



HUNGARY

Amit a mielodiszpláziás megbetegedésről tudni kell:

Kézikönyv betegek számára

Hatodik kiadás

Dr. John M. Bennett

mds  **foundation**
the myelodysplastic syndromes foundation, inc.

Kiadja a Mielodiszpláziás Megbetegedések Alapítványa
(Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc.)

Amit a mielodiszpláziás megbetegedésről tudni kell:

Kézikönyv betegek számára

Szerkesztették
Dr. John M. Bennett

John M. Bennett
a belgyógyászati onkológia, laboratóriumi medicina
és patológia nyugalmazott egyetemi tanára
Rochesteri Egyetem
Orvos- és Fogorvostudományi Kar
Rochester, New York

Dr. Bennett a Mielodiszpláziás Megbetegedések
Alapítványa kuratóriumának elnöke

Kiadja a Mielodiszpláziás Megbetegedések Alapítványa
(Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc.)
©Hatodik kiadás, 2009.

TARTALOMJEGYZÉK

Mi az MDS?	4
Az MDS hatása a vörösvérsejtekre	5
Az MDS hatása a fehérvérsejtekre	5
Az MDS hatása a vérlemezkékre	6
Mi okozza az MDS-t?	6
Melyek az MDS tünetei?	7
Alacsony vörösvérsejtszám (anémia)	7
Alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia)	7
Alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia)	7
Milyen vizsgálatokkal állapítják meg az MDS diagnózisát?	8
Vérvizsgálatok	8
Csontvelővizsgálat	8
A csontvelővizsgálat veszélyei	9
A csontvelővizsgálat menete	10
Mennyire súlyos a betegségem?	11
Francia–amerikai–brit (FAB) osztályozás	11
Az Egészségügyi Világszervezet – World Health Organization (WHO) osztályozása	12
Nemzetközi prognosztikai pontrendszer (IPSS)	13
Hogyan kezelik az MDS-t?	16
A kezelés célja	16
Milyen módzatok közül lehet választani az MDS kezelésénél?	17
Tüneti kezelés	17
Vörösvérsejt-transzfúzió	17
Indukciós kemoterápia	18
Vaskelátképző gyógyszerek	19
Desferal® (deferoxamin)	19

Exjade® (deferaszirox)	20
Ferriprox® (deferipron)	20
Antibiotikus kezelés	21
Vérlemezke-transzfúzió	21
Piridoxin (B ₆ vitamin)	21
Vérsejtnövekedési faktorok	21
Eritropoetin vagy EPO (Epogen®, Procrit®) és darbepoetin (Aranesp®)	21
Filgrastim (Neupogen®) és szargramosztim (Leukine®)	22
Oprelvekin (Neumega®)	23
Romiplostim (Nplate™)	23
Eltrombopag (Promacta®)	23
Az MDS kezelésére az FDA által törzskönyvezett gyógyszerek	24
Vidaza® (azacitidin)	24
Revlimid® (lenalidomid)	25
Dacogen® (decitabin)	25
Perifériás őssejt—vagy csontvelőátültetés	26
Van egyéb gyógymód is?	28
Vitaminkezelés	28
Kísérleti gyógymódok	28
Összefoglalás	30
További információs források	31

MI AZ MDS?

A mielodiszpláziás tünetegyüttesek (myelodysplasiás szindrómák—MDS) csoportját különféle csontvelőbetegségek alkotják, amelyek során a csontvelő nem termel elegendő egészséges vörösvérsejtet. A kutatók egymás között gyakran csontvelő-elégtelenségként tartják számon. Az MDS elsősorban az időskorúak betegsége (a betegek zöme 65 évesnél idősebb), azonban fiatalabb betegeknél is kialakulhat. Az MDS alaposabb megismerése érdekében hasznosnak bizonyulhat megfontolni néhány alapvető tény a csontvelővel és a vérrel kapcsolatban. A csontvelő olyan gyárként fogható fel, amely háromféle vérsejtet: vörös- és fehérvérsejteket, valamint vérlemezkéket állít elő.

Az egészséges csontvelő éretlen vérsejteket—úgynevezett őssejteket, progenitorsejteket vagy blasztsejteket—képez, melyek élettani körülmények között érett, teljes értékű vörös- és fehérvérsejteké, illetve vérlemezkékké fejlődnek. Az MDS-ben ezek az őssejtek nem feltétlenül érnek be és felgyülemlelenek a csontvelőben, vagy rövidebb lehet az élettartamuk, melynek következtében a vérkeringésbe a normál szint alatti mennyiségű érett sejt jut.

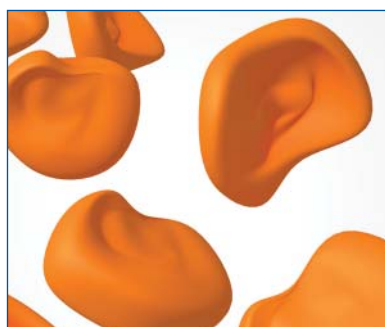
Az alacsony vérsejtszám, az úgynevezett „citopénia” az MDS jellemző sajátossága és az egyes vérsejtféleségek hiánya a felelős néhány, a betegekben fellépő tünetért, nevezetesen a fertőzésért, az anémiáért, a spontán (sérülés nélkül bekövetkező) vérzésért, vagy a különösebb erőhatás nélkül kialakuló vérömleny-képződésért. A citopéniák fő válfajai tehát az anémia (a vörösvérsejtek száma alacsony), a neutropénia (a fehérvérsejtek száma alacsony) és a trombocitopénia (a vérlemezkék száma alacsony) és ezeket ismertetjük a következőkben.

Azon túl, hogy a csontvelőben alacsony a vérsejtek száma, előfordulhat, hogy a keringő érett vérsejtek sem működnek megfelelően a diszplázia miatt. A diszplázia a hivatalos meghatározás szerint a sejt kóros alakját és küllemét, avagy alaki szerkezetét, jelenti. A görög eredetű *myelo-* előtag jelentése „velő”, vagyis a *myelodysplasia* kifejezés a csontvelőben található érett vérsejtek kóros alakjára és küllemére—avagy alaki szerkezetére—utal. A szindróma szó görög eredetű és az egyidejűleg előforduló tünetek együttesét jelenti.

A csontvelőben az érett, egészséges vérsejtek képzése fokozatosan válik elégtelenné, ezért az MDS nem feltétlenül végzetes betegség. Mindazonáltal, néhány beteg halálát kétségkívül a kórfolyamat közvetlen következményei idézik elő: az alacsony vérsejt- illetve vérlemezkeszámhoz a szervezet fertőzések elleni védekezőképességének és a vérzések spontán csillapodásának megszűnése társulhat. Ezenkívül, a kórismézett MDS-ben szenvedő betegek kb. 30%-ában a csontvelő-elégtelenségnek ez a tünetegyüttese heveny mieloid leukémiává (AML) fajul.



Egészséges, érett vörösvérsejtek



Kóros, vagy „diszpláziás”
vörösvérsejtek

AZ MDS HATÁSA A VÖRÖSVÉRSEJTEKRE

A csontvelőben vörösvérsejtek keletkeznek, amelyek beérésük után oxigénnel látják el a szervezet szöveteit. Ezekben az egészséges vörösvérsejtekben található a hemoglobin nevű fehérje, mely az oxigént szállítja. A teljes vértérfogatban a vörösvérsejtek részaránya az úgynevezett hematokrit érték (Ht). Egészséges nőkben ez 36–46%, férfiakban 40–52%. Ha a hematokrit érték az élettani tartomány alsó határa alá csökken, akkor a vérben található vörösvérsejtek száma, és következésképp a hemoglobin mennyisége, nem elegendő ahhoz, hogy hatékonyan ellássa oxigénnel a szervezet minden szövetét. Ezt az állapotot, amikor a normálnál kevesebb a vörösvérsejtek száma, alacsony a hemoglobinérték és az oxigénszint, anémiának („vérszegénységnek”) nevezik, ami lehet viszonylag enyhe (hematokrit érték 30–35%), közepsúlyos (Ht: 25–30%), vagy súlyos (Ht: 25% alatt). Anémiát okozhat az is, ha a diszpláziás (érett, azonban torz alakú) vörösvérsejtek oxigénszállító működése válik elégtelenné.

AZ MDS HATÁSA A FEHÉRVÉRSEJTEKRE

A csontvelő a vörösvérsejteken kívül fehérvérsejteket is termel; ezek a szervezet immunrendszerének legfontosabb sejtjei, melyek a fertőzés megelőzésében és leküzdésében vesznek részt. Élettani körülmények között, a csontvelőben képződő fehérvérsejtek mennyisége egy mikroliter vérben 4000–10 000; amerikai négekben valamivel kevesebb, 3200–9000/mikroliter. Többféle fehérvérsejt-típus létezik, többek között az elsősorban baktérium fertőzéseket leküzdő neutrofil leukociták (más néven granulociták) és az első sorban vírusfertőzéseket elhárító limfociták.

Néhány MDS-ben szenvedő betegnél neutropénia (alacsony fehérvérsejtszám) alakul ki. A neutropéniás MDS-ben szenvedő betegeknek általában túl alacsony a neutrofil leukocitaszáma. A neutropénia fokozza a baktériumfertőzések (például tüdőgyulladás, húgyúti fertőzések) kialakulásának kockázatát.

Néhány MDS-ben szenvedő betegnél annak ellenére is jelentkeznek kiújuló fertőzések, hogy az MDS még nem idézett elő neutropéniát. Itt a sejt minősége és nem a mennyisége okozza a gondot. Ezekben az esetekben a fehérvérsejtek, bár a számuk normális, nem képesek olyan jól működni, mint az egészséges ember fehérvérsejtjei. A kutatók jelenleg tanulmányozzák, hogy vajon közrejátszik-e „immunológiai hiányállapot” az MDS kialakulásában.

AZ MDS HATÁSA A VÉRLEMEZKÉKRE

A véralvadáshoz és a vézést megállító vérrög képződéséhez nélkülözhetetlen vérlemezkéket is a csontvelő termeli. A csontvelő normális működése esetén a vérlemezkek száma a vérben 150 000–450 000 mikroliterenként. Sok MDS-ben szenvedő betegnek azonban alacsony a vérlemezkeszáma (trombocitopénia alakul ki). A trombocitopéniás betegekben gyakran keletkezhetnek bőr alatti bevézések, és még az apróbb vágott sérülések is a szokványosnál hosszabb ideig vérezhetnek. A ritkán előforduló, súlyos trombocitopéniában mikroliterenként 20 000-nél kevesebb a vérlemezkek száma, és ehhez komolyabb vézések társulhatnak.

MI OKOZZA AZ MDS-T?

Kevés kivételtől eltekintve, az MDS pontos kiváltó okai nem ismertek. Egyes adatok amellet szólnak, hogy bizonyos személyeket veleszületett hajlam tesz fogékonyá az MDS kialakulására. Ez a fogékonyság olyan „kapcsolóhoz” hasonló, amit külső tényező hoz működésbe. Ha nem azonosítható a külső tényező, akkor „primer” (elsődleges) MDS-t kórisméznek.

