

Léčba anémie erytropoézu stimulujícími proteiny u pacientů s myelodysplastickým syndromem

Magda Šišková

1. interní klinika – hematologické, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Anémie je nejčastějším příznakem myelodysplastického syndromu (MDS). Kromě substituční léčby je možné ovlivnit anémii MDS také erytropoézu stimulujícími proteiny (EPS) v monoterapii nebo v kombinaci s růstovým faktorem pro granulocytární řadu (G-CSF): monoterapie epoetinem alfa, resp. beta ve standardních dávkách (30 000–40 000 U/týden), ve vysokých dávkách (60 000–80 000 U/týden), monoterapie darbopoetinem (150–300 ug/týden), nebo v kombinaci s G-CSF (300–600 ug/týden). Při hodnocení erytroidních odpovědí podle kritérií Mezinárodní pracovní skupiny (IWGc) nebyl pozorován podstatný rozdíl v počtu odpovědí na monoterapii epoetinem alfa a darbopoetinem (57,6 % vs. 59,4 %), statisticky významný rozdíl je u obou skupin proti pacientům s podpůrnou péčí. Kombinace s G-CSF zvyšuje procento odpovědí zejména u pacientů s RARS (až na 70 %) a ovlivňuje délku přežití ve srovnání s pacienty bez léčby. Nejlepší odpověď na léčbu EPS (s nebo bez G-CSF) mají MDS pacienti s nízkým rizikem (IPSS nízké, střední 1, s nízkou hladinou endogenního EPO (< 500 IU/l) a malou nebo žádnou potřebou transfuzí (≤ 2 TU erytrocytů/měsíc).

Klíčová slova: myelodysplastický syndrom, anémie, erythropoetin, epoetin, darbopoetin, růstový faktor pro granulocytární řadu.

Treatment of anaemia with erythropoiesis-stimulating proteins in patients with myelodysplastic syndrome

Anaemia is the most common manifestation of myelodysplastic syndrome (MDS). In addition to replacement therapy, MDS-related anaemia can also be managed with erythropoiesis-stimulating proteins (ESPs) in monotherapy or in combination with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): monotherapy with epoetin alpha or beta at standard doses (30,000–40,000 U per week), high doses (60,000–80,000 U per week), monotherapy with darbopoetin (150–300 mcg per week) or in combination with G-CSF (300–600 mcg per week). When erythroid response rates were evaluated using the International Working Group criteria (IWGc), no substantial difference was observed in the response rates to monotherapy with epoetin alpha and darbopoetin (57.6 % vs. 59.4 %); there was a statistically significant difference in both groups compared to patients with supportive care. The combination with G-CSF particularly increases the response rates in patients with RARS (up to 70 %) and affects the survival compared to untreated patients. The best response to ESP treatment (with or without G-CSF) was found in MDS patients with a low risk (low or medium IPSS score), a low level of endogenous EPO (< 500 IU/L) and little or no need for transfusions (≤ 2 TU erythrocytes/month).

Key words: myelodysplastic syndrome, anaemia, erythropoetin, epoetin, darbopoetin, granulocyte colony-stimulating factor.

Onkologie 2010; 4(2): 101–105

Klasifikace myelodysplastických syndromů

Myelodysplastický syndrom (MDS) je heterogenní skupina onemocnění charakterizovaná abnormální proliferací a diferenciací hematopoetické kmenové buňky. V patogenezi MDS, která není úplně objasněna, se zejména v časných stádiích uplatňuje vystupňovaná apoptóza. Důsledkem je inefektivní krvetvorba, cytopenie v periferní krvi a zvýšené riziko transformace do akutní leukemie. V současnosti se v literatuře můžeme setkat se dvěma klasifikacemi MDS. Původní FAB klasifikace z roku 1982 má 5 podskupin: refrakterní anemii (RA), RA s věnečkovými sideroblasty (RARS), RA s excesem blastů (RAEB), RAEB v transformaci (RAEB-t) a chronickou myelomonocytární leukemii (CMML). Světová zdravotnická organizace (WHO) publikovala přepracovanou klasifikaci v roce 2001. FAB podskupinu RA a RARS vyčlenila pouze pro izolovanou dysplazii v červené řadě a zavedla novou kategorii pro dysplazii ve dvou a/nebo ve třech krvetvorných řadách – refrakterní cytopenii s mu-

