

Manažment anémie u pacientov s myelodysplastickým syndrómom

MUDr. Juraj Chudej, PhD.¹, MUDr. Juraj Sokol¹, MUDr. Eva Mikušková², MUDr. Matej Hrnčár³, MUDr. Tomáš Guman, PhD.⁴, MUDr. Ľubica Váleková, PhD.¹

¹Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta UK, Univerzitná nemocnica, Martin

²Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie, NOÚ, Bratislava

³Onkologická klinika, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

⁴Klinika hematológie a onkohematológie, Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice

Anémia je významnou príčinou morbidity a mortality u pacientov s myelodysplastickým syndrómom (MDS), predovšetkým kvôli zvýšenému riziku vzniku kardiovaskulárneho ochorenia. Svetová zdravotnícka organizácia definuje anémiu ako pokles hladiny hemoglobínu < 130 g/l u mužov a < 120 g/l u žien. Až 90 % pacientov s MDS má anémiu v čase stanovenia diagnózy, z toho približne 60 % má anémiu ťažkého stupňa (hladina hemoglobínu < 80 g/l). Konvenčná liečba anémie je často neúčinná, a aj preto 40 % pacientov vyžaduje pravidelné transfúzie erytrocytovými koncentrátmi. Anémia je nezávislým prediktorom rozvoja kardiovaskulárnych ochorení u pacientov s MDS, bez ohľadu na potrebu podávania transfúzií v revidovanom medzinárodnom prognostickom skórovacom systéme (IPSS-R). V nasledujúcom článku priblížime moderný manažment anémie u pacienta s MDS, ktorý zlepšuje kvalitu jeho života a predlžuje celkové prežívanie.

Kľúčové slová: myelodysplastický syndróm, anémia, chelatačná terapia, liečba rastovými faktormi.

Management of anemia in patients with Myelodysplastic Syndrome

Anaemia is an important cause of morbidity and mortality in patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS), principally through increased cardiovascular disease. The World Health Organization defines anemia as hemoglobin levels < 130 g/L for men and < 120 g/L for women. Up to 90 % of MDS patients are anemic at the time of presentation, and approximately 60 % have severe anemia (hemoglobin levels < 80 g/L). Conventional treatment for anemia is often ineffective and therefore over 40 % of MDS patients require regular red blood cell transfusions. Anaemia is an independent predictor of cardiovascular disease outcomes in patients with MDS, beyond transfusion status and the International Revised Prognostic Scoring System (IPSS-R). In this article we will look at modern management of anaemia in patients with MDS, which improves patient quality of life and prolongs overall survival.

Key words: myelodysplastic syndrome, anaemia, chelation therapy, treatment with growth factors.

Via pract., 2014, 11(3-4): 108–111

Stručná charakteristika myelodysplastického syndrómu

Myelodysplastický syndróm (MDS) je označenie pre heterogénnu skupinu ochorení s klonálnou hemopoézou, ktoré sú charakterizované periférnou cytopéniou a zvýšenou, normálnou alebo zníženou bunečnatosťou kostnej drene s početnými dysplastickými zmenami. MDS v 20 až 40 % prechádza do akútnej leukémie (1). Etiológia ochorenia nie je známa. V patogenéze hrá dôležitú úlohu iniciálne poškodenie pluripotentnej kmeňovej bunky. U viac ako polovice pacientov s MDS sú dokázané cytogenetické abnormality, ktoré najčastejšie postihujú chromozómy 5, 7 a 8. Na 5. chromozóme sú gény pre rastové faktory stimulujúce spoločné kolónie granulocytov a monocytov, ako aj samostatné kolónie granulocytov v kostnej dreni (1).

Doteraz sa v **klasifikácii MDS** používa klasifikácia z roku 1982 Francúzsko-americko-britská (FAB), ktorá definuje 5 hlavných podtypov MDS: refraktérna anémia (RA), refraktérna anémia s excesom blastov (RAEB), refraktérna anémia s excesom

blastov v transformácii (RAEB-t), refraktérna anémia s prstencovými sideroblastami (RARS) a chronická myelomonocytová leukémia (CMML). FAB klasifikácia bola revidovaná Svetovou zdravotníckou organizáciou, podľa ktorej rozoznávame už 8 podtypov MDS (2–4), pozri tabuľku 1.