Az MDS-t kiváltó tényezők közé tartozik például a rákbetegség miatt alkalmazott sugárkezelés és kemoterápia. A leginkább gyógyítható rákféleségeknél (például mellrák, hererák, Hodgkin-kór, non-Hodgkin limfóma) miatt kemoterápiás gyógyszereket szedő, vagy sugárkezelésben részesülő betegeket a terápia befejezése után akár egy évtizeden keresztül is fenyegeti az MDS kialakulásának veszélye. A rákbetegség kemoterápiáját követően kialakuló mielodiszpláziát „szekunder” (másodlagos) MDS-nek nevezik; ez a kórforma általában a csontvelősejtekben kialakult, többszörös kromoszóma-rendellenességekkel jár. Gyakori, hogy az MDS-nek ez a válfaja rövid időn belül AML-lé fajul.

A környezetben alkalmazott vagy az iparban használatos bizonyos vegyszerek (például a benzol) úgyszintén előidézhetnek MDS-t. Annak ellenére, hogy a benzol használatát a rendszabályok ma már szigorúan korlátozzák, nem egyértelmű, hogy mely más vegyszerek hajlamosíthatnak MDS kialakulására, jóllehet azt tartják, hogy bizonyos foglalkozások (például festő, szénbányász, balzsamozó) MDS vagy AML kockázatával járnak. Az MDS kiváltó okai között nem azonosítottak élelmiszereket vagy mezőgazdasági termékeket. Bár a napi rendszerességgel fogyasztott alkohol hatására csökkenhet a vörösvérsejt- és vérlemezkeszám, az

alkohol nem okoz MDS-t. Ami a dohányt illeti, a rendelkezésre álló adatok nem elégségesek annak eldöntésére, hogy vajon a dohányzás fokozza-e az MDS kialakulásának kockázatát. Ismeretes azonban, hogy dohányosok esetében 1,6-szor nagyobb az AML kialakulásának kockázata, mint nemdohányzók esetében.

A betegek és családtagjaik gyakran aggódnak amiatt, hogy az MDS esetleg ragályosnak bizonyulhat. Semmi sem támasztja alá, hogy vírus okozná ezt a betegséget, ezért az MDS nem terjedhet át a betegről szeretteire.

Az MDS nem örökölhető. A valóságban rendkívül ritkán fordul elő, hogy a betegek családtagjainál (többek között testvéreiknél) MDS tüneteit észlelnék.

MELYEK AZ MDS TÜNETEI?

Az MDS korai szakaszaiban számos betegen egyáltalán nem jelentkeznek tünetek. A csökkent vörösvérsejtszám, alacsony hematokrit (olykor csökkent fehérvérsejt- illetve vérlemezkeshámmal) néha csak rutin vérvizsgálat alkalmával derül ki. Alkalmassint a fehérvérsejt- és vérlemezkeshámmal alacsony, a hematokritérték azonban normál szinten marad. Mindazonáltal egyes betegeken—különösen azokon, akiknek a vérsejtszáma lényegesen alacsonyabb a normálisnál—egyértelmű betegségi tünetek jelentkeznek. Ezeknek az alábbiakban ismertetésre kerülő tüneteknek a jellege attól függ, hogy melyik sejtípus és milyen mértékű sejtszám idézte elő őket.

ALACSONY VÖRÖSVÉRSEJTSZÁM (ANÉMIA)

Az MDS kórisméjének megállapításánál a legtöbb betegnél anémiát is találunk. Az anémiára a tartós hematokritszint-csökkenés (a szervezet vörösvérsejtszámának jellemzője) és a tartós hemoglobinszint-csökkenés (a hemoglobin a szervezet szöveteit oxigénnel ellátó vérfehérje) a jellemző. Az anémiában szenvedők azt panaszzolják, hogy szinte állandóan fáradtak és erőtleneek. Az anémia súlyossága eltérő lehet. A csupán kismértékben anémiás betegek jól érezhetik magukat, vagy csupán enyhe fáradtságot érezhetnek. A középsúlyos anémiában szenvedők szinte mindannyian tapasztalnak némi kimerültséget, olykor szívdobogásérzés és légszomj kíséretében; bőrük sápadt. Súlyos anémiában a legtöbb beteg bőre halovány; kínzó fáradtság és légszomj gyötri őket. Tekintve, hogy súlyos anémiában a szív vérellátása is csökken, idősebb betegeken nagyobb eséllyel jelentkeznek szívérrendszeri panaszok, például mellkasi fájdalom. Bár a heveny anémia ritkán halálos, drasztikus mértékben ronthatja az életminőséget.

ALACSONY FEHÉRVÉRSEJTSZÁM (NEUTROPÉNIA)

Alacsony fehérvérsejtszám esetén csökken a szervezet ellenálló képessége a baktériumok okozta fertőzésekkel szemben. A neutropéniás betegek fogékonyvá válhatnak bőrfertőzésekre, orrmelléküreg-

gyulladásra (többek között orrdugulásban megnyilvánuló), tüdőfertőzésekre (például köhögéssel, légszomjjal járó), vagy húgyúti fertőzésekre (amire a fájdalmas vagy gyakori vizeletürítés figyelmeztet). Ezeket a fertőzéseket láz kísérheti.

ALACSONY VÉRLEMEZKESZÁM (TROMBOCITOPÉNIA)

A trombocitopéniás betegnél fokozott a vérömleny-képződésre és a vérzésre való hajlam, még a csekély, tompa erőhatás, vagy felületes karcolás esetén is. Gyakori az orrvérzés; a betegek gyakran észlelnek fogínyvérzést, különösen fogászati beavatkozás után. Fogászati kezelés előtt ajánlatos hematológus szakorvosa tanácsát kérnie. A szakorvos megelőzés céljából antibiotikumokat rendelhet, hiszen az MDS-ben szenvedő betegek többsége számára veszélyforrás a fertőzés és a vérzés.

MILYEN VIZSGÁLATOKKAL ÁLLAPÍTIK MEG AZ MDS DIAGNOZISÁT?

VÉRVIKSGÁLATOK

Az MDS kórismezésének első lépése a karvénából vett vérminta laboratóriumi vizsgálata. A vérmintában meghatározzák a sejt elemek (vörösvérsejtek, fehérvérsejtek és ezek altípusai, valamint a vérlemezkék) számát, értékelik a vörös- és fehérvérsejtek alakját és nagyságát, továbbá megméri a szérum eritropoetin (EPO) szintjét. Az EPO olyan fehérje, amelyet a vese termel a szövetekben kialakult alacsony oxigénszint hatására, és amely serkenti az eritorcitáknak is nevezett vörösvérsejtek képződését a csontvelőben.

Ha a vérvizsgálat a vörösvérsejtek alakjának torzulását (diszpláziáját) mutatja ki, lehetséges, hogy a beteg B₁₂-vitamin- vagy folsavhiányban szenved. Ezeknek a vitaminoknak a hiánya a vörösvérsejtek alakjának torzulását (diszpláziáját) idézi elő- MDS-ben és AML-ben látottakhoz hasonlóan- aminek következtében ezek a sejtek kevésbé hatékonyan látják el oxigénnel a szervezet szöveteit. A B₁₂-vitamin- és a folsavhiány okozta anémia lehetőségének kizárása érdekében megméri ezeknek a vitaminoknak a szintjét a vérben.

CSONTVELŐVIZSGÁLAT

Ha a vérvizsgálat anémiát igazol- alacsony fehérvérsejt- illetve vérlemezkeszámmal vagy anélkül -, sor kerülhet a csontvelővizsgálatára. A csontvelővizsgálattal kimutatható, hogy a csontvelő sejtjei rendellenesen fejlődnek (pl. diszpláziás sejtek) és a kromoszómákban is rendellenesség áll fenn, pl. hiányzó vagy extra kromoszómák. Ezek a vizsgálatok olyan információt szolgáltatnak, amelyek elősegítik a helyes diagnózis felállítását. A csontvelővizsgálat két részből áll: a folyékony velőminta leszívása és csontrésztlet kimetszése a benne lévő velővel (biopszia). Mindkét fázisra általában egyidejűleg kerül sor. Az orvos vagy a szakorvos mikroszkóp alatt megvizsgálja a sejteket mind a folyékony velőmintában, mind pedig a biopsziával nyert csontrésztletben.

Figyelmet fordítva a csontvelő blasztsejteinek (éretlen sejteinek) és a diszpláziás vérsejteknek arányára. A kromoszómákat DNS-ek alkotják, amelyek a sejtek magjában találhatóak. Mivel a DNS tartalmazza a a sejtek megfelelő működését lehetővé tevő fehérjék és más biomolekulák készítéséhez szükséges utasításokat, a kromoszómahiányok vagy a kromoszómáknak a kelleténél nagyobb számban való előfordulásának súlyos következményei lehetnek. A csontvelőben megvizsgálják a vérsejt kromoszómarendellenességeit is, pl. hiányzó, eltűnt, megváltozott vagy fölös kromoszómák vagy kromoszómárészek. A vérsejtek rendellenességét a hematológiai leletben, a kromoszómarendellenességet pedig a citogenetikai leletben tüntetik fel. Az időszakosan ismételt csontvelővizsgálatot gyakran alkalmazzák az MDS időközben bekövetkezett esetleges súlyosbodásának kimutatására.



Egészséges csontvel



Normálistól elétr csontvel diszpláziás vérsejtekkel és rendellenes kromoszómákkal

A csontvelővizsgálat veszélyei

Akárcsak minden más beavatkozás, a csontvelővizsgálat is bizonyos veszélyekkel járhat, többek között fertőzés, vérömleny, vérzés jelentkezhet és a betegnek kellemetlen. Ha tűt szúrnak a bőr alá, mindig fennáll a fertőzés lehetősége. Fertőzés kialakulásának azonban csekély a valószínűsége akkor, ha a beavatkozás során mindvégig ügyelnek a fertőzésmentes (aszéptikus) körülmények fenntartására és aszéptikus módszerek alkalmazására.

A csontvelővizsgálat előtt álló betegek gyakran tartanak a beavatkozással járó kellemetlenségtől. Ez a szorongás mérsékelhető, ha a beteg tisztában van azzal, hogy a csontvelővétele a foghúzáshoz hasonló beavatkozás. Valójában csak kis fájdalmat érez, amikor az eljárás során „beleszúrnak” a csontba, mivel ilyenkor helyi érzéstelenítést alkalmaznak.

