίου όταν το τακτικό ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό δεν είναι διαθέσιμο, ή σε νοσοκομεία όπου το ιστορικό προηγούμενων μεταγγίσεων είναι άγνωστο.

Δοκιμασία συμβατότητας

Αυτή θα πρέπει να διενεργείται με βάση τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, εφαρμόζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες της Βρετανικής Αιματολογικής Εταιρείας (British Committee for Standards in Haematology *και συν.*, 2013, Bruce *και συν.*, 1999). Στην Ελλάδα η δοκιμασία συμβατότητας θα πρέπει να διενεργείται με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας (Κατευθυντήριες Οδηγίες Μετάγγισης Αίματος και Παραγώγων του, 2010) Πλήρως αυτοματοποιημένα συστήματα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την τυποποίηση κατά ΑΒΟ ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος λαθών κατά την ερμηνεία και καταγραφή των αποτελεσμάτων. Έλεγχος αντισωμάτων θα πρέπει πάντα να διενεργείται ως τμήμα του προμεταγγισιακού ελέγχου. Εάν ανιχνευθεί κάποιο αλλοαντίσωμα θα πρέπει να διερευνηθεί η ειδικότητά του. Εάν ο ασθενής έχει κάποιο γνωστό αντιερυθροκυτταρικό αλλοαντίσωμα, κάθε νέο δείγμα θα πρέπει να εξετάζεται πλήρως ώστε να αποκλειστεί η συνύπαρξη επιπλέον αλλοαντισωμάτων. Δείγματα θα πρέπει να στέλνονται στο ανοσοαιματολογικό εργαστήριο αναφοράς εάν υπάρχει δυσκολία στην ταυτοποίηση αντισωμάτων.

Εκτεταμένος ερυθροκυτταρικός φαινότυπος/ γονότυπος

Προσδιορισμός εκτεταμένου ερυθροκυτταρικού φαινοτύπου (ή γονοτύπου), συμπεριλαμβανομένων των αντιγόνων C, c, E, e, K, k, Jk^a, Jk^b, Fy^a, Fy^b, M, N, S και s, θα πρέπει να διενεργείται κατά την αρχική επίσκεψη. Εάν ο ασθενής είναι S- s- (παραλλαγή που απαντάται κυρίως σε ασθενείς αφρικανικής καταγωγής), τότε τυποποίηση του αντιγόνου U θα πρέπει να διενεργείται. Εάν ο/η ασθενής δεν έχει μεταγγιστεί εντός των τελευταίων τριών-τεσσάρων μηνών τότε μπορεί η εξέταση να διενεργηθεί με ορολογικές μεθόδους, ειδάλλως απαιτείται γονοτύπηση. Χορήγηση μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών με βάση τον εκτεταμένο φαινότυπο για επιπλέον ερυθροκυτταρικά αντιγόνα δεν διενεργείται ως ρουτίνα και ακόμη και με αυτή τη στρατηγική ο σχηματισμός αλλοαντισωμάτων δεν προλαμβάνεται πλήρως (Chou *και συν.*, 2013, O'Suoji *και συν.*, 2013). Υψηλής ανάλυσης γονοτύπηση των αντιγόνων του συστήματος Rhesus με τη χρήση τεχνικών βασισμένων στην εξέταση DNA έχει δείξει υψηλά ποσοστά ύπαρξης παραλλαγών η τροποποιημένων αλληλόμορφων του

συστήματος Rhesus σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο (κυρίως σε ασθενείς αφρικανικής καταγωγής) και αυτό εξήγησε την εμφάνιση πολλών περιπτώσεων αλλοανοσοποίησης έναντι αντιγόνων του συστήματος Rhesus παρά την χορήγηση φαινοτυπικά ταυτόσημου αίματος (Chou *και συν.*, 2013). Η ακρίβεια της ανεύρεσης ταυτόσημων ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να βελτιωθεί με την χρήση εξετάσεων βασισμένων στην εξέταση DNA και αυτό παρέχεται πλέον από το NHS Blood and Transplant (NHSBT) παρότι δεν είναι ξεκάθαρο εάν αυτό θα πρέπει να προσφέρεται ως ρουτίνα σε όλους τους ασθενείς και τι επίδραση θα έχει αυτό στην παροχή αίματος προς μετάγγιση. Στην Ελλάδα, προσδιορισμός εκτεταμένου ερυθροκυτταρικού γονοτύπου για ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες με τεχνικές βασισμένες στην ανάλυση DNA διενεργείται στο Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α.).

Επιλογή παραγωγών αίματος

Κατ' ελάχιστον, οι μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων θα πρέπει να είναι συμβατές κατά ABO, Rh (D, C, c, E, e) και Kell (K) (British Committee for Standards in Haematology, 2004, Royal College of Obstetrics and Gynaecology, 2011, Sickle Cell Society, 2008), και αρνητικές για αιμοσφαιρίνη HbS (British Committee for Standards in Haematology, 2004, Sickle Cell Society, 2008). Εάν υπάρχουν κλινικά σημαντικά αντισώματα έναντι ερυθροκυτταρικών αντιγόνων (ανιχνευόμενα επί του παρόντος η κατά το παρελθόν) τότε οι μονάδες ερυθρών αιμοσφαιρίων που επιλέγονται προς μετάγγιση θα πρέπει να είναι αρνητικές για τα αντίστοιχα αντιγόνα. Ει δυνατόν, η μονάδα συμπυκνωμένων ερυθρών θα πρέπει να έχει συλλεγεί λιγότερο από 10 ημέρες πριν για απλές μεταγγίσεις μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών και <7 ημέρες για αφαιμαξομετάγγιση. Αυτό ίσως να μην είναι εφικτό για άτομα με πολλαπλά αλλοαντισώματα ή σε ένα πραγματικά επείγον περιστατικό οπότε οι πιο φρέσκες μονάδες που είναι διαθέσιμες θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν. Η αλλοανοσοποίηση αυξάνει κλινικά τον κίνδυνο μέσω καθυστερήσεων στην διασφάλιση συμβατών μονάδων και λόγω της πιθανότητας όψιμων αιμολυτικών αντιδράσεων. Προσεκτικός σχεδιασμός και επικοινωνία μεταξύ όλων των εμπλεκόμενων ομάδων είναι απαραίτητες και αυτό συμπεριλαμβάνει επικοινωνία με το ανοσοαιματολογικό εργαστήριο αναφοράς εάν αυτό απαιτείται.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε μεταγγίσεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μεταγγίσεις. Ανεπιθύμητα συμβάματα λόγω μεταγγίσεων θα πρέπει να αναγνωρίζονται και να παρακολουθούνται ανάλογα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες και θα πρέπει να αναφέρονται χρησιμοποιώντας το τοπικό σύστημα αναφοράς του νοσοκομείου στο Εθνικό Μητρώο Αιμοσφαιρινοπαθειών και στην Υπηρεσία Σοβαρών Κινδύνων λόγω Μεταγγίσεων/

Σοβαρές Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις και Συμβάματα σε Μεταγγίσεις Αίματος [Serious Hazards of Transfusion/Serious Adverse Blood Transfusion Reactions and Events (SHOT/SABRE)]. Στην Ελλάδα, θα πρέπει να αναφέρονται στο Συντονιστικό Κέντρο Αιμοεπαγρύπνησης και Επιτήρησης Μεταγγίσεων (ΣΚΑΕΜ).

Η υπερφόρτωση σιδήρου συζητείται στο Κεφάλαιο 22: Αποσιδήρωση στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Τα ποσοστά λοιμώξεων μεταδιδόμενων με τη μετάγγιση είναι πολύ χαμηλά στο Ηνωμένο Βασίλειο (και στην Ελλάδα). Ιολογικός έλεγχος (για τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C και για τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας HIV) θα πρέπει να διενεργείται κατά την πρώτη επίσκεψη τους ασθενούς και έπειτα μία φορά ανά έτος σε όσους λαμβάνουν μεταγγίσεις. Εμβολιασμός κατά της ηπατίτιδας Β θα πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο και αναμνηστικές δόσεις να χορηγούνται όταν το επίπεδο αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας Β (anti-HBs) πέφτει κάτω από 100 mIU/mL.

Η αλλοανοσοποίηση είναι πιο συχνή σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο από ότι στο γενικό πληθυσμό, εν μέρει λόγω των διαφόρων στα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα μεταξύ των πληθυσμών ληπτών αίματος (αφρικανικής καταγωγής) και αιμοδοτών (ευρωπαϊκής καταγωγής). Τα ποσοστά αλλοανοσοποίησης έχουν μειωθεί λόγω της χορήγησης μονάδων με βάση τον ερυθροκυτταρικό φαινότυπο των κυριότερων αντιγόνων των συστημάτων Rhesus και Kell (Vichinsky *και συν.*, 2001), αλλά ο ρόλος της χορήγησης μονάδων με βάση τον εκτεταμένο ερυθροκυτταρικό φαινότυπο η γονότυπο σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο δεν είναι πλήρως ξεκάθαρος. Η αλλοανοσοποίηση έναντι ερυθροκυτταρικών αντιγόνων μπορεί να οδηγήσει σε όψιμες αιμολυτικές αντιδράσεις μετά από μετάγγιση ή σε αιμολυτική νόσο του νεογνού και μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολίες στην εξασφάλιση συμβατού αίματος προς μετάγγιση.

Οι όψιμες αιμολυτικές αντιδράσεις μετά από μετάγγιση τυπικά εμφανίζονται 5-15 ημέρες μετά από μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών και ποικίλλουν σε βαρύτητα. Οι πιο σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν άλγος, ταχεία πτώση της τιμής της αιμοσφαιρίνης, σκουρόχρωμα ούρα και νεφρική δυσλειτουργία συνοδευόμενη από αυξημένους δείκτες αιμόλυσης και ένα νέο αλλοαντίσωμα. Υπάρχουν εμπειρικές παρατηρήσεις για ανταπόκριση σε μεθυλπρεδνιζολόνη και υψηλές δόσεις ενδοφλέβιων ανοσοσφαιρινών μαζί με παράγοντες διέγερσης της ερυθράς σειράς. Rituximab ή eculizumab έχουν χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις αντίστασης σε αυτές τις θεραπείες (de Montalembert *και συν.*, 2011, Noizat-Pirenne *και συν.*, 2015, Vidler *και συν.*, 2015).

Υπεραιμόλυση, κατά την οποία τόσο τα μεταγγισμένα ερυθρά όσο και τα ερυθρά του ίδιου του ασθενούς καταστρέφονται, έχει επίσης περιγραφεί. Χαρακτηρίζεται από ταχεία πτώση της τιμής της αιμοσφαιρίνης κάτω από την τιμή προ μετάγγισης και

καταστροφή τόσο των μεταγγισμένων ερυθρών όσο και των ερυθρών του ίδιου του ασθενούς. Παρότι μπορεί συχνά να πυροδοτείται από ένα νέο αντιερυθροκυτταρικό αντίσωμα συχνά δεν ανιχνεύεται αλλοαντίσωμα. Θεραπεία με μεθυλπρεδνιζολόνη και υψηλές δόσεις ενδοφλέβιων ανοσοσφαιρινών μπορεί να είναι αποτελεσματική στην επιβράδυνση και παύση της καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων και συνιστάται (Danaee *και συν.*, 2015, Win, 2009). Ανιχνεύεται αιμοσφαιρίνη HbS και αιμοσφαιρίνη HbA στα ούρα κατά τη διάρκεια του επεισοδίου.

Τόσο οι όψιμες αιμολυτικές αντιδράσεις όσο και η υπεραιμόλυση μπορεί να συμβούν ξανά σε επόμενες μεταγγίσεις και έχουν αναφερθεί περιστατικά χορήγησης ανοσοκαταστολής προ μετάγγισης για τη μείωση των υποτροπών. Οδηγίες από ειδικούς θα πρέπει να ζητηθούν εάν πιθανολογούνται αυτές οι επιπλοκές.

Ενδείξεις για μετάγγιση

Τροποποιημένο από (Davis και συν., 2017a, 2017b)

Τα δεδομένα σχετικά με τις ενδείξεις για μετάγγιση αίματος έχουν ανασκοπηθεί πρόσφατα από την Βρετανική Αιματολογική Εταιρεία και αυτά τα πρότυπα έχουν συμπεριλάβει τα συμπεράσματα της ανασκόπησης (Davis *και συν.*, 2017a, 2017b).

Οξεία αναιμία: Απλή μετάγγιση μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών πρέπει να χορηγηθεί σε περίπτωση οξείας αναιμίας όπου ο πρωταρχικός στόχος της μετάγγισης είναι η διόρθωση αυτής της αναιμίας και η αύξηση της ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου (βλ. Πίνακας 4). Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για την σύσταση μετάγγισης για τη θεραπεία οξείας επώδυνης κρίσης αλλά απλή μετάγγιση μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών πρέπει να τεθεί υπόψιν εάν η αναιμία επιδεινώνεται ή υπάρχει αιμοδυναμική αστάθεια. Η μετάγγιση θα πρέπει να αποφεύγεται εάν η οξεία αναιμία οφείλεται σε όψιμη αιμολυτική αντίδραση μετά από μετάγγιση εκτός εάν η αναιμία είναι σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή.

Πίνακας 4. Ενδείξεις μετάγγισης όπου ο πρωταρχικός στόχος είναι η διόρθωση της οξείας αναιμίας

Ένδειξη	Βαθμός
Απλαστική κρίση	1B
Οξύς σπληνικός εγκλωβισμός	1B
Οξύς ηπατικός εγκλωβισμός	1B

Άλλες οξείες επιπλοκές (βλέπε επίσης Τμήμα Β: Διαχείριση οξέων και χρόνιων επιπλοκών): Σε ασθενείς που εμφανίζουν άλλες οξείες επιπλοκές της δρεπανοκυτταρικής νόσου ο πρωταρχικός στόχος της μετάγγισης είναι συνήθως η μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης HbS σε σχέση με την αιμοσφαιρίνη HbA. Αυτό συνήθως επιτυγχάνεται καλύτερα με αφαιμαξομετάγγιση. Επί οξέος θωρακικού συνδρόμου η απλή μετάγγιση μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών μπορεί να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια συμπτώματα, αλλά αφαιμαξομετάγγιση θα χρειαστεί για ασθενείς με ενδείξεις σοβαρής νόσου ή σε αυτούς όπου η συνήθης τιμή αιμοσφαιρίνης είναι υψηλή (Κεφάλαιο 7: Καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές). Σε οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο υπάρχουν εμπειρικές παρατηρήσεις ότι η έναρξη αφαιμαξομεταγγίσεων είναι πιο αποτελεσματική για τη μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (Hulbert *και συν.*, 2006), οπότε αφαιμαξομετάγγιση συνίσταται εκτός εάν ο ασθενής έχει εκσεσημασμένη αναιμία, οπότε θα απαιτηθεί πρώτα μία απλή μετάγγιση μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών και ακολούθως αφαιμαξομετάγγιση (Κεφάλαιο 6: Νευρολογικές επιπλοκές). Αφαιμαξομετάγγιση συνιστάται για ασθενείς με οξείες επιπλοκές της δρεπανοκυτταρικής νόσου απειλητικές για τη ζωή που περιλαμβάνουν οξεία πολυοργανική ανεπάρκεια, βαριά σήψη, σύνδρομο μεσεντερίου και οξεία ενδοηπατική χολόσταση. Ο ρόλος της μετάγγισης στον οξύ πριαπισμό συζητείται στο Κεφάλαιο 9: Πριαπισμός.

Ενδείξεις για τακτικές μεταγγίσεις

Βλέπε επίσης: Τμήμα Β: Διαχείριση οξέων και χρόνιων επιπλοκών

Η χρήση προγραμμάτων τακτικών μεταγγίσεων για την πρωτογενή πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε παιδιά με αυξημένες τιμές διακρανιακού Doppler ή σιωπηλά έμφρακτα υποστηρίζεται από υψηλής ποιότητας δεδομένα. Δεν υπάρχουν τέτοια δεδομένα για την καθοδήγηση της άσκησης σε ενήλικες, αλλά παρόμοιες αρχές μπορεί να ισχύουν και για τους ενήλικες. Σε παιδιά τα οποία έχουν μπει σε πρόγραμμα μεταγγίσεων βάσει αυτών των ενδείξεων στην παιδική ηλικία θα πρέπει να γίνεται μια εκτίμηση κατά τη διάρκεια της μετάβασης στην φροντίδα ενηλίκων και να εξετάζεται η συνέχιση αυτών των προγραμμάτων μεταγγίσεων. Κατόπιν της μελέτης TWiTCH που ανέδειξε πως η υδροξυουρία δεν έχει ήσσονα δραστικότητα σε σχέση με τις μεταγγίσεις σε ασθενείς με αυξημένες τιμές διακρανιακού Doppler και φυσιολογική απεικόνιση εγκεφάλου, θα υπάρχουν κάποιοι ασθενείς που μπορεί να τους προταθεί να τεθούν υπό αγωγή με υδροξυουρία. Αυτό θα πρέπει να γίνει κατόπιν κατάλληλης απεικόνισης, συμβουλευτικής και συζητήσεις με εξειδικευμένο κέντρο.

Παρότι τα δεδόμενα στην δευτερογενή πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι περιορισμένα, οι τρέχουσες συστάσεις είναι ότι οι ενήλικες που έχουν ιστορικό κάποιου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σχετιζόμενο με την δρεπανοκυτταρική νόσο θα πρέπει να συνεχίζουν με τακτικό πρόγραμμα μεταγγίσεων. Ομοίως, σε ενήλικες που είχαν ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στην παιδική ηλικία και έχουν μπει σε μεταγγισιοθεραπεία θα πρέπει να γίνεται εκτίμηση κατά την μετάβαση στην θεραπεία ενηλίκων και θα πρέπει να συνεχίζονται οι τακτικές μεταγγίσεις (βλ. Κεφάλαιο 6: Νευρολογικές επιπλοκές).

Τόσο η μεταγγισιοθεραπεία όσο και η υδροξυουρία είναι αποτελεσματικές στην μείωση του υποτροπιάζοντος άλγους και του υποτροπιάζοντος οξέος θωρακικού συνδρόμου. Ασθενείς με αυτές τις επιπλοκές θα πρέπει αρχικά να αντιμετωπίζονται με υδροξυουρία και να τίθενται σε τακτικό πρόγραμμα μεταγγίσεων μόνο εάν η θεραπεία με υδροξυουρία αποτύχει (βλ. Κεφάλαιο 20: Υδροξυουρία).

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την εφαρμογή τακτικών μεταγγίσεων σε άλλες ενδείξεις αλλά η χρήση της έχει αναφερθεί στην θεραπεία της νεφρικής νόσου, πνευμονικής υπέρτασης, ελκών κάτω άκρων και υποτροπιάζοντος πριαπισμού.

Ο ρόλος των μεταγγίσεων στην εγκυμοσύνη και στην προεγχειρητική φροντίδα συζητούνται στα Κεφάλαια 18 και 19.

Συστάσεις

- Ιστορικό μεταγγίσεων θα πρέπει να λαμβάνεται σε όλους τους ασθενείς με ΔΝ που χρειάζονται μετάγγιση είτε προγραμματισμένη είτε επείγουσα. Επιπλέον πληροφορίες σχετικά με τον ερυθροκυτταρικό γονότυπο/ φαινότυπο και ιστορικό ύπαρξης αντισωμάτων μπορεί να είναι διαθέσιμο από άλλα νοσοκομεία.
- Στενή συνεργασία είναι απαραίτητη μεταξύ κλινικών και εργαστηριακών ομάδων ώστε να χορηγηθεί το κατάλληλο αίμα.
- Τα κέντρα θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν τις αντιδράσεις σε μετάγγιση σε ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα κατόπιν μετάγγισης και θα πρέπει να επικοινωνούν με εξειδικευμένες ομάδες για να λάβουν οδηγίες διαχείρισης.
- Σε ασθενείς με ιστορικό ύπαρξης αντιερυθροκυτταρικών αλλοαντισωμάτων ή αιμολυτικών αντιδράσεων μετά από μετάγγιση θα πρέπει να δίνεται έντυπο ενημερωτικό σημείωμα.

Κεφάλαιο 22: Αποσιδήρωση

«Έχω ενταχθεί πρόσφατα σε πρόγραμμα αφαιμαξομετάγγισης, οπότε πλέον δε με απασχολεί το θέμα της υπερφόρτωσης με σίδηρο και η θεραπεία αποσιδήρωσης, όπως τον προηγούμενο καιρό, αν και όταν βρίσκομαι εκτός της περιοχής που μένω, η συσκευή αφαιμαξομετάγγισης δεν είναι εύκολα ή καθόλου διαθέσιμη.»

Εισαγωγή

Ο στόχος της θεραπείας αποσιδήρωσης είναι να μειωθεί ο κίνδυνος των επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν από την υπερφόρτωση σιδήρου, λόγω περιστασιακής ή συστηματικής χορήγησης μεταγγίσεων αίματος.

Υπάρχει μεγάλος αριθμός δημοσιευμένων μελετών που αφορά τους ασθενείς με θαλασσαιμία και αποδεικνύουν το όφελος από τη συστηματική χορήγηση αγωγής αποσιδήρωσης, εκφραζόμενο ως βελτίωση της επιβίωσης, σε αντίθεση με τα λίγα δημοσιευμένα δεδομένα πάνω στο θέμα της υπερφόρτωσης με σίδηρο στους ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο (ΔΝ). Στους δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς παρατηρούνται λιγότερο συχνά επιπλοκές που σχετίζονται με την υπερφόρτωση σιδήρου, ωστόσο τα απεικονιστικά ευρήματα από την MRI επιβεβαιώνουν την ύπαρξη εξωηπατικής εναπόθεσης σιδήρου (Wood *και συν.*, 2016).

Η κλινική σημασία της εναπόθεσης σιδήρου δεν είχε αποσαφηνιστεί, ωστόσο, σε νεκροτομικά ευρήματα εντοπίστηκαν επιπλοκές που σχετίζονται με υπερφόρτωση σιδήρου ως βασικές αιτίες θανάτου, όπως κίρρωση του ήπατος και καρδιακή ανεπάρκεια (Darbari *και συν.*, 2006). Ο σίδηρος στη δρεπανοκυτταρική νόσο τείνει να συσσωρεύεται κυρίως στο ήπαρ και όχι στην καρδιά - σε αντίθεση με τη θαλασσαιμία και άλλες καταστάσεις που σχετίζονται με υπερφόρτωση σιδήρου.

Η υπερφόρτωση με σίδηρο στη δρεπανοκυτταρική νόσο σχετίζεται με ηπατική βλάβη, ίνωση, κίρρωση και μερικές φορές ακόμη και θάνατο από ηπατική ανεπάρκεια.

Βασικές Αρχές:

- Όλοι οι ασθενείς που εμφανίζουν εμμένουσα αύξηση φερριτίνης >1000 μg/L και ιστορικό μεταγγίσεων θα πρέπει να υποβάλλονται σε ποσοτική μέτρηση και παρακολούθηση της συγκέντρωσης σιδήρου στο ήπαρ χρησιμοποιώντας μαγνητική τομογραφία (MRI).
- Η χορήγηση αποσιδήρωσης συνιστάται σε ασθενείς με συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ (Liver Iron Concentration - LIC) >7 mg/g ξηρού βάρους σε μαγνητική τομογραφία.
- Οι ασθενείς που βρίσκονται σε πρόγραμμα συστηματικών μεταγγίσεων αίματος πρέπει να παρακολουθούν τακτικά το φορτίο σιδήρου τους με τις

ενδεικνυόμενες εξετάσεις και σε περίπτωση υπερφόρτωσης να λαμβάνουν την κατάλληλη αγωγή αποσιδήρωσης.
- Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή αποσιδήρωσης πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά ως προς την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και την πιθανή ανάπτυξη τοξικότητας.
- Πρέπει να παρέχεται υποστήριξη στους ασθενείς προκειμένου να βελτιωθεί η συμμόρφωσή τους στην αγωγή αποσιδήρωσης.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Παρακολούθηση του φορτίου του σιδήρου
Η φερριτίνη ορού παραμένει μια εύχρηστη, οικονομική και ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος αξιολόγησης του σιδήρου του οργανισμού, αλλά τα επίπεδά της μπορεί να μεταβάλλονται και πιθανά να επηρεάζονται από φλεγμονώδεις διεργασίες που σχετίζονται με τις αγγειοαποφρακτικές κρίσεις. Μελέτες σχετικές με την αποσιδήρωση σε ασθενείς με ΔΝ έχουν δείξει σημαντικές αποκλίσεις και μεταβολές στη μέτρηση των τιμών φερριτίνης (Cappellini *και συν.*, 2010, Vichinsky *και συν.*, 2011).

Οι σειριακές μετρήσεις των τιμών της φερριτίνης μεταξύ των απεικονιστικών μετρήσεων του ηπατικού σιδήρου μπορούν να είναι χρήσιμες, υπό την προϋπόθεση ότι πραγματοποιούνται πάντα όταν ο ασθενής βρίσκεται σε σταθερή κατάσταση, και χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους για την εκτίμηση της υπερφόρτωσης σιδήρου και την ανταπόκριση στην θεραπεία αποσιδήρωσης.

Η βιοψία ήπατος, η οποία ιστορικά χρησιμοποιήθηκε για την παρακολούθηση της υπερφόρτωσης με σίδηρο, αντικαταστάθηκε από την ποσοτική εκτίμηση του ηπατικού σιδήρου με MRI, εξέταση που είναι πλέον διαθέσιμη στις περισσότερες χώρες του κόσμου και πρέπει να αποτελεί μέρος της συστηματικής παρακολούθησης των ασθενών. Η εκτίμηση του φορτίου σιδήρου στη ΔΝ επηρεάζεται και από άλλες καταστάσεις. Συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ (LIC) <7 mg/g ξηρού βάρους δεν σχετίζεται με εμφανή ηπατική βλάβη, ενώ τιμή >15 mg/g ξηρού βάρους συσχετίζεται σταθερά με ηπατική ίνωση (Bassett *και συν.*, 1986).

Η μαγνητική τομογραφία του ήπατος μπορεί να αξιολογήσει με ακρίβεια την ανταπόκριση στη θεραπεία αποσιδήρωσης. Οι μέθοδοι μαγνητικής τομογραφίας: R2 Liver (FerriScan®), T2* (καρδιακός και ηπατικός σίδηρος) και R2* για το ήπαρ, είναι αυτές που χρησιμοποιούνται σε καθημερινή βάση στο Ηνωμένο Βασίλειο. Οι διάφορες μέθοδοι μέτρησης δεν είναι συγκρίσιμες μεταξύ τους. Συνεπώς, η ίδια μέθοδος θα πρέπει να χρησιμοποιείται σταθερά και με συνέπεια για την παρακολούθηση της εναπόθεσης σίδηρου στο ήπαρ.

Παρ' όλο που η φερριτίνη του ορού συσχετίζεται λιγότερο καλά με τη μαγνητική τομογραφία (LIC) στους ασθενείς με ΔΝ σε σχέση με τους θαλασσαιμικούς ασθενείς, τιμές φερριτίνης που εμφανίζουν σταθερή αύξηση >1000 μg/L, σε τουλάχιστον δύο διαδοχικές μετρήσεις με ικανή χρονική απόσταση μεταξύ τους, σε ασθενή σε σταθερή κατάσταση, αποτελούν ένδειξη για παρακολούθηση της υπερφόρτωσης με σίδηρο με μαγνητική τομογραφία. Οι τιμές αυτές ισοδυναμούν περίπου με μετάγγιση 20 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (Adamkiewicz *και συν.*, 2009, Smith *και συν.*, 2014).

Ο ρόλος της αποσιδήρωσης στη Δρεπανοκυτταρική Νόσο με βάση το πρόγραμμα μεταγγίσεων

Ασθενείς με παλαιό ή πρόσφατο ιστορικό περιστασιακών μεταγγίσεων λόγω οξειών επιπλοκών

Οι ασθενείς που λαμβάνουν περιστασιακές απλές μεταγγίσεις μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών για πολλά χρόνια, μπορούν να εμφανίσουν σημαντική υπερφόρτωση με σίδηρο. Η φερριτίνη πρέπει να αξιολογείται τακτικά, τουλάχιστον ετησίως με παράλληλη παρακολούθηση μαγνητικής τομογραφίας που ενδείκνυται εάν η φερριτίνη είναι >1000 μg/L σε πολλαπλές μετρήσεις σε ασθενή σε σταθερή κατάσταση.

Σε όλους τους ασθενείς με τιμές ηπατικού σιδήρου >7mg/g/ξηρού βάρους θα πρέπει να χορηγείται αγωγή αποσιδήρωσης, και να τίθεται προς συζήτηση σε άτομα με ηπατική συγκέντρωση σιδήρου 5-7mg/g/ξηρού βάρους, αφού εξεταστεί η ύπαρξη συννοσηρότητας στην καρδιά ή το ήπαρ.

Ασθενείς που βρίσκονται σε πρόγραμμα τακτικών απλών μεταγγίσεων μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών

Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία αποσιδήρωσης μόλις μεταγγιστούν 10-20 μονάδες αίματος ή όταν η φερριτίνη είναι >1000 μg/L. Η θεραπεία αποσιδήρωσης πρέπει να συνεχιστεί για όσο διάστημα ο ασθενής παραμένει σε συστηματικές μεταγγίσεις με σκοπό να διατηρηθεί η συγκέντρωση σιδήρου ήπατος <5mg/g/ξηρού βάρους και μυοκαρδιακό T2* >20ms.

Ασθενείς σε πρόγραμμα τακτικών αφαιμαξομεταγγίσεων

Πολλοί ασθενείς που βρίσκονται σε μακροχρόνιο πρόγραμμα μεταγγίσεων λαμβάνουν αυτοματοποιημένες ή χειροκίνητες αφαιμαξομεταγγίσεις.

Η εφαρμογή αφαιμαξομετάγγισης, είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσει υπερφόρτωση σιδήρου σε σύγκριση με το πρόγραμμα απλών μεταγγίσεων και συνιστάται από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Κλινικής Αριστείας του Ηνωμένου Βασιλείου (NICE). Παρά την εφαρμογή της μεθόδου, μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν εναπόθεση σιδήρου, ειδικά στις περιπτώσεις που η τιμή της αιμοσφαιρίνης μετά την αφαιμαξομετάγγιση είναι υψηλότερη από αυτήν προ της αφαίμαξης.

Συσσώρευση σιδήρου μπορεί να συμβεί και στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με χειροκίνητες αφαιμαξομεταγγίσεις, αν και με πιο αργό ρυθμό από ότι με τις απλές μεταγγίσεις.

Η εκτίμηση με μαγνητική τομογραφία ενδείκνυται εφόσον υπάρχει αυξημένη ή αυξανόμενη τιμή φερριτίνης (>1000 μg/L). Ασθενείς που έχουν ήδη υψηλό φορτίο σιδήρου (LIC >7 mg/g/ξηρού βάρους) κατά την έναρξη μακροχρόνιου προγράμματος αυτοματοποιημένων αφαιμαξομεταγγίσεων, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με θεραπεία αποσιδήρωσης και να παρακολουθούνται για την υπερφόρτωση με σίδηρο, με μέτρηση φερριτίνης ορού και συγκέντρωσης σιδήρου στο ήπαρ (LIC) με MRI. Η αποσιδήρωση μπορεί να διακοπεί επί τιμών φερριτίνης <500 μg/L ή σιδήρου ήπατος <5 mg/g/ξηρού βάρους.

Αποσιδήρωση

Τα φαρμακευτικά σκευάσματα δεφερασιρόξη και δεσφεριοξαμίνη έχουν λάβει άδεια χρήσης ως χηλικοί παράγοντες δέσμευσης σιδήρου στη Δρεπανοκυτταρική Νόσο και οδηγούν σε συγκρίσιμη μείωση της συγκέντρωσης σιδήρου στο ήπαρ (LIC) σε ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο που έχουν ενταχθεί σε πρόγραμμα μεταγγίσεων (Vichinsky *και συν.*, 2007).

Η δεφεριπρόνη δεν έχει λάβει άδεια χορήγησης σε ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο και δε χρησιμοποιείται, παρά το γεγονός ότι είναι εξίσου αποτελεσματική με τη δεσφεριοξαμίνη (Calvarouso *και συν.*, 2014).