tilineární dysplazií (bez nebo s věnečkovými sideroblasty – RCMD, resp. RCMD-RS). Skupina RAEB byla rozdělena do dvou kategorií: RAEB I do 10 % a RAEB II do 20 % blastů v kostní dřeni. Vznikla nová kategorie tzv. 5q-syndrom (MDS s méně než 5 % blastů v kostní dřeni a izolovanou delecí dlouhého raménka 5. chromozomu) a konečně pacienti s dysplazií jedné ne-erytroidní řady tvoří podskupinu neklasifikovaného MDS (MDS-u). Naopak, dvě FAB podskupiny byly z MDS vyřazeny: RAEB-t a CMML. RAEB-t byl začleněn do skupiny akutních myeloidních leukemií a CMML je součástí nové WHO kategorie: smíšené myeloproliferativní/myelodysplastické syndromy. Samostatnou skupinu tvoří také MDS s předchozí historií chemoterapie nebo radioterapie. Poslední aktualizace WHO klasifikace MDS je z roku 2008 (1) (tabulka 1).

Prognóza

Klinický obraz pacientů s myelodysplastickým syndromem je značně heterogenní: od indolentního průběhu až po život ohrožující cytopenii a rych-

lou progresi do akutní myeloidní leukemie (AML), se špatnou odpovědí na léčbu. Proto je posouzení individuálního rizika a jemu přizpůsobená léčebná strategie základním krokem v péči o pacienty s MDS. Základem mezinárodního prognostického skórujícího systému (IPSS = International Prognostic Scoring System) je cytogenetický nálezy (karyotyp), procento blastů v kostní dřeni a počet významných cytopenií v periferní krvi (2). IPSS definuje čtyři rizikové skupiny, které se liší délkou přežívání a rizikem transformace do AML: nízké, střední 1, střední 2 a vysoké riziko (tabulka 2). Novější, méně často používaný prognostický systém je založený na WHO klasifikaci, četnosti krevních převodů a z IPSS přebírá rizikové skupiny karyotypu (WPSS). WPSS rozděluje pacienty do 5 rizikových skupin od velmi nízkého až po velmi vysoké riziko (3).

Anémie u MDS

Typický pacient s MDS je většinou starší 60 let, přichází s anémií, méně často s infekčními komplikacemi, krvácením nebo autoimunitními

Tabulka 1. WHO klasifikace MDS 2008

Myelodysplastický syndrom	Periferní krev	Kostní dřeň
Refrakterní cytopenie s dysplazií jedné řady (RCUD) ■ Refrakterní anémie (RA) ■ Refrakterní neutropenie (RN) ■ Refrakterní trombocytopenie (RT)	Unicytopenie (Bicytopenie) < 1 % blastů	Dysplazie jedné řady: ≥ 10 % bb < 5 % blastů > 15 % věnečkových sideroblastů
Refrakterní anémie s věnečkovými sideroblasty (RARS)	Anémie Blasty 0	Dysplazie červené řady ≥ 15 % věnečkových sideroblastů < 5 % blastů
Refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií (RCMD)	Cytopenie < 1 % blastů Auerovy tyče 0 ≤ 1 × 109/l monocytů	Dysplazie : ≥ 10 % bb ve ≥ 2 řadách < 5 % blastů Auerovy tyče 0 ± 15 % věnečkových sideroblastů
Refrakterní anémie s excesem blastů 1 (RAEB-1)	Cytopenie < 5 % blastů Auerovy tyče 0 ≤ 1 × 109/l monocytů	Dysplazie jedné nebo více řad 5–9 % blastů Auerovy tyče 0
Refrakterní anémie s excesem blastů 2 (RAEB-2)	Cytopenie 5–19 % blastů Auerovy tyče ± ≤ 1 × 109/l monocytů	Dysplazie jedné nebo více řad 10–19 % blastů Auerovy tyče ±
Myelodysplastický syndrom – neklasifikovaný (MDS-U)	Cytopenie Blasty < 1 %	Dysplazie < 10 % buněk Cytogenetické aberace < 5 % blastů
MDS spojený s izolovanou delecí (5q)	Anémie Normální nebo vyšší trombocyty < 1 % blastů	Normální nebo zvýšené megakaryocyty s hypolobulizovaným jádrem Cytogenetika – izolovaná del (5q) Auerovy tyče 0
RCUD = refractory anaemia with unilineage dysplasia RARS = refractory anaemia with ring sideroblasts		