Etiológia. MDS sa len veľmi vzácnne vyskytuje v období do 40 rokov, avšak so stúpajúcim vekom jeho výskyt stúpa. Incidencia MDS vo veku 60–69 rokov je len 7 prípadov na 100 000 obyvateľov, oproti 20–40 prípadom na 100 000 obyvateľov vo veku nad 70 rokov (5).

Najčastejším **príznakom MDS** je anémia a s ňou často súvisiaci anemický syndróm. Asi 25–30 % pacientov má leukopéniu. A len asi 10 % pacientov má v čase stanovenia diagnózy trombocytopeniu. Symptómy vyplývajúce z porušenej hemopoézy tak môžu byť veľmi pestré. Začiatok ochorenia býva pomalý. Dôsledkom cytopénie pozorujeme časté infekcie s vysokou teplotou, krvácavé prejavy (petechie, sufúzie, hematómy, epistaxy), pacient udáva celkovú slabosť a únavu. V krvnom obraze je najčastejšie makrocytová

anémia s ovalocytózou, anizocytózou a známami nezrelosti erytrocytov. Počet retikulyocytov je zvyčajne veľmi nízky. Kostná dreň je v úvode hyperplastická (s výnimkou hypoplastických foriem MDS) s megaloblastovou prestavbou erytropoézy a s početnými dysplastickými zmenami vo všetkých vývojových radoch (1, 6).

Základom **stanovenia diagnózy** je vyšetrenie kostnej drene (cytologické, histologické, imunohistochemické a fenotypové). Dôležité je aj cytogenetické vyšetrenie KD, pretože, ako už bolo spomenuté vyššie, častý je nález chromozómových aberácií. Ich prítomnosť môže ovplyvniť spôsob liečby MDS, ako aj prognózu pacienta.

Prognóza. MDS zahŕňa skupinu ochorení s variabilným klinickým priebehom a odlišným biologickým správaním. Časť pacientov je ohrozená progresiou do akútnej leukémie, iná časť pacientov sa stáva závislá od transfúzií, iná je náchylná na infekcie a krvácavé prejavy. U niektorých pacientov dochádza k okamžitej transformácii do akútnej leukémie, zatiaľ čo ostatní prežívajú dlhodobo, a MDS tak má chronický priebeh.

Vzhľadom na to bol vypracovaný Medzinárodný prognostický skórovací systém, revidovaný v roku 2012 (IPSS-R), ktorý rozdelil pacientov do 5 rizikových kategórií. Založený je na hodnotení percenta blastov v kostnej dreni, prítomnosti a charaktere cytogenetických zmien a periférnej cytopénií. Najvýznamnejším rizikovým parametrom v dĺžke prežívania a prechodu do akútnej leukémie je počet blastov v kostnej dreni (1, 8), pozri tabuľku 2.

Liečebný postup závisí od typu MDS, veku pacienta a rizikových faktorov. Algoritmus liečby pacientov s MDS je znázornený na obrázku 1. Jediným kuratívnym spôsobom terapie je alogénna transplantácia kostnej drene od HLA identického príbuzného darcu. Pre mladých chorých bez vhodného príbuzného darcu predstavuje alternatívnu metódu alogénna transplantácia kostnej drene od nepríbuzenského HLA identického darcu. Avšak väčšina pacientov s vyšším rizikom nie je vhodná na transplantáciu z dôvodu veku a pridružených ochorení. Nízkodávkovaná chemoterapia, ako napríklad terapia nízkymi dávkami cytozínarabinozidu, nepreukázala žiadnu výhodu oproti terapii čisto podpornej (9). Stupeň prežívania pri intenzívnej chemoterapii je veľmi nízky. Väčšie pochopenie biológie MDS viedlo k zvýšeniu záujmu o nové terapeutické možnosti vrátane hypometylačných látok. Inhibícia tumor supresorových a iných génov, ktoré riadia bunkový cyklus, hypometyláciou zohráva dôležitú úlohu v patogenéze a v progresii MDS. Najpoužívanejšou látkou je azacitidín, ktorý je inhibítorom metyltransferázy. Jej inhibícia vedie k hypometylácii a následnej apoptóze abnormálnych hemopoetických buniek. Medzinárodná randomizovaná štúdia uskutočnená v skupine pacientov so stredným-2 a vysokým rizikom podľa IPSS (AZA-001) preukázala, že azacitidín výrazne zlepšil prežívanie pacientov v porovnaní s konvenčnou liečbou (intenzívna chemoterapia, nízkodávkovaná terapia cytozínarabinozidom a najlepšia podporná liečba) (9). U pacientov s MDS ostáva základom terapie podporná liečba zahŕňajúca transfúzie erytrocytov a trombocytov, terapiu rastovými faktormi (napríklad erytropoetínmi – EPO), chelatačnú liečbu a antibiotickú a antimykotickú profylaxiu.