Δεσφεριοξαμίνη
Η δεσφεριοξαμίνη (DFO) χορηγείται συνήθως ως υποδόρια έγχυση διάρκειας 8-12 ωρών κατά τη νύχτα, αλλά μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε ασθενείς με υψηλό φορτίο σιδήρου. Οι ασθενείς συνήθως λαμβάνουν την αγωγή για τέσσερις έως επτά ημέρες την εβδομάδα, ανάλογα με το βαθμό υπερφόρτωσης σιδήρου (electronic Medicine Compendium (eMC), 2017a). Η DFO μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση για την αντιμετώπιση της καρδιακής αιμοσιδήρωσης, που είναι όμως πιο σπάνια στους ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο συγκριτικά με τη θαλασσαιμία.

Η DFO πλέον συχνά χορηγείται με φορητές, ελαφριές, προγεμισμένες αντλίες έγχυσης στη θέση των παλαιότερων συσκευών έγχυσης που λειτουργούσαν με μπαταρία, γεγονός που έχει συμβάλει στην ευκολία στη χρήση τους και τη συμμόρφωση στην αγωγή. Οι λεπτές βελόνες τύπου «πινέζας» (thumbtack/ pin-drawing) που εισάγονται με φορά 90 μοιρών (κάθετα) στο δέρμα στους υποδόριους ιστούς έχουν τις λιγότερες αντιδράσεις. Το δέρμα της κοιλιάς, των βραχιόνων και των μηρών μπορεί να χρησιμοποιηθεί κυκλικά για την ελαχιστοποίηση εμφάνισης ουλών, που μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση.

Η συνήθης ημερήσια δόση είναι 20-40 mg/kg/ημέρα.

Η από του στόματος χορήγηση βιταμίνης C (μέγιστη δόση 200 mg ημερησίως, σε διηρημένες δόσεις) μπορεί να ενισχύσει την απέκκριση σιδήρου κατά τη συστηματική χορήγηση δεσφεριοξαμίνης. Η χορήγηση της βιταμίνης C δεν συνίσταται κατά τον πρώτο μήνα αποσιδήρωσης με δεσφεριοξαμίνη.

Η συχνότερη παρενέργεια της δεσφεριοξαμίνης είναι ο τοπικός ερεθισμός στο σημείο έγχυσης, που μπορεί να αντιμετωπισθεί με την προσθήκη υδροκορτιζόνης στο χορηγούμενο διάλυμα. Πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται συχνότερα κατά τη χορήγηση μεγάλων δόσεων δεσφεριοξαμίνης είναι η ανάπτυξη βλάβης στο οπτικό νεύρο και η νευροαισθητήριος βαρηκοΐα. Οι βλάβες αυτές μπορούν να αναστραφούν (ή και να προβλεφθούν) διατηρώντας την αναλογία της μέσης ημερήσιας δόσης (mg/kg δεσφεριοξαμίνης) διαιρεμένη με τη φερριτίνη του ορού (μg/L) <0,025. Η τακτική οφθαλμολογική και ΩΡΛ εκτίμηση, η τονομετρία και η ακοομετρία πρέπει να γίνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε χρόνο.

Η δεσφεριοξαμίνη ευνοεί την ανάπτυξη λοιμώξεων από μικρόβια, όπως η Yersinia enterocolitica και η Klebsiella spp. (Adamkiewicz *και συν.*, 1998). Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι εάν παρουσιάσουν πυρετό με φαρυγγίτιδα, διάχυτο κοιλιακό άλγος ή εντερίτιδα/εντεροκολίτιδα, θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία με δεσφεριοξαμίνη, και να αναζητήσουν επείγουσα ιατρική εκτίμηση για να χορηγηθεί η αντίστοιχη αντιβιοτική αγωγή.

Δεφερασιρόξη
Η δεφερασιρόξη (DFX) είναι ένας από του στόματος χηλικός παράγοντας, χορηγούμενος εφάπαξ ημερησίως. Αρχικά κυκλοφόρησε ως ένα διαλυτό δισκίο, αλλά αντικαταστάθηκε πρόσφατα από ένα δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο.

Η αρχική δόση του επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου είναι 14 mg/kg/ημέρα.

Η φερριτίνη ορού πρέπει να παρακολουθείται μηνιαίως και η δόση της DFX να προσαρμόζεται κάθε 3-6 μήνες, εάν απαιτείται. Στους ασθενείς που έχουν πιάσει το θεραπευτικό στόχο φερριτίνης ορού (συνήθως μεταξύ 500-1.000 μg/L), θα πρέπει να μειώνεται η δόση του φαρμάκου στα στάδια των 5-10 mg/kg. Όταν τα επίπεδα φερριτίνης φτάσουν <500 μg/L θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν το ενδεχόμενο διακοπής της αποσιδήρωσης.

Η κρεατινίνη ορού, η κάθαρση κρεατινίνης (όπως αυτή υπολογίζεται με τη συνάρτηση Cockcroft-Gault ή MDRD σε ενήλικες) και/ή τα επίπεδα της κυστατίνης C στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της δεφερασιρόξης, εβδομαδιαία τον πρώτο μήνα από την έναρξη ή τροποποίηση της δόσης του φαρμάκου και στη

συνέχεια μηνιαία. Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, παρατηρήθηκε αύξηση της κρεατινίνης ορού >33%, σε τουλάχιστον δύο διαδοχικές μετρήσεις, μερικές φορές πάνω από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους, στο 36% των ασθενών. Εάν συμβεί κατά τη διάρκεια της θεραπείς με δεφερασιρόξη, θα πρέπει αρχικά να μειωθεί η δόση και εφόσον επιμένει να διακοπεί η θεραπεία. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (electronic Medicine Compendium (eMC), 2017α).

Τα επίπεδα τρανσαμινασών, χολερυθρίνης και αλκαλικής φωσφατάσης συνίσταται να ελέγχονται πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε δύο εβδομάδες κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα και στη συνέχεια κάθε μήνα. Η δεφερασιρόξη μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση ή να επιδεινώσει προϋπάρχουσα ηπατική ανεπάρκεια, αλλά η πιο συνηθισμένη αιτία της ηπατικής δυσλειτουργίας και ανεπάρκειας στους ασθενείς με αιμοσιδήρωση είναι η υπερφόρτωση με σίδηρο.

Εάν υπάρχει μόνιμη και προοδευτική αύξηση στα επίπεδα τρανσαμινασών του ορού που δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλες αιτίες, η δεσφεριοξαμίνη θα πρέπει να διακοπεί. Μόλις αποσαφηνιστεί η αιτία των παθολογικών τιμών της ηπατικής λειτουργίας ή μετά την επιστροφή σε φυσιολογικά επίπεδα, μπορεί να εξεταστεί προσεκτικά η επανέναρξη της θεραπείας σε χαμηλότερη δόση ακολουθούμενη από βαθμιαία κλιμάκωση. Η δεφερασιρόξη δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh τάξης C).

Οι αναπροσαρμογές της δόσης σε σχέση με τις μεταβολές της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας, θα πρέπει να γίνεται με βάση την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (electronic Medicines Compendium (eMC), 2017b).

Μακροχρόνια δεδομένα ασφάλειας έχουν δημοσιευθεί από τους Vichinsky και συν. που παρακολούθησαν πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική Νόσο για πέντε χρόνια, αλλά μόνο το 33,5% ολοκλήρωσε τη μελέτη (Vichinsky *και συν.*, 2011). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της δεφερασιρόξης ήταν κυρίως γαστρεντερικές (συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας και της διάρροιας), ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και παροδικής διάρκειας. Η κάθαρση κρεατινίνης παρέμεινε εντός του φυσιολογικού εύρους καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Τα επίπεδα φερριτίνης ορού των ασθενών που έλαβαν δεφερασιρόξη επί 4 ή περισσότερα έτη μειώθηκαν σημαντικά, κατά μέσο όρο, 591 μg/l. Γαστρεντερική αιμορραγία, γαστρικό έλκος (συμπεριλαμβανομένων πολλαπλών ελκών), έλκος δωδεκαδακτύλου και γαστρίτιδα, έχουν αναφερθεί, αλλά είναι σπάνια.

Μια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι το δερματικό εξάνθημα, το οποίο στις περισσότερες περιπτώσεις υποχωρεί αυτόματα. Όταν κριθεί αναγκαία η διακοπή της θεραπείας, μπορεί να γίνει επανέναρξη σε χαμηλότερη δόση μετά την υποχώρηση του εξανθήματος.

Δεφεριπρόνη

Η δεφεριπρόνη είναι ένας από το στόματος χηλικός παράγοντας, που χορηγείται τρεις φορές την ημέρα. Δεν έχει εγκριθεί για χρήση στη Δρεπανοκυτταρική Νόσο. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς θα πρέπει να το γνωρίζουν και οι λόγοι για την εκτός ενδείξεων χορήγηση θα πρέπει να τεκμηριώνονται σαφώς. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν: ουδετεροπενία με ακοκκιοκυτταραιμία, αρθραλγίες, γαστρεντερικές διαταραχές, διαλείπουσα αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και ανεπάρκεια ψευδαργύρου. Η ακοκκιοκυτταραιμία (αριθμός ουδετερόφιλων $<0,5x10^9$/L) έχει περιγραφεί σε έως 1,5% των ασθενών, σε διάμεσο διάστημα 162 ημερών από την έναρξη της θεραπείας και είναι η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια αυτού του φαρμάκου. Συνιστάται εβδομαδιαία παρακολούθηση με γενική αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με δεφεριπρόνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με δεσφεριοξαμίνη σε ασθενείς με σημαντική υπερφόρτωση σιδήρου και θεωρείται ότι ωφελεί ιδιαίτερα τους ασθενείς με καρδιακή υπερφόρτωση σιδήρου. Συνδυαστική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται σε εξειδικευμένα κέντρα.

Κεφάλαιο 23: Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

"Είναι η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων ασφαλής θεραπεία ίασης για τη ΔΝ και ποιοι είναι οι κίνδυνοι,".

Εισαγωγή

Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΚ) αποτελεί δυνητικά θεραπεία ίασης για τη δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ), χωρίς να είναι άμοιρη κινδύνων. Οι περισσότερες ΜΑΚ που γίνονται σήμερα σε ασθενείς με ΔΝ χρησιμοποιούν ως δότες ταυτόσημα συμβατό αδελφό/ή (identical sibling) και πραγματοποιούνται κυρίως σε παιδιά και έφηβους. Το Εθνικό Σύστημα Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου χρηματοδοτεί ΜΑΚ σε ασθενείς με ΔΝ μέχρι την ηλικία των 19 ετών. Οι ενήλικες ασθενείς με ΔΝ μόνο πρόσφατα άρχισαν να γίνονται αποδεκτοί ως υποψήφιοι προς ΜΑΚ, δεδομένων της απρόβλεπτης πρόγνωσης και της σωρευτικής βλάβης οργάνων από τη ΔΝ, καθώς και του αυξημένου κινδύνου θνητότητας από τη μεταμόσχευση με την άνοδο της ηλικίας λόγω της τοξικότητας του σχήματος προετοιμασίας (conditioning regimen). Τα τελευταία χρόνια η χρήση σχημάτων προετοιμασίας μειωμένης έντασης (reduced intensity conditioning) και μη μυελοαφανιστικών (non-myeloablative) σχημάτων προετοιμασίας αποτελεί μια εφικτή επιλογή στη ΜΑΚ σε ενήλικες ασθενείς με ΔΝ. Επιπλέον, τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τη χρήση εναλλακτικών δοτών (π.χ. απλοταυτόσημου συγγενή δότη) προκαλούν παγκόσμιο ενδιαφέρον για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών ΜΑΚ σε ενήλικες με ΔΝ.

Πρότυπα

- Οι περιπτώσεις ενηλίκων ασθενών με ΔΝ που θεωρούνται υποψήφιοι για ΜΑΚ πρέπει να συζητούνται σε συναντήσεις διεπιστημονικής ομάδας ιατρών που περιλαμβάνει και ιατρούς ειδικούς στις αιμοσφαιρινοπάθειες.

Στοιχεία γενικού πλαισίου

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (randomized controlled trials) για την εκτίμηση των κινδύνων ή του οφέλους της ΜΑΚ σε ενήλικες ασθενείς, ενώ οι σχετικές αναφορές περιορίζονται σε μελέτες παρατήρησης (observational studies) (Oringanje *και συν.*, 2016). Οι αναφορές στη βιβλιογραφία για την έκβαση της ΜΑΚ σε ενήλικες ασθενείς με ΔΝ περιλαμβάνουν σειρές με μικρό αριθμό ασθενών, με διαφορετικά σχήματα προετοιμασίας και στις πλείστες των περιπτώσεων με δότες HLA-ταυτόσημα αδέλφια, σε επιλεγμένους ασθενείς.

Μια μελέτη με 15 ενήλικες ασθενείς που έκαναν μεταμόσχευση με δότη HLA-ταυτόσημο αδελφό/ή και μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας έδειξε σχετικά

υψηλή εμφάνιση νόσου του μοσχεύματος κατά ξενιστή (graft-versus-host disease, GVHD), αλλά, με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 3,4 χρόνων (εύρος 1-16,1), η συνολική επιβίωση χωρίς νόσο (disease-free survival) ήταν 93% (Kuentz *και συν.*, 2011). Όλοι οι ασθενείς που επιβίωσαν απολαμβάνουν σήμερα μια φυσιολογική ποιότητα ζωής χωρίς ανοσοκατασταλτική αγωγή. Ο χιμαιρισμός στον 1 χρόνο ήταν πλήρης του δότη σε 12 ασθενείς και μικτός αλλά > 75% του δότη σε 2 ασθενείς.

Σε προοπτική αξιολόγηση 10 ενηλίκων, ηλικίας 16-45 χρόνων, που έκαναν ΜΑΚ με μη μυελοαφανιστικό σχήμα (alemtuzumab, ολοσωματική ακτινοβολία και sirolimus) από συμβατό αδελφό/ή δότη όλοι οι ασθενείς επιβίωσαν με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης μετά τη μεταμόσχευση 30 μηνών. Τα κριτήρια επιλεξιμότητας ήταν μη αναστρέψιμη αγγειοπάθεια ή μη διαχειρίσιμα συμπτώματα από τη ΔΝ. Εννιά ασθενείς παρουσίασαν μακρόχρονη και σταθερή εμφύτευση του μοσχεύματος σε ικανοποιητικό επίπεδο για την αναστροφή του δρεπανοκυτταρικού φαινότυπου (Hsieh *και συν.*, 2009). Σε μια μεταγενέστερη επικαιροποίηση δεδομένων για 30 ασθενείς ηλικίας 16-65 χρόνων με σοβαρή νόσο που συμμετείχαν στην ίδια μελέτη οι 29 ασθενείς επιβίωσαν με διάμεση παρακολούθηση 3,4 χρόνων (εύρος 1-8,6), χωρίς να παρουσιαστεί θνητότητα άνευ υποτροπής (non-relapse mortality) (Hsieh *και συν.*, 2014). Τα αποτελέσματα αυτά, παρά το ότι είναι ενθαρρυντικά, είναι εφαρμόσιμα στην καλύτερη περίπτωση σε περίπου 10-20% των ασθενών με ΔΝ που διαθέτουν συμβατό αδελφό/ή.

Οι Bolanos-Meade και συνεργάτες ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα 17 ασθενών, 14 με απλοταυτόσημους δότες και 3 με πλήρως συμβατούς αδελφούς δότες, που έκαναν μεταμόσχευση με μυελικό μόσχευμα μετά από σχήμα μειωμένης έντασης (fludarabine, cyclophosphamide και ολοσωματική ακτινοβολία). Με διάμεση παρακολούθηση 711 ημερών (ελάχιστη παρακολούθηση 224 ημέρες) 11 ασθενείς παρουσίασαν εμφύτευση διαρκείας. Αποτυχία εμφύτευσης παρατηρήθηκε στο 43% των απλοταυτόσημων μεταμοσχεύσεων, αλλά η ολική επιβίωση ήταν 100% (επιβίωση και των ασθενών με αποτυχία εμφύτευσης) (Bolaños-Meade *και συν.*, 2012).

Σε μια πρόσφατη σειρά 1000 μεταμοσχεύσεων σε ασθενείς με ΔΝ που πήραν μόσχευμα από HLA-ταυτόσημα αδέλφια οι 154 ασθενείς ήταν ενήλικες ή νεαροί ενήλικες (>16 χρονών). Οι 71 μεταμοσχεύσεις έγιναν στην Ευρώπη και οι 83 στη Βόρεια Αμερική. Η διάμεση ηλικία στη μεταμόσχευση ήταν 19 χρονών (16-54) και οι ασθενείς έλαβαν μυελικό ή περιφερικό μόσχευμα. Το σχήμα προετοιμασίας ήταν μειωμένης έντασης σε 40 ασθενείς και μυελοαφανιστικό σε 114. Η πενταετής ολική επιβίωση ήταν 95% σε ασθενείς κάτω των 16 χρόνων σε σχέση με 81% στους ασθενείς άνω των 16 χρόνων. Η πιθανότητα πενταετούς επιβίωσης ελεύθερης-GVHD ήταν αντίστοιχα 86% και 77% (ηλικία κάτω των 16 vs άνω των 16 χρόνων).

Τα αποτελέσματα από αυτές τις μελέτες υποστηρίζουν ότι η ΜΑΚ με μη μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή ΔΝ είναι ασφαλής και προσφέρει δυνατότητα ίασης. Ασθενείς με σημαντικές ανάγκες μεταγγίσεων και επιπλοκές της ΔΝ μπορούν να επιτύχουν σταθερό χιμαιρισμό του δότη και σταθεροποίηση των δυσλειτουργιών τελικών οργάνων, αιμοποίηση προερχόμενη από τον δότη, καθώς και ελάττωση των αναγκών για χρήση υπηρεσιών υγείας. Στα εμπόδια που χρειάζεται ακόμα να υπερπηδηθούν περιλαμβάνονται: η προχωρημένη νόσος που αποκλείει τη ΜΑΚ, η πρώιμη και όψιμη τοξικότητα από το σχήμα προετοιμασίας, η νόσος του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD), η απουσία συγγενών δοτών, το υψηλό ποσοστό απόρριψης του μοσχεύματος, η αποτυχία επίτευξης πλήρους χιμαιρισμού του δότη και η μακρόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Με βάση την πρόσφατη πρόοδο στις ΜΑΚ σε ασθενείς με ΔΝ, πολλοί ερευνητές εισηγούνται ότι η μεταμόσχευση πρέπει να προσφέρεται σε ασθενείς με σοβαρή νόσο στους οποίους ο κίνδυνος νοσηρότητας και θνητότητας από τη μεταμόσχευση κρίνεται παρόμοιος με τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας από την ίδια τη νόσο. Η απόφαση για ΜΑΚ είναι σύνθετη και πρέπει να λαμβάνεται από διεπιστημονική ομάδα ειδικών. Τα προτεινόμενα κριτήρια επιλεξιμότητας των ασθενών δίνονται στο Παράρτημα 3.

Συστάσεις

- Τα πρωτόκολλα ΜΑΚ σε ενήλικες ασθενείς με ΔΝ πρέπει να καθορίζονται σε εθνική βάση.
- Υπάρχει η διαρκής ανάγκη συζήτησης του θέματος της χρηματοδότησης των ΜΑΚ σε ενήλικες ασθενείς με ΔΝ από τους αρμόδιους φορείς/επιτροπές.

Κεφάλαιο 24: Νέες θεραπείες

‘‘Έχω ενημερωθεί από τον γιατρό μου ότι πληρώ τα κριτήρια για μια νέα κλινική μελέτη, αλλά είμαι αβέβαιος για το ποιες είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες.’’

‘‘Το Εθνικό Σύστημα Υγείας ακόμα δεν χρηματοδοτεί θεραπείες υπό ανάπτυξη για τη ΔΝ. Όλο και περισσότεροι ασθενείς ταξιδεύουν στο εξωτερικό για να λάβουν αυτές τις θεραπείες.’’

Εισαγωγή

Εκτός από την υδροξυουρία, τις μεταγγίσεις αίματος και τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων δεν υπάρχουν άλλοι παράγοντες στην καθημερινή πρακτική που να έχουν αποδεδειγμένο κλινικό όφελος στη ΔΝ. Επομένως, η θεραπεία παραμένει υποστηρικτική και συμπτωματική. Η συνεχώς αυξανόμενη κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού στη ΔΝ οδηγεί στη διεύρυνση των θεραπευτικών στόχων. Αυτό το κεφάλαιο εξετάζει αυτούς τους θεραπευτικούς στόχους και το σκεπτικό που υποστηρίζει την περαιτέρω διερεύνησή τους. Μια εθνική και διεθνής συνεργατική προσπάθεια απαιτείται για να καθοριστούν οι προτεραιότητες στις κλινικές μελέτες στη ΔΝ και να διασφαλιστεί ο βέλτιστος σχεδιασμός τους.

Πρότυπα

- Όλοι οι ασθενείς με ΔΝ πρέπει να έχουν πρόσβαση σε πληροφορίες για τις τρέχουσες κλινικές μελέτες, για να μπορούν να συμμετάσχουν αν το επιθυμούν.

Φάρμακα υπό αξιολόγηση

Στις βάσεις δεδομένων κλινικών δοκιμών του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ (National Institutes of Health, NIH) και στο Ηνωμένο Βασίλειο υπάρχουν κάποιοι φαρμακευτικοί παράγοντες υπό αξιολόγηση (βλέπε www.clinicaltrials.gov και www.utctg.nihr.ac.uk). Οι πιο πολλοί βρίσκονται σε πρώιμη φάση, αλλά κάποιοι παράγοντες δίνουν αξιοσημείωτες υποσχέσεις υπό την έννοια της δυνατότητας τροποποίησης της παθοφυσιολογίας που σχετίζεται με τη ΔΝ (Ataga, 2009, Conran, 2015, Kato, 2016).

Ελάττωση της αγγειοενδοθηλιακής προσκόλλησης και των κυτταρο-κυτταρικών αλληλεπιδράσεων

Οι θεραπείες ‘‘αντιπροσκόλλησης’’ (anti-adhesive therapies) αποτελούνται από φάρμακα, τα οποία μέσω διαφόρων μηχανισμών διακόπτουν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων του αίματος και του αγγειακού επιθηλίου και οι οποίες

είναι καίριας σημασίας για την εμφάνιση των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων. Η αυξορρύθμιση (upregulation) της έκφρασης των σελεκτινών, των μορίων προσκόλλησης που υπάρχουν στα κύτταρα του αίματος και στην επιφάνεια του αγγειακού επιθηλίου, σχετίζεται με τη βαρύτητα του δρεπανοκυτταρικού φαινοτύπου και συμβάλλει ευθέως στην απόφραξη των αγγείων (Okpala, 2015). Επομένως, η αναστολή πρόσδεσης των σελεκτινών αποτελεί ορθολογικό στόχο για την ανάπτυξη φαρμάκων στη ΔΝ και είναι το επίκεντρο αξιολόγησης φαρμακευτικών παραγόντων προχωρημένης φάσης.

Μεταξύ αυτών, το rivipansel, ένας αναστολέας όλων των σελεκτινών έχει καταδείξει τη δυνατότητα να μειώνει τις ανάγκες παρεντερικών οπιοειδών σε ασθενείς με οξείες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις (παρόλο που η διάρκεια των επώδυνων κρίσεων δεν είχε στατιστικά σημαντική μείωση σε μελέτες φάσης ΙΙ). Μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη του rivipansel [Rivipansel: Evaluating Safety, Efficacy and Time to Discharge (RESET) trial] εγγράφει επί του παρόντος ασθενείς για συμμετοχή. Τα αποτελέσματα από μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης ΙΙ (SUSTAIN trial) του crizanlizumab, ενός αντισώματος κατά της P-σελεκτίνης, έδειξαν σημαντική μείωση στον διάμεσο αριθμό κρίσεων ανά έτος και στο διάμεσο διάστημα για την πρώτη και δεύτερη κρίση (Ataga *και συν.*, 2017).

Άλλοι παράγοντες υπό ενεργή αξιολόγηση λόγω της αναγνωρισμένης επίδρασής τους στις σελεκτίνες περιλαμβάνουν τη χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη τινζαπαρίνη. Αυτή η πληροφορία περιλαμβανόταν σε μια πρόσφατη ανασκόπηση της βάσης δεδομένων Cochrane για την αποτελεσματικότητα των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους στη μείωση των επώδυνων κρίσεων. Παρά τα αρχικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα στις μελέτες φάσης ΙΙ, η ομάδα της Cochrane υποβάθμισε τα αποδεικτικά στοιχεία ως αποτέλεσμα του φτωχού σχεδιασμού των μελετών που οδηγούν σε σοβαρό κίνδυνο για μεροληψία (van Zuuren & Fedorowicz, 2015).

Η αναστολή σελεκτινών δεν αποτελεί τον μοναδικό μηχανισμό με τον οποίο μπορεί να αποτραπεί η κυτταρική προσκόλληση στο ενδοθήλιο. Το Vepoloxamer (MST-188), ένα αμφίφιλο τριτμηματικό συμπολυμερές, θεωρείται ότι προσκολλάται στο υδρόφοβο μέρος των κυτταρικών μεμβρανών ελαττώνοντας την κυτταρική προσκόλληση και το ιξώδες του αίματος. Μια μελέτη φάσης ΙΙΙ που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα στην ελάττωση της διάρκειας των επώδυνων επεισοδίων (Evaluation of Purified Poloxamer 188 in subjects in crisis - EPIC trial) απέτυχε να φτάσει στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο.

Στενή σχέση με το θέμα της κυτταρικής προσκόλλησης και της ενεργοποίησης του ενδοθηλίου έχουν και η επιστράτευση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Ωστόσο, μια παιδιατρική μελέτη φάσης ΙΙΙ του αναστολέα του P2Y12 prasugrel, που μειώνει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, η DOVE (Determining Effects of Platelet Inhibition on Vaso-Occlusive Events), απέτυχε να δείξει στατιστικά σημαντική επίδραση στη

συχνότητα των επώδυνων κρίσεων (Heeney *και συν.*, 2016). Ωστόσο, παρά τα αρνητικά αποτελέσματά της στη μελέτη αυτή αποδόθηκε μεγάλη βιβλιογραφική επίδραση, κυρίως λόγω του προσεκτικού σχεδιασμού της και της ευρείας γεωγραφικής της κάλυψης. Επιπλέον, η μελέτη DOVE δείχνει καθαρά ότι πολυκεντρικές κλινικές μελέτες υψηλής ποιότητας και με επίκεντρο τον ασθενή (patient-focused) είναι εφικτές στη ΔΝ.

Η (μη στατιστικά σημαντική) τάση προς μείωση της συχνότητας των κρίσεων σε μεγαλύτερα παιδιά που έλαβαν prasugrel μπορεί να ενθαρρύνει περαιτέρω μελέτη αυτού του παράγοντα σε νεαρούς ενήλικες και σε μεγαλύτερους ασθενείς με ΔΝ. Εν τω μεταξύ, μελέτες φάσης ΙΙ για αξιολόγηση της πιθανής επίδρασης αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων στη διάρκεια των επώδυνων επεισοδίων συνεχίζονται με το ticagrelor, εναλλακτικό αναστολέα του υποδοχέα της ADP.

Τροποποίηση στη σηματοδότηση του μονοξειδίου του αζώτου

Μια δεύτερη μεγάλη ομάδα φαρμακευτικών στόχων υπό διερεύνηση στη ΔΝ εστιάζει στην τροποποίηση της σηματοδότησης του μονοξειδίου του αζώτου. Η αιμόλυση έχει πολυπαραγοντική επίδραση στην ελάττωση της διαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου: μέσω της δέσμευσης από την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη, της απελευθέρωσης αργινάσης και της αναστολής της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (Kato, 2015).

Στις δοκιμές για αναπλήρωση της αργινίνης, του υποστρώματος της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου, περιλαμβάνεται και μια μονοκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη που αξιολογεί την επίδρασή της σε παιδιά που εισάγονται στο νοσοκομείο με επεισόδια οξέος πόνου. Παρόλο που δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια νοσηλείας μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας φαρμάκου, που ήταν και το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης, υπήρξε ενθαρρυντική επίδραση στις βαθμολογίες του πόνου και στη χρήση οπιοειδών, που θα υποστήριζαν τρέχουσες μελέτες φάσης ΙΙΙ. Η L-citrulline, μια πρόδρομος της αργινίνης, βρίσκεται σε πρώιμης φάσης δοκιμές με βάση το ίδιο σκεπτικό.

Λόγω του ρόλου της cGMP ως κύριου μεσολαβητή της επίδρασης του μονοξειδίου του αζώτου, αναστολή της φωσφοδιαστεράσης θα αναμενόταν να προάγει τη σηματοδότηση του μονοξειδίου του αζώτου. Πρώιμης φάσης μελέτες διεξάγονται ως μελέτες πρόβλεψης στη διερεύνηση της επίδρασης της αναστολής της PDE9 στη συχνότητα των επώδυνων κρίσεων (η PDE9 εκφράζεται κυρίως στα αιμοποιητικά κύτταρα σε αντίθεση με την ευρεία κατανομή/κατανομή στους λείους μυς της PDE5, η αναστολή της οποίας έχει συσχετιστεί με αύξηση στις επώδυνες κρίσεις). Άμεση διέγερση της γουανιλικής κυκλάσης (π.χ. από το πειραματικό φάρμακο riociguat, για το οποίο μελέτες φάσης ΙΙ είναι επί του παρόντος υπό σχεδιασμό) θα αναμενόταν δυνητικά να προσφέρει παρόμοια οφέλη στη ΔΝ.

Προκλινικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης τονίζουν τους ποικίλους μηχανισμούς που υποστηρίζουν περαιτέρω διερεύνηση της ρύθμισης του μονοξειδίου του αζώτου. Για παράδειγμα η αναστολή της PDE9 και η χορήγηση αργινίνης ελαττώνουν και οι δύο την προσκόλληση των λευκών και ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αγγειακό ενδοθήλιο, όπως επίσης αναστέλλουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η παρατήρηση ότι η από του στόματος υδροξυουρία δρα επίσης και ως δότης μονοξειδίου του αζώτου εγείρει τη δυνατότητα της συνδυαστικής ή συμπληρωματικής χρήσης αυτών των πειραματικών παραγόντων, άποψη που δεν διερευνήθηκε μέχρι σήμερα στη διαχείριση της ΔΝ.

Ελάττωση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες

Η φλεγμονή και η απορρύθμιση του ειδικού (innate) ανοσοποιητικού συστήματος θεωρούνται επίσης ότι κατέχουν κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΔΝ. Οι στατίνες είναι φάρμακα με ευρεία δράση στη φλεγμονή, στα αγγεία και στην κυτταρική προσκόλληση και αποτελούν αντικείμενο κλινικών μελετών φάσης ΙΙ. Η αντιοξειδωτική ουσία Ν-ακετυλκυστεΐνη (NAC) έχει επίσης δειχθεί να έχει αντιφλεγμονώδεις και αγειοδραστικές ιδιότητες (Nur *και συν.*, 2012). Μελέτη φάσης ΙΙΙ που αξιολόγησε την πιθανή επίδραση της NAC στη συχνότητα του πόνου στη ΔΝ, καθώς και στη συχνότητα και διάρκεια των εισαγωγών στο νοσοκομείο, δεν έδειξε κάποιο κλινικό όφελος έναντι του εικονικού φαρμάκου, με τα ευρήματα όμως να περιπλέκονται από τη φτωχή συμμόρφωση. Σε μια υποομάδα ασθενών της μελέτης, τους ασθενείς που έλαβαν NAC και είχαν συμμόρφωση, παρατηρήθηκε μείωση στις μέρες με επώδυνες κρίσεις και μια τάση μείωσης σε σχετιζόμενα με τον πόνο καταληκτικά σημεία (Sins *και συν.*, 2017). Μια μελέτη φάσης 3 με ένα άλλο αντιοξειδωτικό, την L-γλουταμίνη, έδειξε μείωση στις κρίσεις (3 έναντι 4 επεισοδίων) και στη διάμεση συχνότητα (επίπτωση) εισαγωγής στο νοσοκομείο (2 έναντι 3 εισαγωγών) στην ομάδα των ασθενών που πήραν το φάρμακο έναντι των ασθενών που δεν πήραν. Η L-γλουταμίνη έλαβε άδεια για χρήση στις ΗΠΑ το 2017 (Niihkara *και συν.*, 2014, Sins *και συν.*, 2017).