komplikacemi. Právě anémie, která je typickým příznakem pro MDS, je přítomna u 80–85 % pacientů již v době diagnózy. U ostatních většinou vzniká v průběhu onemocnění, často s nutností korekce krevními převody. Myelodysplastický syndrom je, s výjimkou použití allogenní transplantace kostní dřeně u malého procenta pacientů, dosud nevyléčitelnou nemocí. Většina pacientů se stává v průběhu onemocnění závislá na krevních převodech, a to představuje, zejména u pacientů s nízkým nebo středním-1 rizikem (IPSS), velký klinický problém. Anémie, jako taková, negativně ovlivňuje kvalitu života pacientů s MDS a opakované transfuze erytrocytární masy jsou, kromě možných běžných komplikací, spojené s rizikem přetížení organismu železem a vznikem sekundární hemosiderózy. V konečném důsledku tak může vést ke kratšímu přežívání pacientů s MDS a podílet se na zvýšení rizika vývoje do akutní leukemie (4).

Endogenní erythropoetin a erytropoézu stimulující proteiny

Erythropoetin (EPO) v součinnosti s ostatními růstovými faktory (G-CSF, SCF, IL 1, IL3, IL6, IL11) hraje hlavní roli v diferenciaci pluripotentní kmenové buňky. Váže se na specifické receptory (rEPO) a indukuje a specificky podporuje pozdní

erytroidní diferenciaci, ve spolupráci s GATA-1 (= transkripční faktor, hraje zásadní roli při vývoji erytroidní řady) proliferaci erytroidních buněk do stadia normoblastů. EPO je zároveň potencionálním inhibitorem jejich apoptózy na úrovni BFU-E (burst-formig unit erythroid) a CFU-E (colony-formig unit erythroid). Hladina endogenního EPO je u MDS pacientů s anémií normální nebo zvýšená. U těžce anemických pacientů však vzniká relativní nedostatek EPO v důsledku inefektivní, hyperplastické erytropoézy. Navíc může být u dysplastické populace snížena citlivost receptorů na EPO (5). Terapeutické použití ESP

u pacientů s MDS vychází navíc z předpokladu jeho působení na reziduální, neklonální populaci erytroidních prekurzorů a ze schopnosti inhibice apoptózy (zejména spolu s růstovými faktory pro granulocytární nebo granulocyto-makrofágovou řadu-G-CSF, resp. GM-CSF). V současné době jsou k dispozici tři erytropoézu stimulující proteiny: epoetin alfa, epoetin beta a darbopoetin.

Monoterapie erythropoetinem (epoetin alfa, epoetin beta)

Rekombinantní lidský erythropoetin (rHuEPO) epoetin alfa byl prvním a zatím i nejvíce použí-

Tabulka 2. Mezinárodní prognostický skórující systém (IPSS)

Parametr	0 bodů	0,5 bodu	1,0 bod	1,5 bodů
Počet cytopenií ^a	0–1	1–2	–	–
Karyotyp ^b	Příznivý	Intermediální	Nepříznivý	
Počet blastů ve dřeni	< 5 %	5–10 %	–	11–20 %
^a Cytopenie je definována jako Hb < 100 g/l, trombocyty < 100 × 109/l a absolutní hodnota neutrofilů < 1,8 × 109/l; ^b příznivý: normální nálezy, -Y, del(5q), del(20q), nepříznivý: komplexní změny (≥ 3 abnormality) nebo aberace 7. chromozomu, intermediální: všechny ostatní abnormality				
Riziko	Celkové skóre	Medián přežití (roky)	25% AML (roky)	
Nízké	0	5,7	0,4	
Střední – 1	0,5–1,0	3,5	3,3	
Střední – 2	1,5–2,0	1,2	1,1	
Vysoké	≥ 2,5	0,4	0,2	

