

Myelodysplastický syndrom

Informační příručka pro pacienty



MUDr. Petra Bělohávková, MUDr. Libor Červinek





Autoři děkují za připomínky a recenzi textu doc. MUDr. Jaroslavu Čermákovi, CSc, MUDr. Jaroslavě Voglové, sestřám Pavlíně Steinbergerové a Janě Ryšavé a panu Bohumírovi Ježkovi.

Příručku svými obrázky, které jsou inspirovány příběhy skutečných pacientů, obohatil prof. MUDr. Michael Doubek, PhD.

Obsah

	str
Úvod	4
Myelodysplastický syndrom	5
Diagnóza MDS a klasifikace onemocnění	9
Léčebné možnosti u MDS (I)	14
Léčebné možnosti u MDS (II)	18
Psychologická pomoc	21
Dieta a životospráva	22
Klinická studie	23
Komunikace	23
MDS v pediatrii	23
Vysvětlení pojmů	24
Seznam použitých zkratk	25
Závěr	26
Struktura péče o MDS pacienty	27
Kontakty na specializované pracoviště	28
Užitečné odkazy	29



Úvod

Tato informační příručka je určena pacientům s myelodysplastickým syndromem (MDS), jejich rodiny a blízké. Mohla by být také užitečná pro zdravotníky nehematology, kteří se s touto chorobou pravidelně nesetkávají. Pacient informací, že mu bylo právě diagnostikováno hematologické onemocnění, je zpravidla nepříjemně zaskočen. Nová skutečnost také s sebou přinese celou řadu otázek. Tyto otázky se týkají především vyšetřovacího procesu, prognózy a léčby MDS či možných omezení v běžném životě. Navíc otázky často nemocnému vyvstanou na mysl až po opuštění zdravotnického zařízení v domácím, klidném prostředí. Podle zkušeností víme, že pacient v prvním stresu také nemusí všechny poskytnuté informace dobře vnímat a správně jim porozumět, protože těchto informací bývá rovněž velké množství.

Úkolem této příručky je vytvořit informační most mezi pacientem a lékařem, který by mohl přispět ke vzájemné lepší komunikaci. V příručce jsou uvedeny základní informace o příčině, diagnostice, klasifikaci a léčbě této choroby. Dále se snažíme upozornit na možné projevy nemoci a hrozící rizika v běžném životě. Na konci příručky jsou uvedeny i kontakty na specializovaná pracoviště v České republice zabývající se léčbou myelodysplastického syndromu. Informace v této příručce však v žádném případě nechtějí a nemohou nahradit doporučení Vašeho ošetřujícího lékaře a osobní kontakt s lékařem.



2. Myelodysplastický syndrom

2.1 Co je MDS ?

Myelodysplastický syndrom (MDS) je různorodá skupina získaného onemocnění kostní dřeně. MDS se převážně vyskytuje ve vyšším věku (mezi 65 - 70 lety) a výskyt MDS činí 5 nových případů na 100 000 obyvatel ročně. Počet nových případů MDS narůstá s věkem a nad 70 let se vyskytuje až 20 – 40 nových případů na 100 000 obyvatel. Onemocnění může však postihnout i mladší nemocné, vzácně děti. Ve většině případů onemocnění vzniká z nejasných příčin (primárně). Kolem 10 - 20 % případů MDS se rozvine jako sekundární forma po předchozích rizikových faktorech, ke kterým řadíme léčbu cytostatiky, ozařování nebo opakovaný kontakt s některými chemikáliemi (organická rozpouštědla, benzen, pesticidy). U MDS nebyl dosud prokázán infekční podíl choroby a onemocnění není rovněž dědičné. Všechny mechanismy, které vedou k nastartování vzniku choroby však dosud nebyly zcela objasněny.

V kostní dřeni zdravého člověka jsou produkovány tři druhy krevních buněk, které vycházejí ze společné zárodečné (kmenové) buňky: červené krvinky (erytrocyty), bílé krvinky (leukocyty) a krevní destičky (trombocyty). Poškozením této kmenové buňky dochází k rozvoji MDS. Zdravá kostní dřeň tvoří také nezralé krvinky (blasty), které za normálních okolností vyžívají v normálně funkční červené a bílé krvinky, krevní destičky.

U pacientů s MDS často nacházíme v bohaté kostní dřeni zvýšený počet blastů a určitá část ostatních krvinek má vzhledové abnormality (tzv. dysplastické změny). Tyto nálezy jsou typické pro diagnózu této choroby. Naopak v krevním oběhu je málo normálních a zdravých krvinek. Jedná-li se o snížení počtu červených krvinek, hovoříme o chudokrevnosti (anémii). Dále může být zjištěno snížení počtu bílých krvinek (leukopenie a neutropenie), snížení počtu krevních destiček (trombocytopenie). V případě, kdy jsou sníženy v krevním obraze všechny tři typy krevních elementů, mluvíme o pancytopenii.



2.2 Klinické projevy MDS

Klinický obraz onemocnění je velmi různorodý, což je dáno proměnlivými nálezy u tohoto onemocnění. U části pacientů může být přítomna pouze mírná chudokrevnost (anémie) a onemocnění může být dlouhodobě stabilní s minimálními projevy choroby bez nutnosti léčby. Na druhou stranu se vyskytují nepříznivé varianty onemocnění, u kterých je vysoké riziko možnosti rozvoje závažnější krevní choroby - akutní leukémie (AL).

Chudokrevnost (anémie)

Nejčastějším projevem této choroby je snížení hladiny červeného krevního barviva (hemoglobinu) pod normální hodnoty v krevním obraze a hovoříme pak o chudokrevnosti (anémii). Ke klinickým projevům anémie patří únava, snížení fyzické výkonnosti, dušnost hlavně při námaze, hučení v uších a bledost pacienta. Na zhoršení projevů anémie se dále spolupodílí vyšší věk nemocných a přidružené choroby pacienta (především kardiální choroby).