Αλλοστερικοί επενεργητές (effectors) της αιμοσφαιρίνης

Όλοι οι παράγοντες που συζητήθηκαν παραπάνω εστιάζουν στις επιπλοκές της ΔΝ συνεπεία της αγγειοαπόφραξης, της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, της φλεγμονής και της ισχαιμίας. Ο πρωταρχικός, όμως, παθοφυσιολογικός μηχανισμός στη ΔΝ, ο πολυμερισμός της αιμοσφαιρίνης HbS, μπορεί επίσης να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο. Τα πειραματικά φάρμακα GBT440 and Aes-103 σταθεροποιούν την αιμοσφαιρίνη στη φάση οξυγόνωσης (R-state), αυξάνοντας τη συγγένειά της προς το οξυγόνο, εμποδίζοντας έτσι ευθέως τον πολυμερισμό της. Η ουσία GBT-440 βρίσκεται σε κλινική δοκιμή φάσης ΙΙΙ και είναι ένα υποσχόμενο φάρμακο που ασκεί δράση κατά την έναρξη της διαδικασίας δρεπάνωσης.

Ελάττωση της αφυδάτωσης του ερυθρού αιμοσφαιρίου

Παρά το γεγονός ότι υπάρχει επιστημονική βάση για φάρμακα που περιορίζουν την αφυδάτωση του ερυθρού αιμοσφαιρίου, μια πρόσφατη ανασκόπηση της βάσης δεδομένων Cochrane απέτυχε να διαπιστώσει στοιχεία που να υποστηρίζουν κάποιο ρόλο του παράγοντα senicapoc, ενός αναστολέα του μεμβρανικού καναλιού Gardos που έχει μελετηθεί ευρέως στη ΔΝ (Nagalla & Ballas, 2016).

Επανενεργοποίηση της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης

Η επανενεργοποίηση της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης παραμένει ένας ελκυστικός φαρμακευτικός στόχος, καθώς άλλωστε φαίνεται να αποτελεί έναν από τους κύριους μηχανισμούς δράσης της υδροξυουρίας. Άλλοι επαγωγείς της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης που συνεχίζουν να προκαλούν το ενδιαφέρον σε κλινικές μελέτες περιλαμβάνουν τους αναστολείς της απακετυλάσης των ιστονών (histone deacetylase inhibitors) panobinostat και vorinostat, καθώς και τον ανοσορυθμιστικό παράγοντα πομαλιδομίδη, αν και πρόκειται για κλινικές μελέτες πρώιμης φάσης (Okam & Ebert, 2012, Okam *και συν.*, 2015).

Γονιδιακή θεραπεία

Η γονιδιακή θεραπεία περιλαμβάνει την αυτόλογη μεταμόσχευση στελεχιαίων αιμοποιητικών κυττάρων τα οποία έχουν τροποποιηθεί εξωσωματικά (ex vivo) για να διορθώσουν ή για να παρακάμψουν τη μετάλλαξη της ΔΝ (Hoban και συν., 2016). Παρά το υψηλό της κόστος και τις τεχνικές της απαιτήσεις, η γονιδιακή θεραπεία είναι δυνητικά θεραπεία ίασης που δεν αναμένεται να έχει τις ανοσολογικές επιπλοκές (και πιθανά και χαμηλότερη θνητότητα από τη διαδικασία της μεταμόσχευσης) της αλλογενούς μεταμόσχευσης, η οποία είναι επί του παρόντος η μοναδική θεραπεία ίασης της ΔΝ.

Γονιδιακή θεραπεία προσθήκης (Additive gene therapy)

Μεγάλη πρόοδος στην κατανόηση της ρύθμισης της έκφρασης των γονιδίων σφαιρίνης σε συνδυασμό με σημαντικές τεχνολογικές ανακαλύψεις έκαναν πιο εφικτή τη μελλοντική επιλογή της γονιδιακής θεραπείας ως θεραπείας με δυνατότητα ίασης της ΔΝ. Έχει χρησιμοποιηθεί είτε το φυσιολογικό ή τροποποιημένο (με αντι-δρεπανωτικές ιδιότητες) γονίδιο της β-σφαιρίνης σε λεντι-ιικούς φορείς, με τον υποκινητή (promoter) του γονιδίου της β-σφαιρίνης και με ρυθμιστικές περιοχές, για τη διασφάλιση υψηλής και ερυθροειδικής έκφρασης μετά την ενσωμάτωση του στο κύτταρο. Λόγω της ανάγκης για μόνιμη ενσωμάτωση του γονιδίου επιλογής στο γονιδίωμα των αιμοποιητικών κυττάρων του ασθενούς, η ανάπτυξη μικρών,

αποτελεσματικών μονωτών (insulators) είναι σημαντική για την ελάττωση των εκτός στόχου (off-target) επιδράσεων στην έκφραση γειτονικών γονιδίων. Κλινικές μελέτες γονιδιακής θεραπείας στη ΔΝ διεξάγονται σήμερα στην Ευρώπη και στη Βόρειο Αμερική, με περιορισμένα όμως ανακοινωμένα αποτελέσματα κατά το χρόνο συγγραφής αυτού του κειμένου. Αποτελέσματα από τον πρώτο ασθενή της κλινικής μελέτης HGB-205 στους 12 μήνες μετά την έγχυση του φαρμακευτικού προϊόντος επιβεβαιώνουν θεραπευτικό όφελος, με την αντι-δρεπανωτική αιμοσφαιρίνη να αποτελεί το 51% της ολικής αιμοσφαιρίνης, που είναι πάνω από το κατώφλι του 30% που απαιτείται για να υπάρχει θεραπευτικό όφελος (Cavazzana *και συν.*, 2015, Ribeil *και συν.*, 2017).

Γενωμική επεξεργασία (Genome engineering)
Η ανάπτυξη ειδικών νουκλεασών στόχευσης παρέχει τη δυνατότητα στους ερευνητές να πραγματοποιήσουν μικρές αλλαγές ακριβείας στην αλληλουχία των γονιδίων (γονιδιακή επεξεργασία), χωρίς την ανάγκη για μόνιμη ενσωμάτωση DNA ιικών φορέων στο γονιδίωμα του κυττάρου. Για ασθένειες που προκαλούνται από σημειακές μεταλλάξεις, με κλασικό παράδειγμα τη ΔΝ, η μέθοδος της γονιδιακής επεξεργασίας παρέχει τη δυνατότητα για διορθωτικές γενετικές αλλαγές.

Παρόλο που παραμένουν ακόμα σημαντικά τεχνικά εμπόδια στην επεξεργασία ακριβείας αιμοποιητικών κυττάρων με μακρόχρονη δυνατότητα αυτοανανέωσης για αυτόλογη μεταμόσχευση, στο πεδίο αυτό συνεχίζεται η ερευνητική δραστηριότητα. Αναγνωρίζοντας περαιτέρω τη σημασία των λεπτομερών μηχανισμών της φυσιολογικής έκφρασης του μεταγραφικού παράγοντα BCL11A, παράγοντα με καίριο ρόλο στην αποσιώπηση της έκφρασης του γονιδίου της γ-σφαιρίνης, σημαίνει επίσης ότι ιστοειδική διακοπή της έκφρασης αυτού του γονιδίου (με αποτέλεσμα τη θεραπευτική αύξηση της αιμοσφαιρίνης HbF) θα ήταν εφικτή σε μοντέλα δρεπανοκυτταρικής νόσου. Παρά το γεγονός ότι η γονιδιακή επεξεργασία δεν είναι ακόμα κλινικά διαθέσιμη, σημαντικά βήματα έχουν γίνει κατά την τελευταία δεκαετία με τη θεμελίωση της αρχής της απόδειξης της μεθόδου.

Κεφάλαιο 24: Συμπεράσματα

Υπήρξε πραγματική πρόοδος την τελευταία δεκαετία στην επισήμανση νέων φαρμακευτικών στόχων στη θεραπεία της ΔΝ, με το επίκεντρο να διευρύνεται από την επαναδραστηριοποίηση του γονιδίου της γ-σφαιρίνης και να συμπεριλαμβάνει πληθώρα αντιφλεγμονωδών, αγγειοδραστικών και αντι-προσκολλητικών παραγόντων. Είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικό ότι αρκετοί παράγοντες (συμπεριλαμβανομένων των rivipansel, MST-188 και N-acetylcysteine) έχουν προχωρήσει σε κλινικές δοκιμές φάσης III. Η υποστήριξη μιας κουλτούρας ενεργών κλινικών μελετών στο πεδίο των κύριων αιμοσφαιρινοπαθειών και η διασφάλιση της πρόσβασης όλων των ασθενών στις μελέτες αυτές θα είναι απαραίτητα στοιχεία για συνεχή πρόοδο.

Κεφάλαιο 25: Συνολικό συμπέρασμα

Το Τμήμα Α αυτού του συγγράμματος συνοψίζει τις γενικές αρχές για τη φροντίδα ενηλίκων με δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ). Οι οξείες και χρόνιες επιπλοκές της ΔΝ συνοψίζονται στο Τμήμα Β οπότε μπορεί είτε να διαβαστεί εξ' ολοκλήρου είτε να χρησιμοποιηθεί από τους κλινικούς ιατρούς που αντιμετωπίζουν μια συγκεκριμένη επιπλοκή. Το Τμήμα Γ παρέχει πληροφορίες πάνω σε πιο γενικά θέματα, συμπεριλαμβανομένης της αναπαραγωγικής υγείας, και συνοψίζει τις τρέχουσες διαθέσιμες θεραπείες ενώ κάνει μια σύντομη εισαγωγή σε πιθανές μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές. Επιπρόσθετες πηγές παρέχονται στα συμπληρώματα.

Η συγγραφική ομάδα πέρασε δύο χρόνια ενημερώνοντας αυτή την έκδοση των προτύπων όμως θα γίνουν αναπόφευκτα παρωχημένα κάποια στιγμή συνεπώς προτείνεται στους αναγνώστες να χρησιμοποιήσουν επιπλέον πηγές πληροφόρησης όπου ενδείκνυται. Όπου είναι διαθέσιμες κλινικές μελέτες έχουν ενσωματωθεί στα πρότυπα αλλά υπάρχει έλλειψη δεδομένων υψηλής τεκμηρίωσης σε πολλούς τομείς συνεπώς η συγγραφική ομάδα στηρίχθηκε σε συμφωνία απόψεων ειδικών προκειμένου να παρασχεθούν πρακτικές και πραγματιστικές συμβουλές.

Υπάρχει έλλειψη αποτελεσματικής θεραπείας για την ΔΝ επί του παρόντος όμως υπάρχουν πολλές κλινικές μελέτες εν εξελίξει που περιλαμβάνουν νέους θεραπευτικούς παράγοντες και θεραπευτικές εξελίξεις και υπάρχει η ελπίδα ότι αυτές θα είναι διαθέσιμες κατά τη δημοσίευση της επόμενης έκδοσης των προτύπων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Παράρτημα 1: Ετήσια φόρμα αναθεώρησης

Annual Review Pro forma

Date of current review: ...../...../.....
Date of last review: ...../...../..... Name of Reviewer: .....
Diagnosis: .....
Height: ____ m Weight: ____ Kg Spleen size: ____ cm
BP / mmHg SaO_2 %

AFFIX PATIENT LABEL

Centre changed in this review period: Y ☐ N ☐ Local Hospital Team: .....
Number of emergency (A&E or urgent day care) attendances *(IN LAST 12 MONTHS)*: .....
Does the patient have an emergency care plan? Y ☐ N ☐
Has the patient had any Red Cell Antibodies? Y ☐ N ☐ Unknown ☐

Has the patient conceived a child in this review period? Y ☐ N ☐
If Yes, outcome: C Section ☐ C Section / Live Birth ☐ Live Birth ☐ ND ☐
Preterm baby less than 36 weeks ☐ Spontaneous Miscarriage ☐
Therapeutic Abortion ☐

COMPLICATIONS *(past 12 months)*:		DESCRIPTION	DATE
Acute chest syndrome	☐	.....	...../...../.....
Bone Problem (i.e. AVN, Osteopenia, Osteoporosis, Other (specify)	☐	.....	...../...../.....
Gallstones	☐	.....	...../...../.....
Chronic Hepatitis B, C, HIV	☐	.....	...../...../.....
Hepatic or Splenic sequestration	☐	.....	...../...../.....
Hyperhaemolysis	☐	.....	...../...../.....
Leg ulcers	☐	.....	...../...../.....
Multi organ failure	☐	.....	...../...../.....
Neurological: Stroke/TIA	☐	.....	...../...../.....
Osteomyelitis	☐	.....	...../...../.....
Other Bacteraemia	☐	.....	...../...../.....
Pneumococcal Infection	☐	.....	...../...../.....
Parvovirus	☐	.....	...../...../.....
Priapism	☐	.....	...../...../.....
Pulmonary Hypertension	☐	.....	...../...../.....
Renal Failure	☐	.....	...../...../.....
Sickle Retinopathy	☐	.....	...../...../.....
Sickle Hepatopathy	☐	.....	...../...../.....

TRANSFUSION: Has the patient had regular transfusions in this review? Y ☐ N ☐
Indication for transfusion: .....
Type of transfusion: EBT: Long term EBT ☐ Urgent/one off ☐ Auto/Manual ☐
Top up: Long term Top up ☐ Urgent/one off ☐ New Allo-antibody ☐ *(document on NHR)*

INVESTIGATIONS IN THIS REVIEW PERIOD:

Mandatory	Others	Transfused Patients
ACR	ECG	Audiology
Bilirubin	Echo	Bone Profile (Ca)
Creatinine	MRI/MRA	FSH/LH
Ferritin	Ophthalmology	GTT
Hb	Other Radiology	Thyroid
LFT	Pulmonary function	Testosterone
Microalbuminuria	Sleep study	Virology
Vitamin D		

Annual Review Pro forma

VACCINATIONS IN THIS REVIEW PERIOD:

Influenza	☐	Date given: ...../...../.....
Haemophilus	☐	Date given: ...../...../.....
Pneumovax	☐	Date given: ...../...../.....
Hep B	☐	Date given: ...../...../.....
Meningitis C	☐	Date given: ...../...../.....
Meningitis B	☐	Date given: ...../...../.....
Men ACWY	☐	Date given: ...../...../.....
Meningitis+Hib (Menitorix)	☐	Date given: ...../...../.....
Prevenar	☐	Date given: ...../...../.....
Other:		Date given: ...../...../.....

SPECIALIST IMAGING:

Cardiac T2*(ms) result: Date given: ...../...../.....

.....

Liver T2* (ms) result: Date given: ...../...../.....

.....

Liver R2 FerriScan® result: Date given: ...../...../.....

.....

IRON CHELATION IN THIS REVIEW PERIOD:

Iron Chelation type:

Deferasirox ☐ Deferiprone ☐ Desferrioxamine ☐

Combined Desferrioxamine+Deferiprone ☐

MEDICATIONS IN THIS REVIEW PERIOD:

Penicillin V	☐	Date given: ...../...../.....
Folic Acid	☐	Date given: ...../...../.....
		Date given: ...../...../.....
ACE Inhibitor	☐	Date given: ...../...../.....
Hydroxycarbamide	☐	Date given: ...../...../.....
Vitamin D	☐	Date given: ...../...../.....
Biphosphonates	☐	Date given: ...../...../.....
Other	☐	Date given: ...../...../.....

OPERATIONS IN THIS REVIEW PERIOD:

Adenotonsillectomy	☐	Hip replacement	☐
Cholecystectomy	☐	Orthopaedic	☐
Retinal Surgery	☐	Splenectomy	☐

Other

.....

Date of operation:

EXAMINATION:

Respiratory symptoms and examination

Symptoms of sleep disordered breathing .....

Cardiac symptoms and examination .....

Leg ulcers and inspection of lower extremities .....

Annual Review Pro forma

DISCUSSION CHECKLIST ***(tick all that apply and document)***

Acute care plan: **Emergency department:**

Home pain plan:

Chronic pain review: Opiate use

Referral to pain management:

Adherence to medications:

Discussion of infection prevention and need for early treatment:

Review of visual symptoms:

Referral to other specialist services:

Fertility/contraception. Pre-pregnancy counselling:

Priapism:

Discussion of therapeutic options currently available and new information including ongoing trials. Is the patient eligible for a clinical trial?

Emotional and psychosocial well-being; is psychology referral needed?

Holistic assessment – lifestyle, education, work or welfare issues. Consideration of referral to community services.

Offer additional information: Include key contact details, NHR information, local patient support groups, relevant patient information.

Offer patient satisfaction survey (optional)

Any other comments:

Referral for MDT (local or network) discussion if needed.

Management Plan: (Insert acute pain plan action points from consultation)

Date:

Παράρτημα 2: παραπεμπτικό σημείωμα προς Οικογενειακό Ιατρό

Να συμπεριληφθούν:

Ενεργά προβλήματα:
- Ενεργά επώδυνα επεισόδια
- Αριθμός εισαγωγών σε νοσοκομείο, Τ.Ε.Π., μονάδες ημερήσιας νοσηλείας, ημερών πόνου στο σπίτι τους τελευταίους 12 μήνες
- Πλάνο επείγουσας φροντίδας
- Χρόνιο άλγος: σημεία εντόπισης, σοβαρότητα, εκτίμηση αναλγησίας
- Εγκυμοσύνη τους τελευταίους 12 μήνες
- Χειρουργικές επεμβάσεις τους τελευταίους 12 μήνες

Άλλα προβλήματα υγείας:
- Θωρακικό άλγος
- Δύσπνοια (σε ηρεμία ή σε άσκηση)
- Συμπτώματα υπνικής άπνοιας
- Ιστορικό ουρολοιμώξεων ή αιματουρίας
- Έλκη κάτω άκρων
- Οφθαλμολογικά συμπτώματα
- Πριαπισμός

Ιστορικό μεταγγίσεων τους τελευταίους 12 μήνες

Ιστορικό εμβολιασμών

Φαρμακευτική αγωγή
- Εάν λαμβάνει υδροξυουρία - δόση, εάν ο ασθενής λαμβάνει τη μέγιστη ανεκτή δόση, πότε έγινε η πιο πρόσφατη αύξηση, ποσοστό HbF %

Εξέταση και Παρατηρήσεις
- Αρτηριακή πίεση και κορεσμός οξυγόνου
- Καρδιοαναπνευστική εξέταση, εκτίμηση κάτω άκρων για έλκη, εξέταση κοιλίας

Εξετάσεις (να συμπεριληφθούν)
- Γενική αίματος, νεφρική λειτουργία, ηπατικές δοκιμασίες, Βιταμίνη D
- Άλλες, όπως απαιτείται

Παραπομπές (μπορεί να περιλαμβάνουν)
- Ψυχολόγο
- Πρόνοια
- Οφθαλμίατρο
- Συζήτηση
- Γονιμότητα και αντισύλληψη
- Νέες θεραπείες και κλινικές μελέτες

Παράρτημα 3: Ενδείξεις για μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (μυελού οστών) σε ενήλικες με δρεπανοκυτταρική νόσο

Επιλογή ασθενών

Από Angelucci *και συν.*, 2014

Ενδείξεις

Ασθενείς υψηλού κινδύνου για νοσηρότητα και θνητότητα σχετιζόμενη με τη νόσο που καθορίζονται από

- Εμφανές εγκεφαλικό επεισόδιο
- Πνευμονική υπέρταση όπως προσδιορίζεται από καρδιακό καθετηριασμό
- Ασθενείς που χρειάζονται μακροχρόνιες μεταγγίσεις αίματος για άλλες επιπλοκές της νόσου
- Ασθενείς με δυνητικά αναστρέψιμες επιπλοκές που δεν βελτιώνονται με υδροξυουρία
- Αγγειοαποφρακτικές κρίσεις και/ή οξύ θωρακικό σύνδρομο (≥3 εισαγωγές ανά έτος στο νοσοκομείο ενώ λαμβάνουν τη μέγιστη ανεκτή δόση υδροξυουρίας)
- Ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν μεταγγίσεις αίματος λόγω αλλοανοσοποίησης ή υπεραιμόλυσης

Κριτήρια ένταξης

- Ηλικία μεταξύ 18-65 ετών
- Διαθεσιμότητα πλήρως HLA-συμβατού ή απλοταυτόσημου συγγενούς δότη
- Αρνητική β-HCG εντός 7 ημερών από την έναρξη του σχήματος προετοιμασίας
- ECOG σκορ ≤ 2
- Ικανότητα να κατανοήσει και να υπογράψει τη φόρμα συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση

Δότες

- 6/6 HLA ταυτόσημος συγγενής δότης
- Απλοταυτόσημος δότης σε περίπτωση μη διαθεσιμότητας 6/6 συγγενούς δότη
- Ικανός να λάβει αυξητικό παράγοντα διέγερσης κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και να υποβληθεί σε συλλογή περιφερικών στελεχιαίων αιμοποιητικών κυττάρων μετά από αξιολόγηση από ανεξάρτητο ιατρό με εμπειρία στην αξιολόγηση δοτών μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων
- Ικανότητα να κατανοήσει και προθυμία να υπογράψει τη φόρμα συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση

Κριτήρια αποκλεισμού

Ασθενείς

- DLCO (διαχυτική ικανότητα πνεύμονα για μονοξείδιο του άνθρακα) <45% της προβλεπόμενης

- LVEF (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας) <40% εκτιμώμενο από ECHO
- Μη ελεγχόμενη βακτηριακή, μυκητιασική, ή ιογενή λοίμωξη εντός ενός μηνός από τη μεταμόσχευση
- Ενεργά έλκη κάτω άκρων
- Κίρρωση ήπατος ή ανεπάρκεια οργάνου μη συμβατή με επιβίωση μετά από μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων
- Μείζων ABO ασυμβατότητα αν υπάρχει υψηλός τίτλος αντισωμάτων
- Αποτυχία συμμόρφωσης σε ικανοποιητική θεραπεία αποσιδήρωσης προ μεταμόσχευσης
- Κύηση ή θηλασμός
- Στην περίπτωση που απλοταυτόσημος δότης είναι η μόνη διαθέσιμη επιλογή, παρουσία αντισωμάτων έναντι των HLA του δότη

Δότες

- Κύηση ή θηλασμός
- HIV θετικότητα
- Δρεπανοκυτταρική νόσος

Παράρτημα 4: Συχνές Ερωτήσεις

Γενικές Ερωτήσεις

Μπορώ να εκδηλώσω τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη δρεπανοκυτταρική νόσο, όταν είμαι φορέας («έχω το στίγμα») της νόσου;
Η φορεία («το στίγμα») της δρεπανοκυτταρικής νόσου σημαίνει ότι έχετε ένα αντίγραφο του γονιδίου της δρεπανοκυτταρικής νόσου (S) και ένα αντίγραφο του φυσιολογικού γονιδίου της αιμοσφαιρίνης (A), και έτσι η φορεία δρεπανοκυτταρικής νόσου μπορεί να αναφέρεται και ως 'AS'. Επειδή η πλειονότητα της αιμοσφαιρίνης στο σώμα σας είναι φυσιολογική, η πλειοψηφία των ανθρώπων δεν εκδηλώνουν συμπτώματα.

Υπάρχει ένα ελαφρώς αυξημένο ποσοστό επιπλοκών κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης αν είστε φορέας. Παρόλα αυτά, αν ο αναισθησιολόγος σας είναι ενήμερος, μπορεί να διασφαλίσει ότι θα έχετε επιπλέον παροχή οξυγόνου, γεγονός που μειώνει τις πιθανότητες επιπλοκών. Η έλλειψη οξυγόνου είναι μια από τις γνωστές αιτίες πρόκλησης επιπλοκών σε φορείς της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Για το λόγο αυτό χρειάζεται προσοχή όταν βρίσκεστε σε υψηλό υψόμετρο (π.χ. στην κορυφή ενός βουνού, σε πτήσεις μεγάλων αποστάσεων). Άλλοι γνωστοί εκλυτικοί παράγοντες είναι οι συνθήκες υψηλής ατμοσφαιρικής πίεσης (όπως οι καταδύσεις) και η αφυδάτωση, γι' αυτό το λόγο βεβαιωθείτε ότι λαμβάνετε αρκετό νερό αν είστε φορέας. Η άσκηση είναι, επίσης, ένας εκλυτικός παράγοντας. Αν ασκείστε, ενημερώστε τον προπονητή σας ότι είστε φορέας και ενυδατωθείτε επαρκώς.

Η πλειοψηφία των φορέων της δρεπανοκυτταρικής νόσου δεν εμφανίζουν επιπλοκές που σχετίζονται με αυτό. Συχνά λέγεται ότι τα άτομα αυτά δεν μπορούν να ασκηθούν ή να βρεθούν σε υψηλό υψόμετρο, κάτι τέτοιο όμως δεν είναι αληθές. Χρειάζεται, απλά, επιπλέον προσοχή.

Ποια είναι η διαφορά δρεπανοκυτταρικής νόσου και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας,
Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι ένας ευρύς όρος που περιλαμβάνει μια ομάδα μείζονων κληρονομικών διαταραχών του αίματος που χαρακτηρίζονται από παθολογικά μόρια αιμοσφαιρίνης, η οποία καλείται αιμοσφαιρίνη S. Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι η συχνότερη και σοβαρότερη υποκατηγορία της δρεπανοκυτταρικής νόσου με συντομογραφία HbSS. Άλλοι υπότυποι της δρεπανοκυτταρικής νόσου περιλαμβάνουν τη ΔΝ HbS/β^0, τη ΔΝ HbS/β^+, την HbSC, την HbSDPunjab, την HbSE και την HbSO. Οι άλλες μορφές της δρεπανοκυτταρικής νόσου είναι συνήθως ηπιότερες με ευρύ φάσμα επιπλοκών που ενδέχεται να προκαλούν, ενώ μερικοί ασθενείς δεν γνωρίζουν τη διάγνωση, παρά μόνο μετά από τυχαίο εύρημα σε εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας που ενδέχεται να υποβληθούν.

Ποια είναι η διαφορά μεταξύ των γονοτύπων SS και SC;
Στον γονότυπο SS το άτομο κληρονομεί δύο αντίγραφα της παθολογικής αιμοσφαιρίνης S, ενώ στο γονότυπο SC το άτομο κληρονομεί ένα αντίγραφο της αιμοσφαιρίνης S και

ένα αντίγραφο της αιμοσφαιρίνης C από κάθε γονέα. Ο γονότυπος SC τείνει να είναι ηπιότερος, αν και τα άτομα είναι επιρρεπή σε όλες τις επιπλοκές που παρουσιάζονται στον SS γονότυπο. Ο γονότυπος SC τείνει να εμφανίζει λιγότερο συχνές κρίσεις και υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης με συνολικά ηπιότερη νόσο.

Ποιο είναι το γενικό προσδόκιμο επιβίωσης για άτομα με δρεπανοκυτταρική νόσο;
Το γενικό προσδόκιμο επιβίωσης για τα άτομα με δρεπανοκυτταρική νόσο εξαρτάται από πληθώρα παραγόντων που περιλαμβάνουν τη φυσική συμπεριφορά της νόσου σε ένα συγκεκριμένο άτομο, τα λοιπά προβλήματα υγείας που δε σχετίζονται με τη δρεπανοκυτταρική νόσο, όπως επίσης και την ποιότητα και την πρόσβαση στις κατάλληλες υγειονομικές μονάδες και επαγγελματίες υγείας. Ιστορικά, πρώιμες μελέτες από τις Ηνωμένες Πολιτείες πρότειναν ότι το διάμεσο προσδόκιμο επιβίωσης ανδρών και γυναικών με την πιο σοβαρή μορφή της δρεπανοκυτταρικής νόσου, δηλαδή τη δρεπανοκυτταρική αναιμία, ήταν μεταξύ 42 και 48 ετών. Παρεμβάσεις όπως η συστηματική χορήγηση πενικιλίνης, οι εμβολιασμοί, οι μεταγγίσεις αίματος και η υδροξυουρία, καθώς και η διαθεσιμότητα και η πρόσβαση σε εξειδικευμένη φροντίδα έχουν αυξήσει το προσδόκιμο επιβίωσης. Η μεταμόσχευση μυελού των οστών είναι μια δυνητικά θεραπευτική επιλογή. Μια πρόσφατη μελέτη από το Λονδίνο πρότεινε ότι η διάμεση επιβίωση των ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία ήταν κοντά στα 70 έτη, αν και από αυτό δεν μπορούν να εξαχθούν άμεσα συμπεράσματα για το προσδόκιμο επιβίωσης ενός συγκεκριμένου ατόμου, λόγω του αριθμού των παραγόντων που συζητήθηκαν προηγουμένως.

Πρωτοβάθμια περίθαλψη

Ποιος είναι ο ρόλος των γενικών ιατρών στην περίθαλψη ατόμων με δρεπανοκυτταρική νόσο;
Είναι πολύ σημαντικό για τα άτομα με δρεπανοκυτταρική νόσο να διατηρούν την ευεξία τους. Οι γενικοί ιατροί μπορούν να τους βοηθήσουν να παραμείνουν υγιείς και να αποτρέψουν τις δρεπανοκυτταρικές κρίσεις. Οι γενικοί ιατροί συνταγογραφούν την προφύλαξη με πενικιλίνη και δίνουν ανοσοποίηση στα χειρουργεία για την πρόληψη των λοιμώξεων. Μπορούν να συστήσουν συμπληρώματα βιταμινών, όπως το φυλλικό οξύ, και κατάλληλη αναλγησία για το άλγος. Οι γενικοί ιατροί μπορούν, επίσης, να ενισχύσουν την αυτοδιαχείριση της δρεπανοκυτταρικής νόσου, με την επαρκή ενυδάτωση και την παραμονή σε ζεστό περιβάλλον, να παρέχουν συμβουλές σχετικά με έναν υγιεινό τρόπο ζωής, που περιλαμβάνει και τη διακοπή του καπνίσματος, και να δώσουν ταξιδιωτικές πληροφορίες που περιλαμβάνουν χώρες που επικρατεί η ελονοσία και απαιτείται προφύλαξη.

Πώς μπορεί ο γενικός ιατρός μου να με βοηθήσει όταν έχω άλγος;
Πολλοί άνθρωποι με δρεπανοκυτταρική νόσο παρουσιάζουν άλγος στο σπίτι και

δεν πηγαίνουν στο νοσοκομείο. Ο γενικός ιατρός σας μπορεί να σας βοηθήσει να διαχειριστείτε τον πόνο στο σπίτι σας και να σας συμβουλεύσει πότε θα πάτε στο νοσοκομείο. Ο γενικός ιατρός σας μπορεί να αναθεωρήσει μαζί σας τακτικά την αναλγητική αγωγή σας (φάρμακο για τον πόνο) και να συστήσει αλλαγές, εάν είναι απαραίτητες, ή συμπληρωματικές θεραπείες που περιλαμβάνουν τη φυσιοθεραπεία και το μασάζ. Είναι σημαντικό να μιλήσετε με τον γενικό ιατρό σας σχετικά με τη διαχείριση του άλγους, ακόμα και αν εισαχθείτε σε νοσοκομείο.

Γιατί οι ασθενείς με ΔΝ θα πρέπει να κάνουν όλους αυτούς τους εμβολιασμούς,
Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο είναι πιο επιρρεπείς σε λοιμώξεις για διάφορους λόγους, με έναν σημαντικό να είναι η σταδιακή μείωση του μεγέθους και της λειτουργίας του σπληνός. Συγκεκριμένα στελέχη ορισμένων βακτηρίων είναι δυνητικά απειλητικά για τη ζωή εξαιτίας του κινδύνου επιπλοκών, όπως η σοβαρή πνευμονία, το οξύ θωρακικό σύνδρομο και η σήψη. Πληθώρα εμβολίων είναι διαθέσιμα και παρότι δεν προσφέρουν καθολική προστασία, μειώνουν τον κίνδυνο συγκεκριμένων λοιμώξεων. Οι συστάσεις σχετικά με το ποια εμβόλια είναι τα πλέον ενδεδειγμένα ενδεχομένως αλλάζουν με την πάροδο του χρόνου. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται τον αιματολόγο τους σχετικά με τους απαιτούμενους εμβολιασμούς. Τα εμβόλια, αυτά, χορηγούνται είτε με επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία ή μέσω του γενικού ιατρού. Παρέχονται, επίσης, εμβολιασμοί για την προστασία από πιθανή μετάδοση λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ένα παράδειγμα είναι ο εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας Β λόγω του πολύ μικρού κινδύνου μόλυνσης από τις μεταγγίσεις αίματος.