Anémia a MDS

Definícia. Anémia je hlavnou príčinou morbidity a mortality u pacientov s MDS. Svetová zdravotnícka organizácia definuje anémiu ako hladinu hemoglobínu < 130 g/l u mužov a < 120 g/l u žien. Až 90 % pacientov s MDS má anémiu v čase stanovenia diagnózy a približne 60 % z nich má anémiu ťažkého stupňa (hemoglobín (HGb) < 80 g/l) (10).

Príčiny. Anémia u pacientov s MDS je výsledkom zvýšenej, ale neefektívnej aktivity erytropo-

Tabuľka 1. Typy MDS podľa FAB a SZO klasifikácie (upravené podľa Kubisz P, et al., 2006; Málek F, 2005)

FAB podtyp	Počet blastov v kostnej dreni	Počet prstencových sideroblastov	Nález blastov v diferenciálnom krvnom obraze
RA	< 5 %	< 15 %	< 1 %
RARS	< 5 %	≥ 15 %	< 1 %
RAEB	5 – 20 %	rôzny	< 5 %
RAEB-t	21 – 30 %	rôzny	5 – 20 %
CMMoL	> 20 % a zvýšený počet monocytových buniek	rôzny	počet monocytových buniek > 1x10 ⁹ /l
WHO podtyp	Počet blastov v kostnej dreni	Počet prstencových sideroblastov	Nález blastov v diferenciálnom krvnom obraze
RCUD			
– RA			
– RN			
– RT	< 5 %	< 15 %	< 1 %
	< 5 %	rôzny	< 1 %
	< 5 %	rôzny	< 1 %
RCMD	< 5 %	< 15 %	< 1 %
RCMD-RS	< 5 %	≥ 15 %	< 1 %
RARS	< 5 %	≥ 15 %	< 1 %
RAEB I	5 – 10 %	rôzny	< 5 %
RAEB II	10 – 20 %	rôzny	5 – 20 %
MDS s izolovanou deléciou 5q	< 5 %	rôzny	< 1 %
neklasifikovaný MDS	nepatrí do žiadnej z vyššie spomenutej skupiny	rôzny	< 1 %

Vysvetlivky: CMMoL – chronická myelomonocytová leukémia; MDS – myelodysplastický syndróm; RA – refraktérna anémia; RARS – refraktérna anémia s prstencovými sideroblastami; RAEB – refraktérna anémia s excesom blastov; RAEB-t – refraktérna anémia s excesom blastov v transformácii; RCMD – refraktérna cytopénia s multilineárnymi dyspláziami; RCMD-RS – refraktérna cytopénia s multilineárnymi dyspláziami s prstencovými sideroblastami; RCUD – refraktérna cytopénia s unilineárnou dyspláziou; RN – refraktérna neutropénia; RT – refraktérna trombocytopenia; SZO – Svetová zdravotnícka organizácia