Snížení počtu bílých krvinek (leukopenie) a snížení neutrofilních segmentů (neutropenie)

U pacientů s MDS často klesá počet druhu bílých krvinek tzv. neutrofilních segmentů, které zajišťují obranu organismu proti bakteriím. Snížení počtu a současně zhoršení funkce bílých krvinek se klinicky projevuje různými bakteriálními či virovými infekcemi (zápal plic, močové infekce a jiné). Infekční choroby u pacienta s MDS mohou mít těžší průběh a častěji recidivují oproti výskytu u zdravého člověka a také se objevují infekce s méně obvyklým původcem.

Snížení počtu krevních destiček (trombocytopenie)

Snížení počtu a zhoršení funkce krevních destiček se klinicky projevuje zhoršenou krevní srážlivostí a následně krvácivými projevy. Tyto krvácivé projevy mohou být spontánní (krvácení z nosu, dásní) nebo následovat po běžných výkonech nebo drobném poranění (po trhání zubů, říznutí). Krvácivé projevy často postihují kůži ve formě krevních podlitin nebo tzv. petechií. Může se objevit i krvácení z pohlavních orgánů, zažívacího traktu nebo vzácně i krvácení do mozku.



2.3 Diagnostická vyšetření u pacientů s MDS

Krevní testy

Základním vyšetřením při podezření na MDS je vyšetření krevního obrazu (KO) s manuálním diferenciálním rozpočtem, který hodnotí jednotlivé typy bílých krvinek.

V rámci vyšetření krve jsou zpravidla doplněna biochemická vyšetření, která lékaře informují o celkovém stavu pacienta – o funkci jater, ledvin, orgánů s vnitřní sekrecí (štítná žláza) atd. Dále je provedeno stanovení hladiny železa včetně zásobního železa (ferritinu), hormonu erythropoetinu, vitamínu B12 a kyseliny listové.

Vyšetření kostní dřeně

V případě, že základní vyšetření krevního obrazu prokazuje chudokrevnost nebo jiné abnormality krevních elementů, je nutné doplnit vyšetření kostní dřeně (KD). Vzorky kostní dřeně mohou být získány při dvou odlišných procedurách – při sternální punkci nebo biopsii kostní dřeně (trepanobiopsie). Sternální punkce se provádí nasátím dřevové krve do stříkačky nejčastěji z hrudní kosti (sterna), případně z lopaty kosti kyčelní.

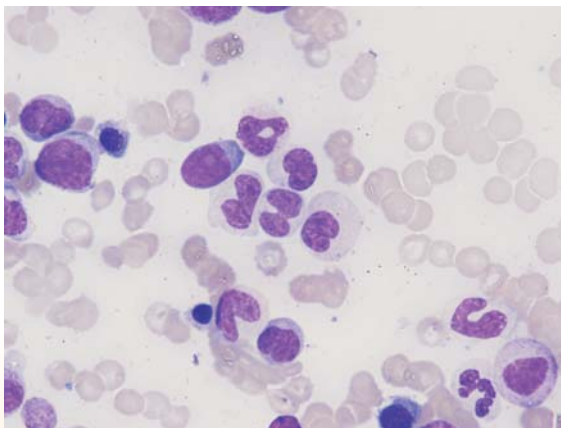
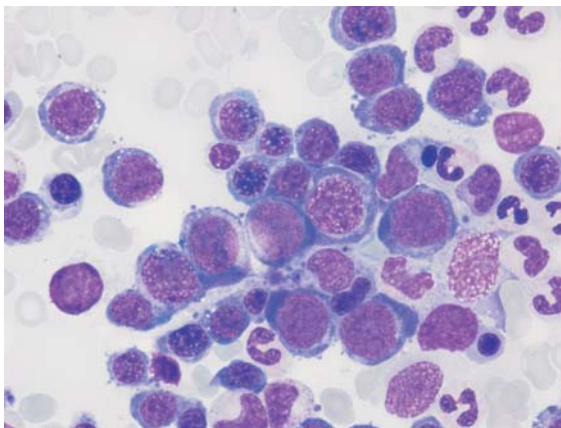
Z odebraných vzorků se provedou nátěry na sklíčko, které se po nabarvení hodnotí pod mikroskopem. Toto lékaři přinese základní informace o vývoji krevních elementů ve dřeni - o jejich počtu a tvaru či dalších rozpočtových abnormalitách (ve dřeni). Dále se odebírají vzorky k vyšetření imunofenotypizačnímu, kdy jsou ve speciálním přístroji krvinky hodnoceny podle určitých znaků na svém povrchu. Cytogenetické vyšetření ze dřene nám určí chromozomální abnormality.

Biopsie kostní dřeně představuje odběr malého vzorku kosti z hřebene kyčelní kosti a přináší možnost podrobnějšího histologického vyšetření stavby kostní dřeně. K rizikům vyšetření kostní dřeně patří možný hematom (modřina) v místě vpichu, mírná bolest v průběhu nebo vzácně rozvoj infekce. Oba výkony se provádí v lokálním znecitlivění za sterilních podmínek. Před biopsií dřene jsou pacientům podávány léky tlumící bolest. Pacienti se těchto vyšetření často obávají, ale vysvětlení rizik, průběhu výkonu a na druhé straně přínosu výsledků tyto obavy často rozptýlí.



Doplňkové testy

V rámci pátrání po příčině abnormalit v krevním obraze jsou u pacientů často prováděny další krevní odběry a vyšetření, která mohou přispět ke stanovení správné diagnózy. Jedná se například o virologické vyšetření (testy na žloutenky, HIV), koagulační vyšetření (stanovení krevní srážlivosti), imunohematologické vyšetření (stanovení protilátek proti erytrocytům a trombocytům) a celá řada dalších testů.