A csontvelővizsgálat menete

A csontvelővizsgálat az orvosi rendelőben elvégezhető; általában kb. 20 percet vesz igénybe. A betegnek olykor gyenge nyugtatót vagy altatót adnak. Ezt követően a beteg hasonfekvésben vagy oldalfekvésben elhelyezkedik a vizsgálóasztalon (attól függően, hogy melyik testhelyzet kényelmesebb számára). Az orvos kitapintja a csípőcsont jobb vagy bal peremén (a csípőtárcsán—crista ilei), hátul található csontos kiszögellést (úgynevezett hátsó csípőtővist—spina iliaca posterior). MDS-ben szenvedő betegektől erről a helyről vesznek csontvelőmintát vizsgálatra, és nem a gerincből. Az orvos jóddal letörli a bőrt, majd a baktériumfertőzés kockázatának csökkentése érdekében steril kendőkkel izolálja a beavatkozás helyét.



A csípő keresztmetszete

Ezt követően a vérvételre használatosnál vékonyabb tűt szúr lassan a bőr alá, majd ezen keresztül helyi érzéstelenítőszerrel fecskendez be, utána egy hosszabb és kissé vastagabb tűvel érzéstelenítőt visz be magába a csontba. A beteg az első tű beszúrásánál enyhe, égő érzést tapasztalhat, a második tű beszúrásánál pedig nyilallásszerű fájdalmat érez. A csontba szúrt tű azonban már csak csekély nyomásként érzékelhető, mintha hüvelykujjal fejtenének ki nyomást a bőrre.

Az orvos megvárja, amíg a csontot borító csonthártya (perioszteum) érzéketlenné válik. Ez kb. öt percet vesz igénybe. (Ha a beteg továbbra is érzi a kezelt területet, az orvos vár még egy keveset, vagy bead még némi érzéstelenítőszerrel.) Ezután egy harmadik, vastagabb speciális tűt szúr a csontvelőbe (az utóbbi nem tartalmaz idegvégződéseket, ezért a beavatkozásnak ez a mozzanata elvben nem okoz fájdalmat). Az orvos felszólítja a beteget, hogy néhányszor lassan és mélyen szívja be a levegőt, eközben a tű középső részét kiveszi, egy fecskendővel csatlakoztatja a tű végére, és kiszippantja a folyékony csontvelőt (kb. egy evőkanálnyi mennyiségben). E művelet során a betegek jellegzetes „áramütésszerű” érzést tapasztalnak, ami lefut egészen a lábukig, de ez csupán a másodperc töredékéig tart. Gyakran még egy velőmintát vesznek a blasztsejtek részarányának meghatározása és citogenetikai vizsgálat céljából. Végül egy negyedik, vastagabb tűvel keskeny (néhány milliméter átmérőjű), henger alakú mintát vesznek a csontból. A tű csontba szúrásakor a beteg csupán tompa nyomást, a csonthenger leválasztásakor és eltávolításakor rántást érez. Akárcsak a csontvelőleszívás, a csontmintavétel is csak néhány percig tart.

A csontvelővizsgálat befejeztével nincs szükség a túvel ejtett seb bevarrására, mert az rendszerint nagyon kicsi és csak szorítókötést szoktak alkalmazni. Egyes betegeknél, általában olyanoknál, akik vérlemezkeszáma alacsony, bőr alatti vérömlény keletkezhet vagy megdagad a szúrás környéke.

A csontvelővételt követően a beavatkozás helye még két-három napig enyhén fájhat vagy kényelmetlen érzéssel járhat. Biztonsági megfontolásból a beteget hozzátartozónak, családtagnak, vagy gondozónak kell hazakísérnie; a beteg nem vezethet járművet.

MENNYIRE SÚLYOS A BETEGSÉGEM?

Az MDS kórlefolyása betegenként nagymértékben különbözhet, ezért osztályozó rendszereket dolgoztak ki az MDS „altípusok” csoportosítására. A legújabb ezek közül az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization) osztályozása, amely különálló MDS altípusokat különböztet meg a betegektől világszerte gyűjtött, nagy számú adat és az MDS kialakulásában közreható kórfolyamatok alaposabb megismerése alapján.

Korábban a francia-amerikai-brit (French-American-British—FAB) osztályozást használták széles körben. Egyes hematológusok továbbra is ezt alkalmazzák.

Egy másik, az MDS agresszivitását és a betegség kórjósolatát leíró rendszer a Nemzetközi Prognosztikai Pontrendszer (International Prognostic Scoring System—IPSS). Ennek a rendszernek a felülvizsgálata most folyik az MDS kezelésére legalkalmasabb módszer kiválasztása céljából.

FANCIA-AMERIKAI-BRIT (FAB) OSZTÁLYOZÁS

A FAB osztályozást az 1980-as évek elején dolgozta ki az MDS kórismézésében jártas orvosok csoportja. A csoport munkájában francia (F), amerikai (A) és nagy-britanniai (B) orvosok vettek részt.

A besorolás legfőbb ismérve a csontvelőben található blasztsejtek részaránya. Az egészséges csontvelőben ezt 2% alatt tekintik normálisnak. A FAB osztályozás az MDS öt altípusát különbözteti meg:

- refrakter anémia (RA)
- refrakter anémia gyűrűs szideroblasztokkal (RARS)
- refrakter anémia fölös számú blasztsejtekkel (RAEB)
- refrakter anémia fölös számú, átalakulóban lévő blasztsejtekkel (RAEB-t)
- krónikus mielomonocitás leukémia (CMML)

AZ EGÉSZSÉGÜGYI VILÁGSZERVEZET – WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) OSZTÁLYOZÁSA

A felnőtt korú, MDS-ben szenvedő betegek számára kidolgozott WHO osztályozás megőrizte a FAB rendszer néhány összetevőjét és kibővítette az MDS altípusok kategóriáit. A WHO osztályozás által megkülönböztetett MDS altípusok legfőbb jellemzőit lásd a táblázatban.

RA/RARS: refrakter anémia (RA) és refrakter anémia gyűrűs szideroblasztokkal (RARS). Az ilyen altípusú MDS-ben szenvedő betegeknek refrakter anémiája van, azaz olyan, amelyen vas- vagy vitaminkezeléssel nem lehet segíteni. Ilyenkor az anémiával egyidejűleg mérsékelt trombocitopénia és netropénia is jelen lehet. A szideroblasztok olyan vörösvérsejtek, amelyek vasszemcséket tartalmaznak. A gyűrűs szideroblasztok rendellenes szerkezetűek és vaslerakodást tartalmaznak „nyaklánc” alakban.

A WHO osztályozás szerint a refrakter anémia és a refrakter anémia gyűrűs szideroblasztokkal (RA és RARS) az MDS legjóindulatúbb válfajait képviselik. Ebben a rendszerben az RA-s vagy RARS-os betegeknél betegségük a vörösvérsejtekre vagy eritrocitákra korlátozódik. Ebben az altípusban a diszplázia minimális.

Refrakter citopénia több vonalon futó diszpláziával (RCMD). Ebbe a kategóriába tartoznak azok a betegek, akiknek refrakter citopéniájuk (a vérsejttípusok közül bármelyik tartosan kis számú, pl. refrakter neutropénia (alacsony fehérvérsejt-szám) vagy refrakter trombocitopéniájuk (kis számú vérlemezke) valamint minimális diszpláziájuk több mint egy vérsejttípusban, 5%-nál kevesebb blasztsejttel és 15%-nál kevesebb gyűrűs szideroblaszttal. Amikor az RCMD-s betegnél a gyűrűs szideroblasztok száma meghaladja a 15%-ot, akkor a diagnózis RCMD-RS.

Blaszttúltengéses refrakter anémia (RAEB). Ennek két, a csontvelő blasztmennyiségétől függő altípusa van. RAEB-1-es betegeknél a blasztok részaránya 5–9%, a RAEB-2-es betegeknél pedig 10–19% blaszt.

5q- (5q minusz) szindróma. Az 5q vagy az 5q- kromoszóma egy részének delécióját ma már tényleges MDS altípusnak tekintjük. Erről először több mint 30 évvel ezelőtt írtak. Az ötös számú kromoszóma hosszú karján belüli deléció az egyetlen kromoszómarendellenesség az 5q szindrómában szenvedő MDS-ben betegeknél. Azoknál az MDS-ben szenvedő betegeknél, akik ötös kromoszómájának hosszú karjában levő deléció mellett egyéb kromoszómarendellenességük is van, nem tekinthető 5q- szindrómásnak.

A 5q- -os betegeknek tüneti kezelést igénylő refrakter anémiája van. Ez a szindróma rendszerint olyan nőknél fordul elő, akiknek enyhe-középsúlyos anémiája van, és akik fehérvérsejtszáma alacsony (leukopéniások), ugyanakkor a vérlemezkeszámuk gyakorta a normális és az emelkedett között van.

Be nem sorolt MDS. Az összes MDS-ben szenvedő betegnek talán csak 1-2%-a tartozik a be nem sorolt MDS-ben szenvedő kategóriába. Ezt a kategóriát azért hozták létre, hogy valahová be tudják sorolni azt a néhány beteget is, akiknek egyetlen véresejt-típusú citopéniája van (pl. trombocitopénia vagy neutropénia) valamint szokatlan kombinációk fordulnak náluk elő (pl. a csontvelő hegesedése).

Az MDS osztályozása a WHO szerint	
MDS altípus	Leírás
Refrakter anémia (RA)	
<ul style="list-style-type: none"> Gyűrűs szideroblaszt nélküli (RA) 	Egyetlen véresejt-típus (vörösvérsejtek vagy eritrociták) minimális mértékű diszpláziája és <5% blasztsejt a csontvelőben
<ul style="list-style-type: none"> Gyűrűs szideroblasztos (RARS) 	Ugyanaz az RA, csak több mint 15% gyűrűs szideroblaszt a csontvelőben
Refrakter citopénia minimális diszpláziával (RCMD)	
<ul style="list-style-type: none"> Gyűrűs szideroblaszt nélküli (RCMD) 	Két- vagy háromféle sejt-típus >10%-os diszpláziája és <5% blasztsejt, illetve <15% gyűrűs szideroblaszt a csontvelőben
<ul style="list-style-type: none"> Gyűrűs szideroblasztos (RCMD-RS) 	Ugyanaz mint fent, csak 15%-kal több gyűrűs szideroblaszt.
RA fölös számú blasztsejttel (RAEB)	
<ul style="list-style-type: none"> RAEB-1 	5-9% blasztsejt a csontvelőben
<ul style="list-style-type: none"> RAEB-2 	10-19% blasztsejt a csontvelőben
5q- szindróma	Az 5-ös kromoszóma hosszú karja egy részének delécióján kívül egyéb kromoszóma-rendellenességet nem hordozó betegek
Be nem sorolt MDS	Az anémiát leszámítva egyféle véresejt-típusra korlátozódó citopénia (például neutropénia vagy trombocitopénia), szokatlan jellemzőkkel (például a csontvelő hegesedése)

NEMZETKÖZI PROGNOZTIKAI PONTRENDSZER (IPSS)

Az IPSS (International Prognostic Scoring System) az MDS súlyosságának jellemzésére szolgál. A beteg kivizsgálását követően (a fizikális és a vérvizsgálat eredményei alapján) „pontozzák” a betegséget aszerint, hogy az mekkora kockázatot jelent a beteg számára—vagyis milyen hosszú a beteg várható élettartama, illetve mekkora a betegség AML-lé fajulásának/átalakulásának az esélye. Ezt nevezik

kórjóslatnak. Az IPSS pontszám a csontvelőben megjelenő blasztsejtek részarányának, a csontvelői sejtekben észlelt citogenetikai eltérések (kromoszómarendellenességek), valamint a vérsejtszámok és egyéb hematológiai paraméterek függvénye. Az IPSS pontszámok különféle értékeket képviselnek. Elsősorban a blasztsejtek részarányát a csontvelőben, másodsorban a citogenetikai leletet (a kromoszómarendellenességet) a csontvelőben, és harmadsorban a vérsejtszámot, és egyéb vérképadatokat.