Ποιες είναι οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των εμβολιασμών αυτών στο ανοσοποιητικό μου σύστημα;
Οι εμβολιασμοί λειτουργούν ενεργοποιώντας το ανοσοποιητικό σύστημα για την παραγωγή αντισωμάτων που καταπολεμούν τις λοιμώξεις και ως εκ τούτου έχουν προστατευτικό ρόλο. Εκτός από την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος να παράγει αντισώματα, δε θα πρέπει να υπάρξουν μακροχρόνιες επιπτώσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα.

Πώς μπορεί η δρεπανοκυτταρική νόσος να επηρεάσει τα δόντια μου;
Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο είναι ευαίσθητοι σε όλα τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν άλλα άτομα όσον αφορά τα δόντια τους και την οδοντιατρική περίθαλψη. Υπάρχουν ορισμένα προβλήματα στοματικής υγιεινής και οδοντιατρικά προβλήματα που εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Αυτά περιλαμβάνουν πόνο και κίτρινο αποχρωματισμό του ιστού της στοματικής κοιλότητας, καθυστερημένη ανάπτυξη των δοντιών, καθώς και ανωμαλίες της κάλυψης των δοντιών, κακή ευθυγράμμιση και μερικές φορές αυξημένες οδοντικές λοιμώξεις. Μερικά από αυτά τα προβλήματα οφείλονται αποκλειστικά στη δρεπανοκυτταρική νόσο, ενώ άλλα αφορούν στην υγιεινή των δοντιών ως συνόλου. Επομένως, η καλή οδοντική υγιεινή και το τακτικό βούρτσισμα μειώνουν τα οδοντικά

προβλήματα, αλλά η πρώιμη επίσκεψη σε μια οδοντιατρική κλινική σε περίπτωση εμφάνισης προβλημάτων συνίσταται ιδιαίτερα.

Πρέπει η οδοντιατρική θεραπεία να γίνει στο νοσοκομείο;
Σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να γίνεται όλη η οδοντιατρική θεραπεία στο νοσοκομείο. Ο οδοντίατρός σας πρέπει να αξιολογεί τακτικά την υγιεινή των δοντιών σας και τα πρώιμα προειδοποιητικά σημάδια οποιασδήποτε ανωμαλίας των δοντιών και των ούλων. Η περισσότερη μη επεμβατική οδοντιατρική φροντίδα μπορεί να γίνει από έναν οδοντίατρο. Για πιο περίπλοκη οδοντιατρική παρέμβαση, συνήθως υπάρχει επικοινωνία μεταξύ του οδοντιάτρου και του νοσοκομειακού γναθοπροσωπικού χειρουργού όσον αφορά την καταλληλότητα και την ασφάλεια της οδοντιατρικής θεραπείας είτε σε εξωτερική βάση είτε στο νοσοκομείο, ειδικά αν απαιτείται γενική αναισθησία. Μερικές φορές απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών μετά από μια οδοντιατρική παρέμβαση, οπότε και απαιτείται επικοινωνία με τον αιματολόγο σας.

Υγεία και ευεξία

Ποιο είναι το όφελος της επίσκεψης στο εξωτερικό ιατρείο αν είμαι καλά;
Είναι πολύ σημαντικό για τα άτομα με δρεπανοκυτταρική νόσο να διατηρούν την ευεξία τους.

Η δρεπανοκυτταρική νόσος επηρεάζει τους ανθρώπους με διαφορετικό τρόπο και είναι σημαντικό να προσέχετε για πρώιμα σημεία προβλημάτων από το σπλήνα, τους πνεύμονες, την καρδιά, τους νεφρούς, το ήπαρ, τα μάτια και άλλων οργάνων του σώματος. Αυτό γίνεται στο εξωτερικό ιατρείο και ενδέχεται να σας ζητηθεί να επισκεφθείτε και άλλα εξωτερικά ιατρεία για πρόσθετες εξετάσεις και εκτιμήσεις για την πρόληψη μετέπειτα επιπλοκών. Επίσης, ορισμένοι ασθενείς βρίσκονται σε μακροχρόνια θεραπεία για τη δρεπανοκυτταρική νόσο, για παράδειγμα με υδροξυουρία (γνωστή και ως υδροξυκαρβαμίδη) ή με μεταγγίσεις και απαιτούνται τακτικές εξετάσεις αίματος και παρακολούθηση.

Τι είναι ο ψυχολόγος;
Ένας ψυχολόγος που εργάζεται στην υγειονομική περίθαλψη έχει επαγγελματική κατάρτιση και κλινικές δεξιότητες για να βοηθήσει τους ανθρώπους να μάθουν και να αντιμετωπίσουν πολύ καλύτερα τα ζητήματα ζωής και τα συναισθηματικά προβλήματα. Υπάρχουν πολλά είδη ψυχολόγων που εργάζονται στην υγειονομική περίθαλψη. Ωστόσο, όλοι βοηθούν χρησιμοποιώντας μια ποικιλία μεθόδων που βασίζονται στην καλύτερη διαθέσιμη έρευνα και εξετάζουν τις μοναδικές αξίες, τα χαρακτηριστικά, τους στόχους και τις περιστάσεις κάθε ατόμου.

Γιατί χρειάζεται ο ψυχολόγος στη δρεπανοκυτταρική νόσο;
Η δρεπανοκυτταρική νόσος επηρεάζει τους ανθρώπους διαφορετικά. Μερικοί τα πηγαίνουν καλά μόνοι τους και άλλοι χρειάζονται βοήθεια. Ακόμη και εκείνοι που τα πηγαίνουν καλά μερικές φορές χρειάζονται υποστήριξη. Οι ψυχολόγοι βοηθούν τους ανθρώπους με δρεπανοκυτταρική νόσο να αναγνωρίζουν τις καθημερινές τους καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων των προβλημάτων υγείας, του άγχους και του πως αντιμετωπίζουν το άλγος και τα άλλα συμπτώματα. Βοηθούν στην εύρεση πρακτικών και ρεαλιστικών λύσεων σε αυτά τα προβλήματα και καλύτερων μεθόδων αντιμετώπισης της ζωής με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Πώς μπορεί η ψυχολογία να βοηθήσει στην αντιμετώπιση του άλγους στη δρεπανοκυτταρική νόσο;
Υπάρχει αρκετή έρευνα που δείχνει ότι ένα είδος θεραπείας που ονομάζεται γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία (CBT), η οποία περιλαμβάνει ορισμένα πράγματα όπως η χαλάρωση, μπορεί να μειώσει τη συχνότητα, τη διάρκεια και την ένταση του πόνου. Υπάρχουν άλλες μέθοδοι που μπορείτε να μάθετε για να αλλάξετε τον τρόπο που σκέφτεστε τον πόνο που μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση της δυσφορίας κατά τη διάρκεια του πόνου.

Πώς μπορώ να βρω έναν ψυχολόγο για να με βοηθήσει με τη δρεπανοκυτταρική νόσο, Αυτό εξαρτάται. Το νοσοκομείο σας και η ομάδα ιατρών για τη δρεπανοκυτταρική νόσο μπορεί να έχουν ένα ψυχολόγο με τον οποίο να συνεργάζονται. Εάν το νοσοκομείο σας δεν έχει ψυχολόγο ως μέρος της ομάδας ιατρών για τη δρεπανοκυτταρική νόσο, θα είναι σε θέση να σας παραπέμψει ή να ζητήσει από τον γενικό ιατρό σας να βρει έναν ψυχολόγο μέσω, για παράδειγμα, υπηρεσιών και δομών ψυχολογικής υποστήριξης.

Χρειάζεται να νοσηλεύομαι για να δω έναν ψυχολόγο;
Όχι. Κατά πάσα πιθανότητα, εάν το νοσοκομείο έχει διαθέσιμο ψυχολόγο, θα μπορείτε να έχετε υποστήριξη ως εξωτερικός ασθενής. Οι περισσότεροι ψυχολόγοι εργάζονται επίσης με φροντιστές και οικογένειες. Δεν χρειάζεται να είστε ασθενής για να βρείτε κάποια βοήθεια, αρκεί η ανησυχία σας να σχετίζεται με τη δρεπανοκυτταρική νόσο. Ο γενικός ιατρός σας θα μπορούσε επίσης να σας παραπέμψει σε έναν ψυχολόγο.

Πώς αλλιώς μπορεί να με βοηθήσει ένας ψυχολόγος με τη δρεπανοκυτταρική νόσο;
Μερικές φορές οι άνθρωποι θέλουν να κάνουν αλλαγές που σχετίζονται με την υγεία τους και δεν σχετίζονται άμεσα με τη δρεπανοκυτταρική νόσο, αλλά είναι χρήσιμες ούτως ή άλλως. Για παράδειγμα, αν θέλετε να σταματήσετε το κάπνισμα, οι ψυχολόγοι έχουν στρατηγικές για να σας βοηθήσουν να το διακόψετε. Αν και αυτό δεν σχετίζεται άμεσα με τη δρεπανοκυτταρική νόσο, γνωρίζουμε ότι το κάπνισμα είναι ιδιαίτερα επιβλαβές στη δρεπανοκυτταρική νόσο επειδή αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης οξέος θωρακικού συνδρόμου, και έτσι μια αλλαγή θα βοηθήσει. Οι ψυχολόγοι συνεργάζονται επίσης με τους ασθενείς, τους φροντιστές και τις οικογένειές τους,

προκειμένου να βελτιωθεί η εμπειρία του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης. Μπορούν να βοηθήσουν τους ανθρώπους να αντιμετωπίσουν διαφωνίες, συγκρούσεις και άλλες δύσκολες καταστάσεις που μπορεί να προκύψουν μεταξύ ασθενών, οικογενειών και παρόχων υπηρεσιών υγείας.

Ποια είναι τα κύρια θρεπτικά προβλήματα που σχετίζονται με τη δρεπανοκυτταρική νόσο;
Υπάρχουν πολλές διατροφικές συνέπειες που συνδέονται με τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά της δρεπανοκυτταρικής νόσου δηλαδή, τη χρόνια αιμόλυση, την αγγειακή απόφραξη, τη χρόνια φλεγμονή και την εξασθενημένη ανοσοποιητική λειτουργία. Έρευνα που διεξήχθη και διερευνά το ρόλο της διατροφής στην δρεπανοκυτταρική νόσο παρέχει πειστικές αποδείξεις ότι οι δρεπανοκυτταρικοί ασθενείς έχουν υψηλή κατανάλωση ενέργειας στην ανάπαυση με αυξημένη καρδιακή παροχή, αυξημένο μεταβολισμό των πρωτεϊνών, καταστολή της όρεξης, χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και μειωμένη ανοχή στην άσκηση και διατρέχουν κίνδυνο «υποσιτισμού σε πρωτεΐνες/ ενέργεια». Πολλές επιπλοκές που σχετίζονται με τη δρεπανοκυτταρική νόσο έχουν ως εκ τούτου μια διατροφική βάση, με τον υποσιτισμό να χαρακτηρίζεται ως ένα κρίσιμο χαρακτηριστικό και μια σοβαρή επιπλοκή της νόσου.

Γιατί η καλή διατροφή είναι σημαντική για τη διαχείριση της δρεπανοκυτταρικής νόσου;
Η καλή διατροφή συνδέεται με καλή κλινική έκβαση και βελτιωμένη ποιότητα ζωής γεγονός που παρατηρείται σε πολλά άτομα που ζουν με μακροχρόνιες παθήσεις, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και ο διαβήτης και δεν διαφέρει για τους ανθρώπους που πάσχουν από δρεπανοκυτταρική νόσο. Χωρίς καλή διατροφή, οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποσιτισμού σχετιζόμενου με τη νόσο, λόγω μειωμένης όρεξης και απώλειας βάρους, αδυναμίας, αυξημένου κινδύνου λοίμωξης, ακινησίας και μυϊκής απώλειας, καθώς και εμφάνισης επιπλοκών της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Η καλή διατροφή συνδέεται με την ταχύτερη ανάρρωση από μια ασθένεια, τη μειωμένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και τη βελτίωση της λειτουργικής κατάστασης των ατόμων. Η έγκαιρη παραπομπή σε ένα διαιτολόγο μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της συνολικής διατροφικής πρόσληψης και της διατροφικής κατάστασης των δρεπανοκυτταρικών ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο υποσιτισμού σχετιζόμενου με τη νόσο.

Ποια είναι η καλύτερη διατροφική αντιμετώπιση για ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο;
Η εκπαίδευση των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο για την κατάστασή τους και τους συναφείς κίνδυνους αναφορικά με τη διατροφή είναι πρωταρχικής σημασίας για την υποστήριξη της αποτελεσματικής διατροφικής διαχείρισης της πάθησης. Η αφυδάτωση, η εξασθένιση της ανοσολογικής λειτουργίας, η φλεγμονή, η χρόνια αναιμία και η κόπωση, η δυσκοιλιότητα και ο χαμηλός ΔΜΣ είναι τα κοινά θρεπτικά

προβλήματα που αντιμετωπίζει ένας ασθενής με ΔΝ, έτσι η καλύτερη διατροφική διαχείριση θα πρέπει να είναι προσαρμοσμένη στην αποτελεσματική διαχείριση και στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης αυτών των προβλημάτων. Η εναρμόνιση με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την υγιεινή διατροφή είναι χρήσιμη προσθήκη στη διαχείριση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών με ΔΝ.

Μπορούμε να λάβουμε περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το πώς η διατροφή μπορεί να βελτιώσει τη δρεπανοκυτταρική κρίση;
Μια υγιής και ισορροπημένη διατροφή είναι σημαντική ως μέρος της συνολικής φροντίδας των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο. Δεν υπάρχουν ειδικές διατροφικές παρεμβάσεις που να επηρεάζουν τη δρεπανοκυτταρική κρίση, αλλά η επαρκής διατροφή, τόσο ως προς την ποσότητα όσο και ως προς το χρόνο κατανάλωσης, μπορεί να μειώσει την τάση για ανάπτυξη δρεπανοκυτταρικής κρίσης. Πληροφορίες σχετικά με τη διατροφή στη δρεπανοκυτταρική νόσο είναι διαθέσιμες στα περισσότερα τμήματα όπου παρακολουθούνται οι ασθενείς. Επιπλέον, ένας ασθενής μπορεί να ζητήσει τη συμβουλή ενός διαιτολόγου είτε μέσω του τμήματός όπου παρακολουθείται είτε μέσω του γενικού ιατρού του. Υπάρχει σημαντική ποσότητα υλικού ανάγνωσης που σχετίζεται με τη διατροφή στη δρεπανοκυτταρική νόσο διαδικτυακά, αλλά είναι σημαντικό οι πληροφορίες που αποκτούνται με αυτό το μέσο να επικυρώνονται από επαγγελματίες του τομέα της υγείας που φροντίζουν τους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Αυτές οι πληροφορίες είναι συνήθως καλύτερα προσβάσιμες από ειδικές για τη δρεπανοκυτταρική νόσο ιστοσελίδες.

Πρέπει να λαμβάνω πολυβιταμίνες ή τονωτικά του αίματος για την αναιμία μου;
Οι πολυβιταμίνες και τα τονωτικά του αίματος είναι συμπληρώματα και τα συστατικά τους ποικίλλουν. Αυτά υποτίθεται ότι είναι συμπληρώματα διατροφής που σας βοηθούν να παράγετε περισσότερα ερυθρά αιμοσφαίρια και μειώνουν την αναιμία σας. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχουν παρενέργειες που μπορεί να είναι επιζήμιες για την υγεία σας. Είναι πολύ σημαντικό να δείχνετε τα συμπληρώματα που σκοπεύετε να πάρετε στον γιατρό σας για τις σωστές συμβουλές. Μη βασίζεστε αποκλειστικά στις πληροφορίες που παρέχονται από άτομα που πωλούν αυτά τα συμπληρώματα.

Η δρεπανοκυτταρική νόσος προκαλεί την αϋπνία μου;
Η αϋπνία είναι η δυσκολία να κοιμηθεί κάποιος ή να παραμείνει κοιμώμενος αρκετή ώρα ώστε να αισθάνεται ανανεωμένος το επόμενο πρωί. Τα άτομα με δρεπανοκυτταρική νόσο μπορεί να έχουν υποξία (χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα τους). Αυτό έχει να κάνει με τα δρεπανοκύτταρα που δε μεταφέρουν αρκετό οξυγόνο και με τα προβλήματα αναπνοής που σας δυσκολεύουν στο να έχετε έναν καλό ύπνο, με αποτέλεσμα την αϋπνία. Επιπλέον, όταν οι άνθρωποι έχουν δρεπανοκυτταρικό άλγος συνήθως επηρεάζεται ο ύπνος τους. Μερικοί άνθρωποι αναγκάζονται να ζουν με συχνό πόνο και παρόλο που δεν επηρεάζει τις καθημερινές τους δραστηριότητες τόσο πολύ, μπορεί να επηρεάζει τον ύπνο τους. Επίσης, μερικοί άνθρωποι ανησυχούν για τη νόσο τους και αυτό μπορεί να διαταράξει τον ύπνο τους.

Πού μπορώ να βρω περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη ζωή με δρεπανοκυτταρική νόσο;
Υπάρχουν πολλές πηγές πληροφοριών σχετικά με τη ζωή με δρεπανοκυτταρική νόσο. Σύλλογοι ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο, άλλες εθελοντικές οργανώσεις και ομάδες υποστήριξης ασθενών παρέχουν πληροφορίες. Ο γενικός ιατρός σας, επιπλέον, μπορεί να σας παράσχει πληροφορίες. Μπορείτε επίσης να ρωτήσετε τους επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο όπου παρακολουθείστε.

Σε ποιόν μπορώ να μιλήσω για καθημερινά θέματα υγείας που σχετίζονται με τη δρεπανοκυτταρική νόσο;
Μπορείτε να μιλήσετε σε επαγγελματίες υγείας για θέματα σχετικά με τη νόσο σας. Μιλήστε στον γενικό ιατρό σας, ειδικούς ιατρούς ή νοσηλευτές. Εάν δεν αισθάνεστε καλά επικοινωνήστε με τους επαγγελματίες υγείας αμέσως για να κλείσετε ραντεβού, μην περιμένετε την προγραμματισμένη επίσκεψή σας, η οποία μπορεί να είναι εβδομάδες ή μήνες αργότερα. Είναι σημαντικό τα θέματα υγείας που σχετίζονται με τη δρεπανοκυτταρική νόσο να αντιμετωπίζονται νωρίς για να αποφευχθούν μεταγενέστερες επιπλοκές.

Πώς βοηθούν οι σύλλογοι ασθενών και οι εθελοντικές οργανώσεις τους ανθρώπους με δρεπανοκυτταρική νόσο;
Οι σύλλογοι ασθενών και οι εθελοντικές οργανώσεις υποστηρίζουν και εκπροσωπούν άτομα με δρεπανοκυτταρική νόσο. Η υπεράσπιση είναι πολύ σημαντική, και αυτές οι οργανώσεις διευκολύνουν αυτό το σκοπό. Μπορούν να κατευθύνουν και να βοηθήσουν άτομα με δρεπανοκυτταρική νόσο να έχουν πρόσβαση σε υπηρεσίες όπως η κοινωνική πρόνοια, τα κοινωνικά επιδόματα και η στέγαση.

Πώς θα πρέπει να κοινοποιήσω τις ιατρικές ανάγκες μου στον εργοδότη μου και ποια είναι τα δικαιώματά μου;
Δεν έχετε καμία υποχρέωση να ενημερώσετε τον εργοδότη σας για τη νόσο σας, αν δεν θέλετε, εκτός αν η κατάστασή σας μπορεί να επηρεάσει την υγεία και την ασφάλειά σας στο χώρο εργασίας, εργάζεστε στις ένοπλες δυνάμεις ή οδηγείτε για τη δουλειά. Αν αποφασίσετε να το αποκαλύψετε, η ύπαρξη συνεχούς διαλόγου σχετικά με την κατάστασή σας και τις ιατρικές σας ανάγκες μπορεί να σας βοηθήσει να διαχειριστείτε το εργασιακό περιβάλλον και το φόρτο εργασίας σας και εάν χρειάζεστε άδεια για τις επισκέψεις στο νοσοκομείο.

Ακόμα κι αν δεν χρειάζεστε υποστήριξη, ίσως να θέλετε να τους ενημερώσετε έτσι ώστε να γνωρίζουν σε κάθε περίπτωση αν τα πράγματα αλλάξουν στο μέλλον. Αυτό μπορεί να σας βοηθήσει να αποφύγετε τυχόν παρεξηγήσεις εάν κάποιο από τα συμπτώματά σας - ειδικά εάν τα ύπουλα συμπτώματα όπως η κόπωση, αρχίσουν να σας επηρεάζουν στην εργασία. Εξετάστε την οργάνωση μιας άτυπης συνομιλίας με τον εργοδότη σας, στην οποία πάντα βοηθά η προετοιμασία όσων πρόκειται να πείτε π.χ. την ιατρική περίθαλψη που λαμβάνετε αυτή την περίοδο, οποιαδήποτε υποστήριξη ή λογικές εξυπηρετήσεις που μπορεί να χρειαστείτε και μια διαβεβαίωση

ότι είστε αφοσιωμένος στην εργασία σας - η δρεπανοκυτταρική νόσος δεν αλλάζει τις ικανότητες ή την εμπειρία σας. Μπορεί επίσης να είναι ωφέλιμη η προσκόμιση βιβλιογραφίας σχετικά με την κατάστασή σας για την καλύτερη ενημέρωση και ευαισθητοποίηση.

Ο εργοδότης σας μπορεί να λάβει «εύλογες ρυθμίσεις» για να σας επιτρέψει να συνεχίσετε να εργάζεστε. Για παράδειγμα, παρέχοντας ένα ζεστό εργασιακό περιβάλλον χωρίς υγρασία, πρόσβαση σε πόσιμο νερό και εγκαταστάσεις τουαλέτας και καλή πρόσβαση στο κτίριο και γύρω από αυτό θα σας βοηθήσει να συνεχίσετε να εργάζεστε χωρίς να επιδεινώσετε την κατάστασή σας. Περαιτέρω εύλογες ρυθμίσεις περιλαμβάνουν τη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων σχετικά με τις εργασίες που μπορείτε και δεν μπορείτε να κάνετε, παρέχοντας εποπτεία/ υποστήριξη για να μειώσετε το άγχος, να αλλάξετε τις ώρες εργασίας σας ή να σας επιτραπεί πρόσθετος ελεύθερος χρόνος.

Για να μάθετε περισσότερα σχετικά με την αναπηρία και την απασχόληση, μπορείτε να επικοινωνήσετε με το τοπικό κέντρο εργασίας και να ζητήσετε να μιλήσετε με τον Σύμβουλο Απασχόλησης Ατόμων με Ειδικές Ανάγκες.

Αν νομίζετε ότι έχετε πέσει θύμα διακρίσεων λόγω αναπηρίας στο χώρο εργασίας, παρακαλείστε να επικοινωνήσετε με τους αντίστοιχους συλλόγους ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο ή την Εθνική Συνομοσπονδία Ατόμων με Αναπηρία.

Μπορούν να σας βοηθήσουν:

- εξηγώντας σας τι λέει ο νόμος και πώς εφαρμόζεται σε εσάς
- εξηγώντας σας πώς μπορεί να επιλυθεί μια κατάσταση
- υποστηρίζοντάς σας στο να προσπαθήσετε να επιλύσετε θέματα ανεπίσημα
- εάν τα ζητήματα δεν μπορούν να επιλυθούν ανεπίσημα, αναφέροντάς σας σε υπηρεσίες για συμβιβασμό ή διαμεσολάβηση
- εάν χρειάζεστε ή θέλετε να αναζητήσετε νομική λύση, βοηθώντας σας να εξετάσετε εάν δικαιούστε αστική νομική βοήθεια ή τι πρέπει να κάνετε αν σκοπεύετε να εκπροσωπήσετε τον εαυτό σας.

Διαχείριση του άλγους

Ποιος είναι ο μέγιστος χρόνος αναμονής για τη λήψη αναλγησίας στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (Τ.Ε.Π.) και γιατί υπάρχει διακύμανση;
Συνιστάται η αναλγησία να χορηγείται εντός 30 λεπτών από την άφιξή σας στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (Τ.Ε.Π.). Δυστυχώς το Τ.Ε.Π. είναι συχνά πολύ απασχολημένο και αυτό δεν επιτυγχάνεται πάντα. Αν πρέπει να περιμένετε περισσότερα από 30 λεπτά για αναλγησία, βεβαιωθείτε ότι η ομάδα ιατρών σας για τη δρεπανοκυτταρική νόσο είναι ενήμερη, ώστε να βεβαιωθούν ότι έχετε ένα σαφές σχέδιο περίθαλψης και ότι μπορούν να υποστηρίξουν το Τ.Ε.Π. για να ανταποκριθούν στο εθνικό πρότυπο.

Γιατί μειώθηκε πρόσφατα η δόση οπιοειδών μου,
Τα οπιοειδή έχουν πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες και οι ιατροί προσπαθούν να δώσουν τη μικρότερη αποτελεσματική δόση για το ελάχιστο χρονικό διάστημα. Υπάρχουν πολλοί λόγοι για τους οποίους η δόση σας έχει μειωθεί και θα πρέπει να το συζητήσετε με τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας. Μπορεί να έχετε αναπτύξει ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. υπνηλία ή χαμηλά επίπεδα οξυγόνου) στην προηγούμενη δόση σας, οι ιατροί σας μπορεί να προσπαθούν να μειώσουν σταδιακά τη δόση οπιοειδών ή μπορεί να έχουν εισαγάγει ένα διαφορετικό αναλγητικό.

Γιατί δεν παίρνω ενδοφλέβια υγρά όταν είμαι νοσηλευόμενος;
Εάν είστε σε θέση να πάρετε τα υγρά από το στόμα, τότε δεν θα σας χορηγηθούν ενδοφλέβια (IV) υγρά. Θα σας χορηγηθούν ενδοφλέβια υγρά εάν δεν μπορείτε να πιείτε, για παράδειγμα εάν κάνετε εμέτους.

Γιατί ο γιατρός μου συστήνει τη γκαμπαπεντίνη;
Η γκαμπαπεντίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου και μπορεί να χορηγηθεί εάν ο πόνος σας είναι οξύς ή καυστικός. Συνήθως χρησιμοποιείται μαζί με τα οπιούχα.

Γιατί χρησιμοποιούνται αναλγητικά έμπλαστρα;
Τα διαδερμικά έμπλαστρα όπως η φεντανύλη μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο για τον έλεγχο του οξέος όσο και για τον χρόνιο πόνο και απελευθερώνουν αργά μια μικρή τακτική ποσότητα αναλγητικού. Μερικοί ασθενείς διαπιστώνουν ότι τα επιθέματα λιδοκαΐνης, που χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά με άλλη θεραπεία, μπορούν να παρέχουν αποτελεσματική αναλγησία όπου ο πόνος είναι πολύ εντοπισμένος.

Επιπλοκές της νόσου

Πότε καταλαβαίνω ότι έχω μια κρίση άσθματος και ένα οξύ θωρακικό σύνδρομο,
Μπορεί μερικές φορές να είναι αρκετά δύσκολο για έναν ασθενή να διακρίνει τις δύο καταστάσεις, μια κρίση άσθματος μπορεί να κυμαίνεται από ήπια έως απειλητική για τη ζωή, ενώ ένα οξύ θωρακικό σύνδρομο είναι επίσης δυνητικά απειλητικό για τη ζωή και απαιτεί άμεση ιατρική φροντίδα. Και οι δύο έχουν κοινά συμπτώματα, όπως δύσπνοια. Είναι σημαντικό ο ασθενής να αναγνωρίσει ότι δεν είναι καλά και αμέσως να αναζητήσει επείγουσα ιατρική φροντίδα με την ομάδα που διαχειρίζεται τη δρεπανοκυτταρική νόσο.

Ο πριαπισμός προκαλείται από τη σεξουαλική δραστηριότητα;
Ο πριαπισμός είναι μια παρατεταμένη, επώδυνη στύση που διαρκεί περισσότερο από μερικές ώρες και ουσιαστικά είναι μια μορφή δρεπανοκυτταρικής κρίσης που εντοπίζεται στο πέος. Αν και στις περισσότερες περιπτώσεις δεν σχετίζεται με φυσιολογική σεξουαλική λειτουργία ή επιθυμία, περιστασιακά οι ασθενείς αναφέρουν ότι ο πριαπισμός αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια του σεξ. Το σεξ μπορεί να είναι σωματικά απαιτητικό και αυτό μπορεί να προκαλέσει μια δρεπανοκυτταρική κρίση που περιλαμβάνει ένα επεισόδιο πριαπισμού.

Γιατί είμαι σε κίνδυνο για πυρετό και σηψαιμία;
Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο έχουν αυξημένη τάση προς μολύνσεις, κυρίως λόγω της μείωσης του μεγέθους και της λειτουργίας του σπληνός, γεγονός που θέτει σε κίνδυνο τη λειτουργία του στην καταπολέμηση ορισμένων τύπων βακτηριδίων και ως μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτή η μειωμένη ικανότητα του σπλήνα προδιαθέτει σε λοιμώξεις που μερικές φορές μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή, ειδικά σε περιπτώσεις σοβαρής πνευμονίας ή σήψης. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο οι ασθενείς εμβολιάζονται σε τακτική βάση, καθώς και τους χορηγούνται από του στόματος αντιβιοτικά για να λάβουν ως προφύλαξη, αν και καμία από τις παρεμβάσεις δεν εξαλείφει εντελώς τον κίνδυνο σοβαρής μόλυνσης.

Τι πρέπει να κάνω εάν έχω πυρετό;
Είναι σημαντικό να αναζητήσετε άμεση ιατρική φροντίδα εάν παρατηρήσετε υψηλό πυρετό. Είναι πάντα χρήσιμο να τεκμηριώνετε την ακριβή θερμοκρασία χρησιμοποιώντας ένα θερμόμετρο. Στη συνέχεια, θα πρέπει να έρθετε σε επαφή με την ομάδα αιματολόγων σας, ανάλογα με τις συνεννοήσεις πρόσβασης κατά τη διάρκεια και εκτός ωρών εργασίας. Εάν υπάρχει κάποια δυσκολία ή καθυστέρηση στην πρόσβαση στην ομάδα αιματολόγων, τότε συνιστάται να μεταβείτε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του τοπικού νοσοκομείου όπου θα ξεκινήσει περαιτέρω διερεύνηση και στις περισσότερες περιπτώσεις κατάλληλα αντιβιοτικά και πιθανή εισαγωγή, γεγονός που θα μπορούσε επίσης να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης κρίσεων.

Τι πρέπει να κάνω εάν παρατηρήσω θολή όραση ή κάτι που «επιπλέει» στο οπτικό μου πεδίο;
Συνιστάται να ζητήσετε ιατρική βοήθεια το συντομότερο δυνατό. Αυτό θα ήταν ιδανικό να γίνει σε ένα οφθαλμολογικό τμήμα, διαφορετικά με την επίσκεψή σας στο τοπικό Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών θα σας παραπέμψουν είτε σε ένα οφθαλμολογικό τμήμα είτε στην οφθαλμολογική κλινική και εξαρτάται από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και τα ευρήματα από την αρχική εξέταση.

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τη δρεπανοκυτταρική αμφιβληστροειδοπάθεια. Γιατί;
Η νόσος των οφθαλμών που σχετίζεται με τη δρεπανοκυτταρική νόσο είναι περίπλοκη και απαιτεί τη συμβολή ειδικών οφθαλμιάτρων οι οποίοι είναι σε θέση να αναγνωρίσουν, να συμβουλεύσουν και να αναλάβουν την κατάλληλη διαχείριση. Για τους ασθενείς είναι σημαντικό να έχουν τακτικές οφθαλμολογικές επανεξετάσεις, καθώς τα πρώτα σημάδια της δρεπανοκυτταρικής αμφιβληστροειδοπάθειας μπορεί να ανευρεθούν σε αυτό το στάδιο. Είναι επίσης σημαντικό, εάν ένας ασθενής εμφανίσει θόλωση της όρασης ή άλλες σημαντικές οπτικές ανωμαλίες, να παρουσιαστεί στην πλησιέστερη μονάδα οφθαλμιατρικών επειγόντων ή στην ομάδα ιατρών υπεύθυνη για τη δρεπανοκυτταρική νόσο. Η δρεπανοκυτταρική αμφιβληστροειδοπάθεια τείνει να είναι μια αργά αναπτυσσόμενη διαδικασία με τους περισσότερους ασθενείς που δεν παρακολουθούνται προσεκτικά να την αγνοούν μέχρι να εμφανιστεί μια σημαντική επιπλοκή της αμφιβληστροειδοπάθειας. Η συμβουλή είναι να έχετε τακτικές οφθαλμολογικές επανεξετάσεις ή να επισκεφθείτε εξωτερικά ιατρεία σε συνεργασία με την ομάδα ιατρών για τη δρεπανοκυτταρική νόσο.