Aspirát kostní dřeně u MDS (barvení Giemsa-Romanowsky)



3. Diagnóza MDS a klasifikace onemocnění

Rozmanitost MDS způsobuje, že průběh tohoto onemocnění se u jednotlivých pacientů značně liší v klinického obraze, prognóze onemocnění a riziku progresu do akutní leukémie. Lékař po stanovení diagnózy MDS každého pacienta zařadí podle zvolené klasifikace. Často se užívá starší FAB klasifikace (Francouzsko-americko-britské klasifikace) nebo je používána novější WHO klasifikace (Světová zdravotnické organizace). Tato klasifikace byla poprvé zveřejněna v roce 2002 a následně v roce 2008 upravena na novější verzi. Pro zjednodušení a lepší pochopení zveřejňujeme pouze poslední typ klasifikace.

U každého nemocného je nutné stanovit rizikovost jeho choroby. K tomu nám slouží tzv. mezinárodní prognostický skórovací systém (IPSS). Druhý a novější prognostický skórovací systém představuje skórovací systém na podkladě WHO klasifikace, kde je ještě navíc zohledněna závislost pacienta na podávání transfuzí. Tento skórovací systém má označení WPSS.

3.1 WHO klasifikace

Tabulka 1. WHO 2008- klasifikace MDS

Nemoc	Dysplazie	Periferní blasty	Dřeňové blasty	Prstenčité sideroblasty	Cytogenetika
isolovaná del 5q-	Dyserytropoeza	< 1%	< 5%	< 15%	5q- izolovaně
RA RN RT	Dyserytropoeza, Dysgranulopoeza Dystrombopoeza	< 1%	< 5%	< 15%	různá
RARS	Dyserytropoeza	0	< 5%	< 15%	různá
RCMD	2–3 řady	Nepřítomny	< 5%	< 15%	různá
RAEB-1	1–3 řady	< 5%	< 5%	< 15%	různá
RAEB-2	1–3 řady	5–19% Auerovy tyče	10–19% Auerovy tyče	< 15%	různý
MDS-U	1řada	< 1%	< 1%	< 15%	různá

Klasifikace Světové zdravotnické organizace WHO 2008 (tabulka č.1):

Refrakterní cytopenie s unilineární dysplazií (RCUD)

Podle typu postižení krevní řady v rámci této skupiny rozlišujeme tři následující podtypy: refrakterní anémii, refrakterní neutropenii a refrakterní trombocytopenii. Nejrozšířenějším podtypem je refrakterní anémie (RA), která patří do skupiny MDS nízkého rizika. Nemocní jsou léčeni podpůrně (vitaminy, erytropoetin), ale často jsou postupně odkázáni na krevní transfuze. Následně při známkách přetížení železem je indikována chelatační léčba.

Refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty (RARS)

Refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty se rovněž řadí do skupiny málo agresivních typů MDS a označení vychází z nálezu sideroblastů (typy červených krvinek), které obsahují granula železa kolem jádra (prstenčité sideroblasty). Ke zlepšení anémie opět mohou přispět vitaminy, léčba erytropoetinem nebo je nutné podávání transfuzí.

Refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií (RCMD)

Do této skupiny MDS patří ti pacienti, u nichž je v krevním obraze přítomno snížení několika krevních řad (neutropenie, trombocytopenie, anémie). Podmínkou je dále to, že v kostní dřeni je přítomno méně než 5% blastů ve dřeni a méně než 15% prstenčitých sideroblastů. V případě, že pacienti s RCMD mají současně více než 15% prstenčitých sideroblastů, hovoříme o podtypu RCMD-RS. Tento typ je opět léčen podle převažujících změn v KO a potíží nemocného podpůrnou léčbou.

Refrakterní anémie s nadbytkem blastů (RAEB-1 a RAEB-2)

Tato kategorie je rozdělena na dvě dílčí podskupiny, které se liší počtem blastů v kostní dřeni. Pacienti s podtypem RAEB-1 mají 5 – 9% blastů v kostní dřeni a pacienti s RAEB-2 mají hodnoty blastů v kostní dřeni mezi 10 – 19% blastů. Do skupiny RAEB-2 dále zařadíme pacienty, u nichž v nátěrech kostní dřene v blastech nalezneme struktury označované jako Auerovy tyče. Chování a rizikovitost těchto podtypů MDS záleží ještě na dalších okolnostech choroby (chromozomální změny). K oběma podtypům ale musíme přistupovat jako k rizikovější formě MDS, a proto by měla být léčena podle dalších okolností (věk a celkový stav pacienta) agresivněji. U mladších nemocných by měla být vždy zvážena indikace alogenní transplantace. Z dalších léčebných možností se nabízí léčba azacytidinem nebo chemoterapií.

MDS s izolovanou delecí 5q- (5q minus syndrom)

Název tohoto podtypu je odvozen od chromozomu číslo 5, kdy dojde k delecí (chybění) jeho dlouhého raménka (označené q). Tato delecí může být jedinou chromozomální abnormalitou u pacienta nebo se může kombinovat s dalšími chromozomálními změnami. Pacienti s 5q- syndromem mají refrakterní anémii, která vyžaduje podpůrnou péči. V KO zpravidla nenalézáme další změny, naopak může být přítomna zvýšená hodnota krevních destiček. Tento syndrom typicky postihuje ženy středního a staršího věku. V současné době v léčbě tohoto typu MDS začíná být k dispozici léčba lenalidomidem.

Neklasifikovaný MDS-U

Do této skupiny zařazujeme pacienty, u kterých nejsou jasně splněna všechna kritéria pro MDS. Pacienti mají například pancytopenii v KO, ale v kostní dřeni není dostatečný počet dysplastických krvinek (pod 10%) nebo jsou změny pouze v jedné řadě. Dále se může jednat o nemocné, kteří mají prokázáné cytogenetické odchylky typické pro MDS, ale bez nálezu zjevných dysplastických změn ve dřeni.