Az IPSS pontszám meghatározása	
IPSS pontszám: A blasztsejtek, valamint a citogenetikai és a hematológiai leletek részpontszámainak összege	
A csontvelőben található blasztsejtek részaránya	Pontérték
≤5%	0,0
5-10%	0,5
11-20%	1,5
21-30%*	2,0
Citogenetikai lelet[†]	
Kedvező	0,0
Köztes	0,5
Kedvezőtlen	1,0
Hematológiai lelet[‡]	
0 vagy 1 észlelhető a kóros eltérések közül	0,0
2 vagy 3 észlelhető a kóros eltérések közül	0,5

* Ha a csontvelőben található blasztsejtek részaránya meghaladja a 30%-ot, akkor a beteg heveny mieloid leukémiában (AML) szenved.

† „Kedvező” citogenetikai lelet: normális, 23 kromoszómapárból álló, netán az 5-ös, vagy a 20-as kromoszóma hosszú karjának részleges elvesztését, vagy az Y-kromoszóma elvesztését tükröző kariotípus.
 „Köztes” citogenetikai lelet: Nem sorolható be a „Kedvező” vagy a „Kedvezőtlen” csoportokba.
 „Kedvezőtlen” citogenetikai lelet: A két 7-es kromoszóma egyikének elvesztése (7-es monoszómia), vagy harmadik 8-as kromoszóma megjelenése (8-as triszómia), vagy legalább összesen 3 rendellenesség.

‡ A következő hematológiai eltéréseket definiálták: neutrofil sejtszám <1800 mikroliterenként; hematokritérték: <36% vörösvérsejt a teljes testtérfogatban; vérlemezkeszám: <100 000 mikroliterenként.

Az IPSS pontszámot a blasztszám részarányának, valamint a citogenetikai és vérvizsgálati leleteket tükröző részpontszámok összeadásával képezik, és ezzel a pontszámmal az MDS klinikai kórlefolyásának várható kimenetelét mérik fel. Az IPSS pontszám alapján a beteg a következő rizikócsoportokba sorolható:

- **Alacsony kockázatú csoport:** IPSS pontszám=0.
- **Közepes kockázatú 1-es csoport:** IPSS pontszám=0,5-1,0.
- **Közepes kockázatú 2-es csoport:** IPSS pontszám=1,5-2,0.
- **Nagy kockázatú csoport:** IPSS >2,0.

Az orvos a vérvizsgálatok és a csontvelővizsgálat eredményeinek áttekintése után elvégzi a besorolást a WHO vagy a FAB osztályozás szerint, illetve kiszámítja az IPSS pontszámot a betegség súlyosságának és a beteg kórjósolatának meghatározása céljából. (Saját vizsgálati eredményeinek rögzítésére használja a bekeretezett „Vizsgálati eredmények és a betegség súlyossága” című táblázatot.) Az orvos a beteg általános egészségi állapotától és a korábban kiállt betegségei („kiállási pontszám”), valamint azt mérlegelve javasol terápiás programot, hogy az milyen mértékben képes enyhíteni a tüneteket, mérsékelni a hematológiai rendellenességeket, illetve csökkenteni a betegség AML-lé fajulásának kockázatát.

Vizsgálati eredmények és a betegség súlyossága		
Paraméter (mértékegység)	Normálérték	Saját érték
Hematokritérték (vvt.-k részaránya a vérben)	36-52%	_____
Fehérvérsejtszám (sejtszám/ μ l vér)	3.200-10.000	_____
Vérlemezkeszám (vérlemezkeszám/ μ l vér)	150.000-450.000	_____
Szérum eritropoetinszint (NE/l)	10-20	_____
Blasztsajt-gyakoriság (csontvelői sejtek %-a)	<2%	_____
Cytogenetikai lelet* (Kedvező/köztes/kedvezőtlen)	Kedvező	_____
WHO osztályozás	Nem alkalmazható	_____
FAB osztályozás	Nem alkalmazható	_____
IPSS osztályozás	Nem alkalmazható	_____
B ₁₂ -vitamin- és/vagy folsavhiány (nincs, van)	Nincs	_____

*Lásd „Az IPSS pontszám meghatározása” című táblázat lábjegyzeteit.

HOGYAN KEZELIK AZ MDS-T?

AZ MDS kezelése a beteg tüneteitől, a betegség stádiumától és rizikóbesorolásától, a beteg életkorától és kísérőbetegségeitől függ. Több lehetséges gyógymód alkalmazható MDS-ben szenvedő betegeken, de nem minden betegnél alkalmazható mindegyik gyógymód.

Gyerekeknél és fiatalabb egyéneknél azt is figyelembe kell venni, hogy van-e megfelelő csontvelődonor (lehetőleg rokon) az esetleges csontvelőátültetésre (vérképző őssejtátültetésnek is nevezik), mivel egyelőre ez az egyetlen gyógyulást eredményező gyógymód az MDS-re.

Többféle gyógyszeres gyógymódot vizsgálnak, hogy azok milyen mértékben alkalmasak a kóros, diszpláziás csontvelői blasztsejtek visszaszorítására vagy kiirtására, illetve az egészséges blasztsejtek érésének serkentésére.

Az MDS kezelésére a következő, külön-külön, vagy kombinációban alkalmazható terápiás stratégiák használatosak:

- tüneti kezelés, amelynek része (1) vörösvérsejtek átömlesztése az anémia tüneteinek kezelésére, valamint vaskelátképző terápia a vastültengés kialakulásának megakadályozására, (2) trombocitopénia esetén vérlemezke-transzfúzió, és (3) a visszatérő és tartós fertőzések kiküszöbölésére antibiotikumok adása;
- az egészséges csontvelő blasztsejtek serkentése mieloid (vér) növekedési faktorok (például eritropoetin) adásával, hogy a vörös- és fehérvérsejttermelés valamint a vérlemezkeképződés meginduljon;
- olyan új gyógyszeres terápiák alkalmazása az MDS-re, amelyek a mielodiszplázia kialakulásában részt vevő egy vagy több kiváltó biológiai folyamatot veszik célba.

A KEZELÉS CÉLJA

Az MDS-ben szenvedők túlnyomó többségénél a cél az anémiás állapot javítása, a tartós és a kiújuló fertőzések kezelése, a vérömlények túlzott számban való keletkezésének és a vérzések kordában tartása, az életminőség javítása és a túlélési határ kitolása.

Minthogy a legtöbb MDS-ben szenvedő betegnél anémiás tünetek is jelentkeznek, a nagyfokú fáradékonyság és letargia kiküszöbölése fontos kezelési cél. A fizikális tüneteken kívül az anémiás betegnél lélektani károsodás is jelentkezik. Azok a betegek, akik túl fáradtak ahhoz, hogy a mindennapi tevékenységüket elvégezzék vagy ahhoz, hogy felkeljenek, egy idő után könnyen depressziósak lesznek.

Az anémiát vörösvérsejt-transzfúzióval lehet kezelni, és azokat a vérszegény MDS-ben szenvedő betegeket, akiknek többször is szükségük van vörösvérsejt-átömlesztésre, „transzfúziófüggőknek” nevezzük. Érthető okokból az ismételt transzfúziók negatív kihatással

vannak a beteg életminőségére, mert egyre-másra menni kell a doktorhoz vagy a rendelőbe, de negatív hatással lehetnek a betegség előrehaladására és a túlélésre is. Ezért a kezelés legfőbb célja a transzfúziófüggetlenség elérése. Ma már több olyan új gyógyszeres kezelési eljárás ismert, amellyel csökkenthető vagy elkerülhető az anémiás tünetekkel járó MDS-ben szenvedő betegeknél a transzfúziós igény. Sok MDS-ben szenvedő betegnél sikerült elérni a transzfúziófüggetlenséget amikor őket növekedési faktorokkal és a következő gyógyszerekkel kezelték: azacitidin (Vidaza®), decitabin (Dacogen®) és lenalidomid (Revlimid®).

MILYEN MÓDOZATOK KÖZÜL LEHET VÁLASZTANI AZ MDS KEZELÉSÉNÉL?

Tüneti kezelés

Az MDS-ben szenvedő betegeknél alkalmazott szokványos ellátás a tüneti kezelés, amely az anémia kezelését célzó vörösvérsejt-transzfúzióból, a fertőzések antibiotikus kezeléséből, és a trombocitopénia kezelésére irányuló vérlemezke-transzfúzióból áll.

Vörösvérsejt-transzfúzió. Az anémiához általában társuló kimerültség és más tünetek enyhítésére helyénvaló lehet a vörösvérsejt-massza rendszeres vagy időszakos átömlesztésével végzett tüneti kezelés. Ez szóba jöhet az IPSS osztályozás szerint alacsony vagy közepes kockázatú 1-es csoportokba tartozó, MDS-ben szenvedő betegek esetében, ha azok súlyos mértékben anémiásak, hematokrit értékük tartósan alacsonyabb 25%-nál, illetve a hemoglobinszintjük alacsonyabb 10 g/dl-nél. A WHO-, illetve a FAB-osztályozás szerint szideroblasztos anémiás betegek számára is megfelelő az időszakos transzfúzió. A szideroblasztos anémia jellemzője, hogy a vörösvérsejtek képtelenek felhasználni a vasat hemoglobin előállításához. Az MDS más altípusaiban is szóba jöhet vörösvérsejt-transzfúzió tüneti kezelésként.

A kimerültséggel, illetve a légszomjjal küszködő anémiás betegek által igényelt transzfúziók gyakorisága egyénenként eltérő. Egyesek 1-2 hetes időközönként, mások csupán 6-12 hetente szorulnak vörösvérsejt-transzfúzióra. A kezelés gyakorisága a beteg tüneteitől, vérének hematokrit értékétől, illetve a hemoglobin szintjétől függ. Típusos esetben, az időszakos vörösvérsejt-transzfúziókra szoruló betegek 2-6 hetenként két egység vörösvérttestmasszát kapnak.