vaným erytropoézu stimulujícím proteinem (ESP) v léčbě anémie u MDS. Od začátku 90. let minulého století v monoterapii, později v kombinaci s G nebo GM-CSF. Týdenní dávka rHuEPO se v různých studiích pohybovala od 30 000 do 60 000 U, v naprosté většině jako subkutánní aplikace, nejčastěji rozdělena na 3 aplikace týdně u téměř 60 % studií (denní aplikace cca 19 %, 1x týdně cca 13 %, ostatní 2x týdně). Studie se lišily délkou trvání léčby nejméně 12 týdnů (výjimečně kratší) a asi 1/3 studií byla delší než 20 měsíců. Do studií byly zařazováni pacienti s různými podtypy MDS (6, 7). Metaanalýza asi 200 pacientů ze 17 studií ukázala, že léčba rHuEPO v monoterapii ovlivnila anémii asi u 15 % pacientů a u jednotlivých pacientů efekt léčby přetrvával i několik měsíců (8). Placebem kontrolovaná, randomizovaná studie potvrdila vliv EPO na vzestup hemoglobinu, avšak pouze u pacientů s refrakterní anémií (nikoliv RARS a RAEB) a u pacientů, kteří nebyli závislí na transfuzích. Zařazení do studie byli nemocní s hemoglobinem (Hb) nižším než 90 g/l a počtem blastů v kostní dřeni méně než 10 %. Po dobu 8 týdnů si aplikovali rHuEPO (nebo placebo) v dávce 150 U/kg/den s.c. Celková erytroidní odpověď byla 36,8 %, signifikantně vyšší byla pozorována u pacientů s RA, bez předchozí aplikace krevních převodů ($p = 0.007$) a s nižší hladinou endogenního EPO ($< 150\text{--}200\text{ U/l}$) před zahájením terapie (9).

Rekombinantní erytropoetin v kombinaci s ostatními růstovými faktory

Snaha o zlepšení odpovědi na léčbu rHuEPO vedla ke kombinaci s růstovými faktory pro granulocytární řadu, nebo granulocyto-makrofágovou řadu (G-CSF nebo GM-CSF). Efekt EPO a G-CSF byl posuzován v několika studiích fáze II a ve dvou randomizovaných – fáze III (10–13). Většina těchto studií ověřila synergické působení mezi těmito dvěma faktory: ad 1 bylo dosaženo odpovědi u pacientů rezistentních na léčbu samotným EPO, ad 2 pacienti, kteří odpovíděli na kombinaci EPO+G-CSF a ztratili odpověď po vysazení G-CSF, zareagovali pozitivně po opětovné aplikaci EPO+G-CSF (11–12). Dávka EPO se pohybovala v rozmezí 30 000–40 000 U/týden a G-CSF 300–600 ug/týden. Francouzská MDS skupina porovnávala léčbu rHuEpo+G-CSF proti podpurné terapii u 60 pacientů s MDS s nízkým rizikem a hladinou EPO nižší než 500 IU/l. Po 12 týdnech pacienti, kteří měli erytroidní odpověď, pokračovali v aplikaci pouze EPO. Odpovědělo 41,7 % pacientů léčených růstovými faktory a 0 z 26 pacientů na podpurné terapii

($p < 0.01$). Šest z 8 pacientů pokračujících v léčbě samotných rHuEPO zrelabovalo a po přidání G-CSF byla u všech opět navozena erytroidní odpověď. A konečně, randomizovaná studie italských autorů porovnávající efekt rHuEPO versus rHuEPO+G-CSF aplikovaných 8 týdnů ukázala signifikantně vyšší erytroidní odpověď u pacientů dostávajících kombinovanou léčbu 40 % vs. 73 % (13).

Monoterapie darbopoetinem

Darbopoetin alfa (DPO) je nový erytropoézu stimulující protein, který ovlivňuje krvetvorbu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního EPO. Na rozdíl od něj (a od rHuEPO) má navíc 2 uhlohydrátové řetězce vázané na dusík, zachovává si však velmi úzkou specifitu pro erytropoetinové receptory. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbopoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho možnou vyšší biologickou aktivitu in vivo. V letech 2004–2008 byl hodnocený v klinických studiích fáze II u MDS s nízkým rizikem a ukazuje se nejméně tak účinný jako rHuEPO. Nízká hladina endogenního EPO a malá nebo žádná potřeba krevních převodů byly potvrzeny jako faktory předpovídající příznivou odpověď na léčbu DPO. Do studií byli zařazeni také pacienti po předchozí neúspěšné léčbě rHuEPO. Léčebná dávka darbopoetinu byla 150 g nebo 300 ug 1x týdně, v udržovací fázi pak 1x za 14 dnů, v recentně publikované studii 500 mg 1x za 3 týdny se zkrácením intervalu na 1x za 14 dnů při suboptimální odpovědi a snížení dávky na 300 ug (1x za 3 týdny, nebo 1x za 14 dnů) po dosažení cílových hodnot hemoglobinu. U malé části pacientů byl při neuspokojivé odpovědi na monoterapii DPO aplikován také G-CSF. Celková erytroidní odpověď se pohybovala v rozmezí 40–71 % (při použití IWGc kritérií hodnocení odpovědi na léčbu), včetně pacientů neúspěšně léčených rHuEPO (14–17).