Chronická myelomonocytární leukémie (CMML)

CMML je dnes řazena do skupiny onemocnění smíšených myelodysplastických/ myeloproliferativních (zkratka MDS/MPS). Onemocnění můžeme rozdělit na CMML-1 s méně jak 10% blastů ve dřeni a druhou podmínkou ke splnění diagnózy je absolutní počet monocytů v krevním obraze více než 1.109 /l. V případech, kdy počet blastů v kostní dřeni dosahuje 10 - 20% blastů, mluvíme o CMML-2.



3.2 Mezinárodní prognostický skórovací systém - IPSS (tabulka č.2)

Tabulka 2. IPSS systém

	Skóre				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Blasty v KD (%)	< 5	5-10	—	11-20	21-30
Karyotyp	Příznivý *	Intermediární	Nepříznivý‡	—	—
Cytopenie	0/1	2/3	—	—	—

Nízké riziko 0 body
 Intermediární -1 0.5–1.0 body
 Intermediární -2 1.5–2.0 body
 Vysoké riziko ≥2.5 body

Příznivý: normální, -Y, del(5q), del(20q).

† Intermediární ostatní abnormality zahrnuté v příznivých a nepříznivých změnách

‡ Nepříznivé: komplexní (≥3 abnormality) nebo abnormality chromozomu 7

V roce 1997 byl na základě analýzy velkého souboru MDS pacientů vypracován mezinárodní prognostický skórovací systém, který umožňuje blíže posoudit onemocnění a předpovědět agresivitu nemoci a prognózu pacienta. U každého pacienta je IPSS určeno podle dosažených bodů, které vyplývají z těchto nálezů: počet nezralých buněk (blastů) v kostní dřeni, cytogenetický nález a počet cytopenií. Celkové skóre IPSS, které pacient dosáhne, nám zařadí nemocného do prognostické rizikové skupiny. Od IPSS se následně odvíjí předpoklad délky trvání onemocnění, míra rizika přechodu do akutní leukémie a léčba nemocného.

Zjištěné skóre IPSS stanoví, do které z následujících rizikových skupin pacient patří:

- Nízce riziková skupina: Skóre IPSS je 0.
- Středně riziková skupina 1: Skóre IPSS leží mezi 0,5 až 1,0.
- Středně riziková skupina 2: Skóre IPSS leží mezi 1,5 až 2,0.
- Vysoce riziková skupina: Skóre IPSS je větší než 2,0.

3.3 Prognostický skórovací systém na základě WHO klasifikace – WPSS (tabulka č. 3)

V současnosti je používán ještě druhý skórovací systém – WPSS. V tomto systému je zohledněn dále WHO podtyp choroby a pacientova závislost na transfuzích erytrocytů.

Tabulka 3. WPSS systém

	Skóre			
	0	1	2	3
WHO kategorie	RA, RARS, 5q–	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Karyotyp	Příznivý *	Intermediární†	Nepříznivý‡	—
Transfuzní závislost	Není	Pravidelná	—	—

Velmi nízké riziko 0 bodů
 Nízké riziko 1 bod
 Intermediární 2 body
 Vysoké riziko 3–4 body
 Velmi vysoké riziko 5–6 body

Příznivý: normalní, -Y, del(5q), del(20q).

† Intermediární ostatní abnormality zahrnuté v příznivých a nepříznivých změnách

‡ Nepříznivé: komplexní (≥3 abnormality) nebo abnormality chromozomu 7



4. Léčené možnosti u MDS (1)

Léčbu pacientů s MDS je nutné vždy vést individuálně v závislosti na potížích nemocného, na stadiu onemocnění, věku a přidružených chorobách pacienta a na rizikosti onemocnění podle stanoveného IPSS. Je nutné zdůraznit, že vždy konečné slovo při rozhodnutí o druhu léčby má pacient, kterému musí být poskytnuty všechny dostupné informace a současně dán čas na zvážení nabídnutých léčebných možností.

Pacienti s nízkým a středním-1 rizikem MDS (IPSS 0 – 1)

4.1 Observace

Jedná se o termín pro sledování pacienta bez terapie. Toto je možné pouze u pacientů s mírnými změnami v krevním obraze zpravidla na počátku choroby, kdy není nutný žádný léčebný přístup.

4.2 Podpurná léčba

Úkolem podpurné léčby je především snížit nebo odstranit příznaky vyplývající z choroby a zlepšit tak kvalitu života pacienta. Podpurná léčba však chorobu nemůže definitivně vyléčit. Součástí podpurné léčby jsou převody červených krvinek a destiček, protiinfekční a chelatační léčba.

Transfuze červených krvinek

Jedná se o substituční terapii, která zmírňuje projevy chudokrevnosti. Tato terapie příznivě zlepší dušnost, únavu a ovlivňuje riziko nedokrevnosti (ischémie) v kardiovaskulárním systému (srdce, mozek). Podávání transfuzí se neřídí konkrétní hodnotou hladiny hemoglobinu, ale vždy klinickým stavem, věkem pacienta a přítomností přidružených chorob. Hladiny hemoglobinu, při kterých lékař indikuje podání transfuzí, se proto mohou u různých pacientů značně lišit.

Transfuze krevních destiček

Podávání krevních destiček je indikováno při krvácivých projevech pacienta s těžkou trombocytopenií. V některých případech jsou podávány krevní destičky podpurně před plánovanými chirurgickými či stomatologickými výkony.



Protiinfekční léčba (antibiotická a antimykotická)

U pacientů, kteří mají snížené hodnoty leukocytů a neutrofilů, často dlouhodobě preventivně podáváme antibiotika a antimykotika (protibakteriální a protiplísňové léky). V případě rozvoje infekce je u pacientů s MDS vždy zapotřebí razantní protiinfekční terapie a je nutno pomýšlet na méně obvyklé původce infekcí.