A vörösvérsejt-transzfúziók rendszeres adásából álló tüneti kezelés rendkívül előnyösnek bizonyulhat az anémiás betegek számára. Mindazonáltal ez a gyógymód több problémát is felvet—a vörösvérsejtek vasat tartalmaznak, ezért többszöri transzfúzió után megnőhet a beteg vérének és más szöveteinek vastartalma. Ez komoly veszélyeket magában rejtő állapot, mert az emberi szervezet nem tud megszabadulni a vastól és a vas felgyülemlik a májban és a szívben. Szerencsére azonban kezelhető vaskelátképző szerek (lásd lentebb) adásával.

A vastúterheléssel és annak kezelésével kapcsolatos kérdéseivel forduljon a Myelodysplastic Syndromes Foundation-hoz. Másik, a vörösvérsejt-transzfúziókkal kapcsolatos gond a fölös mennyiségű folyadék visszatartásának kockázata; ez légszomjat okozhat, illetve azt súlyosbíthatja. Szerencsére, a folyadék felszaporodása általában kezelhető vizelethajtó gyógyszer (furosemid —Lasix®) adásával.

Másik gond az, hogy a vérátömlesztéssel vírusokat is bevitethetünk a beteg szervezetébe, bár a véradók által adott vérminták megfelelő szűrővizsgálatával elértük, hogy a véradás biztonságos amennyire csak lehet. A HIV-, hepatitis B-, és hepatitis C-vírusok transzfúzióval való bevitelének veszélye rendkívül csekély.

Az aggodalom és a veszélyek ellenére a tapasztalatunk az, hogy a rendszeres vörösvérsejt-transzfúzió alapuló tüneti kezeléssel lényeges javítani lehet a tüneti anémiában szenvedő beteg életminőségét. Az anémiájuk kezelésére rendszeresen vért kapó betegek díjmentes támogató programban vehetnek részt (lásd lentebb). Ehhez oda kellene írni, hogy az Államokban (Magyarországon ugyanis nincs ilyesmi).

Indukciós kemoterápia

Az IPSS osztályozás szerint nagy kockázatú, illetve a közepes kockázatú 2-es csoportba tartozó betegek esetében az MDS nagyobb valószínűséggel fajul AML-lé. Emiatt az orvos intenzív, nagy dózisú (indukciós) kemoterápiát javasolhat, ami a mielodiszpláziás sejtek elpusztításával „indukálja” az MDS megfékezését. Az MDS intenzív kemoterápiájára az AML kezelésére használatos citotoxikus (sejtpusztító) szerek kombinációit tartalmazó adagolási sémákat használnak.

A nagy kockázatú, illetve a közepes kockázatú 2-es csoportba tartozó, válogatott betegeken kívül, a progresszív MDS-ben szenvedő, 60 éves vagy fiatalabb, jó testi erőnlétű, alacsony, illetve közepes kockázatú 1-es csoportba tartozó betegek esetében is helyénvaló lehet az intenzív kemoterápia.

A kemoterápia jelentős mellékhatásokkal jár. Jól ismert mellékhatás például a testszörzet kihullása, a szájnyalvakahártya kifekélyesedése, a hányinger, a hányás és a hasmenés. Mindezekon kívül, a kemoterápia nem csak a mielodiszpláziás, hanem az ép sejteket is károsítja. Jelenleg a kutatók vizsgálják a különböző kemoterápiás szereket különféle dózisokban és kombinációkban, hogy jobban megismerjék miként gyógyítják az MDS-t és megértsék azok mellékhatását.

Az ép vérsejtek pusztulása miatt a beteg a kemoterápia után heteken keresztül kórházi ellátásra szorul; ez idő alatt vörösvérsejt és vérlemezke-transzfúziókkal kezelik, továbbá antibiotikumokat kap a fertőzés elhárítása érdekében. Ha az indukciós kemoterápia hatékonyan elpusztította a mielodiszpláziás sejteket, akkor várható, hogy a viszonylag ép vérsejtek érkeznek helyettük néhány héten belül. Ezzel párhuzamosan csökken a betegek transzfúzió-szükséglete és a fertőzés kockázata is mérséklődik.

Sajnálatos módon, az MDS megfékezése céljából végzett indukációs kezelés sikerességének esélye csupán kb. 30%. Gyakori továbbá, hogy a betegség még sikeres kezelés esetén is 12 hónapon belül kiújul. Ezt szem előtt tartva, csupán kevés MDS-ben szenvedő beteg részesül erélyes kemoterápiában.

Vaskelátképző szerek

A rendszeresen vérátömlesztésre szoruló, illetve anémiájuk miatt rendszeresen vérátömlesztésben részesülő betegek szervezetében vastúlterhelés alakulhat ki. A vasat megkötő, kelátképző szerek azonban képesek kiüríteni a vasat a szervezetből. Jelenleg két, az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrzési Hivatala (FDA) által törzskönyvezett, orvosi vényhez kötött gyógyszer, a deferoxamin (Desferal®) és a deferaszirox (Exjade®) adható transfúzió mellékhatásaként kialakult vastúlterhelés kezelésére. Európában és más országokban egy másik vaskelátképző szer, a deferipron (Ferriprox®) adható vastúlterhelés kezelésére.

A transfúziófüggő MDS-ben szenvedő betegek általános túlélési esélyét a vaskelátképző szereken alapuló gyógymód bizonyítottan javította. Az Egyesült Államokban a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) elnevezésű szervezet által kiadott irányelvekben az szerepel, hogy azok a betegek, akik több mint 20–30 egységnyi vörösvérsejtet kapnak, vaskelátképző szereket alkalmazó terápiában is részesüljenek. Az MDS alapítvány pedig a vaskelátképző szerek alkalmazásán alapuló terápia útmutatójában azt javasolja, hogy azokat a betegeket, akik szérumferritinszintje meghaladja a milliliterenkénti 1000 nanogrammot, vaskelátképző szeres terápiában kell részesíteni és egészségi állapotuk alakulását rendszeresen követni. Ez különösen az alacsony kockázati csoportba sorolt betegségekre vonatkozik. Az európai MDS-kezelésre vonatkozóan hasonló javaslatokat adnak.

Desferal® (deferoxamin)

Deferoxamin adásával nagymértékben elodázhatók a vasfelhalmozódás, illetve a vastúlterhelés toxikus hatásai. MDS esetén a vaskelátképző deferoxamin kezelés a szervelegtelenység (máj, szív, stb.) kialakulásának megakadályozásával meghosszabbítja a rendszeresen transfundált betegek életét.



*Desferal® (deferoxamin)
folyamatos bevitelére szolgáló
infúziós pumpa*

A betegek a vérinfúzió kiegészítéseképpen injekció formájában rendszerint hetente 3–7-szer kapnak deferoaxamint. Néhány beteg pedig bőr alá adott injekció formájában kapja meg ugyanezt. Másoknak hordozható, elemes adagolópumpával, lassú intravénás infúzióban, mintegy 8 óra alatt, gyakran éjszaka adják be (lásd az ábrát). A deferoxamin izomba is befecskendezhető (úgynevezett intramuszkuláris injekcióban adható).

Exjade® (deferasirox)

A deferasirox az egyetlen, kereskedelmi forgalomban beszerezhető, szájon át szedhető hatásos vaskelátképző szer. Mind az FDA, mind pedig az EMEA (Európai Gyógyszerügynökség) törzskönyvezte. Naponta egyszer, szájon át kell bevenni. A tablettát először vízben, narancs- vagy almalében kell feloldani, és az így elkészített szuszpenziót kell lenyelni. Napi adagja 20 mg/testsúlykilogramm. A II. fázisú klinikai gyógyszervizsgálatok kimutatták, hogy egy évi kezelés után a deferasirox lényegesen csökkentette az alacsony és a közepes-1 kockázatú MDS-ben szenvedő betegek vastúlterhelését. A jelenleg is folyó vizsgálatok során ki fogják értékelni a deferasirox hatását a betegek túlélésére. További kutatások is folynak a deferasirox hosszú távon történő alkalmazásának biztonságával és a dózismódosításnak a szérumvas szintjére gyakorolt hatásával kapcsolatban. A deferasirox gyártója, a Novartis EPASS (Exjade Patient Assistance and Support Services) megnevezésű gondozói programja a vényen rendelt gyógyszer biztosításával, felvilágosítással, és gyógyszerköltség-támogatással segíti a kezelt betegeket.

Ferriprox® (deferipron)

A deferipront mint szájon keresztül szedhető vaskelátképző szert az USA kivételével más országokra és Európára törzskönyvezték. Olyan betegek kaphatják, akiknek szervezete nem tűri a deferoxamint vagy akiknél az hatástalan maradt. A klinikai vizsgálatok és a klinikai gyakorlat azt bizonyították, hogy a deferipron hatékonyan eltávolítja a vasat a szervezetből. A deferipron mellékhatástartománya a deferoxaminéhoz hasonló. Vizsgálata szőlóban és deferoxammal kombinálva most folyik vastúlterhelésben szenvedő transzfúziófüggő betegeken az USA-ban klinikai vizsgálatok keretében.

Vaskelátképző terápia vastúlterhelés esetére			
	Vaskelátképző szer		
Tulajdonság	Desferal	Exjade	Ferriprox
Bevitel módja	Izomba (IM) Bőr alá (SC)	Szájon keresztül	Szájon keresztül
Teljes napi adag*	10–20 (IM) 20–40 (SC)	20–30	75–100
Dózis	8–12 h, heti 5–7 nap (SC)	Naponta egyszer	Naponta

*miligram/kg bodyweight

Antibiotikum terápia

Mivel a fehérvérsejt-szuspenzió transzfúziója nem eléggé vált be, ezért tüneti kezelésként elsősorban antibiotikumot adnak a baktériumfertőzések kezelése, illetve kiújulásuk megelőzése céljából.

Vérlemezke-transzfúzió

Vérlemezke-transzfúzióra ritkán kerül sor, legfeljebb akkor, ha a vérlemezkeszám mikroliterenként 10 000-nél alacsonyabb (normál tartomány 150 000 és 450 000 közötti). A betegek ugyanis előbb-utóbb rezisztensekké válnak a transzfundált vérlemezkékre és emiatt a rendszeres vérlemezke transzfúzió csak szükség esetén indokolt.

Piridoxin (B₆-vitamin)

Ha a csontvelőkenetben vaslerakódás látható a vörösvérsejtekben (ez az úgynevezett szideroblasztos anémiajele), akkor megkísérelhető naponta 2×100 mg B₆-vitamin adása. A túlságosan alacsony piridoxinszint oka örökletes rendellenesség, a tápanyag vitamintartalmának elégtelen felszívódása, illetve gyógyszer-mellékhatás egyaránt lehet. Alacsony B₆-vitaminszint esetén a szervezet nem hasznosítja az aminosavakat, vagyis a sejtek szerkezeti épségéhez és normális működéséhez nélkülözhetetlen fehérjék építőköveit. Piridoxin adásával az MDS-ben szenvedő betegek kb. 5%-ában növelhető a vörösvérsejtszám, és ezáltal enyhíthető a szideroblasztos anémia. Ügyelni kell azonban arra, hogy a piridoxin napi 2×100 mg-ot meghaladó adagban mellékhatásokat okozhat (például bizsergést a kéz ujjában).