Hodnocení léčebné odpovědi na EPS (+/-G-CSF)

Historicky byl rHuEPO používán u velmi heterogenní populace pacientů a chyběla jakákoliv standardizace hodnocení léčebné odpovědi. Za odpověď se považovalo zvýšení Hb o 10–20 g/l, nebo Hct o 4–6 %, cílová hodnota

Hb 105–110 g/l a snížení frekvence transfuzí o 50 %. U některých studií se rozlišovala kompletní a parciální odpověď. Až v roce 2000 byla publikována na doporučení Mezinárodní pracovní skupiny (International Working Group-IWG) jednotná kritéria (IWGc) hodnocení léčebné odpovědi u budoucích klinických studií s MDS (18). Poslední aktualizace je z roku 2006 (tabulka 3). Nejvíce používaná kritéria ve studiích hodnotící odpověď na terapii EPO jsou ta, která používají skandinávské a francouzské MDS skupiny. Definují kompletní erytroidní odpověď jako zvýšení hladiny hemoglobinu na nejméně 115 g/l bez aplikace transfuzí erytrocytární masy. Částečná erytroidní odpověď je definována jako ztráta závislosti na krevních převodech a zvýšení hemoglobinu o více než 15 g/l u pacientů, kteří nebyli závislí na transfuzích. Tato kritéria se sice liší od původních IWG kritérií (International Workong Group), ale mají blízko k aktualizovanému návrhu IWG.

Faktory ovlivňující odpověď na EPS (+/-G-CSF)

Kromě posouzení léčebné odpovědi je důležitá také identifikace podskupiny pacientů, u kterých je vysoká pravděpodobnost odpovědi na léčbu růstovými faktory. Na základě korelace četnosti erytroidních odpovědí s hladinou sérového EPO a stupněm závislosti na krevních převodech byl vytvořen prediktivní model odpovědi na léčbu ESP + G-CSF (19). Prediktivní model odpovědi na rHuEPO+G-CSF u MDS byl vypracován na základě dvou velkých studií fáze II a potom validizovaný v prospektivní studii. Rozlišuje pacienty s nízkou, střední a vysokou pravděpodobností erytroidní odpovědi. Celkově je odpověď na kombinaci rHuEpo+G-CSF uváděná mezi 40–50 % u neselektované skupiny nemocných, pacienti se dvěma příznivými faktory mají 74 % pravděpodobnost odpovědi, zatímco u pacientů s jedním/nebo dvěma nepříznivými faktory je pravděpodobnost odpovědi 23 %, resp. 7 % (tabulka 4). Je důležité si přitom uvědomit, že pacienti s nízkou pravděpodobností na odpověď mají celkově špatnou prognózu a měli by být léčeni jako MDS pacienti s vysokým rizikem. Kromě toho byly identifikované biologické faktory, předpovídající odpověď

Tabulka 3. International Working Group kritéria erytroidní odpovědi na léčbu (IWGc)

Odpověď	Kritérium – vstupní Hb ≤ 110 g/l*
Velká	Zvýšení Hb > 20 g/l nebo ztráta závislosti na krevních převodech
Malá	Zvýšení Hb o 10–20 g/l nebo 50% redukce počtu transfuzí
*poznámka – v původní práci jsou hodnoty uváděné v g/dl	

Tabulka 4. Prediktivní model erytroidní odpovědi na EPO a G-CSF u pacientů s MDS

Parametr	Hodnota	Skóre
Počet transfuzí/měsíc	< 2 TJ	0
	≥ 2 TJ	1
Sérový EPO	< 500 U/l	0
	≥ 500 U/l	1
Pravděpodobnost odpovědi		
Dobrá	0	74 %
Střední	1	23 %
Špatná	2	7 %

na léčbu. Skandinávská MDS skupina prokázala, že pacienti s RARS (dle FAB) vykazují konzistentně lepší celkovou odpověď a mají vyšší procento kompletních odpovědí než pacienti s RA a RAEB (19, 20). V novější analýze pacienti s RA a RARS dle WHO klasifikace mají signifikantně vyšší pravděpodobnost odpovědi na kombinaci rHuEPO+G-CSF než pacienti s multilineární dysplazií (RCMD). Z tohoto důvodu zvýšení počtu odpovědí po přidání G-CSF je signifikantně vyšší u RARS dle WHO (větší antiapoptotický efekt G-CSF in vitro).