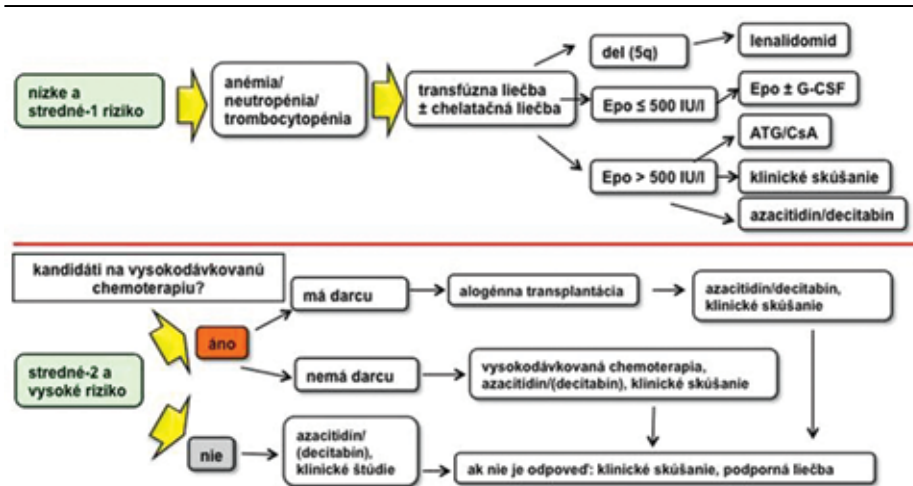
Tabuľka 2. Revidovaný medzinárodný prognostický skórovací systém, IPSS-R (upravené podľa: Greenberg PL, et al., 2012)

Hodnota	0	0,5	1	1,5	2	3	4
cytogenetika	veľmi dobrá		dobrá		stredná	zlá	veľmi zlá
počet blastov v kostnej dreni	≤ 2 %		> 2 – < 5%		5 – 10 %	> 10 %	
hemoglobín (g/l)	≥ 100		80 – < 100	< 80			
trombocyty (x10 ⁹ /l)	≥ 100	50 – < 100	< 50				
absolútny počet neutrofilov (x10 ⁹ /l)	≥ 0,8	< 0,8					
Rizikové kategórie	Skóre						
veľmi nízke	≤ 1,5						
nízke	> 1,5 – 3						
stredné	> 3 – 4,5						
vysoké	> 4,5 – 6						
veľmi vysoké	> 6						

etínu u nízkorizikových pacientov (podľa IPSS-R), zatiaľ čo u pacientov s multilineárnymi dyspláziami alebo s vyšším počtom blastov je výsledkom zlyhania kostnej drene (11). Preto u pacientov s MDS je liečba anémie často refraktérna. Hladina endogénneho EPO je u pacientov s MDS a anémiou normálna alebo zvýšená. U ťažko anemických pacientov však vzniká relatívny nedostatok EPO v dôsledku inefektívnej, hyperplastickej erytropoézy. Navyiac môže byť v dysplastickej populácii znížená citlivosť na EPO. V určitej fáze svojho ochorenia

vyžaduje pravidelné transfúzie červených krviniek viac ako 40 % pacientov s MDS (12).

Efekt anémie na organizmus. Anémia ovplyvňuje mobilitu a schopnosť vykonávať každodenné činnosti, zhoršuje príznaky už existujúcich komorbidít (cukrovka, chronické ochorenie srdca a obličiek, cerebrovaskulárne ochorenia), zvyšuje incidenciu a exacerbáciu preexistujúceho kardiovaskulárneho ochorenia (13). Indukuje nižší after-load a vyšší pre-load a môže viesť k srdcovej remodelácii, srdcovej dilatácii a hypertrofii ľavej

Obrázok 1. Algoritmus liečby MDS (upravené podľa: Greenberg PL, et al., 2011) (8).