Πώς μπορώ να αποτρέψω την άσηπτη νέκρωση και πώς μπορώ να τη διαχειριστώ,
Η άσηπτη νέκρωση (AVN), η οποία συνήθως επηρεάζει τα ισχία (γοφούς) αλλά μπορεί να επηρεάσει επίσης τα γόνατα, τους αστραγάλους, τους ώμους ή τους αγκώνες, είναι μια χρόνια εκφυλιστική κατάσταση που σχετίζεται με τη δρεπανοκυτταρική νόσο. Είναι κάπως παρόμοια με μια χρόνια μορφή αρθρίτιδας. Τα μέτρα που έχουν τεθεί σε εφαρμογή για τη διαχείριση και πρόληψη της εξέλιξης της αρθρίτιδας είναι επίσης χρήσιμα σε αυτή την κατάσταση. Η διατήρηση της σωστής στάσης, η τακτική άσκηση και ο βέλτιστος δείκτης μάζας σώματος βοηθούν πολύ στη μείωση της εμφάνισης και την επιβράδυνση της εξέλιξης της άσηπτης νέκρωσης. Από την άποψη της διαχείρισής της, η κατάλληλη ανακούφιση του πόνου είναι συνήθως πρώτης γραμμής, αλλά μερικές φορές διαφέρει από εκείνη που χρησιμοποιείται στη διαχείριση μιας δρεπανοκυτταρικής κρίσης. Θα πρέπει να αναζητούνται κατάλληλες συμβουλές από τον γενικό ιατρό του ασθενούς και την τοπική ομάδα ιατρών για τη δρεπανοκυτταρική νόσο που μπορεί να παραπέμπει τον ασθενή σε ορθοπεδικό χειρουργό. Μερικές φορές εκτός από τα παραπάνω μέτρα συνιστάται φυσιοθεραπεία. Ένα ποσοστό ασθενών θα χρειαστεί κάποια μορφή χειρουργικής παρέμβασης για τη διαχείριση της άσηπτης νέκρωσης.

Χειρουργείο

Γιατί πρέπει να έχω μεταγγιστεί πριν από χειρουργική επέμβαση, αν δεν είχα ποτέ ανάγκη στο παρελθόν;
Η χειρουργική επέμβαση ενέχει έναν αριθμό κινδύνων για ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, συμπεριλαμβανομένου αυξημένου κινδύνου δρεπανοκυτταρικής κρίσης είτε κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης είτε μετά από αυτήν. Όχι μόνο είναι σημαντικό για έναν χειρουργό να συζητήσει την κατάστασή σας με τον αιματολόγο σας πριν να αναλάβει οποιαδήποτε μορφή χειρουργικής επέμβασης, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να συνιστάται μετάγγιση για να μπορεί η χειρουργική επέμβαση να προχωρήσει με ασφάλεια. Αυτή η μετάγγιση μπορεί να είναι είτε υπό μορφή απλής μετάγγισης μεμονωμένων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών είτε σε μερικές περιπτώσεις αφαιμαξομετάγγιση. Σε πολλές περιπτώσεις, αυξάνοντας απλά την αιμοσφαιρίνη με μετάγγιση μειώνεται ο κίνδυνος δρεπάνωσης και έκλυσης κρίσης γύρω από το χρόνο της χειρουργικής επέμβασης. Τα συνολικά αποτελέσματα μετά τη χειρουργική επέμβαση έχουν αποδειχθεί ότι βελτιώνονται μετά από μετάγγιση. Τα πρωτόκολλα και η καθοδήγηση παρέχονται ανάλογα με το πόσο σοβαρά ο ασθενής επηρεάζεται από τη δρεπανοκυτταρική νόσο και τη φύση και τους πιθανούς κινδύνους που συνδέονται με τη χειρουργική επέμβαση.

Πρέπει να επιμείνω να έρθει ο χειρουργός σε επαφή με έναν αιματολόγο πριν την επέμβασή μου;
Ναι, καθώς κατάλληλες συμβουλές και πιθανή παρέμβαση θα μειώσουν τους κινδύνους της χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Θεραπεία

Η υδροξυουρία προκαλεί λευχαιμία;
Η υδροξυουρία έχει χρησιμοποιηθεί στην δρεπανοκυτταρική νόσο για πάνω από 20 χρόνια και η προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών επί πολλά χρόνια έχει δείξει ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος λευχαιμίας σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο που παίρνουν υδροξυουρία ως μέρος της θεραπείας τους. Η υδροξυουρία χρησιμοποιείται σε πολλές άλλες αιματολογικές καταστάσεις ορισμένες από τις οποίες είναι μορφές λευχαιμίας ενώ άλλες είναι προ-λευχαιμικές διαταραχές του αίματος. Σε εκείνους με προ-λευχαιμικές διαταραχές του αίματος, καθώς υπάρχει ήδη μια τάση να αναπτύξουν λευχαιμία, ένα ποσοστό των ασθενών σε αγωγή με υδροξυουρία για αυτές τις καταστάσεις θα αναπτύξει λευχαιμία ενόσω είναι σε θεραπεία με υδροξυουρία. Αυτό δεν ισχύει σίγουρα όταν η υδροξυουρία χρησιμοποιείται στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Υπάρχουν αρκετές χιλιάδες ασθενείς που παρακολουθούνται εδώ και πολλά χρόνια για να υποστηρίξουν αυτό το εύρημα.

Η υδροξυουρία θα με καταστήσει στείρο/α;
Γενικά για τους άνδρες, η υδροξυουρία δεν εμποδίζει τον άνδρα να αφήσει έγκυο μια γυναίκα ή να γίνει πατέρας. Ο αριθμός και η λειτουργικότητα των σπερματοζωαρίων μπορεί να μειωθεί κατά τη λήψη υδροξυουρίας. Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτές οι ανωμαλίες διορθώνονται μετά από τη διακοπή της υδροξυουρίας για 2-3 μήνες. Σε μερικές περιπτώσεις, ο αριθμός και η λειτουργικότητα των σπερματοζωαρίων δεν επανέρχονται στο φυσιολογικό μετά από αυτή την περίοδο. Συνιστάται η λήψη και αποθήκευση δείγματος σπέρματος πριν την έναρξη αγωγής με υδροξυουρία. Συνιστάται ισχυρά η χρήση αντισύλληψης κατά τη λήψη υδροξυουρίας, επειδή το φάρμακο μπορεί να είναι επιβλαβές για ένα αναπτυσσόμενο έμβρυο.

Στις γυναίκες πρέπει να αποφεύγεται η εγκυμοσύνη όταν μια γυναίκα ή ο σύντροφός της παίρνει υδροξυουρία λόγω του δυνητικού κινδύνου ανωμαλιών του εμβρύου. Το φάρμακο θα πρέπει επίσης να διακοπεί αμέσως εάν μείνετε έγκυος.

Ποιος είναι ο κίνδυνος μόλυνσης με HIV ή ηπατίτιδα από τη μετάγγιση;
Είναι εξαιρετικά σπάνιο κάποιος να αναπτύξει μια ιογενή λοίμωξη από τη μετάγγιση αίματος, καθώς οι υπηρεσίες αίματος τηρούν αυστηρές διαδικασίες ελέγχου για την ανίχνευση μολυσμένου αίματος. Για παράδειγμα, εκτιμάται ότι:

- Ο κίνδυνος μετάδοσης ηπατίτιδας Β είναι περίπου 1 στα 1,3 εκατομμύρια
- Ο κίνδυνος μετάδοσης ηπατίτιδας C είναι περίπου 1 στα 28 εκατομμύρια
- Ο κίνδυνος μετάδοσης HIV είναι περίπου 1 στα 6,5 εκατομμύρια

Είναι καθησυχαστικό να γνωρίζουμε ότι δεν έχει υπάρξει καταγεγραμμένη περίπτωση ατόμου που ανέπτυξε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ιογενείς λοιμώξεις από μετάγγιση από το 2005.

Η μετάγγιση αίματος θα ξεκινήσει μια δρεπανοκυτταρική κρίση;Οι μεταγγίσεις αίματος είναι πολύ ασφαλείς διαδικασίες με πολύ χαμηλό κίνδυνο παρενεργειών. Δεν ξεκινούν άμεσα μια δρεπανοκυτταρική κρίση, αν και μια σπάνια αντίδραση σε μια μετάγγιση θα μπορούσε να προκαλέσει δρεπανοκυτταρική κρίση.

Τι θα συμβεί αν δεν παίρνω τη θεραπεία αποσιδήρωσης;
Η περίσσεια σιδήρου από τις μεταγγίσεις συσσωρεύεται σε πολλά όργανα, συμπεριλαμβανομένου του ήπατος, του παγκρέατος, των αρθρώσεων και της καρδιάς. Δυστυχώς, το σώμα δεν έχει την ικανότητα να απεκκρίνει την περίσσεια σιδήρου που απορροφάται. Οι χηλικοί παράγοντες αποσιδήρωσης ενεργούν αποτελεσματικά απομακρύνοντας την περίσσεια σιδήρου από το σώμα είτε λόγω της εγγενούς τάσης απορρόφησης σιδήρου είτε λόγω της συσσώρευσης μέσω μεταγγίσεων αίματος. Το τελικό αποτέλεσμα της μη συμμόρφωσης με τη θεραπεία αποσιδήρωσης είναι προοδευτική βλάβη σε ζωτικά όργανα λόγω της συσσώρευσης σιδήρου, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις είναι μη αναστρέψιμη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική νόσο, διαβήτη, αρθρίτιδα, στειρότητα και καρδιακή νόσο, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου πρόωρου θανάτου.

Μπορώ να λάβω μόσχευμα εάν έχω αδερφό/ή ως δότη;
Ναι, εάν ο/η αδελφός/ή είναι συμβατός με εσάς. Άλλες ενδείξεις και προϋποθέσεις αναφέρονται στο Παράρτημα 3.

Τι είναι η μεταμόσχευση μυελού των οστών/ βλαστικών κυττάρων, Θα μπορούσα να είμαι κατάλληλος για τη διαδικασία;
Σε ένα άτομο με δρεπανοκυτταρική νόσο (ΔΝ), ο μυελός των οστών παράγει ερυθρά αιμοσφαίρια που περιέχουν αιμοσφαιρίνη S, γεγονός που οδηγεί στις επιπλοκές της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Η διαδικασία μεταμόσχευσης περιλαμβάνει την εξάλειψη των βλαστοκυττάρων, του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς, χρησιμοποιώντας ισχυρά φάρμακα όπως η χημειοθεραπεία. Στη συνέχεια τα βλαστοκύτταρα του ασθενούς αντικαθίστανται με βλαστοκύτταρα συμβατού δότη χρησιμοποιώντας μια μετάγγιση μέσω φλεβικού καθετήρα. Ο νέος μυελός των οστών στη συνέχεια παράγει ερυθρά αιμοσφαίρια που είναι υγιή καθώς δεν περιέχουν αιμοσφαιρίνη S.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η χρηματοδότηση για μεταμοσχεύσεις βλαστικών κυττάρων είναι διαθέσιμη όπου μπορεί να αποδειχθεί ότι τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Οι ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να προσβληθούν από απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις που οφείλονται στη χημειοθεραπεία και τα ανοσοκατασταλτικά που λαμβάνονται για να αποφευχθεί ο κίνδυνος εμφάνισης νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD), η οποία συμβαίνει όταν τα κύτταρα του δότη επιτίθενται στα κύτταρα του ξενιστή. Η νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία μπορεί να προκαλέσει βλάβη οργάνων ή ακόμα και θάνατο. Ένας επιπλέον κίνδυνος είναι η αποτυχία του μοσχεύματος (όταν ο μεταμοσχευμένος μυελός των οστών αποτυγχάνει να λειτουργήσει). Κάθε επιπλοκή έχει πιθανότητα 5-10% να συμβεί. Οι μεταμοσχεύσεις είναι γενικά ασφαλέστερες στα παιδιά από ότι στους ενήλικες, επειδή το ανοσοποιητικό τους σύστημα και οι άλλοι ιστοί του σώματος είναι σε καλύτερη θέση να αναγεννηθούν και να επανέλθουν γρήγορα μετά από τοξικές θεραπείες.

Για να ληφθεί κανείς υπόψιν για τη θεραπεία, πρέπει να πληρούνται τα ακόλουθα κριτήρια**:**

- Ο λήπτης πρέπει να είναι αρκετά υγιής για να επιβιώσει από τη διαδικασία και να μην έχει σοβαρή βλάβη οργάνων.
- Πρέπει να υπάρχει ένας συμβατός δότης. Ο δότης θα είναι ιδανικά ένας υγιής αδελφός που να είναι κυτταρικά/ιστικά συμβατός. Υπάρχουν περίπου 1 στις 4 πιθανότητες ότι ένας αδελφός θα έχει συμβατό ιστό και θα είναι κατάλληλος δότης.

Η έρευνα για μια θεραπεία για τη δρεπανοκυτταρική νόσο συνεχίζεται σε διάφορα μέρη του κόσμου. Για παράδειγμα, υπάρχει ένας νέος τύπος μοσχεύματος βλαστικών κυττάρων που αναπτύσσεται, στον οποίο δεν απαιτείται χημειοθεραπεία, μειώνοντας τους κινδύνους που συνεπάγεται. Ωστόσο, οι λήπτες χρειάζονται ακόμη ανοσοκατασταλτικά.

Εάν θέλετε να μάθετε περισσότερα σχετικά με τις θεραπείες που είναι διαθέσιμες σε σας σύμφωνα με τις ιατρικές σας ανάγκες και το ιστορικό σας, παρακαλώ μιλήστε με τον σύμβουλό σας.

Έχω ακούσει για νέα φάρμακα σε άλλες χώρες, γιατί αυτά δεν είναι διαθέσιμα στην χώρα μου;
Κατά την προετοιμασία αυτών των προτύπων, ορισμένα νέα φάρμακα έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στο πλαίσιο καλά σχεδιασμένων κλινικών δοκιμών. Αυτά τα νέα φάρμακα είναι πιθανό να χρησιμοποιηθούν μόνα τους ή με υδροξυουρία. Οι κλινικές μελέτες για να φάρμακα επικυρώνονται και δημοσιεύονται και στη συνέχεια αξιολογούνται από τους διάφορους ρυθμιστικούς φορείς χορήγησης αδειών και χρηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένου του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΜΑ) και τους αντίστοιχους εθνικούς οργανισμούς φαρμάκων [στην Ελλάδα από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ)]. Αφού εγκριθούν για χρήση και χρηματοδοτηθούν, θα είναι διαθέσιμα σε ασθενείς στην κάθε χώρα.

Βιβλιογραφία

Abboud, M. R., Yim, E., Musallam, K. M., Adams, R. J., & the STOP II Study Investigators. (2011).

Discontinuing prophylactic transfusions increases the risk of silent brain infarction in children with sickle cell disease: Data from stop ii. Blood, 118, 894-898 https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-326298

Abern, M. R., & Levine, L. A. (2009). Ketoconazole and prednisone to prevent recurrent ischemic priapism. The Journal of Urology, 182(4), 1401-1406 https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.06.040

Adamkiewicz, T. V., Abboud, M. R., Paley, C., Olivieri, N., Kirby-Allen, M., Vichinsky, E., . . . Adams, R. J. (2009). Serum ferritin level changes in children with sickle cell disease on chronic blood transfusion are nonlinear and are associated with iron load and liver injury. Blood, 114(21), 4632-4638 https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-203323

Adamkiewicz, T. V., Berkovitch, M., Krishnan, C., Polsinelli, C., Kermack, D., & Olivieri, N. F. (1998). Infection due to yersinia enterocolitica in a series of patients with α- thalassemia: Incidence and predisposing factors. Clinical Infectious Diseases, 27(6), 1362-1366 https://doi.org/10.1086/515025

Adams, R. J., Cox, M., Ozark, S. D., Kanter, J., Schulte, P. J., Xian, Y., . . . Schwamm, L. H. (2017). Coexistent sickle cell disease has no impact on the safety or outcome of lytic therapy in acute ischemic stroke. Stroke, 48, 686-691 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015412

Adams, R. J., McKie, V. C., Hsu, L., Files, B., Vichinsky, E., Pegelow, C., . . . Waclawiw, M. (1998). Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. New England Journal of Medicine, 339(1), 5-11 https://doi.org/10.1056/nejm199807023390102

Adegoke, S. A., Oyelami, O. A., Adekile, A., & Figueiredo, M. S. (2017). Influence of serum 25-hydroxyvitamin d on the rate of pain episodes in nigerian children with sickle cell anaemia. Paediatrics and International Child Health, 37(3), 217-221 https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1295012

Adeyoju, A. B., Olujohungbe, A. B. K., Morris, J., Yardumian, A., Bareford, D., Akenova, A., . . . O'Reilly, P. H. (2002). Priapism in sickle-cell disease, incidence, risk factors and complications - an international multicentre study. BJU International, 90(9), 898-902 https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2002.03022.x

Ahmad, F. A., Macias, C. G., & Allen, J. Y. (2011). The use of incentive spirometry in pediatric patients with sickle cell disease to reduce the incidence of acute chest syndrome. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 33(6), 415-420 https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e31821ed4ce

Βιβλιογραφία

Ahn, H., Li, C.-S., & Wang, W. (2005). Sickle cell hepatopathy: Clinical presentation, treatment, and outcome in pediatric and adult patients. Pediatric Blood & Cancer, 45(2), 184-190 https://doi.org/10.1002/pbc.20317

Al-Alawi, H., Al-Jawad, A., Al-Shayeb, M., Al-Ali, A., & Al-Khalifa, K. (2015). The association between dental and periodontal diseases and sickle cell disease. A pilot case-control study. The Saudi Dental Journal, 27(1), 40-43 https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2014.08.003

Al-Jaouni, S. K., Al-Muhayawi, S. M., Qari, M. H., Abu Nawas, M., & Al-Mazrooa, A. (2006). Randomized clinical trial to evaluate the safety of avoiding pre-operative transfusion in sickle cell anaemia. Bahrain Med Bull, 28, 164-167 http://www.bahrainmedicalbulletin.com/december_2006/Randomized_Clinical.pdf

Al-Mulhim, A. S., & Al-Mulhim, A. A. (2009). Laparoscopic cholecystectomy in 427 adults with sickle cell disease: A single-center experience. Surgical Endoscopy, 23(7), 1599-1602 https://doi.org/10.1007/s00464-009-0501-8

Al Juburi, G., Okoye, O., Majeed, A., Knight, Y., Green, S., Banarsee, R., . . . Phekoo, K. J. (2012). Views of patients about sickle cell disease management in primary care: A questionnaire-based pilot study. JRSM Short Reports, 3(11), 1-5 https://doi.org/10.1258/shorts.2012.011173

Alavi, A., & Kirsner, R. S. (2015). Hemoglobinopathies and leg ulcers. The International Journal of Lower Extremity Wounds, 14(3), 213-216 https://doi.org/10.1177/1534734615600069

Alhwiesh, A. (2014). An update on sickle cell nephropathy. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 25(2), 249-265 https://doi.org/10.4103/1319-2442.128495

Allali, S., Chalumeau, M., Launay, O., Ballas, S. K., & de Montalembert, M. (2016). Conjugate haemophilus influenzae type b vaccines for sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews https://doi.org/10.1002/14651858.CD011199.pub2

Almeida, A., & Roberts, I. (2005). Bone involvement in sickle cell disease. British Journal of Haematology, 129(4), 482-490 https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05476.x

Alsultan, A., Aleem, A., Ghabbour, H., AlGahtani, F. H., Al-Shehri, A., Osman, M. E., . . . Al-Momen, A. M. (2012). Sickle cell disease subphenotypes in patients from southwestern province of saudi arabia. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 34(2), 79-84 https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3182422844

Altintaş, E., Tiftik, E. N., Uçbilek, E., & Sezgin, O. (2003). Sickle cell anemia connected with chronic intrahepatic cholestasis: A case report. The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology, 14(3), 215-218 http://europepmc.org/abstract/MED/14655071

Βιβλιογραφία

Altman, I. A., Kleinfelder, R. E., Quigley, J. G., Ennis, W. J., & Minniti, C. P. (2016). A treatment algorithm to identify therapeutic approaches for leg ulcers in patients with sickle cell disease. International Wound Journal, 13(6), 1315-1324 https://doi.org/10.1111/iwj.12522

Alvarez, O., Miller, S. T., Wang, W. C., Luo, Z., McCarville, M. B., Schwartz, G. J., . . . the Baby H. U. G. Investigators. (2012). Effect of hydroxyurea treatment on renal function parameters: Results from the multi-center placebo-controlled baby hug clinical trial for infants with sickle cell anemia. Pediatric Blood & Cancer, 59(4), 668-674 https://doi.org/10.1002/pbc.24100

Alvarez, O., Rodriguez, M. M., Jordan, L., & Sarnaik, S. (2015). Renal medullary carcinoma and sickle cell trait: A systematic review. Pediatric Blood & Cancer, 62(10), 1694-1699 https://doi.org/10.1002/pbc.25592

Amoako, M. O., Casella, J. F., & Strouse, J. J. (2013). High rates of recurrent biliary tract obstruction in children with sickle cell disease. Pediatric Blood & Cancer, 60(4), 650-652 https://doi.org/10.1002/pbc.24413

Angelucci, E., Matthes-Martin, S., Baronciani, D., Bernaudin, F., Bonanomi, S., Cappellini, M. D., . . . Peters, C. (2014). Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: Indications and management recommendations from an international expert panel. Haematologica, 99, 811-820 https://doi.org/10.3324/haematol.2013.099747

Anie, K. A. (2005). Psychological complications in sickle cell disease. British Journal of Haematology, 129(6), 723-729 https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05500.x

Anie, K. A., & Green, J. (2015). Psychological therapies for sickle cell disease and pain. Cochrane Database of Systematic Reviews(5) https://doi.org/10.1002/14651858.CD001916.pub3

Anie, K. A., Green, J., Tata, P., Fotopoulos, C. E., Oni, L., & Davies, S. C. (2002). Self-help manualassisted cognitive behavioural therapy for sickle cell disease. Behavioural and Cognitive Psychotherapy, 30(4), 451-458 https://doi.org/10.1017/S135246580200406X

Anionwu, E. N., & Atkin, K. (2001). The politics of sickle cell and thalassaemia. Buckingham & Philadelphia: Open University Press. https://www.mheducation.co.uk/openup/chapters/0335196071.pdf.

Aoki, R. Y., & Saad, S. T. O. (1995). Enalapril reduces the albuminuria of patients with sickle cell disease. The American Journal of Medicine, 98(5), 432-435 https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80341-6

Βιβλιογραφία

Aquino, S. L., Gamsu, G., Fahy, J. V., Claster, S., Embury, S. H., Mentzer, W. C., & Vichinsky, E. P. (1994). Chronic pulmonary disorders in sickle cell disease: Findings at thin-section ct. Radiology, 193(3), 807-811 https://doi.org/10.1148/radiology.193.3.7972829

Arowojolu, M. O., Savage, K. O., & Aken'ova, Y. A. (1996). Periodontal disease in homozygous hbss adolescent nigerians. African journal of medicine and medical sciences, 25(3), 261-264 http://europepmc.org/abstract/MED/10457802

Asnani, M. R., Williams, A., & Reid, M. (2013). Splenic enlargement in adults with homozygous sickle cell disease: The jamaican experience. Hematology, 18(1), 46-49 https://doi.org/10.1179/1607845412Y.0000000036

Ataga, K. I. (2009). Novel therapies in sickle cell disease. American Society of Hematology (ASH) Education Program Book, 2009(1), 54-61 https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.54

Ataga, K. I., Kutlar, A., Kanter, J., Liles, D., Cancado, R., Friedrisch, J., . . . Rother, R. P. (2017). Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. New England Journal of Medicine, 376(5), 429-439 https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611770

Ataga, K. I., & Orringer, E. P. (2000). Renal abnormalities in sickle cell disease. American Journal of Hematology, 63(4), 205-211 https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(200004)63:4<205::AID-AJH8>3.0.CO,2-8

Atkin, K., Stapley, S., & Easton, A. (2010). No one listens to me, nobody believes me: Self management and the experience of living with encephalitis. Social Science & Medicine, 71(2), 386-393 https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.04.011

Atkins, B. L., Price, E. H., Tillyer, L., Novelli, V., & Evans, J. (1997). Salmonella osteomyelitis in sickle cell disease children in the east end of london. Journal of Infection, 34(2), 133-138 https://doi.org/10.1016/S0163-4453(97)92452-X

Audard, V., Homs, S., Habibi, A., Galacteros, F., Bartolucci, P., Godeau, B., . . . Mekontso Dessap, A. (2010). Acute kidney injury in sickle patients with painful crisis or acute chest syndrome and its relation to pulmonary hypertension. Nephrology Dialysis Transplantation, 25(8), 2524-2529 https://doi.org/10.1093/ndt/gfq083

Badaloo, A., Jackson, A. A., & Jahoor, F. (1989). Whole body protein turnover and resting metabolic rate in homozygous sickle cell disease. Clinical Science, 77, 93-97. http://www.clinsci.org/content/77/1/93 doi: 10.1042/cs0770093

Bakir, A. A., Hathiwala, S. C., Ainis, H., Hryhorczuk, D. O., Rhee, H. L., Levy, P. S., & Dunea, G. (1987). Prognosis of the nephrotic syndrome in sickle glomerulopathy. American journal of nephrology, 7(2), 110-115 https://doi.org/10.1159/000167444

Βιβλιογραφία

Ballas, S. K., Gupta, K., & Adams-Graves, P. (2012). Sickle cell pain: A critical reappraisal. Blood, 120, 3647-3656 https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-383430

Ballas, S. K., & Lyon, D. (2016). Safety and efficacy of blood exchange transfusion for priapism complicating sickle cell disease. Journal of Clinical Apheresis, 31(1), 5-10 https://doi.org/10.1002/jca.21394

Ballas, S. K., McCarthy, W. F., Guo, N., DeCastro, L., Bellevue, R., Barton, B. A., . . . the Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. (2009). Exposure to hydroxyurea and pregnancy outcomes in patients with sickle cell anemia. Journal of the National Medical Association, 101(10), 1046-1051 https://doi.org/10.1016/S0027-9684(15)31072-5

Bansil, N. H., Kim, T. Y., Tieu, L., & Barcega, B. (2013). Incidence of serious bacterial infections in febrile children with sickle cell disease. Clinical Pediatrics, 52(7), 661-666 https://doi.org/10.1177/0009922813488645

Barst, R. J., Mubarak, K. K., Machado, R. F., Ataga, K. I., Benza, R. L., Castro, O., . . . the Asset study group. (2010). Exercise capacity and haemodynamics in patients with sickle cell disease with pulmonary hypertension treated with bosentan: Results of the asset studies. British Journal of Haematology, 149(3), 426-435 https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08097.x

Bartolucci, P., Brugnara, C., Teixeira-Pinto, A., Pissard, S., Moradkhani, K., Jouault, H., & Galacteros, F. (2012). Erythrocyte density in sickle cell syndromes is associated with specific clinical manifestations and hemolysis. Blood, 120, 3136-3141 https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-424184

Baskin, M. N., Goh, X. L., Heeney, M. M., & Harper, M. B. (2013). Bacteremia risk and outpatient management of febrile patients with sickle cell disease. Pediatrics, 131, 1035-1041 https://doi.org/10.1542/peds.2012-2139

Bassett, M. L., Halliday, J. W., & Powell, L. W. (1986). Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. Hepatology, 6(1), 24-29 https://doi.org/10.1002/hep.1840060106

Bennett, N., & Mulhall, J. (2008). Sickle cell disease status and outcomes of african-american men presenting with priapism. The Journal of Sexual Medicine, 5(5), 1244-1250 https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.00770.x

Berghs, M., Dyson, S. M., & Atkin, K. (2015). Resignifying the sickle cell gene: Narratives of genetic risk, impairment and repair. Health:, 21(2), 171-188 https://doi.org/10.1177/1363459315595850

Βιβλιογραφία

Berghs, M. J., Atkin, K. M., Graham, H. M., Hatton, C., & Thomas, C. (2016). Implications for public health research of models and theories of disability: A scoping study and evidence synthesis. Public Health Research, 4(8) https://doi.org/10.3310/phr04080

Berkman, L. F., & Glass, T. (2000). Social integration, social networks, social support, and health. In L. Berkman & I. Kawachi (Eds.), Social epidemiology (pp. 137-173): Oxford University

Press Berthaut, I., Bachir, D., Kotti, S., Chalas, C., Stankovic, K., Eustache, F., . . . Mandelbaum, J. (2017). Adverse effect of hydroxyurea on spermatogenesis in patients with sickle cell anemia after six months of treatment. Blood https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-771857

Berthaut, I., Guignedoux, G., Kirsch-Noir, F., de Larouziere, V., Ravel, C., Bachir, D., . . . Mandelbaum, J. (2008). Influence of sickle cell disease and treatment with hydroxyurea on sperm parameters and fertility of human males. Haematologica, 93, 988-993 https://doi.org/10.3324/haematol.11515

Blinder, M. A., Geng, B., Lisker-Melman, M., Crippin, J. S., Korenblat, K., Chapman, W., . . . Field, J. J. (2013). Successful orthotopic liver transplantation in an adult patient with sickle cell disease and review of the literature. Hematology Reports, 5(1), 1-4 https://doi.org/10.4081/hr.2013.e1

BMA Board of Science. (2017). Chronic pain: Supporting safer prescribing of analgesics. London, UK: British Medical Association. https://www.bma.org.uk/collective-voice/policy-andresearch/public-and-population-health/analgesics-use.

Bolaños-Meade, J., Fuchs, E. J., Luznik, L., Lanzkron, S. M., Gamper, C. J., Jones, R. J., & Brodsky, R. A. (2012). HLA-haploidentical bone marrow transplantation with post-transplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. Blood, 120, 4285-4291 https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-438408

Booth, C., Inusa, B., & Obaro, S. K. (2010). Infection in sickle cell disease: A review. International Journal of Infectious Diseases, 14(1), e2-e12 https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.03.010

Bortolusso Ali, S., MooSang, M., King, L., Knight-Madden, J., & Reid, M. (2011). Stroke recurrence in children with sickle cell disease treated with hydroxyurea following first clinical stroke. American Journal of Hematology, 86(10), 846-850 https://doi.org/10.1002/ajh.22142

Brandow, A. M., Farley, R. A., & Panepinto, J. A. (2014). Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. Pediatric Blood & Cancer, 61(3), 512-517 https://doi.org/10.1002/pbc.24838

Bridges, K., Barabino, G., Brugnara, C., Cho, M., Christoph, G., Dover, G., . . . Eaton, W. (1996). A multiparameter analysis of sickle erythrocytes in patients undergoing hydroxyurea therapy. Blood, 88, 4701-4710 http://www.bloodjournal.org/content/88/12/4701

British Committee for Standards in Haematology. (2004). Transfusion guidelines for neonates and older children. British Journal of Haematology, 124(4), 433-453 https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.04815.x

British Committee for Standards in Haematology, Milkins, C., Berryman, J., Cantwell, C., Elliott, C., Haggas, R., . . . Win, N. (2013). Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. Transfusion Medicine, 23(1), 3-35 https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2012.01199.x

British Pain Society. (2013). Guidelines for pain management programmes for adults. London: British Pain Society https://www.britishpainsociety.org/static/uploads/resources/files/pmp2013_main_FINAL_v6.pdf.