Chelatační léčba

Pacienti, kteří jsou závislí dlouhodobě na transfuzní léčbě, mohou být ohroženi rozvojem přetížení železem. Ve studiích bylo zjištěno, že zahájení chelatační léčby u pacientů MDS nízkého rizika zlepší přežití nemocných a zřejmě i oddálí riziko progresu choroby. Chelatační léčbu je doporučeno zahájit u pacientů s hladinou ferritinu v krvi nad 1000 ug/l a podanými minimálně 20 transfuzními jednotkami, kdy nadále trvá transfuzní závislost. V léčbě je k dispozici chelátor deferoxamin (Desferal), který však musí být podáván ve formě dlouhodobé kontinuální nitrožilní či podkožní infuze. Tento preparát je účinný, ale tato forma aplikace je pro celou řadu pacientů obtížná, proto se příliš v praxi neužívá.

Novějším chelátorem je V současné době se jako chelátor používá zejména deferasirox (Exjade), který se užívá jako rozpuštěné tablety. Při léčbě tímto preparátem se mohou především na počátku užívání objevit zažívací potíže (nevolnost, průjem, bolesti břicha, vyrážka), které jsou zpravidla mírné a rychle odeznívající. V případě jejich přervávání se dají ovlivnit doplňkovou léčbou, úpravou doby užívání či snížením léčebné dávky deferasiroxu. Během léčby deferasiroxem se pravidelně kontrolují ledvinné funkce. V případě jejich zhoršení se upraví dávkování nebo je nutné deferasirox krátkodobě vysadit do opětovné normalizace funkce ledvin.

Růstové faktory krvetvorby

Erytropoézu stimulující proteiny (erytropoetin)

K léčbě chudokrevnosti můžeme použít i rekombinantně vyrobenou „napodobeninu“ přirozeného růstového faktoru erytrocytů – erytropoetin (EPO). Tato látka povzbuzuje kostní dřeň k tvorbě červených krvinek. Léčba je účinná pouze u určité části nemocných. Je to především u těch pacientů, kteří mají nízkou hladinu svého vlastního EPO v krvi a zároveň nepotřebovali dosud mnoho transfuzí. Léčebná odpověď se může zvýšit, pokud nemocní dostanou EPO v kombinaci s růstovými faktory, které stimulují kostní dřeň k tvorbě bílých krvinek (G-CSF). Aplikace obou preparátů je formou podkožní injekce.

Granulocyty stimulující faktor (filgrastim)

V případech, že má pacient nízký počet bílých krvinek a trpí infekcí, je v některých případech vhodné podání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF), tzv. růstového faktoru bílých krvinek.

Romiplostim

Romiplostim je rekombinantní preparát ovlivňující receptory umístěné na buňkách v kostní dřeni zvané megakaryocyty. Výsledkem je zvýšená tvorba krevních destiček z těchto megakaryocytů, které se následně uvolní do krve. Podávání romiplostimu u pacientů s MDS není standardní a zatím je ve fázi klinických zkoušek.

4.3 Imunosupresivní léčba

Imunosupresivní preparáty tlumí různými mechanismy imunitní systém člověka a jsou v medicíně používány v různých indikacích. Z MDS pacientů jsou k imunosupresivní léčbě vhodní pacienti s cytopenií, kteří nejsou indikováni k podávání růstových faktorů nebo tato léčba u nich byla neúspěšná. Lékař se může orientovat podle určitých faktorů, které by mohly předvídat úspěšnost léčby (například hypoplastická forma MDS – buněčně chudá dřev nebo přítomnost přídatného chromozomu 8 atd). Léčba bývá úspěšnější u pacientů ve věku do 65 let věku s kratší dobou závislosti na transfuzích. Z léčebných možností máme několik preparátů, které můžeme použít. Patří k nim antithymocytární globulin (ATG), cyklosporin samostatně či v kombinaci s kortikoidy.

4.4 Imunomodulační terapie

Léčba lenalidomidem (Revlimid) se u MDS pacientů s izolovanou delecí 5q prokázala jako velmi účinná. Preparát se podává v dávce 10 mg/den perorálně jako kapsle po 21 dnů v měsíci a po týdenní pauze se cyklus opět opakuje. Přípravek není v Evropě zatím registrován, avšak jeho podávání je možné v klinických studiích a v některých individuálních případech po schválení revizním lékařem. Během této léčby se z nežádoucích projevů může objevit svědění kůže, vyrážka, zažívací potíže, únava a je zvýšené riziko trombózy. Zpravidla v prvním léčebném cyklu mohou být pozorovány výraznější poklesy parametrů krevního obrazu, které se od dalšího cyklu zpravidla upraví.

4.5 Alogenní transplantace krvetvorných buněk

U pacientů s MDS nízkého a středního-1 rizika není alogenní transplantace krvetvorných buněk standardně indikována. Její zvažení je pro mladší nemocné (do 60-65 let) s těžkou a zhoršující se cytopenií, výrazně sníženou buněčností kostní dřeně (hypoplasií) nebo přítomností vazivových vláken (fibrózou) ve dřeni. Provedení transplantace by se mělo rovněž zvažovat u sekundární formy MDS po předchozí léčbě chemoterapií či radioterapií, protože se jedná prognosticky o nepříznivou formu MDS. U pacientů se středním -1 rizikem je alogenní transplantace indikována v přítomnosti více jak 5% blastů v kostní dřeni nebo při průkazu nepříznivého karyotypu.



5. Léčebné možnosti u MDS (II)

Pacienti se středním-2 rizikem a vysokým rizikem MDS (IPSS 1,5 – 2)

Pacienti ze skupiny s rizikem střední-2 a vysoce rizikové skupiny podle IPSS mají vyšší pravděpodobnost, že jejich onemocnění přejde do akutní leukémie. Z tohoto důvodu je u těchto pacientů hlavním léčebným cílem oddálení progresu choroby a zlepšení přežití nemocných.