Vysvetlivky: ATG – antitymocytový globulín; del – delécia; CsA – cyklosporín A; Epo – erytropoetín (v jednotkách IU/l); G-CSF – rastový faktor stimulujúci granulocytové kolónie

komory (14). Hypoxia navodená anémiou spôsobuje periférnu vazodilatáciu, zníženie cievnej rezistencie a zníženie krvného tlaku. Vďaka tomu klesá prietok krvi obličkami, znižuje sa glomerulová filtrácia a dochádza k renálnej ischémii. Výsledná retencia tekutín a vzostup objemu plazmy spôsobuje hypertrofiu ľavej komory, ktorá v konečnom dôsledku smeruje k nekróze a apoptóze buniek myokardu (15). Pri už preexistujúcom kardiovaskulárnom ochorení, anémia zintenzívňuje ischémiu a anginu pectoris (16). Kardiovaskulárne ochorenia predstavujú až polovicu všetkých úmrtí pri MDS a sú úzko spojené s prevalenciou a závažnosťou anémie (17). MDS pacienti závislí od transfúzií majú dvakrát vyššiu mieru úmrtnosti ako pacienti, ktorí sú od transfúzií nezávislí (10). Terapia anémie priaznivo zlepšuje dýchavicu, únavu a ovplyvňuje riziko ischémiu v kardiovaskulárnom systéme a mozgu. Indikácia transfúzie sa neradi konkrétnou hladinou HGb, ale vždy klinickým stavom pacienta, jeho vekom, prítomnými komorbiditami. Hladina HGb, pri ktorej indikujeme transfúziu liečbu, sa tak môže pri rôznych pacientoch značne líšiť.

Chelatačná terapia. Transfúzna liečba pomáha zlepšiť zdravotný stav, ale má aj určité riziká. Transfúzie erytrocytovými koncentrátmi môžu zhoršiť pacientovu prognózu z dôvodu zvýšeného rizika rozvoja syndrómu z preťaženia železom (18). Pri transfúzii jednej jednotky červených krviniek sa do organizmu dostane asi 200 – 250 mg železa. U takto chorých, ktorí sú odkázaní na opakované transfúzie, kde navyše nedochádza k priamym stratám krvi, hrozí vysoké riziko vzniku preťaženia železom. Nadmerné hromadenie železa v organizme má negatívne následky a sprievodné komplikácie, medzi ktoré patria poškodenie pečene, srdca a žliaz s vnútornou sekréciou. Retrospektívne údaje ukázali, že chronická anémia spolu so syn-

dromom z preťaženia organizmu železom sa spája s kardiálnou dysfunkciou (19). Preto sú veľmi žiaduce stratégie v liečbe pacientov s MDS, ktoré zlepšujú anémiu a udržiavajú normálnu hladinu železa. Použitie chelatačnej liečby je preto jednou z takýchto nevyhnutných alternatív. Vzhľadom na relatívne dlhšie prežívanie pacientov s nižším rizikom podľa IPSS-R, sú najmä títo pacienti ohrození rizikom rozvoja syndrómu z preťaženia organizmu železom. Hladina feritínu v sére je v súčasnom období akceptovaná ako ukazovateľ zásob železa v organizme. Môže byť však zvýšená (napriek normálnej zásobe železa v organizme) aj pri akútnych alebo chronických zápaloch, nádorových ochoreniach, ochoreniach pečene a podobne. Preto by mali byť s opatrnosťou interpretované hodnoty jednotlivých zložiek metabolizmu železa. Chelatačná liečba má začať u pacientov s MDS pri hladine feritínu od 1 000 – 2 500 $\mu\text{g/l}$. NCCN (Evidence-Based Cancer Guidelines) odporúča hovoriť o potrebe zvážiť možnosť chelatačnej liečby u pacientov s MDS s nízkym rizikom podľa IPSS-R, alebo u pacientov, u ktorých sa predpokladá, alebo už dostali viac ako 20 jednotiek transfúzií erytrocytov, a u ktorých je hladina feritínu vyššia ako 2 500 $\mu\text{g/l}$. Cieľom je znížiť hladinu feritínu pod 1 000 $\mu\text{g/l}$ (8, 20). Táto cieľová hladina je stanovená na základe použitia chelatačnej liečby u pacientov s talasémiou. Hlavným zámerom bola ochrana pacientov pred kardiálnym poškodením. Je známe, že v niektorých štúdiách bola použitá iná hladina feritínu ako hranica pre začatie chelatačnej liečby (u pacientov s MDS je to 1 000 $\mu\text{g/l}$). Začatie takej skoršej terapie je dôležité hlavne u pacientov s preexistujúcim srdcovým poškodením.