VÉRSEJTNÖVEKEDÉSI FAKTOROK

Eritropoetin vagy EPO (Epogen[®], Procrit[®]) és darbepoetin (Aranesp[®]).

A természetes növekedési faktor „rekombináns” géntechnológiával előállított változata az anémiával járó tünetek enyhítésére használatos; serkenti a csontvelő vörösvérsejttermelését. Alkalmazása azokon a betegeken bizonyul a legelőnyösebbnek, akik természetes (endogén) EPO vérszérumszintje alacsonyabb 500 NE/l-nél és akik nem szorulnak gyakran vérátömlesztésre. Egyes betegeken fokozható a hatás, ha az EPO-t más, a csontvelő fehérvérsejtképződését serkentő növekedési faktorokkal (lásd a későbbiekben tárgyalt fehérvérsejtnövekedési faktorokat) kombinálják. Úgy tűnik, hogy az IPSS-osztályozás szerint alacsony, illetve közepes kockázatú 1-es csoportokba tartozó, MDS-ben szenvedő betegek számára az EPO és a G-CSF (granulocita kolónia-serkentő faktor) nevű fehérvérsejt növekedési faktor kombinációja a legelőnyösebb.

Rekombináns EPO-t, azaz epoetint két márknev alatt forgalmaznak. Ezek az Epogen[®] és a Procrit[®]. A darbepoetin (Aranesp[®]) egy másik változata, amelynek hatása hosszabb ideig tart, rokon az eritroproteinnel. A darbepoetin adagolási rendje egyszerűbb (hetenként egyszer) mint az Epogené[®] és a Procrité[®], (ezeket hetente háromszor kell beadni), és akárcsak ezek a gyógyszerek, alacsony kockázatú MDS-ben szenvedő, alacsony (<500 E/l) szérumszámú EPO szintű betegeken a leghatásosabb; mind a három szer növeli a kezelt MDS-

ben szenvedő betegek vörösvérsejtszámát. Az 1990 és 2008 között végzett rendszeres tanulmányok során megállapították, hogy az epoetinnel vagy darbepoetinnel kezelt MDS-ben szenvedő betegeknél a két eltérő EPO-változatnál (56,7%, illetve 59,4%) a vörösvérsejtek hasonló módon reagáltak a kezelésre.

2007-ben az FDA biztonsági közleményt adott ki olyan rákos betegek epoetinnel és darbepoetinnel való kezelésével kapcsolatban, akiknek anémiája van, de nem részesülnek aktív kemoterápiában. Javaslatokat is adtak e termékeknek rákos betegeken történő használatára vonatkozóan és módosították a gyógyszerek címkeszövegét. Feltétlenül meg kell említenünk, hogy azok a betegek, akikre a figyelmeztetést vonatkoztatták nem szenvedtek MDS-ben és legtöbb klinikai szakorvos az ezeket a módosításokat alátámasztani látszó tanulmányokat hibásaknak és következteleneknek tekintette.

Nagy számú MDS-ben szenvedő betegen használták már ezeket a termékeket biztonsággal és a hosszú távú adatok nem utaltak semmilyen negatív hatásra sem a túlélés, sem pedig az AML-lé való fajulás tekintetében. Egy MDS-ben szenvedő betegeken nemrég elvégzett vizsgálat során összehasonlítottak 121 EPO plusz G-CSF-fel kezelt beteget 237 kezelésben nem részesülő beteggel és az EPO plusz G-CSF-csoport 39%-a reagált a kezelésre. A heveny mieloid leukémiává (AML) fajulást tekintve nem volt különbség a két csoport között és a szerzők ebből arra következtettek, hogy MDS esetén az anémia EPO plusz G-CSF-fel való kezelésének pozitív kihatása lehet a transzfúziót nem vagy csak ritkán igénylő betegekre, és ennek nincs kihatása a leukémiává alakulás kockázatára (Jädersten, 2008). Az orvosi társaságok, mint pl. az American Society of Clinical Oncology és az American Society of Hematology, továbbá a National Comprehensive Cancer Network által kiadott kezelési irányelvekben MDS-ben szenvedő betegeknél jelenlévő tüneti anémia kezelésére javasolják az epoetin és a darbepoetin használatát, de csak 12 gramm per deciliteres vagy ennél alacsonyabb hemoglobinszint elérésére.

Filgrastim (Neupogen®) és szargramosztim (Leukine®)

Alacsony fehérvérsejtszám esetén, ha legalább egy alkalommal fertőzés is kialakult, szóba jöhet a fehérvérsejt növekedési faktorok adása. Két növekedési faktor, a granulocita kolónia-serkentő faktor (G-CSF) és a granulocitamakrofág kolónia-serkentő faktor (GM-CSF) alkalmazható. Mindkettőt a bőr alá kell befecskendezni, hetente 1-7 alkalommal. A G-CSF (filgrastim, Neupogen®), vagy GM-CSF (szargramosztim, Leukine®) kezelésben részesülő betegek 75%-ában nő a fehérvérsejtszám, ami elősegítheti az újabb fertőzések valószínűségének csökkentését. Egyiknek sincs jelentős mellékhatása; a betegek csupán szőrványosan számolnak be bőrkiütésről, illetve csontfájdalomról.

Oprelvekin (Neumega®)

Az oprelvekint, ami egy rekombináns vérlemezkénövekedési faktor, a súlyos trombocitopéniás betegek kezelésére hagyták jóvá. Az oprelvekin megnöveli a vérlemezketermelést a csontvelőben az éretlen vérlemezkék növekedésének serkentésével. Bizonyos MDS-ben szenvedő betegekben csak korlátozott hatást tud kifejteni. Egy 32 MDS-ben szenvedő betegen végzett II. fázisú vizsgálat során a betegek naponta 10 mikrogramm/testsúlykg oprelvekint kaptak és 9 (28%) esetében mutatkozott vérlemezkészintnövekedés, de csak ötnél volt számottevő ez a vérlemezkereakció klinikai szinten. A vérlemezkeshám növekedése kb. 9 hónapig tartott. Az oprelvekin kezelés mellékhatásokkal jár, amelyek közül az ödéma, a rosszzullét, alacsony láz a leggyakoribbak, de ezek problémát jelentenek a tüneti anémiában szenvedő MDS-ben szenvedő betegeknek.

Romiplostim (Nplate®)

A romiplostimot (Nplate®) nemrégiben törzskönyvezte az FDA és hagyta jóvá krónikus immun-trombocitopénia purpurában szenvedő trombocitopéniás betegek kezelésére. Ez a betegség olyan rendellenességben nyilvánul meg, amikor vagy fokozott vérlemezképusztulás vagy pedig elégtelen vérlemezkéképződés áll fenn. A romiplostim egy rekombináns fehérje, amelyet hetenként adnak be injekcióval a bőr alá. A trombopoetin-receptor agonisták csoportjába tartozó gyógyszer és a megakariocitáknak nevezett sajátos csontvelősejteken található ilyen receptorokat serkentik, melynek eredményeképpen a vérlemezkeshám megnövekszik. Egy alacsony kockázati csoportba sorolt MDS-ben szenvedő pácienseken végzett vizsgálat során a romiplostimmal tartós vérlemezkereakciót lehetett kiváltani 18 betegnél (41%), amely 23 héten keresztül tartott. Több II. fázisú vizsgálat is folyik a romiplostimnak a trombocitopénia kezelésénél megfigyelhető előnyeinek értékelésére. Jelenleg nem javasolt vérrákban vagy rákot megelőző állapotban lévő MDS-ben szenvedő betegek kezelésére, mert a romiplostim súlyosbíthatja az állapotot.

Eltrombopag (Promacta®)

Az eltrombopagot (Promacta®) most tanulmányozzák klinikai gyógyszervizsgálatokban. Ez is a trombopoetin-receptor agonisták csoportjába tartozik és hatását úgy fejt ki, hogy a megakariocitákon található receptorokat serkentve növeli a vérlemezkék számát. Úgy tűnik, hogy a súlyos trombocitopéniában szenvedő betegeknek lényegesen meg tudja növelni a vérlemezkék számát. Adagolása napi egy tablettában történik és jelenleg III. fázisú klinikai gyógyszervizsgálatokban alkalmazzák krónikus idiopathiás trombocitopénia purpurában szenvedők kezelésére.

AZ MDS KEZELÉSÉRE AZ FDA ÁLTAL TÖRZSKÖNYVEZETT GYÓGYSZEREK

Vidaza® (azacitidin). A Vidaza volt az FDA által első, kifejezetten az MDS kezelésére törzskönyvezett gyógyszer. Európában az EMEA az azacitidint „orphan drug” státusszal hagyta jóvá. (Az orphan drug olyan kísérleti gyógyszer, amelynek használatát betegek kezelésére engedélyezték, mivel az adott betegségre nincs más jóváhagyott kezelési módszer.) Az MDS bármely altípusánál alkalmazható. Szubkután (a bőr alá adott) vagy intravénás injekcióban alkalmazzák. Mind a szubkután, mint pedig az intravénás injekciókban ugyanolyan adagolásban kell használni. Szájon keresztül szedhető változatát az FDA felgyorsított vizsgálati státuszba helyezte. Kifejlesztése megkezdődött és már klinikai gyógyszervizsgálatokban is alkalmazzák.

Több klinikai vizsgálat is kimutatta, hogy a négyhetes időközönként, 7 napon keresztül, naponta egyszer, szubkután injekcióban adott azacitidinnel kezelt, MDS-ben szenvedő betegeken—az ezzel a gyógyszerrel nem kezelttel ellentétben—a hematológiai mutatók tartós javulása következett be: nőtt a vörösvérsejtszám és csökkent a transzfúzióigény, nőtt a hemoglobinszint, a fehérvérsejt- és vérlemezkészám, illetve csökkent a csontvelői blastsejtek részaránya. A klinikai vizsgálatok minden résztvevője tüneti kezelésben részesült, függetlenül attól, hogy kapott-e azacitidint, vagy sem. Néhány klinikai vizsgálat megállapítása szerint az AML kialakulásáig eltelt idő azacitidinnel kezelt betegek esetében lényegesen hosszabb volt, mint az ezzel a gyógyszerrel nem kezelt esetében. Egy nagyobb, III. fázisú klinikai vizsgálat során, amelyben 358 nagy fokban veszélyeztetett MDS-ben szenvedő beteg (IPPS közbenső vagy magas fokozat) vett részt, az azacitidinnel kezelt betegeket összehasonlították a hagyományos kezelést (vagy kisdózisú kemoterápiát plusz tüneti kezelést vagy pedig szokványos dózisú kemoterápiát plusz tüneti kezelést) kapott betegekkel, és az eredmények azt mutatták, hogy az azacitidinnel kezelt betegek általános túlélése lényegesen megnyúlt (24,4 hónap a 15 hónappal szemben.) Jelenleg folyó vizsgálatokban a kényelmesebb adagolást (ötnapos bórálá történő adagolási séma) és egy rövid intravénás azacitidin-infúzió alkalmazásának lehetőségeit vizsgálják. A szubkután injekciókkal való ötnapos kezelés közbenső eredményei hasonló eredményeket mutatnak mint az FDA által jóváhagyott hétnapos séma a hematológiai értékek javulása és a vörösvérsejt-transzfúziótól való függetlenség terén. Az azacitidin a DNS-hipometilező szerek közé tartozik, mert gátolja az egyes rákféleségekben (például MDS-ben is) rendszerint hipermetilált tumorsuppresszor gének DNS-ének metilációját (pl. egy metilvegycsoportnak egy DNS-molekulához való hozzáadásával). Az azacitidin a rákos daganat kialakulásának szabályozásában részt vevő (úgynevezett tumorsuppresszor) géneket hatástalanító sejtszintű folyamatot (az úgynevezett metilációt) akadályozza meg. A DNS metilációjának csökkentésével az azacitidin ismét aktiválja az MDS-ben a tumorsuppresszor géneket és elnyomja az MDS-t.