Hodnocení monoterapie ESP

Velká metaanalýza studií používajících ESP v léčbě MDS byla publikována v roce 2008 (21). Bylo hodnoceno celkem 30 studií (1990–2006), z toho 22 studií s rHuEPO (925 pacientů a 8 studií s darbopopietinem (389 pacientů). Četnost erytroidních odpovědí ve studiích používajících IWG kritéria byla u monoterapie rHuEPO signifikantně vyšší (57,6 %) než u předcházejících studií bez použití IWG kritéria (31,6 %) $p < 0,0001$. Tento rozdíl byl způsobený vyšším procentem pacientů s RA a RARS ($p < 0,0001$), nižší hladinou endogenního EPO ($p < 0,0007$) a fixním dávkovacím režimem ($p < 0,0001$). Nebyl prokázán signifikantní rozdíl v četnosti erytroidních odpovědí mezi rHuEPO a darbopoetinem (epoetin alfa 57,6 % vs. darbopoetin alfa 59,4 %; $p = 0,828$).

Monoterapie ESP versus kombinace s G-CSF

Existuje poměrně málo randomizovaných studií srovnávajících monoterapii EPO a kombinaci EPO s G-CSF, je proto obtížné posoudit skutečný prospěch kombinované terapie. Navíc bylo prokázáno, že vysoké dávky EPO v 60 000–80 000 U/týden rovněž zvyšují procento odpovědí proti standardní dávce 30 000–40 000 U/týden. Ve studii publikované v roce 2009 byla porovnána erytroidní odpověď u pacientů léčených monoterapií EPS ve standardní nebo vysoké dávce versus EPS+G-CSF, resp. GM-CSF

(22). Podmínkou zařazení bylo použití IWGc pro hodnocení odpovědi (5 studií s monoterapií ve standardní dávce EPO 30 000–40 000 U/týden = 393 pac., 6 studií EPO ve standardní dávce + G-CSF, resp. GM-CSF = 162 pac. a 4 studie s monoterapií s vysokými dávkami EPO 60 000–80 000 U/týden = 196 pacientů). Hodnocena byla celková a velká odpověď dle IWGc a trvání odpovědi alespoň 2 měsíce. Signifikantně vyšší celková odpověď byla u pacientů léčených vysokými dávkami EPO proti standardní dávce, a to v monoterapii i v kombinaci s G-CSF (73 % vs. 49 % vs. 50,6 %). Podobné výsledky byly i při hodnocení velké odpovědi podle IWGc. Při hodnocení odpovědi u jednotlivých podskupin MDS dle FAB klasifikace bylo zastoupení pacientů s RA/RARS signifikantně vyšší u skupiny léčené vysokými dávkami EPO (84 % vs. 69 % nebo 75 % $p \leq 0,05$), rovněž hladina endogenního EPO pacientů léčených monoterapií byla nižší ve srovnání EPO+G/GM-CSF ($p \leq 0,05$). Zastoupení pacientů dependentních na transfúzích bylo naopak významně vyšší u pacientů léčených kombinací s G/CSF, než monoterapií EPO (standardní i vysoká dávka). Recentně byly publikovány výsledky prospektivní randomizované klinické studie fáze III hodnotící účinnost a dlouhodobou bezpečnost léčby EPO s nebo bez G-CSF v porovnání s podpůrnou léčbou. Celková odpověď u pacientů léčených EPO, resp. EPO+G-CSF byla 47 % proti 9,6 % u skupiny s podpůrnou léčbou. Při 5 letém hodnocení však nebyl významný rozdíl z hlediska celkového přežívání (medián 3,1 vs. 2,6 let) a incidence transformace do akutní leukemie (7,5 % vs. 10,5 % pacientů). Celkově delší přežívání, spojené s vyšší kvalitou života, však bylo pozorováno u pacientů s erytroidní odpovědí proti neodpovídajícím na léčbu (medián 5,5 vs. 2,3 roky) (23).