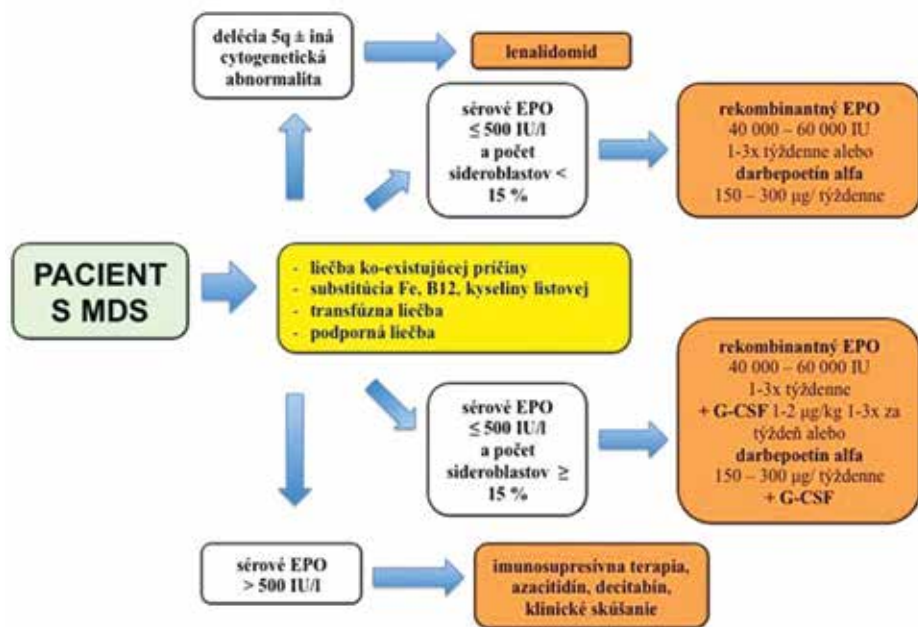
Liečba rastovými faktormi. U pacientov, ktorí nemajú deléciiu 5q, ale majú relatívne nízku sérovú koncentráciu erytropoetínu, sa má začať liečba

podávaním prípravkov stimulujúcich erytropoézu (EPO) s alebo bez rastových faktorov stimulujúcich biely vývojový rad. Terapeutické použitie EPO u pacientov s MDS vychádza z predpokladu jeho pôsobenia na reziduálnu, neklonovú populáciu a zo schopnosti inhibície apoptózy (21). Subkutánne sa podáva rekombinantný ľudský erytropoetín alfa, respektíve beta, v štandardnej dávke 30 000 – 40 000 medzinárodných jednotiek (IU)/týždeň, vo vysokých dávkach 60 000 – 80 000 IU/týždeň alebo darbepoetín v dávke 150 – 300 ug/týždeň . Miera odpovedí sa pohybuje od 20 – 25 % (22). Odpoveď sa zvyčajne dostaví do 1 – 2 mesiacov. Pridanie látok stimulujúcich biely vývojový rad (rastový faktor stimulujúci granulocytové kolónie – G-CSF) zlepšilo celkovú mieru odpovedí na približne 40 %, a to najmä u pacientov so sideroblastami (22, 23). Ak pri aplikácii EPO nedosiahneme do 8 týždňov terapeutickú odpoveď, je možné k EPO pridať G-CSF (150 – 300 ug/týždeň). Liečba má byť ukončená, ak sa terapeutická odpoveď nedosiahne po ďalších 4 – 8 týždňoch. Kompletná erytroidná odpoveď na liečbu EPO sa môže definovať ako zvýšenie hladiny HGb ≥ 115 g/l bez aplikácie transfúzie erytrocytovej masy. Za čiastočnú erytroidnú odpoveď považujeme stratu závislosti od transfúzií alebo zvýšenie HGb o viac ako 15 g/l u pacientov, ktorí neboli závislí od transfúznej terapie. Pacienti s relatívne nízkou sérovou hladinou EPO (< 500 alebo < 200 IU/l) a nízkou potrebou transfúzií erytrocytov (menej ako 2 jednotky za mesiac) majú 70 % šancu dosiahnuť odpoveď. Zatiaľ čo pacienti, ktorí nespĺňajú ani jednu z vyššie uvedených podmienok, majú len 10 % šancu dosiahnuť odpoveď. Tí, ktorí spĺňajú aspoň jednu podmienku majú 23 % šancu na odpoveď (22). Pacienti s nízkym rizikom majú vyššiu mieru odpovedí ako pacienti s vysokým rizikom MDS podľa IPSS-R. V liečbe anémie sa u pacientov s MDS osvedčil aj lenalidomid. Lenalidomid je imunomodulačný liek. Je vhodný na liečbu pacientov s MDS s nízkym rizikom, ktorí buď nereagujú na liečbu erytropoetínom, alebo u ktorých je len malá pravdepodobnosť benefitu z cytotoxickej liečby. Aktivita lenalidomidu je vyššia u pacientov s deléciou 5q. Na rozdiel od liečby rekombinantným erytropoetínom, lenalidomid má dvojaký biologický efekt:

- priamy cytotoxický na klon buniek s deléciou 5q,
- priamo podporuje erytropoézu u buniek bez delécie 5q.

Tieto dva faktory sa premietajú do erytroidných odpovedí s následnou obnovou normálnej hladiny hemoglobínu. V štúdiu Park et al., bolo dokázané predĺžené prežívanie a nezvýšené riziko progresie do AML, u pacientov s MDS s nízkym

Obrázok 2. Schéma liečby anémie u pacientov s MDS podľa NCCP odporúčaní (upravené podľa: Greenberg PL, et al., 2014).



Vysvetlivky: B12 – vitamín B12; EPO – erythropoetín; G-CSF – rastový faktor stimulujúci granulocytové kolónie; Fe – železo; MDS – myelodysplastický syndróm

alebo stredným-1 rizikom, ktorí boli liečení látkami stimulujúcimi biely aj červený vývojový rad. Okrem zlepšenia erytroidej odpovede a zníženia závislosti od transfúzií, nenaznačili publikované údaje existenciu negatívneho vplyvu takejto liečby (24). Pri liečbe EPO s alebo bez G-CSF nebol dokázaný vyšší výskyt transformácie do AML, vyšší výskyt trombotických komplikácií a sekundárnych malignít. Prehľadný súhrn liečby anémie u pacientov s MDS je znázornený na obrázku 2 (20).

Záver

V skupine pacientov s MDS je progredujúca závažná anémia predzvestou horších výsledkov a zvýšeného rizika úmrtia z kardiovaskulárnej príčiny. Skorá intervencia s cieľom upraviť anémiu zlepšuje krátkodobé aj dlhodobé výsledky. Hladina hemoglobínu, pri ktorej indikujeme transfúziu liečbu, sa môže líšiť pri rôznych pacientoch. No vo všeobecnosti platí, že je potrebné podať transfúziu pri hemoglobíne <math>< 90\text{ g/l}</math> vo veku pod 60 rokov a pri hemoglobíne <math>< 100\text{ g/l}</math> vo veku nad 60 rokov. Je v našich možnostiach transfúznou liečbou a liečbou rekombinantnými erythropoetínmi zachovať primeranú kvalitu života u pacientov s MDS po celý rad rokov. Erythropoetín potencuje rast a diferenciáciu hematopoetických prekursorov v kostnej dreni a inhibuje ich predčasnú apoptózu. Liečba je najúčinnnejšia u pacientov, ktorí majú hladinu endogénneho EPO v krvi <math>< 500</math> medzinárodných jednotiek na liter a ktorí nepotrebujú časté transfúzie (<math>< 2</math> transfúzne jednotky erytrocytov/mesiac). Použitie nových liekov v terapii MDS, ako napríklad