Revlimid® (lenalidomid). A lenalidomid anémiás, alacsony-közepes kockázatú 1-es csoportba tartozó MDS-ben szenvedő—mindenekelőtt a rendszeresen vérátömlesztésre szoruló, 5q- szindrómás—betegek kezelésére az USA-ban törzskönyvezett gyógyszer. A lenalidomid mint szájon át szedhető készítmény, kapszulaként kerül forgalomba.

Egy korszakalkotó vizsgálat során, amelyben tüneti anémiával és 5q-kromoszómadelécióval párosult MDS-ben szenvedő betegeket lenalidomiddal kezeltek, az eredeti vörösvérsejt-transzfúzió-függőséget a betegek 67%-ánál kiküszöbölték és náluk transzfúzió-függetlenséget értek el, további 9%-nál pedig a transzfúziók szükségességét 50%-kal vagy még ennél is többel csökkentették. A betegek 45%-ánál teljes citogenetikai hatásosságot értek el (pl. kromoszómarendellenességük a leletek szerint megszűnt). Ennél a vizsgálatnál a betegek szervezete gyorsan—4,6 héten belül—és maradandóan reagált a lenalidomid kezelésre. A legtöbb beteg folyamatosan kapott naponta 10 mg lenalidomidet.

A vizsgálatban részt vevő legtöbb betegnél neutropénia és trombocitopénia is jelen volt. Néhányuknál mellékhatás is előfordult, pl. bőrkiütés, viszkettség, fáradékonyosság, hasmenés és hányinger. A lenalidomid a talidomid analógja (kémiai szerkezetét tekintve hasonló szer), alkalmazása során fenn áll annak csekély valószínűsége, hogy használata a beteg utódjánál veleszületett rendellenességet okozhat. Ennek lehetősége miatt a lenalidomid gyártója, a Celgene Co. RevAssistSM programja keretében korlátozta a készítmény hozzáférhetőségét. A készítményt csak azok a betegek kaphatják, akik minden tekintetben megfelelnek a feltételeknek és felveszik őket a RevAssist programba.

Egy másik vizsgálatban, amelyet 5q- kromoszómahiánnyal társult MDS-ben szenvedő betegeken végeztek a lenalidomid bizonyítottan csökkentette a vörösvérsejt-transzfúzió szükségességét a betegek 43%-ánál, és teljesen kiküszöbölte azt a betegek 26%-ánál. A vizsgált betegek többségének gyakori (havi két vagy több egységnyi vörösvérsejt) transzfúzióra volt szüksége. Ezekből a vizsgálatokból arra lehet következtetni, hogy azoknál az MDS-ben szenvedő betegeknél, akiknél a vörösvérsejt-növekedési faktorról való kezelés sikertelen volt, alternatív kezelésként lenalidomidet kaphatnak. Ennek a feltételezésnek a bizonyítására most folynak a vizsgálatok.

A lenalidomid az immunrendszer serkentésével fejt ki hatását, ennél fogva az immunmoduláló szerek közé sorolják. Mindazonáltal, hatásához a lenalidomid egyéb hatásai—többek között az érújdonképződés (angiogenezis) gátlása és a sejtpusztulás (apoptózis) elősegítése—is hozzájárulhatnak.

Dacogen® (decitabin). Az Egyesült Államokban a decitabint az MDS minden altípusának, továbbá az IPSS rendszer szerint közepes kockázatú (1-es és 2-es), illetve nagy kockázatú betegek kezelésére törzskönyvezett gyógyszer. Európában a gyógyszer „orphan drug” státuszt kapott. Alkalmazása folyamatos intravénás injekció formájában történik. Egy jelentős, a decitabin és a tüneti kezelés hatékonyságát összehasonlító,

III. fázisú, 170, közepes–nagy kockázatú MDS-ben szenvedő betegen végzett klinikai vizsgálat során értékelték a decitabin hatását.

A decitabinrel kezelt betegek lényegesen nagyobb hányada (17% kontra 0%) reagált a kezelésre, aminek a hatása kb. 10 hónapon keresztül érvényesült. A decitabinre reagáló betegek transfúzióigénye megszűnt, illetve a vérátömlesztésre nem szorulók továbbra sem igényeltek transfúziót. Ezenkívül azoknál a betegeknél, akik (akár részlegesen, akár teljes egészében) reagáltak a decitabin kezelésre a betegség AML-lé fajulásához szükséges idő kitolódott és átlagos túlélésük a csak tüneti kezelésben részesülő betegekével szemben jobb lett. Az IPSS rendszer szerinti közepes kockázatú (1-es és 2-es) és nagy kockázatú MDS-ben szenvedő betegek szempontjából kedvezőbb adagolási regimen alkalmazásának lehetőségét most értékelik ki. Egy 95 randomizált betegen három különböző dózissal végzett vizsgálat azt mutatta, hogy azok a betegek, akik egy órán keresztül öt napig négyzetméterenként 20 milligramm decitabint kaptak intravénásan, és ezt négy héten keresztül megismételték, lényegesen jobban (39 %-ban) reagáltak a kezelésre mint a másik két regimennel kezelt betegek (21%–24%). Egy másik, 99 betegen végzett tanulmány igazolta, hogy ez a regimen hatékony és biztonságos.

A decitabin (más néven 5–deoxiazacitidin) az azacitidinhez hasonlóan a DNS-t hypometiláló szer és ugyanúgy is működik. Ennélfogva a decitabin csökkenti a DNS-metilációt és helyreállítja az MDS-nél a tumorszuppresszor gének normál élettani működését.

PERIFÉRIÁS ÖSSEJT-VAGY CSONTVELŐÁTÜLTETÉS

Bár korábban csontvelőátültetésnek nevezték, a perifériás őssejt/csontvelőátültetés során a vérkeringésből vagy a csontvelőből, vagy köldökvéréből származó őssejtek transfúziójára egyaránt sor kerülhet. Ezt a beavatkozást más néven hemopoetikus őssejt-átültetésnek, vagy perifériás őssejtátültetésnek is nevezik. (A „perifériás őssejteket” a keringő, vagyis perifériás vérből nyerik.)

A perifériás őssejt- vagy csontvelőátültetést a rák kezelésénél alkalmazott, viszonylag rövid ideig tartó kemoterápia (vagy nagy dózisos, vagy intenzív, vagy pedig csökkentett intenzitású kemoterápia) előzi meg. Az intenzív kemoterápia mieloablatív kemoterápia néven is ismeretes, ami azt jelenti, hogy a kezelés során a beteg csontvelősejtjeit kiirtják. Ahhoz, hogy a beteg egészséges donorsejteket kapjon, a beteg (MDS-ben szenvedő) sejteket előzőleg el kell pusztítani. A csökkentett intenzitású, vagy más néven nem mieloablatív kemoterápiát a későbbiek során tárgyaljuk. A beteg előzetesen és néha utána is, rövid időtartamú immunoszuppresszív kezelésben részesül, hogy szervezetében biztosítsák a donorsejtek befogadását.

Bár az MDS perifériás őssejt/csontvelő-átültetéssel esetlegesen gyógyítható, ez a beavatkozás a felnőtt betegek csupán csekély hányada számára hozzáférhető, részben a betegek életkora, részben a megfelelő donor hiánya miatt. A beavatkozással járó kockázat is tetemes. Jelenleg

az MDS kezelésére szinte kizárólag úgynevezett allogén transzplantációt végeznek, vagyis a beteg (recipiens) donortól vett vér(össajt)- vagy csontvelő-transzfúziót kap. A legideálisabb megoldás az, amikor megvizsgált rokontól származó velőt használnak (ahol a vércsoport és véranitestek azonosak-azaz szövettanilag kompatibilisek). Nem rokontól is felhasználható donorvér, ha a vércsoport és véranitestek azonosak, bár az eredmény általában nem olyan sikeres mint, amikor rokon a véradó. A várományos véradók és a recipiens vérét (az azonosság biztosítására) hisztokompatibilitási HLA módszerrel (emberi leukocita antitestekkel) vizsgálják meg. A beteg saját vérét/csontvelejét felhasználó úgynevezett autológ őssajt/csontvelő transzplantáció MDS kezelésére legfeljebb csak klinikai vizsgálat keretében jöhet szóba.

A perifériás őssajt/csontvelő-átültetés az IPSS besorolás szerint alacsony kockázatu csoportba, vagy közepes kockázatu 1-es csoportba tartozó, jelentős citopéniával és annak járulékos következményeivel küszködő, legfeljebb olyan 60 éves, jó testi erőnlétű betegek számára javallt, akiknél másmilyen MDS-kezelés nem vált be. Az IPSS besorolás szerint közepes kockázatu 2-es csoportba vagy a nagy kockázatu csoportba tartozó néhány olyan beteg is bevonható ilyen átültetéses kezelésbe, különösen ha megfelelnek az indukciós kemoterápiás feltételeknek (lásd lentebb). Az átültetéses eljárást megelőző csökkentett intenzitású kemoterápia nagyobb számú MDS-ben szenvedő betegnek jelent reményt a gyógyuláshoz. Klinikai vizsgálat keretében jelenleg vizsgálják a („minitranszplantációnak” is nevezett,) csökkentett intenzitású kemoterápiás protokollok alkalmazását a perifériás őssajt/csontvelő-átültetés előtt. Ez a kezelés kevesebb mellékhatással jár, ezért alternatív gyógy mód lehet idősebb betegek számára.