5.1 Indukční chemoterapie

Indukční chemoterapie představuje intenzivní chemoterapii kombinací cytostatik, která jsou shodná s cytostatiky užívanými při léčbě akutních leukémií. Léčba je vhodná pro pacienty mladší 65 let věku s více jak 10% blastů v kostní dřeni bez přítomnosti závažnějších přidružených chorob (srdeční, plicní choroby), které by bránily podání této intenzivní léčby. Tato chemoterapie s sebou přináší významné nežádoucí účinky. Mezi obecně známé patří ztráta vlasů, vznik slizničních defektů v ústech, nevolnost, nechutenství, zvracení a průjem.

Z tohoto důvodu jsou pacientům vždy podávány léky tlumící tyto příznaky. Vzhledem k tomu, že po chemoterapii dojde k významnému poklesu všech krvinek, je pacient ve vysoké míře náchylný k různým infekcím, a proto současně preventivně podáváme antibiotika a antimykotika. Podle KO nemocný dostává substituční léčbu (transfuze červených krvinek, destiček). Pravděpodobnost dosažení remise MDS samotnou indukční chemoterapií je kolem 30 - 50% podle podtypu choroby. Po první indukční chemoterapii se zpravidla pokračuje chemoterapií zajišťovací, ale i přesto je vysoké riziko časného návratu onemocnění (do 1 roku). Z tohoto důvodu je u této skupiny pacientů vždy zvažováno následné provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk.

5.2 Nízkodávkovaná chemoterapie

Podávání nízkých dávek cytosinarabinosidu (Cytosar, Alexan) je alternativou léčby pacientů MDS s vyšším rizikem u starších pacientů nebo pro nemocné s přidruženými chorobami, kteří nejsou kandidáty alogenní transplantace. Tento preparát se aplikuje podkožně v různých dávkovacích schématech: například pravidelně 1x týdně nebo cyklus aplikací 7 dnů po sobě 1x měsíčně a následně po 3-týdenní pauze se léčba opakuje. Preparát lze

aplikovat i ambulantně za pravidelných kontrol KO a stavu pacienta. Nežádoucí projevy této léčby jsou především hematologické (např. pokles trombocytů) nebo kožní reakce v místě vpichu. Celkové vedlejší účinky jsou pouze mírnějšího charakteru (nevolnost, únava, vyrážka).

5.3 Hypometylační látky a inhibitory histon deacetázy

Léčba hypometylačními preparáty a inhibitory histon deacetázy je novým trendem v terapii MDS, která je schopna ovlivňovat genové procesy podílející se na vzniku choroby. K terapii těmito preparáty jsou vhodní pacienti podle IPSS se středním-2 či vysokým rizikem nebo se středním-1 rizikem a současně nepříznivými změnami karyotypu, dále nemocní s CMML, kteří nejsou indikováni k podání indukční chemoterapie či k provedení alogenní transplantace. Cílem léčby je zmenšení závislosti na transfuzích, snížení počtu nezralých buněk a celková stabilizace onemocnění.

Z této léčebné skupiny je v současné době k dispozici preparát azacytidin (Vidaza), který se podává ve formě podkožní injekce jednou denně po dobu 7 dnů každé 4 týdny. K dosažení léčebné odpovědi je potřeba podání minimálně 6 cyklů před hodnocením úspěšnosti léčby. Během léčby se mohou objevit nežádoucí účinky jako kožní reakce v místě vpichu, nevolnost, zvracení, průjem nebo teplota. Především v prvním léčebném cyklu dochází k projevům hematologické toxicity – výraznější poklesy krevních elementů s nutností substituce. Tato léčba však u celé řady pacientů probíhá ambulantně.

Decitabin (Dacogen) je další lék ze skupiny hypometylačních látek jehož účinnost a bezpečnost je zkoumána v rámci klinických studií a zatím u nás není k dispozici. Toto platí i pro podávání inhibitorů histon deacetázy, které je v současnosti vyhrazeno pro klinické studie.

5.4 Alogenní transplantace krvetvorných buněk

Alogenní transplantace krvetvorných buněk je indikována u nemocných mladších 60 (65) let věku v dobrém celkovém biologickém stavu, bez závažných přidružených chorob.

Transplantace krve či kostní dřeně je přístupem, který jako jediný může MDS definitivně vyléčit, avšak tento postup pro svoje rizika a náročnost lze použít pouze u menší části pacientů s MDS (20–30% pacientů). Tato skutečnost je dána věkem pacientů v době diagnózy MDS, častými přidruženými chorobami a méně často nenalezením vhodného dárce.

Vlastní transplantace probíhá jako podání transfuze kmenových krevních buněk (=štěpu) z kostní dřeně nebo z krve dárce. Tento štěp může být od příbuzného (nejčastěji sourozenec) nebo nepříbuzného dárce. V případě, že

nemocný nemá shodného dárce v rodině, je dárce hledán podle HLA znaků prostřednictvím národních registrů kostní dřeně (Plzeň, Praha). Alogenní transplantace se provádí v ČR pouze ve specializovaných transplantačních centrech.

Transplantaci krvetvorných buněk předchází cytostatická chemoterapie, která může obsahovat vysoké dávky cytostatik, pak hovoříme o myeloablativním přípravném režimu. Pro pacienty s přidruženými chorobami a starší nemocné užíváme přípravný režim s nižší toxicitou a mluvíme pak o nemyeloablativním přípravném režimu. Dlouhodobé přežití po transplantaci je u MDS nízkého rizika mezi 60-70%, u MDS vysokého rizika 40-45% v závislosti na celé řadě dalších faktorů (cytogenetický nález, počet blastů před transplantací, typ transplantace a dárce atd.).