lenalidomid, ponúka nielen možnosť ovplyvnenia závažnosti anémie, ale aj redukuje potrebu transfúznej liečby. Orgánová toxicita nadbytočného železa je hlavnou príčinou nepriaznivého efektu podávania transfúzií, je preto dôležité včasné začatie chelatačnej liečby. Anemickí pacienti s MDS sú zvyčajne starší, majú viac komorbidít (napríklad diabetes, nefropatiu), často majú nižší krvný tlak, častejšie užívajú diuretiká, majú vyššie zastúpenie vyššej triedy NYHA III, IV (NYHA – New York Heart Association – klasifikácia dýchavice), majú nižšiu námahovú kapacitu kardiovaskulárneho systému, majú horšiu kvalitu života a vyššiu neuro-hormonálnu aktivitu. Anémia u pacientov s MDS zvyšuje riziko mortality a rehospitalizácie. Pacienti s ťažkou anémiou majú zvýšené riziko vzniku srdcových komplikácií. Práve pre tieto klinické charakteristiky väčšiny populácie pacientov s MDS je dôležité nepodceňovať adekvátny manažment liečby anémie, ktorý takto zvyšuje šancu na dlhší a kvalitnejší život.

Literatúra

- Kubisz P, et al. Hematológia a transfuziológia. In: *Myelodysplastický syndróm*. Bratislava, Slovenská republika: Grada; 2006: 91–95.
- Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982;51:189.
- Bennet JM. Classification of the myelodysplastic syndromes. *Clin Haematol*. 1986;15:909.
- Málek F. Myelodysplastický syndróm – pohľad internisty. *Interní medicína pro praxi*. 2005;2:65–69.
- Rollison ED, Howlander N, Smith TM, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*. 2008;112(1):45–52.

6. Vondráková J. Myelodysplastický syndróm, diagnostika a liečba. *Interní medicína pro praxi*. 2010;12(11):535–539.

7. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120(12):2454–2465.

8. Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. Myelodysplastic syndromes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9:30–56.

9. Fenaux P, Muftić GJ, Hellström-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):223–232.

10. Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7594–7603.

11. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. Clinical Relevance of Anemia and Transfusion Iron Overload in Myelodysplastic Syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;1:166–175.

12. Brechignac S, Hellstrom-Lindberg E, Bowen DT, et al. Quality of Life and Economic Impact of Red Blood Cell (RBC) Transfusions on Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS). *Blood*. 2004;104:4716.

13. Oliva EN, Schey C, Hutchings AS. A review of anemia as a cardiovascular risk factor in patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res*. 2011;1(2):160–166.

14. Oliva EN, Dimitrov BD, Benedetto F, et al. Hemoglobin level threshold for cardiac remodeling and quality of life in myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*. 2005;29:1217–1219.

15. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol*. 2004;17:749–761.

16. Goodnough LT, Bach RG. Anemia, transfusion and mortality. *N Engl J Med*. 2001;345:1272–1274.

17. Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, et al. WHO-defined myelodysplastic syndrome with isolated del(5q) in 88 consecutive patients: survival data, leukemic transformation rates and prevalence of JAK2, MPL and IDH mutations. *Leukemia*. 2010;24:1283–1289.

18. Balducci L. Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life. *Cancer*. 2006;106:2087–2094.

19. Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic Factors and Life Expectancy in Myelodysplastic Syndromes Classified According to WHO Criteria: A Basis for Clinical Decision Making. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7594–7603.

20. Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. NCCN Guidelines: Myelodysplastic Syndromes. *National Comprehensive Cancer Network*. 2014;2:MS1–MS48.

21. Šišková M. Liečba anémie erythropoézu stimulujúcimi proteínmi u pacientů s myelodysplastickým syndromem. *Onkologie*. 2010;4(2):101–105.

22. Hellström-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol*. 1995;89(1):67–71.

23. Casadevall A, Pirofski LA. Antibody-mediated regulation of cellular immunity and the inflammatory response. *Trends Immunol*. 2003;24:474–478.

24. Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood*. 2008; 111:574–582.

MUDr. Juraj Chudej, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie
Jesseniova lekárska fakulta UK
Univerzitná nemocnica Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
durochudej@pobox.sk