Broderick, G. A. (2012). Priapism and sickle-cell anemia: Diagnosis and nonsurgical therapy. The Journal of Sexual Medicine, 9(1), 88-103 https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02317.x

Brousse, V., Makani, J., & Rees, D. C. (2014). Management of sickle cell disease in the community. BMJ : British Medical Journal, 348 https://doi.org/10.1136/bmj.g1765

Bruce, M., Chapman, J. F., Duguid, J., Kelsey, P., Knowles, S., Murphy, M., . . . on behalf of the BCSH Transfusion Task Force. (1999). Addendum for guidelines for blood grouping and red cell antibody testing during pregnancy. Transfusion Medicine, 9(1), 99-99 https://doi.org/10.1046/j.1365-3148.1999.009001099.x

Brunetta, D. M., Silva-Pinto, A. C., Favarin de Macedo, M. d. C., Bassi, S. C., Piccolo Feliciano, J. V., Ribeiro, F. B., . . . Covas, D. T. (2011). Intrahepatic cholestasis in sickle cell disease: A case report. Anemia, 2011 https://doi.org/10.1155/2011/975731

Bryant, C., & Boyle, C. (2011). Sickle cell disease, dentistry and conscious sedation. Dental Update, 38(7), 486-492 https://doi.org/10.12968/denu.2011.38.7.486

Burnett, A. L., Anele, U. A., Trueheart, I. N., Strouse, J. J., & Casella, J. F. (2014). Randomized controlled trial of sildenafil for preventing recurrent ischemic priapism in sickle cell disease. The American Journal of Medicine, 127(7), 664-668 https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.03.019

Burnett, A. L., Bivalacqua, T. J., Champion, H. C., & Musicki, B. (2006a). Feasibility of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. The Journal of Sexual Medicine, 3(6), 1077-1084 https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00333.x

Burnett, A. L., Bivalacqua, T. J., Champion, H. C., & Musicki, B. (2006b). Long-term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. Urology, 67(5),1043-1048 https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.11.045

Βιβλιογραφία

Burnett, M. W., MD, J. W. B., & Cook, B. A. (1998). Etiology of osteomyelitis complicating sickle cell disease. Pediatrics, 101, 296-297 https://doi.org/10.1542/peds.101.2.296

Butler, J. C., Breiman, R. F., Campbell, J. F., Lipman, H. B., Broome, C. V., & Facklam, R. R. (1993). Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: An evaluation of current recommendations. JAMA, 270(15), 1826-1831 https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510150060030

Byrd, D. C., Pitts, S. R., & Alexander, C. K. (1999). Hydroxyurea in two pregnant women with sickle cell anemia. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 19(12), 1459-1462 https://doi.org/10.1592/phco.19.18.1459.30901

Calvaruso, G., Vitrano, A., Di Maggio, R., Ballas, S., Steinberg, M. H., Rigano, P., . . . The Investigators of the Multicenter Randomized Clinical Trial of Deferiprone versus Deferoxamine in Sickle-Cell-Disease. (2014). Deferiprone versus deferoxamine in sickle cell disease: Results from a 5-year long-term italian multi-center randomized clinical trial. Blood Cells, Molecules, and Diseases, 53(4), 265-271 https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2014.04.004

Calvet, D., Bernaudin, F., Gueguen, A., Hosseini, H., Habibi, A., Galactéros, F., & Bartolucci, P. (2015). First ischemic stroke in sickle-cell disease. Stroke, 46, 2315-2317 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010153

Campbell, A. D., Ross, P. T., Kumagai, A. K., Christner, J. G., & Lypson, M. L. (2010). Coming of age with sickle cell disease and the role of patient as teacher. Journal of the National Medical Association, 102(11), 1073-1078 https://doi.org/10.1016/S0027-9684(15)30735-5

Cappellini, M. D., Porter, J., El-Beshlawy, A., Li, C.-K., Seymour, J. F., Elalfy, M., . . . Kattamis, A. (2010). Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: The prospective epic study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. Haematologica, 95, 557-566 https://doi.org/10.3324/haematol.2009.014696

Castro, O., Hoque, M., & Brown, B. D. (2003). Pulmonary hypertension in sickle cell disease: Cardiac catheterization results and survival. Blood, 101, 1257-1261 https://doi.org/10.1182/blood-2002-03-0948

Caughey, M. C., Poole, C., Ataga, K. I., & Hinderliter, A. L. (2015). Estimated pulmonary artery systolic pressure and sickle cell disease: A meta-analysis and systematic review. British Journal of Haematology, 170(3), 416-424 https://doi.org/10.1111/bjh.13447

Cavazzana, M., Ribeil, J.-A., Payen, E., Suarez, F., Beuzard, Y., Touzot, F., . . . Leboulch, P. (2015). Outcomes of gene therapy for severe sickle disease and beta-thalassemia major via transplantation of autologous hematopoietic stem cells transduced ex vivo with a lentiviral beta at87q-globin vector. Blood, 126, 202-202 http://www.bloodjournal.org/content/126/23/202

Chakravarty, E. F., Khanna, D., & Chung, L. (2008). Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. Obstetrics and gynecology, 111(4), 927-934 https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000308710.86880.a6

Charache, S., Terrin, M. L., Moore, R. D., Dover, G. J., Barton, F. B., Eckert, S. V., . . . the Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. (1995). Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. New England Journal of Medicine, 332(20), 1317-1322 https://doi.org/10.1056/nejm199505183322001

Chaturvedi, N., & The EUCLID study group. (1997). Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The Lancet, 349(9068), 1787-1792 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)10244-0

Chen, E., Cole, S. W., & Kato, P. M. (2004). A review of empirically supported psychosocial interventions for pain and adherence outcomes in sickle cell disease. Journal of Pediatric Psychology, 29(3), 197-209 https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsh021

Cherif, H., Landgren, O., Konradsen, H. B., Kalin, M., & Björkholm, M. (2006). Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. Vaccine, 24(1), 75-81 https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.07.054

Choi, H.-R., Steinberg, M. E., & Y. Cheng, E. (2015). Osteonecrosis of the femoral head: Diagnosis and classification systems. Current Reviews in Musculoskeletal Medicine, 8(3), 210-220 https://doi.org/10.1007/s12178-015-9278-7

Chou, R., Fanciullo, G. J., Fine, P. G., Adler, J. A., Ballantyne, J. C., Davies, P., . . . Miaskowski, C. (2009). Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. The Journal of Pain, 10(2), 113-130.e122 https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.10.008

Chou, S. T., Jackson, T., Vege, S., Smith-Whitley, K., Friedman, D. F., & Westhoff, C. M. (2013). High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from rh-matched minority donors. Blood, 122, 1062-1071 https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-490623

Clarke, H., Jinnah, R., Brooker, A., & Michaelson, J. (1989). Total replacement of the hip for avascular necrosis in sickle cell disease. Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume, 71-B, 465-470 http://bjj.boneandjoint.org.uk/content/71-B/3/465

Clement, S., Ibrahim, S., Crichton, N., Wolf, M., & Rowlands, G. (2009). Complex interventions to improve the health of people with limited literacy: A systematic review. Patient Education and Counseling, 75(3), 340-351 https://doi.org/10.1016/j.pec.2009.01.008

Βιβλιογραφία

Cohen, A., Martin, M., Silber, J., Kim, H., Ohene-Frempong, K., & Schwartz, E. (1992). A modified transfusion program for prevention of stroke in sickle cell disease. Blood, 79(7), 1657-1661 http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/79/7/1657.full.pdf

Cohen, S., Underwood, L. G., & Gottlieb, B. H. (2000). Social support measurement and intervention: A guide for health and social scientists: Oxford University Press.

Connes, P., Lamarre, Y., Hardy-Dessources, M.-D., Lemonne, N., Waltz, X., Mougenel, D., . . .Romana, M. (2013). Decreased hematocrit-to-viscosity ratio and increased lactate dehydrogenase level in patients with sickle cell anemia and recurrent leg ulcers. PLOS ONE, 8(11), e79680 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079680

Conran, N. (2015). Prospects for early investigational therapies for sickle cell disease. Expert Opinion on Investigational Drugs, 24(5), 595-602 https://doi.org/10.1517/13543784.2015.1012292

Costa, C. P. S., Carvalho, H. L. C. C., Souza, S. d. F. C., & Thomaz, E. B. A. F. (2015). Is sickle cell anemia a risk factor for severe dental malocclusion? Brazilian Oral Research, 29, 1-7 https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0017

Cotting, J., Lentze, M. J., & Reichen, J. (1990). Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and longstanding cholestasis. Gut, 31, 918-921 http://gut.bmj.com/content/31/8/918

Coulter, A., Roberts, S., & Dixon, A. (2013). Delivering better services for people with long-term conditions. Building the house of care. London: The King's Fund. https://www.kingsfund.org.uk/publications/delivering-better-services-peo
][poiuq 890-le-longterm-conditions. 4

Cox, G. M., & Soni, N. N. (1984). Pathological effects of sickle cell anemia on the pulp. ASDC J Dent Child, 51(2), 128-132

Danaee, A., Inusa, B., Howard, J., & Robinson, S. (2015). Hyperhemolysis in patients with hemoglobinopathies: A single-center experience and review of the literature. Transfusion Medicine Reviews, 29(4), 220-230 https://doi.org/10.1016/j.tmrv.2015.06.001

Darbari, D. S., Kple-Faget, P., Kwagyan, J., Rana, S., Gordeuk, V. R., & Castro, O. (2006). Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. American Journal of Hematology, 81(11), 858-863 https://doi.org/10.1002/ajh.20685

Dastgiri, S., & Dolatkhah, R. (2016). Blood transfusions for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews https://doi.org/10.1002/14651858.CD007843.pub3

Davis, B. A., Allard, S., Qureshi, A., Porter, J. B., Pancham, S., Win, N., . . . on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. (2017a). Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease part ii: Indications for transfusion. British Journal of Haematology, 176(2), 192-209 https://doi.org/10.1111/bjh.14383

Davis, B. A., Allard, S., Qureshi, A., Porter, J. B., Pancham, S., Win, N., . . . on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. (2017b). Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part i: Principles and laboratory aspects. British Journal of Haematology, 176(2), 179-191 https://doi.org/10.1111/bjh.14346

Davis, C. J. J., Mostofi, F. K., & Sesterhenn, I. A. (1995). Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. The American Journal of Surgical Pathology, 19(1), 1-11 http://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/1995/01000/Renal_Medullary_Carcinoma_The_Seventh_Sickle_Cell.1.aspx

de Abood, M., de Castillo, Z., Guerrero, F., Espino, M., & Austin, K. L. (1997). Effect of depoprovera ® or microgynon® on the painful crises of sickle cell anemia patients. Contraception, 56(5), 313-316 https://doi.org/10.1016/S0010-7824(97)00156-X

De Castro, L. M., Jonassaint, J. C., Graham, F. L., Ashley-Koch, A., & Telen, M. J. (2008). Pulmonary hypertension associated with sickle cell disease: Clinical and laboratory endpoints and disease outcomes. American Journal of Hematology, 83(1), 19-25 https://doi.org/10.1002/ajh.21058

De Ceulaer, K., Hayes, R., Gruber, C., & Serjeant, G. R. (1982). Medroxyprogesterone acetate and homozygous sickle-cell disease. The Lancet, 320(8292), 229-231 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)90320-8

de Montalembert, M., Belloy, M., Bernaudin, F., Gouraud, F., Capdeville, R., Mardini, R., . . . Girot, R. (1997). Three-year follow-up of hydroxyurea treatment in severely ill children with sickle cell disease. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 19(4), 313-318 http://journals.lww.com/jphoonline/Fulltext/1997/07000/Three_Year_Follow_Up_of_Hydroxyurea_Treatment_in.9.aspx

de Montalembert, M., Dumont, M.-D., Heilbronner, C., Brousse, V., Charrara, O., Pellegrino, B., . . . Noizat-Pirenne, F. (2011). Delayed hemolytic transfusion reaction in children with sickle cell disease. Haematologica, 96, 801-807 https://doi.org/10.3324/haematol.2010.038307

DeBaun, M. R. (2011). Secondary prevention of overt strokes in sickle cell disease: Therapeutic strategies and efficacy. ASH Education Program Book, 2011(1), 427-433 https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.427

Βιβλιογραφία

DeBaun, M. R., Gordon, M., McKinstry, R. C., Noetzel, M. J., White, D. A., Sarnaik, S. A., . . . Casella, J. F. (2014). Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. New England Journal of Medicine, 371(8), 699-710 https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401731

DeBaun, M. R., & Kirkham, F. J. (2016). Central nervous system complications and management in sickle cell disease. Blood, 127, 829-838 https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-618579

Department of Health. (2003). Getting the right start: National service framework for children. Standard for hospital services. Department of Health http://www.nhs.uk/nhsengland/aboutnhsservices/documents/nsf%20children%20in%20hospitlaldh_4067251[1].pdf ±

Department of Health. (2011). You're welcome - quality criteria for young people friendly health services. Department of Health https://www.gov.uk/government/publications/qualitycriteria-for-young-people-friendly-health-services.

Department of Health Long-term Conditions NSF Team. (2005). National service framework for long-term conditions. Department of Health, https://www.gov.uk/government/publications/quality-standards-for-supportingpeople-with-long-term-conditions.

Department of Health Partnerships for Children Families and Maternity / CNO Directorate. (2008). Transition: Moving on well Department of Health http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130105031823/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_083593.pdf

Diav-Citrin, O., Hunnisett, L., Sher, G. D., & Koren, G. (1999). Hydroxyurea use during pregnancy: A case report in sickle cell disease and review of the literature. American Journal of Hematology, 60(2), 148-150 https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(199902)60:2<148::AID-AJH12>3.0.CO,2-I

Dixit, R., Nettem, S., Madan, S. S., Soe, H. H. K., Abas, A. B. L., Vance, L. D., & Stover, P. J. (2016). Folate supplementation in people with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews(2) https://doi.org/10.1002/14651858.CD011130.pub2

Dowling, M. M., Noetzel, M. J., Rodeghier, M. J., Quinn, C. T., Hirtz, D. G., Ichord, R. N., . . . DeBaun, M. R. (2014). Headache and migraine in children with sickle cell disease are associated with lower hemoglobin and higher pain event rates but not silent cerebral infarction. The Journal of Pediatrics, 164(5), 1175-1180.e1171 https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.001

Downes, S. M., Hambleton, I. R., Chuang, E. L., Lois, N., Serjeant, G. R., & Bird, A. C. (2005). Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy. Ophthalmology, 112(11), 1869-1875 https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.05.026

Drasar, E., Fitzpatrick, E., Gardner, K., Awogbade, M., Dhawan, A., Bomford, A., . . . Thein, S. L. (2017). Interim assessment of liver damage in patients with sickle cell disease using new non-invasive techniques. British Journal of Haematology, 176(4), 643-650 https://doi.org/10.1111/bjh.14462

Drawz, P., Ayyappan, S., Nouraie, M., Saraf, S., Gordeuk, V., Hostetter, T., . . . Little, J. (2015). Kidney disease among patients with sickle cell disease, hemoglobin ss and sc. Clinical Journal of the American Society of Nephrology https://doi.org/10.2215/cjn.03940415

Driss, F., Moh-Klaren, J., Pela, A. M., & Tertian, G. (2011). Regular automated erythrocytapheresis in sickle cell patients. British Journal of Haematology, 154(5), 656-659 https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08630.x

Dyson, S. (2016). Sickle cell and thalassaemia: A guide to school policy v2 Open Education Resource CC-BY-SA http://sicklecellanaemia.org/policy/version-2-guide-to-schoolpolicy-for-young-people-with-sickle-cell-disease/.

Dyson, S. M., Abuateya, H., Atkin, K., Culley, L., Dyson, S. E., Rowley, D., & Members of the Sickle Cell Education (SCED) Group. (2010a). Reported school experiences of young people living with sickle cell disorder in england. British Educational Research Journal, 36(1), 125-142 https://doi.org/10.1080/01411920902878941

Dyson, S. M., Atkin, K., Culley, L. A., Dyson, S. E., Evans, H., & Rowley, D. T. (2010b). Disclosure and sickle cell disorder: A mixed methods study of the young person with sickle cell at school. Social Science & Medicine, 70(12), 2036-2044 https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.03.010

Eccleston, C., Fisher, E., Craig, L., Duggan, G. B., Rosser, B. A., & Keogh, E. (2014a). Psychological therapies (internet-delivered) for the management of chronic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews(2) https://doi.org/10.1002/14651858.CD010152.pub2

Eccleston, C., Palermo, T. M., Williams, A., Morley, S., Fisher, E., & Law, E. (2014b). Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews(5) https://doi.org/10.1002/14651858.CD003968.pub4

Edwards, N. (2014). Community services. How they can transform care. London: The King's Fund. https://www.kingsfund.org.uk/publications/community-services.

Elagouz, M., Jyothi, S., Gupta, B., & Sivaprasad, S. (2010). Sickle cell disease and the eye: Old and new concepts. Survey of Ophthalmology, 55(4), 359-377 https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2009.11.004

Elander, J., Beach, M. C., & Haywood, C. (2011). Respect, trust, and the management of sickle cell disease pain in hospital: Comparative analysis of concern-raising behaviors, preliminary model, and agenda for international collaborative research to inform practice. Ethnicity & Health, 16(4-5), 405-421 https://doi.org/10.1080/13557858.2011.555520

Elander, J., Lusher, J., Bevan, D., Telfer, P., & Burton, B. (2004). Understanding the causes of problematic pain management in sickle cell disease: Evidence that pseudoaddiction plays a more important role than genuine analgesic dependence. Journal of Pain and Symptom Management, 27(2), 156-169 https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2003.12.001

electronic Medicines Compendium (eMC). (2017a). Desferrioxamine mesilate 500mg and 2g powder for injection. https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/13500.

electronic Medicines Compendium (eMC). (2017b). Exjade film-coated tablets. https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32428.

Elford, H. L. (1968). Effect of hydroxyurea on ribonucleotide reductase. Biochemical and Biophysical Research Communications, 33(1), 129-135 https://doi.org/10.1016/0006-291X(68)90266-0

Emerson, E., Vick, B., Graham, H. M., Hatton, C., Llewellyn, G., Madden, R., . . . Robertson, J. (2012). Disablement and health. In N. Watson, A. Roulstone, & C. Thomas (Eds.), Routledge handbook of disability studies: Routledge

Estcourt, L. J., Fortin, P. M., Hopewell, S., Trivella, M., Doree, C., & Abboud, M. R. (2017). Interventions for preventing silent cerebral infarcts in people with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews(5) https://doi.org/10.1002/14651858.CD012389.pub2

Estcourt, L. J., Fortin, P. M., Hopewell, S., Trivella, M., Hambleton, I. R., & Cho, G. (2016a). Regular long-term red blood cell transfusions for managing chronic chest complications in sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews(5) https://doi.org/10.1002/14651858.CD008360.pub4

Estcourt, L. J., Fortin, P. M., Trivella, M., & Hopewell, S. (2016b). Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews(4) https://doi.org/10.1002/14651858.CD003149.pub3

European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Sobotka, L., Soeters, P., Meir, R., & Berner, Y. (2006). Module 5.1 undernutrition - simple and stress starvation Life Long Learning (LLL) programme in Clinical Nutrition and Metabolism. http://lllnutrition.com/mod_lll/TOPIC5/m51.pdf

Βιβλιογραφία

Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH). (2014). Fsrh statement: Venous thromboembolism (vte) and hormonal contraception nov 2014. https://www.fsrh.org/standards-andguidance/documents/fsrhstatementvteandhormonalcontraception-november/

Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH). (2016). Uk medical eligibility criteria for contraceptive use (ukmec 2016). https://www.fsrh.org/standards-andguidance/documents/ukmec-2016/.

Falk , R. J., Scheinman , J., Phillips , G., Orringer , E., Johnson , A., & Jennette , J. C. (1992). Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. New England Journal of Medicine, 326(14), 910-915 https://doi.org/10.1056/nejm199204023261402

Falletta, J. M., Woods, G. M., Verter, J. I., Buchanan, G. R., Pegelow, C. H., Iyer, R. V., . . . the Prophylactic Penicillin Study II. (1995). Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. The Journal of Pediatrics, 127(5), 685-690 https://doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70154-0

Farber, M. D., Jampol, L. M., Fox, P., & et al. (1991). A randomized clinical trial of scatter photocoagulation of proliferative sickle cell retinopathy. Archives of Ophthalmology, 109(3), 363-367 https://doi.org/10.1001/archopht.1991.01080030065040

Fartoukh, M., Lefort, Y., Habibi, A., Bachir, D., Galacteros, F., Godeau, B., . . . Brochard, L. (2010). Early intermittent noninvasive ventilation for acute chest syndrome in adults with sickle cell disease: A pilot study. Intensive Care Medicine, 36(8), 1355-1362 https://doi.org/10.1007/s00134-010-1907-4

Fernandes, M. L. d. M. F., Kawachi, I., Correa-Faria, P., Paiva, S. M., & Pordeus, I. A. (2016). The impact of the oral condition of children with sickle cell disease on family quality of life. Brazilian Oral Research, 30 https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0021

Fernandes, M. L. M. F., Kawachi, I., Corrêa-Faria, P., Pattusi, M. P., Paiva, S. M., & Pordeus, I. A. (2015). Caries prevalence and impact on oral health-related quality of life in children with sickle cell disease: Cross-sectional study. BMC Oral Health, 15(1), 68 https://doi.org/10.1186/s12903-015-0052-4

Ferster, A., Vermylen, C., Cornu, G., Buyse, M., Corazza, F., Devalck, C., . . . Sariban, E. (1996). Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: A pediatric clinical trial. Blood, 88, 1960-1964 http://www.bloodjournal.org/content/88/6/1960

Field, J. J., Glassberg, J., Gilmore, A., Howard, J., Patankar, S., Yan, Y., . . . Strunk, R. C. (2008). Longitudinal analysis of pulmonary function in adults with sickle cell disease. American Journal of Hematology, 83(7), 574-576 https://doi.org/10.1002/ajh.21176

Fitzhugh, C. D., Hsieh, M. M., Allen, D., Coles, W. A., Seamon, C., Ring, M., . . . Taylor, J. G. V. I. (2015). Hydroxyurea-increased fetal hemoglobin is associated with less organ damage and longer survival in adults with sickle cell anemia. PLOS ONE, 10(11), e0141706 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141706

Fletcher, C., & Peto, R. (1977). The natural history of chronic airflow obstruction. British Medical Journal, 1(6077), 1645-1648 https://doi.org/10.1136/bmj.1.6077.1645

Fonseca, G. H. H., Souza, R., Salemi, V. M. C., Jardim, C. V. P., & Gualandro, S. F. M. (2011). Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. European Respiratory Journal, 39, 112-118 https://doi.org/10.1183/09031936.00134410

Franklin, G. M. (2014). Opioids for chronic noncancer pain: A position paper of the American academy of neurology. Neurology, 83(14), 1277-1284 https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000839

Friedlander, A. H., Genser, L., & Swerdloff, M. (1980). Mental nerve neuropathy: A complication of sickle-cell crisis. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 49(1), 15-17 https://doi.org/10.1016/0030-4220(80)90025-0

Gardner, K., Douiri, A., Drasar, E., Allman, M., Mwirigi, A., Awogbade, M., & Thein, S. L. (2016). Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. Blood, 128, 1436-1438 https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-716910

Gardner, K., Suddle, A., Kane, P., O'Grady, J., Heaton, N., Bomford, A., & Thein, S. L. (2014). How we treat sickle hepatopathy and liver transplantation in adults. Blood, 123, 2302-2307 https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-542076

Garozzo, G., Disca, S., Fidone, C., & Bonomo, P. (2000). Azoospermia in a patient with sickle cell disease treated with hydroxyurea. Haematologica, 85, 1216-1218 http://www.haematologica.org/content/85/11/1216

Gaston, M. H., Verter, J. I., Woods, G., Pegelow, C., Kelleher, J., Presbury, G., . . . the Prophylactic Penicillin Study Group. (1986). Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. New England Journal of Medicine, 314(25), 1593-1599 https://doi.org/10.1056/nejm198606193142501

Gilmore, A., Cho, G., Howard, J., Layton, M., Afif, M., Hughes, R. G., . . . the North West London Haemoglobinopathy Registry Group. (2011). Feasibility and benefit of hydroxycarbamide as a long-term treatment for sickle cell disease patients: Results from the north west london sickle cell disease registry. American Journal of Hematology, 86(11), 958-961 https://doi.org/10.1002/ajh.22146

Gladwin, M. T., Barst, R. J., Gibbs, J. S. R., Hildesheim, M., Sachdev, V., Nouraie, M., . . . the walk-PHaSST Investigators and Patients. (2014). Risk factors for death in 632 patients with sickle cell disease in the United States and United Kingdom. PLOS ONE, 9(7), e99489 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099489

Gladwin , M. T., Sachdev , V., Jison , M. L., Shizukuda , Y., Plehn , J. F., Minter , K., . . . Ognibene , F. P. (2004). Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. New England Journal of Medicine, 350(9), 886-895 https://doi.org/10.1056/NEJMoa035477

Gladwin, M. T., Shelhamer, J. H., Ognibene, F. P., Pease-Fye, M. E., Nichols, J. S., Link, B., . . . Rodgers, G. P. (2002). Nitric oxide donor properties of hydroxyurea in patients with sickle cell disease. British Journal of Haematology, 116(2), 436-444 https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03274.x

Gladwin , M. T., & Vichinsky , E. (2008). Pulmonary complications of sickle cell disease. New England Journal of Medicine, 359(21), 2254-2265 https://doi.org/10.1056/NEJMra0804411

Gluckman, E., Cappelli, B., Bernaudin, F., Labopin, M., Volt, F., Carreras, J., . . . on behalf of Eurocord the Pediatric Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. (2017). Sickle cell disease: An international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. Blood, 129(11), 1548-1556 https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-745711

Gordeuk, V. R., Castro, O. L., & Machado, R. F. (2016). Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. Blood, 127(7), 820-828 https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-618561

Gordeuk, V. R., Sachdev, V., Taylor, J. G., Gladwin, M. T., Kato, G., & Castro, O. L. (2008). Relative systemic hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. American Journal of Hematology, 83(1), 15-18 https://doi.org/10.1002/ajh.21016

Greenhalgh, T. (2009). Patient and public involvement in chronic illness: Beyond the expert patient. BMJ, 338 https://doi.org/10.1136/bmj.b49 Griffiths, C., Foster, G., Ramsay, J., Eldridge, S., & Taylor, S. (2007). How effective are expert patient (lay led) education programmes for chronic disease? BMJ: British Medical Journal, 334(7606), 1254-1256 https://doi.org/10.1136/bmj.39227.698785.47

Grigg, A. (2007). Effect of hydroxyurea on sperm count, motility and morphology in adult men with sickle cell or myeloproliferative disease. Internal Medicine Journal, 37(3), 190-192 https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2006.01290.x

Βιβλιογραφία

Gulati, Y., Sharma, M., Bharti, B., Bahl, V., Bohra, I., & Goswani, A. (2015). Short term results of cementless total hip arthroplasty in sicklers. Indian Journal of Orthopaedics, 49(4), 447-451 https://doi.org/10.4103/0019-5413.159659

Haberkern, C. M., Neumayr, L. D., Orringer, E. P., Earles, A. N., Robertson, S. M., Black, D., . . . the Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. (1997). Cholecystectomy in sickle cell anemia patients: Perioperative outcome of 364 cases from the national preoperative transfusion study. Blood, 89, 1533-1542 http://www.bloodjournal.org/content/89/5/1533

Haddad, L. B., Curtis, K. M., Legardy-Williams, J. K., Cwiak, C., & Jamieson, D. J. (2012). Contraception for individuals with sickle cell disease: A systematic review of the literature. Contraception, 85(6), 527-537 https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.10.008

Haimovici, R., D'Amico, D. J., Gragoudas, E. S., & Sokol, S. (2002). The expanded clinical spectrum of deferoxamine retinopathy. Ophthalmology, 109(1), 164-171 https://doi.org/10.1016/S0161-6420(01)00947-2

Hargrave, D. R., Wade, A., Evans, J. P. M., Hewes, D. K. M., & Kirkham, F. J. (2003). Nocturnal oxygen saturation and painful sickle cell crises in children. Blood, 101(3), 846-848 https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1392

Hassell, K. L., Eckman, J. R., & Lane, P. A. (1994). Acute multiorgan failure syndrome: A potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. The American Journal of Medicine, 96(2), 155-162 https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90136-8

Heeney, M. M., Hoppe, C. C., Abboud, M. R., Inusa, B., Kanter, J., Ogutu, B., . . . the DOVE Investigators. (2016). A multinational trial of prasugrel for sickle cell vaso-occlusive events. New England Journal of Medicine, 374(7), 625-635 https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512021

Hernigou, P., Zilber, S., Filippini, P., Mathieu, G., Poignard, A., & Galacteros, F. (2008). Total tha in adult osteonecrosis related to sickle cell disease. Clinical Orthopaedics and Related Research, 466(2), 300-308 https://doi.org/10.1007/s11999-007-0069-3

Hibbert, J. M., Forrester, T., & Jackson, A. A. (1992). Urea kinetics: Comparison of oral and intravenous dose regimens. European journal of clinical nutrition, 46(6), 405-409 http://europepmc.org/abstract/MED/1639048

Hiran, S. (2005). Multiorgan dysfunction syndrome in sickle cell disease. The Journal of the Association of Physicians of India, 53, 19-22 http://europepmc.org/abstract/MED/15857006

HM Government. (2010). White paper: Healthy lives, healthy people: Our strategy for public health in england. (9780101798525). The Stationery Office Limited https://www.gov.uk/government/publications/healthy-lives-healthy-people-ourstrategy-for-public-health-in-england.

HM Government. (2012). Welfare reform act 2012. http://www.legislation.gov.uk/ukpga/2012/5/contents.