Po transplantaci nemocní musí užívat protiinfekční léky a léky imunosupresivní, které zabráňují rozvoji reakce štěpu proti hostiteli (GvHD). Tato reakce nejčastěji postihuje kůži (vyrážka), trávicí trakt (průjmy) nebo játra (zvýšení jaterních testů a neinfekční žloutenka). GvHD může významně zhoršit kvalitu života nemocných nebo při rezistenci na léčbu nemocného dokonce ohrozit na životě.



6. Psychologická pomoc

Novou skutečnost, že bylo zjištěno závažné hematologické onemocnění, přijímají pacienti velmi různě podle typu osobnosti. Nemocní, kteří mají introvertní povahu, svoje úzkosti více skrývají a naopak extrovertní pacienti ve stejné situaci budou reagovat bouřlivěji. Při této závažné životní zkoušce existují dvě typické reakce: pasivně se vzdát a uzavřít do sebe nebo se postavit čelem negativnímu sdělení a začít bojovat. Zvláště u mladších nemocných se může objevit zlost a "hledání viníka" nemoci s následným negativním vlivem na chování pacienta k okolí. Velmi důležité je o svých pocitech s blízkými, lékařem a zdravotníky hovořit. Jenom v případě, že Váš ošetřující lékař bude o Vašich pocitech a obavách správně informován, může Vám nabídnout pomoc klinického psychologa nebo předepsat na přechodnou dobu doplňkové léky (na spaní, proti depresím). V žádném případě není na místě jakýsi „stud“ nemocného před okolím, že vzniklou situaci nezvládá a případnou pomoc tak oddalovat a svůj stav zhoršovat.

Za účelem zlepšení komunikace s lékaři, zdravotníky a současně předávání zkušeností pacientů jsou každoročně pořádána setkání organizovaná Občanským sdružením MDS. Pacient se může aktivně nebo pasivně zapojit do aktivit tohoto patientského Občanského MDS sdružení. Na webových stránkách najdete další informace o pořádaných akcích sdružení, další užitečné články, odkazy a kontakty. Můžete rovněž zaslat e-mailový dotaz, na který odpovídají lékaři erudovaní v této problematice.



7. Dieta a životospráva

U všech MDS pacientů je doporučováno jako prevence infekcí časté mytí rukou, vyhýbání se kontaktu s nemocnými osobami či pobytu ve velkém kolektivu, především v době respiračních epidemií (kina, MHD). Při zachování těchto základních podmínek nemusí být nemocný zcela vyřazen z normálního života včetně pobytu v přírodě či dovolené u moře, je však vhodné vždy konzultovat ošetřujícího lékaře – hematologa. U pacientů nízkého rizika bez přítomnosti výraznější neutropenie je vhodná pestrá strava, vitaminy skupiny A,E,B. Dále jsou vhodné potraviny s vyšším obsahem antioxidantů jako je zelený čaj, hořká čokoláda, malé množství červeného vína, ovoce a zelenina.

V případě, že nemocný má závažnější neutropenii= snížený počet bílých (v rámci choroby nebo po prodělané léčbě) je zapotřebí větší dietní opatrnosti. Především je nutno konzumovat druhy ovoce a zeleniny, které lze oloupat nebo okrájet. Nejsou doporučovány plísňové a zrající sýry, syrové maso (tatarský biftek), tepelně nezpracované vejce, majonézové saláty, jogurty s živou kulturou, zakysané produkty, ořechy, domácí konzervy. U pacientů po transplantaci jsou tato dietní opatření ještě důslednější a každý pacient při propuštění dostane od dietní sestry kompletní seznam vhodných a nevhodných výrobků. Stejně tak jsou po transplantaci přísnější nároky na prevenci kontaktu s potenciálně nemocnými osobami či zdržování se ve větším kolektivu lidí.

Z důvodu snížení krvácení používejte jemné zubní kartáčky, jemně smrkejte. Bez konzultace s lékařem neužívejte léky, které ovlivňují funkci destiček (obsahující kyselinu acetylosalicylovou – Acylpyrin, Anopyrin nebo ibuprofen – Ibalgin, Ibuprofen a další). V případě jakékoli nejasnosti stran užívání léků, které by nemocnému předepsal například jiný lékař, je vhodná telefonická domluva.



8. Klinická studie

Klinické studie jsou určitou hybnou silou medicíny a pokroku. V klinických studiích se zkouší nové léky nebo nové postupy, které se jeví na základě laboratorních a prvních výsledků jako nadějně. V případě, že lékař pacientovi nabídne účast ve studii, musí ho zároveň seznámit se všemi informacemi, účely a podmínkami studie. Nemocný tyto informace dostává písemně a má právo si vše pročíst a promyslet doma, v klidném prostředí.

Svoji účast ve studii musí písemně potvrdit. Vždy je pouze na nemocném, zda bude s účastí ve studii souhlasit a kdykoliv během studie může rovněž odstoupit. Výhodou pro pacienta může být to, že v léčbě je vyzkoušen preparát, který zatím není standardně dostupný.

9. Komunikace

Během léčby s Vaší chorobou se nebojte komunikovat s lékaři a ostatním zdravotnickým personálem. K mnoha nedorozuměním dochází nedostatečnou komunikací, proto se nikdy nebojte zeptat na to, čemu nerozumíte. Před ambulantní kontrolou si můžete svoje otázky napsat, stejně tak si můžete poznamenat průběh Vašich potíží. Vztah lékaře s pacientem by měl být založen na vzájemné důvěře.

10. MDS v pediatrii

Myelodysplastický syndrom může postihnout vzácně i děti. U dětí se objevuje kolem 0,5 -1,5 nových případů na milion dětí a tato choroba představuje asi 5% všech dětských hematologických malignit. Tato choroba, stejně jako u dospělých, může u dětí vzniknout primárně nebo sekundárně. Sekundární forma je spojena s předchozí léčbou cytostatiky, ozařováním, ale také s některými vrozenými chorobami (Downův syndrom, vrozené poruchy kostní dřeně). Vzhledem k nepříznivé prognóze choroby je vždy snaha dětem najít vhodného dárce k provedení transplantace kostní dřeně, ostatní podpůrná léčba se shoduje s léčbou jako u dospělého pacienta.