A gond azonban az, hogy a csökkentett intenzitású kemoterápia nem pusztítja el az összes mielodiszplázias sejtet, és a betegség kiújulásának nagyobb az esélye. Ennek a gyógy módnak az előnye a kevesebb mellékhatásban rejlik, emiatt ugyanis az idős betegek jobban tolerálják a kezelést, ami kevésbé megterhelő a szervezetük számára ezért nagyobb eséllyel élnek túl a transzplantációt. (A fiatalabb, általában jobb erőnlétnek örvendő betegek rendszerint képesek elviselni a szokványos dózisu, a mielodiszplázias sejteket maradéktalanul elpusztító kemoterápiát.) Jelenleg folynak azok a klinikai vizsgálatok, amelyekkel a csökkentett intenzitású allogén hematopoesises őssajtek átültetését értékelik.

Számos immunosuppresszív szert, azok különböző kombinációt és adagjait is tanulmányozzák az átültetett szövet/anyag (graft) kilökődését megbízhatóan, azonban a fertőzés kialakulásának veszélye nélkül meggátoló készítmény után kutatva.

Mindmáig MDS-ben szenvedő betegek százain végeztek perifériás őssajt/csontvelő-átültetést; szinte mindegyikük fiatalabb volt negyvenévesnél. A szövődményeket átvészelő betegek nagy valószínűséggel meggyógyulnak. A perifériás őssajt/csontvelő-átültetéssel kapcsolatos kérdéseivel forduljon a Mielodiszplázias Megbetegedések Alapítványához (The Myelodysplastic Syndromes Foundation).

VAN-E EGYÉB GYÓGYMÓD?

VITAMINKEZELÉS

Az utóbbi két évtizedben az MDS kutatásán belül intenzíven tanulmányozták a vitaminkezelést. Laboratóriumi körülmények között a mielodiszpláziás sejtek vitaminok, például D₃- vagy A-vitamin (retinoin sav) hozzáadása után gyakran normalizálódnak. A klinikai vizsgálatok azonban összességükben véve lehangoló eredménnyel zárultak. Jelenleg fontos kutatási terület a vitaminok és a kisdózisú kemoterápia illetve növekedési faktorok (például EPO, GM-CSF) kombinációinak értékelése. Érdeemes lehet megtudakolni szakorvosától, hogy zajlik-e jelenleg vizsgálat ebben a témakörben.

KÍSÉRLETI GYÓGYMÓDOK

Egyre nagyobb számban értékelnek kísérleti (fejlesztés alatt álló) készítményeket, hogy vajon azok beválhatnak-e az MDS kezelésére. Bár sok, különböző szöveteket célba vevő kísérleti gyógymód létezik, például farnezil-transzferázinhibitorok, glutation-s-transzferáz inhibitorok, tirozinkináz inhibitorok, és hiszton-deacetiláz inhibitorok, nem mindegyik gyógymód új, mégis folyik tanulmányuzásuk, mert használatuk ígéretesnek mutatkozik. Erre egyik példa az immunomodulátor, az antitimocita-globulin (Thymoglobulin®, Atgam®), amely hatékony néhány sajátos jellemzővel bíró betegnél, pl. olyanoknál, akiknél rövid idejű a transzfúziófüggőség, akik HLADR15 fenotípusok, és hatvan év alattiak. Ezeket a gyógyszereket együttesen többféle készítményben és vegyületben alkalmazzák, néha eltérő és néha egymást átfedő hatásmechanizmussal.

Az MDS kezelésénél alkalmazható megközelítéseket folyamatosan fejlesztik. Az egyetlen hatóanyagot tartalmazó egy bizonyos csoportba tartozó gyógyszer kezelésben való használatán kívül különböző csoportokba sorolható gyógyszereket is vizsgálnak különböző kombinációkban. Jelenleg folyó klinikai vizsgálatokban tanulmányozzák például az azacitidin kombinációját az MS-275-ös hiszton-deacetiláz inhibitorral. Reméljük, hogy a kutatók olyan gyógyszerkombinációk használatával, amelyek több szövetféleségre fejtik ki hatásukat, az eddigi szólóhatóanyagot tartalmazó gyógyszereknél hatékonyabb eredményeket tudnak elérni. Előfordulhat, hogy a klinikai vizsgálatok résztvevői az FDA által MDS kezelésére még nem törzskönyvezett kísérleti gyógyszereket kapnak. Az alábbi táblázatban azokból az új szerekből soroltunk fel néhányat, amelyek használata ígéretesnek mutatkozik a kis és nagy kockázatú MDS kezelésében. *[Ezekről a szerekről és a klinikai vizsgálatokról az MDS Foundation, Inc.-től kaphat részletesebb tájékoztatást.]*

Kísérleti gyógyszerek az MDS kezelésére, gyógyszercsoportonként*

Érűdonképződés-gátlók

Trisenox® (arzén-trioxid)

Thalomid® (talidomid)

Avastin™ (bevacizumab)

Aposztózis szabályozása

p38α MAPK (SCIO-469)

Bcl-család BH3-lekötő Grove-gátló

(obatoclax, GX15-070)

Citokin gátlók

Enbrel™ (etanercept)

Remicade™ (infliximab)

Dezoxiadenozin-analógok

Troxatyl® (troxacitabin)

Clolar® (clofarabin)

Farnezil-transzferáz gátlók

Zarnestra® (tipifarnib)

Sarasar® (lonafarnib)

Glutation S-transzferáz gátlók

Telintra (TLK199)

Hisztion-deacetiláz gátlók

MS275; Valproic sav

MG0103 (MGCD0103)

SAHA (vorinosztát, szuberojlanilid-hidroxámsav)

Immunomoduláns szerek

ATG-Fresenius S, Thymoglobulin®, Lymphoglobulin®, Atgam®
antitimocita globulin)

Topoizomeráz-1 gátlók

Hycamtin™ (topotekán)

Orathecin™ (rubitekán)

Tirozinkináz gátlók

PTK787/ZK222584 (vatalanib)

*Ezeknek a szereknek a hatásmechanizmusa többérett lehet, ezért elfordulhat, hogy több
gyógyszercsoportba tartoznak egyidejleg

ÖSSZEFOGLALÁS

Az MDS kezelése napjainkban már túlhaladta a tüneti kezelés gyakorlatát és az utóbbi négy év során teret nyert az FDA által jóváhagyott három kezelési módszer. Komoly eredményeket értek el azon betegségek hatásmechanizmusának megértése terén, amelyek kiváltják az MDS-t. Ugyancsak haladás tapasztalható a betegjellemzők azonosítása terén is, és a jellemzőikkel azonosított betegek nagy valószínűség szerint hasznát látják majd a jellemzőik alapján kiválasztott gyógymódnak. Az eredmények ellenére nincs gyógymód minden betegre. Ennek ellenére világszerte több mint 400 klinikai vizsgálat keretében kutatják sok más kísérleti gyógymód alkalmazhatóságát.

A gyógymód kiválasztásánál nagyon fontos, hogy a gyógykezelési megközelítés várható előnyét és hátrányát az adott beteg személyét szem előtt tartva mérlegeljük. Némely kezelés mellékhatásai egyes betegek számára elviselhetetlenek, illetve hátrányosan befolyásolhatják az életminőségüket. Bármilyen kezelési stratégiát választanak is végül, annak mindenekelőtt a beteg preferenciáit kell tükröznie és az életminőséget kell szem előtt tartania. Az MDS a betegekre nem csak a gyakori vérvétel, vörösvérsejtes vagy vérlemezke transzfúzió, gyakori orvoshoz járás és orvosi kezelés miatt terhes, hanem egészségromboló fáradékonysággal is jár, amely depresszióhoz vezethet.

Ma már felismerték, hogy az MDS-ben szenvedő betegekre milyen óriási nyomás nehezedik. Nem csak a nagy számú fizikális és a gyógyítással kapcsolatos tényező, mint pl. az életkor, comorbid állapot, kimerültség, légszomj, fertőzés, és a kezeléssel járó komplikációk, de a sok érzelmi, lélektani, gazdasági és társadalmi kihatás is terheli őket. A betegséggel járó óriási terheket az egészségügyi dolgozók is felismerték, és ennek eredménye lett a hatékonyabb kommunikáció a betegekkel, no meg az MDS-ben szenvedő betegek kezelésének minőségi javulása.

TOVÁBBI ISMERETFORRÁSOK

Ha további információra van szüksége, vagy javaslatot szeretne kapni általunk kiemelten kezelt intézményekre vagy szakorvosokra vonatkozóan, illetve alternatív véleményt másik szakorvostól a „Kiválósági Központjainkon” keresztül, kérjük, lépjen kapcsolatba a Mielodiszpláziás Megbetegedések Alapítványával (Myelodysplastic Syndromes Foundation):

Az USA-ban lépjen kapcsolatba az MDS alapítvány betegösszekötőjével:

MDS Foundation, Inc.

P.O. Box 353
36 Front Street
Crosswicks, NJ 08515 USA

Tel: 800-MDS-0839 (csak az USA-ban)

+1 609-298-1035 (külföldről)

Fax: +1 609-298-0590

Web: www.mds-foundation.org

Európában lépjen kapcsolatba az MDS alapítvány betegösszekötőjével:

MDS Foundation, Inc. – European Office

The Rayne Institute
Denmark Hill Campus
123 Coldharbour Lane
London SE5 9NU Nagy-Britannia

Tel: +44 (0) 20 7733 7558

Fax: +44 (0) 7733 7558

Egyéb információforrás:

Transfusion-Dependent Iron Overload and MDS: A Handbook for Patients. /Transzfúziófüggő vastúltengés és az MDS: Betegek kézikönyve/
The MDS Foundation, Inc. 2009.

A Caregivers Guide to MDS: What Can You Do to Help?

The MDS Foundation, Inc. 2009.

What Does My Bone Marrow Do?

The MDS Foundation, Inc. 2009.

Myelodysplastic Syndromes in Children: A Family Handbook

The MDS Foundation, Inc. 2009.

Bennett JM (szerk.). *The Myelodysplastic Syndromes: Pathobiology and Clinical Management. /A mielodiszpláziás megbetegedések: Patobiológia és klinikai kezelés/*. New York: Marcel Dekker, Inc. 2008.

Greenberg PL. *Myelodysplastic Syndromes: Clinical and Biological Advances.*

/Mielodiszpláziás megbetegedések: Klinikai és biológiai fejlemények/
New York: Cambridge University Press, 2005.

Steensma DP (szerk.). *Myelodysplastic Syndromes, Second Edition:*

Pathobiology and Clinical Management. /A mielodiszpláziás szindrómák, Második kiadás: Patobiológia és klinikai kezelés/ New York: Informa HealthCare, 2009.

Raza A; Mundle SD (szerk). *Myelodysplastic Syndromes & Secondary Acute Myelogenous Leukemia: Directions for the New Millennium. /Mielodiszpláziás megbetegedések és másodlagos heveny mielogén leukémia: Irány az új évezred./* Springer Science+Business Media, Inc. 2001.

MDS Center of Excellence in Hungary

Dr. Judit Várkonyi
Semmelweis University
3rd Department of Internal Medicine
H-1125 Budapest, Kútvölgyi út 4, Hungary



Létrehozva az Eisai, a Celgene és a Novartis által biztosított műve ödési célú adományokból.