Hoban, M. D., Orkin, S. H., & Bauer, D. E. (2016). Genetic treatment of a molecular disorder: Gene therapy approaches to sickle cell disease. Blood, 127, 839-848 https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-618587

Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., . . . Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 96(7), 1911-1930 https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385

Hollins, M., Stonerock, G. L., Kisaalita, N. R., Jones, S., Orringer, E., & Gil, K. M. (2012). Detecting the emergence of chronic pain in sickle cell disease. Journal of Pain and Symptom Management, 43(6), 1082-1093 https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.06.020

Hollocks, M. J., Kok, T. B., Kirkham, F. J., Gavlak, J., Inusa, B. P., DeBaun, M. R., & de Haan, M. (2011). Nocturnal oxygen desaturation and disordered sleep as a potential factor in executive dysfunction in sickle cell anemia. Journal of the International Neuropsychological Society, 18(1), 168-173 https://doi.org/10.1017/S1355617711001469

Howard, J., Hart, N., Roberts-Harewood, M., Cummins, M., Awogbade, M., Davis, B., & the BCSH Committee. (2015). Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. British Journal of Haematology, 169(4), 492-505 https://doi.org/10.1111/bjh.13348

Howard, J., Malfroy, M., Llewelyn, C., Choo, L., Hodge, R., Johnson, T., . . . Williamson, L. M. (2013). The transfusion alternatives preoperatively in sickle cell disease (taps) study: A randomised, controlled, multicentre clinical trial. The Lancet, 381(9870), 930-938 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61726-7

Howard, J., & Oteng-Ntim, E. (2012). The obstetric management of sickle cell disease. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 26(1), 25-36 https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.10.001

Howard, J., Thomas, V. J., & Rawle, H. M. (2009). Pain management and quality of life in sickle cell disease. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 9(4), 347-352 https://doi.org/10.1586/erp.09.32

Howard, J., Woodhead, T., Musumadi, L., Martell, A., & Inusa, B. (2010). Moving young people with sickle cell disease from paediatric to adult services. British Journal of Hospital Medicine, 71(6), 310-314 https://doi.org/10.12968/hmed.2010.71.6.48435

Howard, R. J., Lillis, C., & Tuck, S. M. (1993). Contraceptives, counselling, and pregnancy in women with sickle cell disease. British Medical Journal, 306, 1735-1737 https://doi.org/10.1136/bmj.306.6894.1735

Hsieh, M. M., Fitzhugh, C. D., Weitzel, R. P., Link, M. E., Coles, W. A., Zhao, X., . . . Tisdale, J. F. (2014). Nonmyeloablative hla-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype. JAMA, 312(1), 48-56 https://doi.org/10.1001/jama.2014.7192

Hsieh, M. M., Kang, E. M., Fitzhugh, C. D., Link, M. B., Bolan, C. D., Kurlander, R., . . . Tisdale, J. F. (2009). Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. New England Journal of Medicine, 361(24), 2309-2317 https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904971

Huang, E., Parke, C., Mehrnia, A., Kamgar, M., Pham, P.-T., Danovitch, G., & Bunnapradist, S. (2013). Improved survival among sickle cell kidney transplant recipients in the recent era. Nephrology Dialysis Transplantation, 28(4), 1039-1046 https://doi.org/10.1093/ndt/gfs585

Hulbert, M. L., McKinstry, R. C., Lacey, J. L., Moran, C. J., Panepinto, J. A., Thompson, A. A., . . . DeBaun, M. R. (2011). Silent cerebral infarcts occur despite regular blood transfusion therapy after first strokes in children with sickle cell disease. Blood, 117, 772-779 https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-261123

Hulbert, M. L., Scothorn, D. J., Panepinto, J. A., Scott, J. P., Buchanan, G. R., Sarnaik, S., . . . DeBaun, M. R. (2006). Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: A retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. The Journal of Pediatrics, 149(5), 710-712 https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.06.037

Hyacinth, H. I., Gee, B. E., & Hibbert, J. M. (2010). The role of nutrition in sickle cell disease. Nutrition and Metabolic Insights, 3(NMI-3-Hyacinth-et-al), 57-67 https://doi.org/10.4137/NMI.S5048

Inusa, B. P., Bosompra, N., Cabral, C., Howard, J., Musumadi, L., & Anie, K. (2015). The evidence base for transition programmes for adolescents with sickle cell disease. Pediatrics & Therapeutics, 5(3), - https://doi.org/10.4172/2161-0665.1000261

Issa, K., Naziri, Q., Maheshwari, A. V., Rasquinha, V. J., Delanois, R. E., & Mont, M. A. (2013). Excellent results and minimal complications of total hip arthroplasty in sickle cell hemoglobinopathy at mid-term follow-up using cementless prosthetic components. The Journal of Arthroplasty, 28(9), 1693-1698 https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.03.017

Jack, C. M., Howard, J., Aziz, E. S., Kesse-Adu, R., & Bankes, M. J. (2016). Cementless total hip replacements in sickle cell disease. Hip International, 26(2), 186-192. https://doi.org/10.5301/hipint.5000317

Jackson, A. A., Landman, J. P., Stevens, M. C., & Serjeant, G. R. (1988). Urea kinetics in adults with homozygous sickle cell disease. European journal of clinical nutrition, 42(6), 491-496 http://europepmc.org/abstract/MED/3409857

Jacob, E., Childress, C., & Nathanson, J. D. (2016). Barriers to care and quality of primary care services in children with sickle cell disease. Journal of Advanced Nursing, 72(6), 1417-1429 https://doi.org/10.1111/jan.12756

Jafar, T. H., Schmid, C. H., Landa, M., Giatras, I., Toto, R., Remuzzi, G., . . . the ACE Inhibition in Progressive Renal Disease Study Group. (2001). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: A meta-analysis of patient-level data. Annals of Internal Medicine, 135(2), 73-87 https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00007

Javed, F., Correa, F. O. B., Almas, K., Nooh, N., Romanos, G. E., & Al-Hezaimi, K. (2013). Orofacial manifestations in patients with sickle cell disease. The American Journal of the Medical Sciences, 345(3), 234-237 https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318265b146

Jenerette, C. M., & Murdaugh, C. (2008). Testing the theory of self-care management for sickle cell disease. Research in Nursing & Health, 31(4), 355-369 https://doi.org/10.1002/nur.20261

Kamath, A. F., McGraw, M. H., & Israelite, C. L. (2015). Surgical management of osteonecrosis of the femoral head in patients with sickle cell disease. World Journal of Orthopedics, 6(10), 776-782 https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i10.776

Kassim, A. A., Galadanci, N. A., Pruthi, S., & DeBaun, M. R. (2015). How I treat and manage strokes in sickle cell disease. Blood, 125(22), 3401-3410 https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-551564

Kato, G. J. (2012). Priapism in sickle-cell disease: A hematologist's perspective. The Journal of Sexual Medicine, 9(1), 70-78 https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02287.x

Kato, G. J. (2015). Defective nitric oxide metabolism in sickle cell disease. Pediatric Blood & Cancer, 62(3), 373-374 https://doi.org/10.1002/pbc.25297

Kato, G. J. (2016). New insights into sickle cell disease: Mechanisms and investigational therapies. Current Opinion in Hematology, 23(3), 224-232 https://doi.org/10.1097/moh.0000000000000241

Keikhaei, B., Yousefi, H., & Bahadoram, M. (2016). Hydroxyurea: Clinical and hematological effects in patients with sickle cell anemia. Global Journal of Health Science, 8(3), 252-256 https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n3p252

Kennedy, A., Reeves, D., Bower, P., Lee, V., Middleton, E., Richardson, G., . . . Rogers, A. (2007). The effectiveness and cost effectiveness of a national lay-led self care support programme for patients with long-term conditions: A pragmatic randomised controlled trial. Journal of Epidemiology and Community Health, 61, 254-261 https://doi.org/10.1136/jech.2006.053538

Kennedy, A. P., & Rogers, A. E. (2009). The needs of others: The norms of self-management skills training and the differing priorities of asylum seekers with hiv. Health Sociology Review, 18(2), 145-158 https://doi.org/10.5172/hesr.18.2.145

Kennon, J. C., Smith, J. P., & Crosby, L. A. (2016). Core decompression and arthroplasty outcomes for atraumatic osteonecrosis of the humeral head. Journal of Shoulder and Elbow Surgery, 25(9), 1442-1448 https://doi.org/10.1016/j.jse.2016.01.022

Kinney, T. R., Helms, R. W., O'Branski, E. E., Ohene-Frempong, K., Wang, W., Daeschner, C., . . . Ware, R. E. (1999). Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: Results of the hug-kids study, a phase i/ii trial. Blood, 94, 1550-1554 http://www.bloodjournal.org/content/94/5/1550

Kirkham, F. (2015). Isrctn46078697: Improvement of pain and quality of life in patients with sickle cell disease with overnight oxygen therapy or auto-adjusting positive airway pressure (apap): ISRCTN registry. https://doi.org/10.1186/ISRCTN46078697.

Klings, E. S., Machado, R. F., Barst, R. J., Morris, C. R., Mubarak, K. K., Gordeuk, V. R., . . . the ATS Ad Hoc Committee on Pulmonary Hypertension of Sickle Cell Disease. (2014). An official american thoracic society clinical practice guideline: Diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 189(6), 727-740 https://doi.org/10.1164/rccm.201401-0065ST

Klings, E. S., Wyszynski, D. F., Nolan, V. G., & Steinberg, M. H. (2006). Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 173(11), 1264-1269 https://doi.org/10.1164/rccm.200601-125OC

Knight-Madden, J. M., Forrester, T. S., Lewis, N. A., & Greenough, A. (2010). The impact of recurrent acute chest syndrome on the lung function of young adults with sickle cell disease. Lung, 188(6), 499-504 https://doi.org/10.1007/s00408-010-9255-2

Knight-Madden, J. M., & Hambleton, I. R. (2016). Inhaled bronchodilators for acute chest syndrome in people with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews(9) https://doi.org/10.1002/14651858.CD003733.pub4

Koduri, P. R., & Nathan, S. (2006). Acute splenic sequestration crisis in adults with hemoglobin s-c disease: A report of nine cases. Annals of Hematology, 85(4), 239-243 https://doi.org/10.1007/s00277-005-0061-5

Βιβλιογραφία

Koshy, M., Burd , L., Wallace , D., Moawad , A., & Baron , J. (1988). Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. New England Journal of Medicine, 319(22), 1447-1452 https://doi.org/10.1056/nejm198812013192204

Koshy, M., Entsuah, R., Koranda, A., Kraus, A., Johnson, R., Bellvue, R., . . . Levy, P. (1989). Leg ulcers in patients with sickle cell disease [see comments]. Blood, 74, 1403-1408 http://www.bloodjournal.org/content/74/4/1403

Koshy, M., Weiner, S., Miller, S., Sleeper, L., Vichinsky, E., Brown, A., . . . Kinney, T. (1995). Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative study of sickle cell diseases. Blood, 86, 3676-3684 http://www.bloodjournal.org/content/86/10/3676

Kuentz, M., Robin, M., Dhedin, N., Hicheri, Y., de Latour, R. P., Rohrlich, P., . . . Bernaudin, F. (2011). Is there still a place for myeloablative regimen to transplant young adults with sickle cell disease? Blood, 118, 4491-4492 https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-367490

Labore, N., Mawn, B., Dixon, J., & Andemariam, B. (2017). Exploring transition to self-management within the culture of sickle cell disease. Journal of Transcultural Nursing, 28(1), 70-78 https://doi.org/10.1177/1043659615609404

Lane, A., & Deveras, R. (2011). Potential risks of chronic sildenafil use for priapism in sickle cell disease. The Journal of Sexual Medicine, 8(11), 3193-3195 https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02440.x

Lanzkron, S., Carroll, C. P., Hill, P., David, M., Paul, N., & Haywood, C. (2015). Impact of a dedicated infusion clinic for acute management of adults with sickle cell pain crisis. American Journal of Hematology, 90(5), 376-380 https://doi.org/10.1002/ajh.23961

LaPorte, D. M., Mont, M. A., Mohan, V., Pierre-Jacques, H., Jones, L. C., & Hungerford, D. S. (1998). Osteonecrosis of the humeral head treated by core decompression. Clinical Orthopaedics and Related Research, 355, 254-260 http://journals.lww.com/corr/Fulltext/1998/10000/Osteonecrosis_of_the_Humeral_Head_Treated_by_Core.27.aspx

Laurence, B., Haywood, C., & Lanzkron, S. (2013). Dental infections increase the likelihood of hospital admissions among adult patients with sickle cell disease. Community dental health, 30(3), 168-172 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4115243/

Lê, P. Q., Gulbis, B., Dedeken, L., Dupont, S., Vanderfaeillie, A., Heijmans, C., . . . Ferster, A. (2015). Survival among children and adults with sickle cell disease in belgium: Benefit from hydroxyurea treatment. Pediatric Blood & Cancer, 62(11), 1956-1961 https://doi.org/10.1002/pbc.25608

Lee, M. T., Licursi, M., & McMahon, D. J. (2015). Vitamin d deficiency and acute vaso-occlusive complications in children with sickle cell disease. Pediatric Blood & Cancer, 62(4), 643-647 https://doi.org/10.1002/pbc.25399

Leff, D. R., Kaura, T., Agarwal, T., Davies, S. C., Howard, J., & Chang, A. C. (2007). A nontransfusional perioperative management regimen for patients with sickle cell disease undergoing laparoscopic cholecystectomy. Surgical Endoscopy, 21(7), 1117-1121 https://doi.org/10.1007/s00464-006-9054-2

Legardy, J. K., & Curtis, K. M. (2006). Progestogen-only contraceptive use among women with sickle cell anemia: A systematic review. Contraception, 73(2), 195-204 https://doi.org/10.1016/j.contraception.2005.08.010

Leikin, S. L., Gallagher, D., Kinney, T. R., Sloane, D., Klug, P., & Rida, W. (1989). Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. Pediatrics, 84, 500-508 http://pediatrics.aappublications.org/content/84/3/500

Levenson, J. L., McClish, D. K., Dahman, B. A., Bovbjerg, V. E., de A. Citero, V., Penberthy, L. T., . . .Smith, W. R. (2008). Depression and anxiety in adults with sickle cell disease: The pisces project. Psychosomatic Medicine, 70(2), 192-196 https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31815ff5c5

Levey, H. R., Kutlu, O., & Bivalacqua, T. J. (2012). Medical management of ischemic stuttering priapism: A contemporary review of the literature. Asian Journal of Andrology, 14(1), 156-163 https://doi.org/10.1038/aja.2011.114

Licciardello, V., Bertuna, G., & Samperi, P. (2007). Craniofacial morphology in patients with sickle cell disease: A cephalometric analysis. European Journal of Orthodontics, 29(3), 238-242 https://doi.org/10.1093/ejo/cjl062

Liu, Y. K. (1975). Folic acid deficiency in sickle cell anaemia. Scandinavian Journal of Haematology, 14(1), 71-79 https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1975.tb00295.x

Lollar, D. J., & Crews, J. E. (2003). Redefining the role of public health in disability. Annual Review of Public Health, 24(1), 195-208 https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.24.100901.140844

Lopes de Castro Lobo, C., Pinto, J. F. C., Nascimento, E. M., Moura, P. G., Cardoso, G. P., & Hankins, J. S. (2013). The effect of hydroxcarbamide therapy on survival of children with sickle cell disease. British Journal of Haematology, 161(6), 852-860 https://doi.org/10.1111/bjh.12323

Luchtman-Jones, L., Pressel, S., Hilliard, L., Brown, R. C., Smith, M. G., Thompson, A. A., . . . Ware, R. E. (2016). Effects of hydroxyurea treatment for patients with hemoglobin sc disease. American Journal of Hematology, 91(2), 238-242 https://doi.org/10.1002/ajh.24255

Lusher, J. M., Haghighat, H., & Khalifa, A. S. (1976). A prophylactic transfusion program for children with sickle cell anemia complicated by cns infarction. American Journal of Hematology, 1(2), 265-273 https://doi.org/10.1002/ajh.2830010210

Malinowski, A. K., Shehata, N., D'Souza, R., Kuo, K. H. M., Ward, R., Shah, P. S., & Murphy, K. (2015). Prophylactic transfusion for pregnant women with sickle cell disease: A systematic review and meta-analysis. Blood, 126, 2424-2435 https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-649319

Manchikanti Gomez, A., Grimes, D. A., Lopez, L. M., & Schulz, K. F. (2007). Steroid hormones for contraception in women with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews(2) https://doi.org/10.1002/14651858.CD006261.pub2

Mantadakis, E., Ewalt, D. H., Cavender, J. D., Rogers, Z. R., & Buchanan, G. R. (2000). Outpatient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anemia and prolonged priapism. Blood, 95, 78-82 http://www.bloodjournal.org/content/95/1/78

Marmot, M., & Bell, R. (2012). Fair society, healthy lives. Public Health, 126, S4-S10 https://doi.org/10.1016/j.puhe.2012.05.014

Martí-Carvajal, A. J., & Agreda-Pérez, L. H. (2016). Antibiotics for treating osteomyelitis in people with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews(11) https://doi.org/10.1002/14651858.CD007175.pub4

Martí-Carvajal, A. J., Conterno, L. O., & Knight-Madden, J. M. (2015). Antibiotics for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews(3) https://doi.org/10.1002/14651858.CD006110.pub4

Martí-Carvajal, A. J., Knight-Madden, J. M., & Martinez-Zapata, M. J. (2014). Interventions for treating leg ulcers in people with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews(12) https://doi.org/10.1002/14651858.CD008394.pub3

Martí-Carvajal, A. J., Solà, I., & Agreda-Pérez, L. H. (2016). Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews(8) https://doi.org/10.1002/14651858.CD004344.pub6

Masuda, A., Cohen, L. L., Wicksell, R. K., Kemani, M. K., & Johnson, A. (2011). A case study: Acceptance and commitment therapy for pediatric sickle cell disease. Journal of Pediatric Psychology, 36(4), 398-408 https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsq118

Matthews, C. (2015). Nutritional implications of sickle cell disease. Complete Nutrition Magazine, 15(6) https://www.nutrition2me.com/images/free-view-articles/freedownloads/SickleCellDisease1.pdf

McCall, I. W., Desai, P., Serjeant, B. E., & Serjeant, G. R. (1977). Cholelithiasis in jamaican patients with homozygous sickle cell disease. American Journal of Hematology, 3(1), 15-21 https://doi.org/10.1002/ajh.2830030102

Βιβλιογραφία

McCavit, T. L., Quinn, C. T., Techasaensiri, C., & Rogers, Z. R. (2011). Increase in invasive streptococcus pneumoniae infections in children with sickle cell disease since pneumococcal conjugate vaccine licensure. The Journal of Pediatrics, 158(3), 505-507 https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.11.025

McClellan, A. C., Luthi, J.-C., Lynch, J. R., Soucie, J. M., Kulkarni, R., Guasch, A., . . . DeBaun, M. R. (2012). High one year mortality in adults with sickle cell disease and end-stage renal disease. British Journal of Haematology, 159(3), 360-367 https://doi.org/10.1111/bjh.12024

McClish, D. K., Penberthy, L. T., Bovbjerg, V. E., Roberts, J. D., Aisiku, I. P., Levenson, J. L., . . . Smith, W. R. (2005). Health related quality of life in sickle cell patients: The pisces project. Health and Quality of Life Outcomes, 3(1), 50 https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-50

McKerrell, T. D. H., Cohen, H. W., & Billett, H. H. (2004). The older sickle cell patient. American Journal of Hematology, 76(2), 101-106 https://doi.org/10.1002/ajh.20075

Mehari, A., Alam, S., Tian, X., Cuttica, M. J., Barnett, C. F., Miles, G., . . . Machado, R. F. (2013). Hemodynamic predictors of mortality in adults with sickle cell disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 187(8), 840-847 https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1222OC

Mehari, A., Gladwin, M. T., Tian, X., Machado, R. F., & Kato, G. J. (2012). Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. JAMA, 307(12), 1254-1256 https://doi.org/10.1001/jama.2012.358

Mekontso Dessap, A., Deux, J.-F., Habibi, A., Abidi, N., Godeau, B., Adnot, S., . . . Maitre, B. (2014). Lung imaging during acute chest syndrome in sickle cell disease: Computed tomography patterns and diagnostic accuracy of bedside chest radiograph. Thorax, 69(2), 144-151 https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203775

Michot, J.-M., Driss, F., Guitton, C., Moh Klaren, J., Lefebvre, F., Chamillard, X., . . . Lambotte, O. (2015). Immunohematologic tolerance of chronic transfusion exchanges with erythrocytapheresis in sickle cell disease. Transfusion, 55(2), 357-363 https://doi.org/10.1111/trf.12875

Minniti, C. P., Eckman, J., Sebastiani, P., Steinberg, M. H., & Ballas, S. K. (2010). Leg ulcers in sickle cell disease. American Journal of Hematology, 85(10), 831-833 https://doi.org/10.1002/ajh.21838

Minniti, C. P., & Kato, G. J. (2016). Critical reviews: How we treat sickle cell patients with leg ulcers. American Journal of Hematology, 91(1), 22-30 https://doi.org/10.1002/ajh.24134

Montague, D. K., Jarow, J., Broderick, G. A., Dmochowski, R. R., Heaton, J. P. W., Lue, T. F., . . . members of the erectile dysfunction guideline update panel. (2003). American urological association guideline on the management of priapism. The Journal of Urology, 170(4), 1318-1324 https://doi.org/10.1097/01.ju.0000087608.07371.ca

Moriarty, B. J., Acheson, R. W., Condon, P. I., & Serjeant, G. R. (1988). Patterns of visual loss in untreated sickle cell retinopathy. Eye, 2(3), 330-335 https://doi.org/10.1038/eye.1988.62

Mukisi-Mukaza, M., Manicom, O., Alexis, C., Bashoun, K., Donkerwolcke, M., & Burny, F. (2009). Treatment of sickle cell disease's hip necrosis by core decompression: A prospective case-control study. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research, 95(7), 498-504 https://doi.org/10.1016/j.otsr.2009.07.009

Mulimani, P., Ballas, S. K., Abas, A. B. L., & Karanth, L. (2016). Treatment of dental complications in sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews(4) https://doi.org/10.1002/14651858.CD011633.pub2

Musumadi, L., Westerdale, N., & Appleby, H. (2012). An overview of the effects of sickle cell disease in adolescents. Nursing Standard, 26(26), 35-40 https://doi.org/10.7748/ns2012.02.26.26.35.c8973

Myint, K. T., Sahoo, S., Thein, A. W., Moe, S., & Ni, H. (2015). Laser therapy for retinopathy in sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews(10) https://doi.org/10.1002/14651858.CD010790.pub2

Nabavizadeh, S. A., Vossough, A., Ichord, R. N., Kwiatkowski, J., Pukenas, B. A., Smith, M. J., . . . Hurst, R. W. (2016). Intracranial aneurysms in sickle cell anemia: Clinical and imaging findings. Journal of NeuroInterventional Surgery, 8, 434-440 http://jnis.bmj.com/content/8/4/434

Nagalla, S., & Ballas, S. K. (2016). Drugs for preventing red blood cell dehydration in people with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews(3) https://doi.org/10.1002/14651858.CD003426.pub5

Nahoum, C. R. D., Fontes, E. A., & Freire, F. R. (1980). Semen analysis in sickle cell disease. Andrologia, 12(6), 542-545 https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.1980.tb01347.x

Narang, S., Fernandez, I. D., Chin, N., Lerner, N., & Weinberg, G. A. (2012). Bacteremia in children with sickle hemoglobinopathies. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 34(1), 13-16 https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e318240d50d

National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD). (2008). A sickle crisis? A report of the national confidential enquiry into patient outcome and death (S. B. Lucas, D. G. Mason, M. Mason, & D. Weyman Eds.): NCEPOD. http://www.ncepod.org.uk/2008sc.html.

National Heart Lung and Blood Institute. (2014). Evidence-based management of sickle cell disease: Expert panel report. https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/sicklecell-disease-guidelines.

National Institute for Health and Care Excellence. (2006). Nutrition support for adults: Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. Clinical guideline [cg32]. https://www.nice.org.uk/guidance/cg32.

National Institute for Health and Care Excellence. (2011 updated 2016). Hypertension in adults: Diagnosis and management. Clinical guideline [cg127]. https://www.nice.org.uk/guidance/cg127.

National Institute for Health and Care Excellence. (2012a). Nutrition support in adults. Quality standard [qs24]. https://www.nice.org.uk/guidance/qs24.

National Institute for Health and Care Excellence. (2012b). Sickle cell disease: Managing acute painful episodes in hospital. Clinical guideline [cg143]. https://www.nice.org.uk/guidance/cg143.

National Institute for Health and Care Excellence. (2014a). Gallstone disease: Diagnosis and management. Clinical guideline [cg188]. https://www.nice.org.uk/guidance/cg188.

National Institute for Health and Care Excellence. (2014b). Sickle cell disease. Quality standard [qs58]. https://www.nice.org.uk/guidance/qs58.

National Institute for Health and Care Excellence. (2016a). Spectra optia for automatic red blood cell exchange in patients with sickle cell disease. Medical technologies guidance [mtg28]. https://www.nice.org.uk/guidance/mtg28.

National Institute for Health and Care Excellence. (2016b). Transition from children's to adults' services for young people using health or social care services. Nice guideline [ng43]. https://www.nice.org.uk/guidance/ng43.

National Institute for Health and Care Excellence. (2017). Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: Diagnosis and initial management. Clinical guideline [cg68]. https://www.nice.org.uk/guidance/cg68.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2005 updated 2014). Long-acting reversible contraception, clinical guideline [cg30]. https://www.nice.org.uk/guidance/cg30.

Nderitu, P., Doos, L., Jones, P. W., Davies, S. J., & Kadam, U. T. (2013). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: A systematic review. Family Practice, 30(3), 247-255 https://doi.org/10.1093/fampra/cms086

Neumayr, L. D., Aguilar, C., Earles, A. N., Jergesen, H. E., Haberkern, C. M., Kammen, B. F., . . .Group, t. N. O. T. i. S. C. A. S. (2006). Physical therapy alone compared with core decompression and physical therapy for femoral head osteonecrosis in sickle cell disease: Results of a multicenter study at a mean of three years after treatment. Journal of Bone and Joint Surgery, 88(12), 2573-2582 http://journals.lww.com/jbjsjournal/Fulltext/2006/12000/Physical_Therapy_Alone_Compared_with_Core.3.aspx

Nevitt, S. J., Jones, A. P., & Howard, J. (2017). Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews(4) https://doi.org/10.1002/14651858.CD002202.pub2

Nguyen, G.-K. T., Lewis, A., Goldener, C., Reed, B., Dulman, R. Y., & Yang, E. (2016). Discontinuation of folic acid supplementation in young patients with sickle cell anemia. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, Publish Ahead of Print https://doi.org/10.1097/mph.0000000000000675

NHS Blood and Transplant. (2016). National comparative audit of blood transfusion: Audit of red cell & platelet transfusion in adult haematology patients, national results: National Comparative Audit of Blood Transfusion. http://hospital.blood.co.uk/audits/national-comparative-audit/national-comparative-audit-reports/

NHS England. (2013). Service specification b08/s/a: 2013/14 nhs standard contract for specialised services for haemoglobinopathy care (all ages). https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/06/b08-speci-serv-haemo.pdf

NHS England. (2014). NHS five year forward view. https://www.england.nhs.uk/publication/nhs-five-year-forward-view/

NHS England. (2016). National programmes of care and clinical reference groups. https://www.england.nhs.uk/commissioning/spec-services/npc-crg/

NHS Specialised Services. (2010). SSNDS definition no. 38, specialised haemoglobinopathy services (all ages) (3rd edition). Specialised Services National Definitions Set (SSNDS) https://www.webarchive.org.uk/wayback/archive/20130325152106/http://www.specialisedservices.nhs.uk/doc/specialised-haemoglobinopathy-services-all-ages

Niebanck, A. E., Pollock, A. N., Smith-Whitley, K., Raffini, L. J., Zimmerman, R. A., Ohene-Frempong, K., & Kwiatkowski, J. L. (2007). Headache in children with sickle cell disease: Prevalence and associated factors. The Journal of Pediatrics, 151(1), 67-72.e61 https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.02.015

Niihara, Y., Koh, H. A., Tran, L., Razon, R., Macan, H., Stark, C., . . . Adams-Graves, P. (2014). A phase 3 study of l-glutamine therapy for sickle cell anemia and sickle ß0-thalassemia. Blood, 124(21), 86-86 http://www.bloodjournal.org/content/124/21/86

Niscola, P., Sorrentino, F., Scaramucci, L., De Fabritiis, P., & Cianciulli, P. (2009). Pain syndromes in sickle cell disease: An update. Pain Medicine, 10(3), 470-480 https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00601.x

Niss, O., Fleck, R., Makue, F., Alsaied, T., Desai, P., Towbin, J. A., . . . Quinn, C. T. (2017). Association between diffuse myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in sickle cell anemia. Blood, 130(2), 205-213 https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-767624

Niss, O., Quinn, C. T., Lane, A., Daily, J., Khoury, P. R., Bakeer, N., . . . Taylor, M. D. (2016). Cardiomyopathy with restrictive physiology in sickle cell disease. JACC: Cardiovascular Imaging, 9(3), 243-252 https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.05.013

Noizat-Pirenne, F., Habibi, A., Mekontso-Dessap, A., Razazi, K., Chadebech, P., Mahevas, M., . . . Michel, M. (2015). The use of rituximab to prevent severe delayed haemolytic transfusion reaction in immunized patients with sickle cell disease. Vox Sanguinis, 108(3), 262-267 https://doi.org/10.1111/vox.12217

Nolan, V. G., Nottage, K. A., Cole, E. W., Hankins, J. S., & Gurney, J. G. (2015). Prevalence of vitamin d deficiency in sickle cell disease: A systematic review. PLOS ONE, 10(3), e0119908 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119908

Noronha, S. A., Pulcino, T. L., & Akwaa, F. (2016). A case-based approach to transition of care for patients with sickle cell disease. Southern medical journal, 109(9), 531-534 https://doi.org/10.14423/smj.0000000000000522

Norris, C. F., Smith-Whitley, K., & McGowan, K. L. (2003). Positive blood cultures in sickle cell disease: Time to positivity and clinical outcome. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 25(5), 390-395 http://journals.lww.com/jphoonline/Fulltext/2003/05000/Positive_Blood_Cultures_in_Sickle_Cell_Disease_.8.aspx

Nur, E., Brandjes, D. P., Teerlink, T., Otten, H.-M., Oude Elferink, R. P. J., Muskiet, F., . . . Schnog, J.-J. B. (2012). N-acetylcysteine reduces oxidative stress in sickle cell patients. Annals of Hematology, 91(7), 1097-1105 https://doi.org/10.1007/s00277-011-1404-z

O'Callaghan, A., O'Brien, S. G., Ninkovic, M., Butcher, G. P., Foster, C. S., Walters, J. R., & Roberts, I. A. (1995). Chronic intrahepatic cholestasis in sickle cell disease requiring exchange transfusion. Gut, 37, 144-147 http://dx.doi.org/10.1136/gut.37.1.144

O'Suoji, C., Liem, R. I., Mack, A. K., Kingsberry, P., Ramsey, G., & Thompson, A. A. (2013). Alloimmunization in sickle cell anemia in the era of extended red cell typing. Pediatric Blood & Cancer, 60(9), 1487-1491 https://doi.org/10.1002/pbc.24530

O'Brien, S. H., Klima, J., Reed, S., Chisolm, D., Schwarz, E. B., & Kelleher, K. J. (2011). Hormonal contraception use and pregnancy in adolescents with sickle cell disease: Analysis of michigan medicaid claims. Contraception, 83(2), 134-137 https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.06.017

O'Donnell, T. F., Jr., Passman, M. A., Marston, W. A., Ennis, W. J., Dalsing, M., Kistner, R. L., . . . Gloviczki, P. (2014). Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the society for vascular surgery and the american venous forum. Journal of Vascular Surgery, 60(2), 3S-59S https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.04.049

Ohene-Frempong, K., Weiner, S. J., Sleeper, L. A., Miller, S. T., Embury, S., Moohr, J. W., . . . Sickle Cell Disease, The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. (1998). Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: Rates and risk factors. Blood, 91, 288-294 http://www.bloodjournal.org/content/91/1/288

Okam, M. M., & Ebert, B. L. (2012). Novel approaches to the treatment of sickle cell disease: The potential of histone deacetylase inhibitors. Expert Review of Hematology, 5(3), 303-311 https://doi.org/10.1586/ehm.12.20

Okam, M. M., Esrick, E. B., Mandell, E., Campigotto, F., Neuberg, D. S., & Ebert, B. L. (2015). Phase 1/2 trial of vorinostat in patients with sickle cell disease who have not benefitted from hydroxyurea. Blood, 125, 3668-3669 https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-635391

Okpala, I. (2015). Investigational selectin-targeted therapy of sickle cell disease. Expert Opinion on Investigational Drugs, 24(2), 229-238 https://doi.org/10.1517/13543784.2015.963552

Okpala, I., Westerdale, N., Jegede, T., & Cheung, B. (2002). Etilefrine for the prevention of priapism in adult sickle cell disease. British Journal of Haematology, 118(3), 918-921 https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03691.x

Okusanya, B. O., & Oladapo, O. T. (2016). Prophylactic versus selective blood transfusion for sickle cell disease in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews(12) https://doi.org/10.1002/14651858.CD010378.pub3

Oliver, M., & Barnes, C. (2012). The new politics of disablement: Palgrave Macmillan. ISBN 978-0-2303-9244-1

Olujohungbe, A., & Burnett, A. L. (2013). How i manage priapism due to sickle cell disease. British Journal of Haematology, 160(6), 754-765 https://doi.org/10.1111/bjh.12199

Olujohungbe, A. B., Adeyoju, A., Yardumian, A., Akinyanju, O., Morris, J., Westerdale, N., . . . Khoriatry, A. I. (2011). A prospective diary study of stuttering priapism in adolescents and young men with sickle cell anemia: Report of an international randomized control trial - the priapism in sickle cell study. Journal of Andrology, 32(4), 375-382 https://doi.org/10.2164/jandrol.110.010934

Ong, B. N., Rogers, A., Kennedy, A., Bower, P., Sanders, T., Morden, A., . . . Stevenson, F. (2014). Behaviour change and social blinkers? The role of sociology in trials of self-management behaviour in chronic conditions. Sociology of Health & Illness, 36(2), 226-238 https://doi.org/10.1111/1467-9566.12113

Oringanje, C., Nemecek, E., & Oniyangi, O. (2016). Hematopoietic stem cell transplantation for people with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews(5) https://doi.org/10.1002/14651858.CD007001.pub4

Osunkwo, I., Ziegler, T. R., Alvarez, J., McCracken, C., Cherry, K., Osunkwo, C. E., . . . Tangpricha, V. (2012). High dose vitamin d therapy for chronic pain in children and adolescents with sickle cell disease: Results of a randomized double blind pilot study. British Journal of Haematology, 159(2), 211-215 https://doi.org/10.1111/bjh.12019

Oteng-Ntim, E., Ayensah, B., Knight, M., & Howard, J. (2015a). Pregnancy outcome in patients with sickle cell disease in the uk - a national cohort study comparing sickle cell anaemia (hbss) with hbsc disease. British Journal of Haematology, 169(1), 129-137 https://doi.org/10.1111/bjh.13270

Oteng-Ntim, E., Meeks, D., Seed, P. T., Webster, L., Howard, J., Doyle, P., & Chappell, L. C. (2015b). Adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: Systematic review and meta-analysis. Blood, 125, 3316-3325 https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-607317

Padman, R., & Henry, M. (2004). The use of bilevel positive airway pressure for the treatment of acute chest syndrome of sickle cell disease. Del Med J, 76(5), 199-203 http://europepmc.org/abstract/med/15212227

Parent , F., Bachir , D., Inamo , J., Lionnet , F., Driss , F., Loko , G., . . . Simonneau , G. (2011). A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. New England Journal of Medicine, 365(1), 44-53 https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005565

Patel, A. (2016). Sickle cell anaemia. GP magazine http://www.gponline.com/sickle-cellanaemia/haematology/anaemia/article/1033894

Patel, U., Sujenthiran, A., & Watkin, N. (2015). Penile doppler ultrasound in men with stuttering priapism and sickle cell disease—a labile baseline diastolic velocity is a characteristic finding. The Journal of Sexual Medicine, 12(2), 549-556 https://doi.org/10.1111/jsm.12756

Picker Institute Europe. (2015). Piloting a new patient reported experience measure for sickle cell disease: A report of the findings (C. Witwicki, H. Hay, & A. Tallett Eds.). Oxford, UK: Picker Institute Europe. http://www.picker.org/wp-content/uploads/2016/06/Sickle-Cell-Pilot-Report.pdf

Platt, O. S., Brambilla , D. J., Rosse , W. F., Milner , P. F., Castro , O., Steinberg , M. H., & Klug , P. P. (1994). Mortality in sickle cell disease - life expectancy and risk factors for early death. New England Journal of Medicine, 330(23), 1639-1644 https://doi.org/10.1056/nejm199406093302303

Poignard, A., Flouzat-Lachaniette, C.-H., Amzallag, J., Galacteros, F., & Hernigou, P. (2012). The natural progression of symptomatic humeral head osteonecrosis in adults with sickle cell disease. JBJS, 94(2), 156-162 https://doi.org/10.2106/jbjs.j.00919

Powars, D., Weidman, J. A., Odom-Maryon, Niland, J. C., & Johnson. (1988). Sickle cell chronic lung disease: Prior morbidity and the risk of pulmonary failure. Medicine, 67(1), 66-76 http://journals.lww.com/mdjournal/Fulltext/1988/01000/Sickle_Cell_Chronic_Lung_Disease__Prior_Morbidity.5.aspx

Powars, D., Wilson, B., Imbus, C., Pegelow, C., & Allen, J. (1978). The natural history of stroke in sickle cell disease. The American Journal of Medicine, 65(3), 461-471 https://doi.org/10.1016/0002-9343(78)90772-6

Public Health England. (2012). Antenatal screening - nhs sickle cell and thalassaemia (sct) screening programme: UK Government. https://www.gov.uk/government/collections/sickle-cell-and-thalassaemia-screeningcommission-and-provide#antenatal-screening.