11. Vysvětlení pojmů

anémie – pokles počtu červených krvinek a snížení koncentrace červeného krevního barviva v krvi

aspirace kostní dřeně – nasátí vzorku kostní dřeně speciální jehlou z hrudní nebo kyčelní kosti v lokálním znecitlivění

bicytopenie – snížení dvou řad krevních elementů pod normální hodnoty: např. bílých a červených krvinek nebo červených (bílých) krvinek a destiček

blasty – nejčasnější vývojové stadium bílých krvinek, normální počet v kostní dřeni je do 2%

cytogenetika – metoda, která analyzuje počet a tvar buněčných chromozomů

cytopenie – obecné označení pro snížení krevních elementů, podle typu snížených krvinek dělíme dále cytopenii na leukopenii, trombocytopenii a anémii

erythrocyty – červené krvinky, obsahují červené krevní barvivo (hemoglobin) vázající kyslík, který je poté roznášen do tkání

graft versus host disease (GvHD) – reakce štěpu proti hostiteli představuje potransplantační imunitní reakci dárcovského štěpu proti tkáním příjemce, nejčastěji bývá postižena kůže, játra a trávicí trakt

granulocyt – typ bílých krvinek, dále dělíme granulocyty na neutrofil, eozinofily a bazofily

hematolog – lékař zabývající se problematikou chorob krve

hemoglobin – červené krevní barvivo, které se nachází v červených krvinkách

HLA (human leukocyte antigen) – tyto znaky se nachází na povrchu většiny buněk a jsou pro člověka jedinečné, dědí se od rodičů, podle těchto znaků se vybírá vhodný dárc k



12. Seznam použitých zkratk

AL – akutní leukémie

ATG – antithymocytární globulin

CMML – chronická myelomonocytární leukémie

EPO – erytropoetin

FAB – Francouzsko-americko-britská klasifikace

G – CSF – granulocyty stimulující faktor

HIV (human immunodeficiency virus) – virus lidské imunitní nedostatečnosti

IPSS – mezinárodní prognostický skórovací systém

KO – krevní obraz

KD – kostní dřeň

MDS – myelodysplastický syndrom

MPS – myeloproliferativní syndrom

RA – refrakterní anémie

RARS – refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty

RAEB – refrakterní anémie s nadbytkem blastů

RCMD – refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií

RCUD – refrakterní cytopenie s unilineární dysplazií

WHO – světová zdravotnická organizace

WPSS – prognostický skórovací systém na základě WHO klasifikace

13. Závěr

Příprava této publikace byla myšlena jako určitý průvodce myelo-dysplastickým syndromem pro pacienta, jeho blízké nebo zdravotníky, kteří se problematice této choroby nevěnují. Získané informace by rovněž mohly přispět k lepší spolupráci a komunikaci mezi pacientem a lékařem. Uvítáme Vaše připomínky a podněty, které by mohly být použity v budoucnosti při aktualizaci příručky.



14. Struktura péče o MDS pacienty

Pacienti s podezřením na MDS na základě změn v krevním obraze jsou odesíláni do hematologických ambulancí. Po provedení vyšetření kostní dřeně a stanovení rizika choroby je určena a naplánována léčebná strategie. V případě, že není nutná žádná léčba nebo pouze léčba substituční, může být nemocný sledován ve spádové hematologické ambulanci. Avšak všichni nemocní mladší (do 65 let) by měli být konzultováni v hematologických centrech ke zvážení provedení alogenní transplantace. V případě indikace specializované léčby MDS (chelatace, léčba Vidazou nebo Revlimidem, chemoterapie) musí být nemocní odesláni do specializovaných center, která tato léčbu zajišťují. Zpravidla spádová a specializovaná centra úzce spolupracují a o nemocného pečují společně.



15. Kontakty na specializovaná pracoviště

Ústav hematologie a krevní transfuze

U nemocnice 1, 128 20 Praha 2
doc.MUDr. Jaroslav Čermák, Csc.
MUDr. Ludmila Nováková
Telefon: 221 977 320, 221 977 317
www.uhkt.cz

I. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice

U nemocnice 2, 128 00 Praha
doc. MUDr. Radana Neuwirtová, Csc.
MUDr. Anna Jonášová
Telefon: 224 966 335
www.vfn.cz

Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
MUDr. Olga Černá
Telefon: 267 162 888
www.fnkv.cz

Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Hradec Králové

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
prim. MUDr. Jaroslava Voglová
MUDr. Petra Bělohávková
Telefon: 495 832 785
www.fnhk.cz

Interní hematoonkologická klinika FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno
MUDr. Libor Červinek
Telefon: 532 233 562, 532 232 214
www.fnbrno.cz

Hemato-onkologická klinika FN Olomouc

I.P.Pavlova 6, 775 20 Olomouc
MUDr. Peter Rohoň
Telefon: 588 443 296
www.fnol.cz

Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň Lochotín

Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
MUDr. Věra Vozobulová
Telefon: 377 103 721
www.fnplzen.cz

Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol

V úvalu 84, 150 06 Praha 5
prof. MUDr. Jan Stary, DrSc.
Telefon: 224 436 400-401



15. Užitečné odkazy

**Občanské sdružení MDS
Ústav hematologie a krevní
transfúze**

U nemocnice 1, 128 00 Praha 2
Bohumír Ježek – předseda sdružení
Telefon: 606 350 058
www.diagnoza-mds.cz

Czech MDS Group
<http://mds.registry.cz/>

MDS foundation
www.mds-foundation.org