Public Health England. (2014). Immunisation against infectious disease. The green book. https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectiousdisease-the-green-book#the-green-book.

Public Health England. (2017a). Chapter 25: Pneumococcal Immunisation against infectious disease. The green book. https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcalthe-green-book-chapter-25

Public Health England. (2017b). Nhs sickle cell and thalassaemia screening programme: Handbook for antenatal laboratories (version 4.2). https://www.gov.uk/government/publications/sickle-cell-and-thalassaemia-screeninghandbook-for-laboratories.

Putensen, D. (2015). Challenges of vascular access in red cell exchange in sickle cell patients. British Journal of Nursing, 24(Sup19), S27-S27 https://doi.org/10.12968/bjon.2015.24.Sup19.S27

Qureshi, A., Kaya, B., Pancham, S., Keenan, R., Anderson, J., Akanni, M., & Howard, J. (2017 (in press)). Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease. British Journal of Haematology

Qureshi, A., Lang, N., & Bevan, D. H. (2006). Sickle cell 'girdle syndrome' progressing to ischaemic colitis and colonic perforation. Clinical & Laboratory Haematology, 28(1), 60-62 https://doi.org/10.1111/j.1365-2257.2006.00739.x

Rabb, L. M., Grandison, Y., Mason, K., Hayes, R. J., Serjeant, B., & Serjeant, G. R. (1983). A trial of folate supplementation in children with homozygous sickle cell disease. British Journal of Haematology, 54(4), 589-594 https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1983.tb02138.x

Rana, S., Houston, P. E., Surana, N., Shalaby-Rana, E. I., & Castro, O. L. (1997). Discontinuation of long-term transfusion therapy in patients with sickle cell disease and stroke. The Journal of Pediatrics, 131(5), 757-760 https://doi.org/10.1016/S0022-3476(97)70108-2

Rankine-Mullings, A. E., & Owusu-Ofori, S. (2017). Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews(10) http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003427.pub4

Raphael, J. L., Kamdar, A., Wang, T., Liu, H., Mahoney, D. H., & Mueller, B. U. (2008). Day hospital versus inpatient management of uncomplicated vaso-occlusive crises in children with sickle cell disease. Pediatric Blood & Cancer, 51(3), 398-401 https://doi.org/10.1002/pbc.21537

Rawle, H., Holmes, P., Thomas, V. J., Cartwright, R., & Howard, J. (2015). Neuropsychology and mri observational study in an adult sickle cell disease population in south east london. Blood, 116, 2642-2642 http://www.bloodjournal.org/content/116/21/2642

Reid, R. L., Westhoff, C., Mansour, D., de Vries, C., Verhaeghe, J., Boschitsch, E., . . . Shapiro, S. (2010). Oral contraceptives and venous thromboembolism. Journal of Family Planning and Reproductive Health Care, 36, 117-122 https://doi.org/10.1783/147118910791749425

Reiter, C. D., Wang, X., Tanus-Santos, J. E., Hogg, N., Cannon, R. O., Schechter, A. N., & Gladwin, M. T. (2002). Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. Nature medicine, 8(12), 1383-1389 https://doi.org/10.1038/nm799

Ribeil, J.-A., Hacein-Bey-Abina, S., Payen, E., Magnani, A., Semeraro, M., Magrin, E., . . . Cavazzana, M. (2017). Gene therapy in a patient with sickle cell disease. New England Journal of Medicine, 376(9), 848-855 https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609677

Rogers, A., Kennedy, A., Bower, P., Gardner, C., Gately, C., Lee, V., . . . Richardson, G. (2008). The United Kingdom expert patients programme: Results and implications from a national evaluation. The Medical Journal of Australia, 189(10), 21 https://www.mja.com.au/journal/2008/189/10/united-kingdom-expert-patientsprogramme-results-and-implications-national

Rogers, V. E., Lewin, D. S., Winnie, G. B., & Geiger-Brown, J. (2010). Polysomnographic characteristics of a referred sample of children with sickle cell disease. Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine, 6(4), 374-381 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2919669/

Rogovik, A. L., Friedman, J. N., Persaud, J., & Goldman, R. D. (2010). Bacterial blood cultures in children with sickle cell disease. The American Journal of Emergency Medicine, 28(4), 511-514 https://doi.org/10.1016/j.ajem.2009.04.002

Roizenblatt, M., Figueiredo, M. S., Cançado, R. D., Pollack-Filho, F., de Almeida Santos Arruda, M. M., Vicari, P., . . . Roizenblatt, S. (2012). Priapism is associated with sleep hypoxemia in sickle cell disease. The Journal of Urology, 188(4), 1245-1251 https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.06.015

Ross, A. C., Manson, J. E., Abrams, S. A., Aloia, J. F., Brannon, P. M., Clinton, S. K., . . . Shapses, S. A. (2011). The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin d from the institute of medicine: What clinicians need to know. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 96(1), 53-58 https://doi.org/10.1210/jc.2010-2704

Royal College of Nursing. (2011). Caring for people with sickle cell disease and thalassaemia syndromes. A framework for nursing staff. https://my.rcn.org.uk/__data/assets/pdf_file/0004/372991/003874.pdf.

Royal College of Nursing. (2015). Pain knowledge and skills framework: RCN. https://www.rcn.org.uk/professional-development/publications/pub-004984.

Royal College of Obstetrics and Gynaecology. (2011). Management of sickle cell disease in pregnancy (green-top guideline no. 61). https://www.rcog.org.uk/en/guidelinesresearch-services/guidelines/gtg61/.

Royal College of Obstetrics and Gynaecology. (2013). The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. (green-top guideline no. 31). https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg31/.

Royal College of Obstetrics and Gynaecology. (2015). Thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium, reducing the risk (green-top guideline no. 37a). https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/.

Royal College of Physicians. (2016). National clinical guideline for stroke (Fifth ed.). https://www.strokeaudit.org/Guideline/Full-Guideline.aspx.

Saad, S. T. O., Lajolo, C., Gilli, S., Marques, J. F. C., Lima, C. S., Costa, F. F., & Arruda, V. R. (2004). Follow-up of sickle cell disease patients with priapism treated by hydroxyurea. American Journal of Hematology, 77(1), 45-49 https://doi.org/10.1002/ajh.20142

Sachdev, V., Machado, R. F., Shizukuda, Y., Rao, Y. N., Sidenko, S., Ernst, I., . . . Gladwin, M. T. (2007). Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. Journal of the American College of Cardiology, 49(4), 472-479 https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.038

Sadat-Ali, M. (1998). The status of acute osteomyelitis in sickle cell disease. A 15-year review. International surgery, 83(1), 84-87 http://europepmc.org/abstract/MED/9706529

Sahoo, L., Kullu, B., Patel, S., Rout, P., Patel, N., Purohit, P., & Meher, S. (2016). Study of seminal fluid parameters and fertility of male sickle-cell disease patients and potential impact of hydroxyurea treatment. Journal of Applied Hematology, 7(3), 90-94 https://doi.org/10.4103/1658-5127.192984

Salonia, A., Eardley, I., Giuliano, F., Hatzichristou, D., Moncada, I., Vardi, Y., . . . Hatzimouratidis, K. (2014). European association of urology guidelines on priapism. European Urology, 65(2), 480-489 https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.008

Samuels, M. P., Stebbens, V. A., Davies, S. C., Picton-Jones, E., & Southall, D. P. (1992). Sleep related upper airway obstruction and hypoxaemia in sickle cell disease. Archives of Disease in Childhood, 67, 925-929 http://adc.bmj.com/content/67/7/925

Sarnaik, S., Soorya, D., Kim, J., Ravindranath, Y. Y., & Lusher, J. (1979). Periodic transfusions for sickle cell anemia and cns infarction. American Journal of Diseases of Children, 133(12), 1254-1257 https://doi.org/10.1001/archpedi.1979.02130120046009

Sarrai, M., Duroseau, H., D'Augustine, J., Moktan, S., & Bellevue, R. (2007). Bone mass density in adults with sickle cell disease. British Journal of Haematology, 136(4), 666-672 https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06487.x

Savage, S. R., Joranson, D. E., Covington, E. C., Schnoll, S. H., Heit, H. A., & Gilson, A. M. (2003). Definitions related to the medical use of opioids: Evolution towards universal agreement. Journal of Pain and Symptom Management, 26(1), 655-667 https://doi.org/10.1016/S0885-3924(03)00219-7

Savlov, D., Beck, C. E., DeGroot, J., Odame, I., & Friedman, J. N. (2014). Predictors of bacteremia among children with sickle cell disease presenting with fever. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 36(5), 384-388 https://doi.org/10.1097/mph.0000000000000070

Scothorn, D. J., Price, C., Schwartz, D., Terrill, C., Buchanan, G. R., Shurney, W., . . . DeBaun, M. R. (2002). Risk of recurrent stroke in children with sickle cell disease receiving blood transfusion therapy for at least five years after initial stroke. The Journal of Pediatrics, 140(3), 348-354 https://doi.org/10.1067/mpd.2002.122498

Serjeant, G. R. (1974). Leg ulceration in sickle cell anemia. Archives of Internal Medicine, 133(4), 690-694. http://doi.org/10.1001/archinte.1974.00320160184017

Serjeant, G. R., Galloway, R. E., & Gueri, M. C. (1970). Oral zinc sulphate in sickle-cell ulcers. The Lancet, 296(7679), 891-893 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(70)92067-2

Sharpe, C. C., & Thein, S. L. (2014). How i treat renal complications in sickle cell disease. Blood, 123, 3720-3726 https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-557439

Sheehy, T. W., Law, D. E., & Wade, B. H. (1980). Exchange transfusion for sickle cell intrahepatic cholestasis. Archives of Internal Medicine, 140(10), 1364-1366 https://doi.org/10.1001/archinte.1980.00330210112034

Sickle Cell Society. (2008). Standards for the clinical care of adults with sickle cell disease in the uk (L. Bennett, C. Chapman, B. Davis, J. Howard, A. Olujohungbe, K. Ryan, S. Pancham, & A. Yardumian Eds.): Sickle Cell Society. http://www.sicklecellsociety.org/resources/standards-for-the-clinical-care-of-adultswith-sickle-cell-disease-in-the-uk/.

Silva Junior, G. B., Vieira, A. P. F., Couto Bem, A. X., Alves, M. P., Meneses, G. C., Martins, A. M. C., . . . Daher, E. F. (2014). Proteinuria in adults with sickle-cell disease: The role of hydroxycarbamide(hydroxyurea) as a protective agent. International Journal of Clinical Pharmacy, 36(4), 766-770 https://doi.org/10.1007/s11096-014-9955-4

Sins, J. W. R., Fijnvandraat, K., Rijneveld, A. W., Boom, M. B., Kerkhoffs, J.-L. H., van Meurs, A. H., . . . Biemond, B. J. (2017). Effect of n-acetylcysteine on pain in daily life in patients with sickle cell disease: A randomised clinical trial. British Journal of Haematology, n/a-n/a https://doi.org/10.1111/bjh.14809

Sklar, A. H., Perez, J. C., Harp, R. J., & Caruana, R. J. (1990). Acute renal failure in sickle cell anemia. The International journal of artificial organs, 13(6), 347-351 http://europepmc.org/abstract/MED/2379968

Smith-Whitley, K. (2014). Reproductive issues in sickle cell disease. Blood, 124, 3538-3543 https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-577619

Smith-Whitley, K., Zhao, H., Hodinka, R. L., Kwiatkowski, J., Cecil, R., Cecil, T., . . . Ohene-Frempong, K. (2003). Epidemiology of human parvovirus b19 in children with sickle cell disease. Blood, 103, 422-427 https://doi.org/10.1182/blood-2003-01-0069

Smith, E., Lebensburger, J., Hilliard, L., Kelly, D., Fineberg, N., Bai, S., & Howard, T. (2014). Ferritin and lic: Predicting liver injury in children with sickle cell. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 58(3), 387-390 https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000235

Smith, H. B., McDonald, D. K., & Miller, R. I. (1987). Dental management of patients with sickle cell disorders. The Journal of the American Dental Association, 114(1), 85-87 https://doi.org/10.14219/jada.archive.1987.0055

Smith, W. R., McClish, D. K., Dahman, B. A., Levenson, J. L., Aisiku, I. P., Vanessa de A Citero, M., . . . Roseff, S. D. (2015). Daily home opioid use in adults with sickle cell disease: The pisces project. Journal of Opioid Management, 11(3), 243-253 https://doi.org/10.5055/jom.2015.0273

Sobota, A. E., Umeh, E., & Mack, J. W. (2015). Young adult perspectives on a successful transition from pediatric to adult care in sickle cell disease. J Hematol Res, 2(1), 17-24 https://doi.org/10.12974/2312-5411.2015.02.01.3

Soe, H. H. K., Abas, A. B. L., Than, N. N., Ni, H., Singh, J., Said, A. R. B. M., & Osunkwo, I. (2017). Vitamin d supplementation for sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews(1) https://doi.org/10.1002/14651858.CD010858.pub2

Sogutlu, A., Levenson, J. L., McClish, D. K., Rosef, S. D., & Smith, W. R. (2011). Somatic symptom burden in adults with sickle cell disease predicts pain, depression, anxiety, health care utilization, and quality of life: The pisces project. Psychosomatics, 52(3), 272-279 https://doi.org/10.1016/j.psym.2011.01.010

Stanford, E., Print, F., Falconer, M., Lamden, K., Ghebrehewet, S., Phin, N., . . . Kaczmarski, E. (2009). Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals. Human Vaccines, 5(2), 85-91 https://doi.org/10.4161/hv.5.2.6557

Statius Van Eps, L. W., Schouten, H., Ter Haar Romeny-Wachter, C. C., & La Porte-Wijsman, L. W. (1970). The relation between age and renal concentrating capacity in sickle cell disease and hemoglobin c disease. Clinica Chimica Acta, 27(3), 501-511 https://doi.org/10.1016/0009-8981(70)90305-0

Steinberg, M. H., McCarthy, W. F., Castro, O., Ballas, S. K., Armstrong, F. D., Smith, W., . . . Waclawiw, M. A. (2010). The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. American Journal of Hematology, 85(6), 403-408 https://doi.org/10.1002/ajh.21699

Steiner, T., Salman, R. A.-S., & Ntaios, G. (2014). The european stroke organisation (eso) guidelines. International Journal of Stroke, 9(7), 838-839 https://doi.org/10.1111/ijs.12369

Stevens, P. E., & Levin, A. (2013). Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: Improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Annals of Internal Medicine, 158(11), 825-830 https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007

Strouse, J. J., Hulbert, M. L., DeBaun, M. R., Jordan, L. C., & Casella, J. F. (2006). Primary hemorrhagic stroke in children with sickle cell disease is associated with recent transfusion and use of corticosteroids. Pediatrics, 118, 1916-1924 https://doi.org/10.1542/peds.2006-1241

Strouse, J. J., Jordan, L. C., Lanzkron, S., & Casella, J. F. (2009). The excess burden of stroke in hospitalized adults with sickle cell disease. American Journal of Hematology, 84(9), 548-552 https://doi.org/10.1002/ajh.21476

Strouse, J. J., Lanzkron, S., & Urrutia, V. (2011). The epidemiology, evaluation and treatment of stroke in adults with sickle cell disease. Expert Review of Hematology, 4(6), 597-606 https://doi.org/10.1586/ehm.11.61

Styles, L., Wager, C. G., Labotka, R. J., Smith-Whitley, K., Thompson, A. A., Lane, P. A., . . . for the Sickle Cell Disease Clinical Research, N. (2012). Refining the value of secretory phospholipase a2 as a predictor of acute chest syndrome in sickle cell disease: Results of a feasibility study (proactive). British Journal of Haematology, 157(5), 627-636 https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09105.x

Styles, L. A., & Vichinsky, E. P. (1996). Core decompression in avascular necrosis of the hip in sickle-cell disease. American Journal of Hematology, 52(2), 103-107 https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(199606)52:2<103::AID-AJH6>3.0.CO,2-Y

Subbannan, K., Ustun, C., Natarajan, K., Clair, B., Daitch, L., Fields, S., . . . Kutlar, A. (2009). Acute splenic complications and implications of splenectomy in hemoglobin sc disease. European Journal of Haematology, 83(3), 258-260 https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2009.01270.x

Sylvester, K. P., Desai, S. R., Wells, A. U., Hansell, D. M., Awogbade, M., Thein, S. L., & Greenough, A. (2006). Computed tomography and pulmonary function abnormalities in sickle cell disease. European Respiratory Journal, 28, 832-838 https://doi.org/10.1183/09031936.06.00007006

Tanabe, P., Porter, J., Creary, M., Kirkwood, E., Miller, S., Ahmed-Williams, E., & Hassell, K. (2010). A qualitative analysis of best self-management practices: Sickle cell disease. Journal of the National Medical Association, 102(11), 1033-1041 https://doi.org/10.1016/S0027-9684(15)30730-6

Taylor, D., & Bury, M. (2007). Chronic illness, expert patients and care transition. Sociology of Health & Illness, 29(1), 27-45 https://doi.org/10.1111/j.1467-9566.2007.00516.x

Telfer, P., Bahal, N., Lo, A., & Challands, J. (2014). Management of the acute painful crisis in sickle cell disease- a re-evaluation of the use of opioids in adult patients. British Journal of Haematology, 166(2), 157-164 https://doi.org/10.1111/bjh.12879

The King's Fund. (2012). Leadership and engagement for improvement in the nhs. Together we can. Report from The King's Fund Leadership Review. https://www.kingsfund.org.uk/publications/leadership-engagement-for-improvementnhs.

Thomas, V. J., Dixon, A. L., Milligan, P., & Thomas, N. (1999). Cognitive-behaviour therapy for the management of sickle cell disease pain: An evaluation of a community-based intervention. British Journal of Health Psychology, 4(3), 209-229 https://doi.org/10.1348/135910799168588

Thompson, W. E., & Eriator, I. (2014). Pain control in sickle cell disease patients: Use of complementary and alternative medicine. Pain Medicine, 15(2), 241-246 https://doi.org/10.1111/pme.12292

Thornburg, C. D., Dixon, N., Burgett, S., Mortier, N. A., Schultz, W. H., Zimmerman, S. A., . . . Ware, R. E. (2009). A pilot study of hydroxyurea to prevent chronic organ damage in young children with sickle cell anemia. Pediatric Blood & Cancer, 52(5), 609-615 https://doi.org/10.1002/pbc.21738

Tomer, A., Kasey, S., Connor, W. E., Clark, S., Harker, L. A., & Eckman, J. R. (2001). Reduction of pain episodes and prothrombotic activity in sickle cell disease by dietary n-3 fatty acids. Thrombosis and Haemostasis, 85(6), 966-974 https://th.schattauer.de/en/contents/archive/issue/871/manuscript/2774.html

Treadwell, M., Johnson, S., Sisler, I., Bitsko, M., Gildengorin, G., Medina, R., . . . Smith Wally, R. (2016). Development of a sickle cell disease readiness for transition assessment. International Journal of Adolescent Medicine and Health, 28(2), 193 https://doi.org/10.1515/ijamh-2015-0010

Trussell, J. (2011). Contraceptive failure in the united states. Contraception, 83(5), 397-404 https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.01.021

UK Government. (2010). Equality act 2010. https://www.legislation.gov.uk/ukpga/2010/15/contents.

United Nations. (2007). Convention on the rights of persons with disabilities (crpd). https://www.un.org/development/desa/disabilities/convention-on-the-rights-ofpersons-with-disabilities.html.

van Beers, E. J., van Tuijn, C. F. J., Nieuwkerk, P. T., Friederich, P. W., Vranken, J. H., & Biemond, B. J. (2007). Patient-controlled analgesia versus continuous infusion of morphine during vaso-occlusive crisis in sickle cell disease, a randomized controlled trial. American Journal of Hematology, 82(11), 955-960 https://doi.org/10.1002/ajh.20944

van Zuuren, E. J., & Fedorowicz, Z. (2015). Low-molecular-weight heparins for managing vasoocclusive crises in people with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews https://doi.org/10.1002/14651858.CD010155.pub3

Vicarelli, M. G., & Bronzini, M. (2009). From the 'expert patient' to 'expert family': A feasibility study on family learning for people with long-term conditions in italy. Health Sociology Review, 18(2), 182-193 https://doi.org/10.5172/hesr.18.2.182

Vichinsky, E., Bernaudin, F., Forni, G. L., Gardner, R., Hassell, K., Heeney, M. M., . . . Coates, T. (2011). Long-term safety and efficacy of deferasirox (exjade®) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease. British Journal of Haematology, 154(3), 387-397 https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08720.x

Vichinsky, E., Onyekwere, O., Porter, J., Swerdlow, P., Eckman, J., Lane, P., . . . the Deferasirox in Sickle Cell, I. (2007). A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. British Journal of Haematology, 136(3), 501-508 https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06455.x

Vichinsky , E. P., Haberkern , C. M., Neumayr , L., Earles , A. N., Black , D., Koshy , M., . . . Group, t. P. T. i. S. C. D. S. (1995). A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. New England Journal of Medicine, 333(4), 206-214 https://doi.org/10.1056/nejm199507273330402

Vichinsky, E. P., Luban, N. L. C., Wright, E., Olivieri, N., Driscoll, C., Pegelow, C. H., . . . for the Stroke Prevention Trial in Sickle Cell, A. (2001). Prospective rbc phenotype matching in a stroke-prevention trial in sickle cell anemia: A multicenter transfusion trial. Transfusion, 41(9), 1086-1092 https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2001.41091086.x

Vichinsky , E. P., Neumayr , L. D., Earles , A. N., Williams , R., Lennette , E. T., Dean , D., . . . Manci , E. A. (2000). Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. New England Journal of Medicine, 342(25), 1855-1865 https://doi.org/10.1056/nejm200006223422502

Vichinsky, E. P., Neumayr, L. D., Gold, J. I., & et al. (2010). Neuropsychological dysfunction and neuroimaging abnormalities in neurologically intact adults with sickle cell anemia. JAMA, 303(18), 1823-1831 https://doi.org/10.1001/jama.2010.562

Vidler, J. B., Gardner, K., Amenyah, K., Mijovic, A., & Thein, S. L. (2015). Delayed haemolytic transfusion reaction in adults with sickle cell disease: A 5-year experience. British Journal of Haematology, 169(5), 746-753 https://doi.org/10.1111/bjh.13339

Villers, M. S., Jamison, M. G., De Castro, L. M., & James, A. H. (2008). Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 199(2), 125.e121-125.e125 https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.04.016

Voskaridou, E., Christoulas, D., Bilalis, A., Plata, E., Varvagiannis, K., Stamatopoulos, G., . . . Terpos, E. (2010). The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: Results of a 17-year, single-center trial (lashs). Blood, 115, 2354-2363 https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-221333

Wang, W., Brugnara, C., Snyder, C., Wynn, L., Rogers, Z., Kalinyak, K., . . . Kesler, K. (2011a). The effects of hydroxycarbamide and magnesium on haemoglobin sc disease: Results of the multi-centre champs trial. British Journal of Haematology, 152(6), 771-776 https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08523.x

Wang, W. C., Kovnar, E. H., Tonkin, I. L., Mulhern, R. K., Langston, J. W., Day, S. W., . . . Wilimas, J. A. (1991). High risk of recurrent stroke after discontinuance of five to twelve years of transfusion therapy in patients with sickle cell disease. The Journal of Pediatrics, 118(3), 377-382 https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82150-X

Wang, W. C., Ware, R. E., Miller, S. T., Iyer, R. V., Casella, J. F., Minniti, C. P., . . . Thompson, B. W. (2011b). Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: A multicentre, randomised, controlled trial (baby hug). The Lancet, 377(9778), 1663-1672 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60355-3

Ware, R. E. (2010). How i use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. Blood, 115, 5300-5311 https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-146852

Ware, R. E., Davis, B. R., Schultz, W. H., Brown, R. C., Aygun, B., Sarnaik, S., . . . Adams, R. J. (2016). Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia—tcd with transfusions changing to hydroxyurea (twitch): A multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet, 387(10019), 661-670 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01041-7

Ware, R. E., Despotovic, J. M., Mortier, N. A., Flanagan, J. M., He, J., Smeltzer, M. P., . . . Sparreboom, A. (2011). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics of hydroxyurea treatment for children with sickle cell anemia. Blood, 118, 4985-4991 https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-364190

Ware, R. E., & Helms, R. W. (2012). Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (switch). Blood, 119, 3925-3932 https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-392340

West Midlands Quality Review Service. (2016a). Quality standards health services for people with haemoglobin disorders v2.3. http://www.wmqrs.nhs.uk/download/497/WMQRSQS-combined-adult-and-child-haemoglobin-disorders-V2.3-20160209_1456237191.pdf

West Midlands Quality Review Service. (2016b). Services for people with haemoglobin disorders peer review programme 2014-16 overview report. http://www.wmqrs.nhs.uk/review-programmes/view/haemoglobin-disorders-2014-16-reviews-adults-and-children

Whaley, N. S., Lanzkron, S., & Burke, A. (2015). Contraceptive in women with sickle cell disease: A survey study. Blood, 126, 3263-3263 http://www.bloodjournal.org/content/126/23/3263

Wilimas , J. A., Flynn , P. M., Harris , S., Day , S. W., Smith , R., Chesney , P. J., . . . Wang , W. C. (1993). A randomized study of outpatient treatment with ceftriaxone for selected febrile children with sickle cell disease. New England Journal of Medicine, 329(7), 472-476 https://doi.org/10.1056/nejm199308123290705

William, R. R., Hussein, S. S., Jeans, W. D., Wali, Y. A., & Lamki, Z. A. (2000). A prospective study of soft-tissue ultrasonography in sickle cell disease patients with suspected osteomyelitis. Clinical Radiology, 55(4), 307-310 https://doi.org/10.1053/crad.1999.0377

Williams, C. P., Smith, C. H., Osborn, K., Bemrich-Stolz, C. J., Hilliard, L. M., Howard, T. H., & Lebensburger, J. D. (2015). Patient-centered approach to designing sickle cell transition education. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 37(1), 43-47 https://doi.org/10.1097/mph.0000000000000169

Williams, H., & Tanabe, P. (2016). Sickle cell disease: A review of nonpharmacological approaches for pain. Journal of Pain and Symptom Management, 51(2), 163-177 https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.10.017

Williams, L. L., Wilimas, J. A., Harris, S. C., Day, S. W., Dancy, R. M., & Wang, W. C. (1996). Outpatient therapy with ceftriaxone and oral cefixime for selected febrile children with sickle cell disease. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 18(3), 257-261 http://journals.lww.com/jphoonline/Fulltext/1996/08000/Outpatient_Therapy_with_Ceftriaxone_and_Oral.4.aspx

Williamson, T. H., Rajput, R., Laidlaw, D. A. H., & Mokete, B. (2008). Vitreoretinal management of the complications of sickle cell retinopathy by observation or pars plana vitrectomy. Eye, 23(6), 1314-1320 https://doi.org/10.1038/eye.2008.296

Win, N. (2009). Hyperhemolysis syndrome in sickle cell disease. Expert Review of Hematology, 2(2), 111-115 https://doi.org/10.1586/ehm.09.2

Wong, T. E., Brandow, A. M., Lim, W., & Lottenberg, R. (2014). Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease. Blood, 124, 3850-3857 https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-435768

Wood, J. C., Cohen, A. R., Pressel, S. L., Aygun, B., Imran, H., Luchtman-Jones, L., . . . the, T. I. (2016). Organ iron accumulation in chronically transfused children with sickle cell anaemia: Baseline results from the twitch trial. British Journal of Haematology, 172(1), 122-130 https://doi.org/10.1111/bjh.13791

World Health Organization. (1986). Cancer pain relief. http://apps.who.int/iris/handle/10665/43944

World Health Organization (WHO). (2011). World report on disability. http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/en/

World Health Organization (WHO). (2015). Medical eligibility criteria for contraceptive use ('whomec').

http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/.

Wright, J., Bareford, D., Wright, C., Augustine, G., Olley, K., Musamadi, L., . . . Knight, C. (2004). Day case management of sickle pain: 3 years experience in a uk sickle cell unit. British Journal of Haematology, 126(6), 878-880 https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05123.x

Wright, J., Thomas, P., & Serjeant, G. R. (1997). Septicemia caused by salmonella infection: An overlooked complication of sickle cell disease. The Journal of Pediatrics, 130(3), 394-399 https://doi.org/10.1016/S0022-3476(97)70201-4

Yanni, E., Grosse, S. D., Yang, Q., & Olney, R. S. (2009). Trends in pediatric sickle cell disease-related mortality in the united states, 1983-2002. The Journal of Pediatrics, 154(4), 541-545 https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.09.052

Zacharakis, E., Raheem, A. A., Freeman, A., Skolarikos, A., Garaffa, G., Christopher, A. N., . . . Ralph, D. J. (2014). The efficacy of the t-shunt procedure and intracavernous tunneling (snake maneuver) for refractory ischemic priapism. The Journal of Urology, 191(1), 164-168 https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.07.034

Zakaria, N., Knisely, A., Portmann, B., Mieli-Vergani, G., Wendon, J., Arya, R., & Devlin, J. (2003). Acute sickle cell hepatopathy represents a potential contraindication for percutaneous liver biopsy. Blood, 101, 101-103 https://doi.org/10.1182/blood-2002-06-1823

Sickle Cell Society
54 Station Road
London NW10 4UA
United Kingdom
Tel. +44 (0)20 8961 7795
Fax: +44 (0)20 8961 8346
info@sicklecellsociety.org
www.sicklecellsociety.org

ISBN 978-9963-717-17-0