Bezpečnost a délka terapie EPS

V současné době není jednoznačně stanovena optimální doba hodnocení odpovědi na léčbu a délka léčby. Zatímco ve většině studií

byli pacienti léčeni 12–16 týdnů, byly publikovány práce, ve kterých byly pozorovány odpovědi při pokračující léčbě i po 6 měsících. Medián trvání odpovědi pacientů léčených rHuEPO + G-CSF ze skandinávské skupiny (129 pacientů) byl 23 měsíců (29 měsíců po dosažení normální hladiny Hb a 12 měsíců u parciálních odpovědí). Byla dokonce pozorována odpověď delší než 10 let u několika pacientů (24). Porovnání pacientů registrovaných ve studiích Skandinávské MDS léčených kombinací EPS+G-CSF a italské MDS skupiny bez léčby ukázalo, že pacienti bez potřeby nebo s nízkou potřebou krevních převodů, léčení kombinací Epo+G-CSF měli signifikantně delší přežití než pacienti bez léčby. Tyto výsledky naznačují, že léčba EPO+G-CSF má u vybrané skupiny pacientů pozitivní vliv na dlouhodobou odpověď (25). Subkutánní aplikace rHuEPO je dobře tolerována, bez významných vedlejších účinků. Při léčbě EPS s nebo bez G-CSF nebyl prokázán vyšší výskyt transformací do akutní leukemie ve srovnání s pacienty na podpůrné terapii. Rovněž nebyl pozorován vyšší výskyt trombotických komplikací a sekundárních malignit a v posledních letech nebyl zaznamenán výskyt čisté aplazie červené řady (PRCA) v souvislosti s aplikací ESP u pacientů s MDS.

Závěr

Léčba anémie ESP s nebo bez G-CSF je vhodná u vybrané skupiny pacientů s MDS. Jedná se převážně o pacienty s nízkým nebo středním rizikem 1 podle IPSS, s nízkou hladinou endogenního EPO a malou závislostí na krevních převodech. Dle doporučení Sekce pro MDS České hematologické společnosti ČLS JEP jsou k léčbě ESP indikováni MDS pacienti s Hb nižším než 90 g/l (vyšším v případě klinické manifestace anémie), hodnotou EPO < 500 IU/l a potřebou ≤ 2 TU erytrocytární masy měsíčně (26). Úvodní dávka je pro rHuEPO 30–60 000 U týdně, pro darbopoetin 150–300 ug týdně. Pokud není do 8 týdnů dosaženo léčebné odpovědi, doporučuje se kombinace s G-CSF v dávce 300 ug/týden ve 2–3 dílčích dávkách. Léčba má být ukončena, pokud nebylo dosaženo odpovědi po dalších 4–8 týdnech.

Literatura

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon; IARC Press 2008.
2. Greenberg P, COC C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluation prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997; 89(6): 2079–2088.
3. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. A WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS) for predicting survival in myelodysplastic syndromes. Blood 2005; 106: 784.

4. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *Clin Oncol* 2005; 23: 7594–7603.
5. Wu H, Liu X, Jaenisch R, et al. Generation of committed erythroid BFU-E and CFU-E progenitors does not require erythropoietin or the erythropoietin receptor. *Cell* 1995; 83: 59–67.
6. Hellström E, Birgegård G, Lockner D, Helmers C, Ost A, Wide L. Treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant human erythropoietin. *Eur J Haematol* 1991; 47: 355–360.
7. Aloe Spiriti MA, Petti MC, Latagliata R, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of myelodysplastic syndromes. An interim report *Haematologica* 1993; 78: 23–26.
8. Hellström-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 1995; 89: 67–71.
9. Italian Cooperative Study Group For rHuEPO in Myelodysplastic syndromes: A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1998; 103: 1070–1074.
10. Negrin RS, Stein R, Doherty K, et al. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood* 1996; 87: 4076–4081.
11. Hellström-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: result from a randomized phase II study and long term follow-up of 71 patients. *Blood* 1998; 92: 68–75.
12. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood* 2004; 104: 321–327.
13. Balleari E, Rossi E, Clavio M, et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low risk myelodysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study. *Ann Hematol* 2006; 85: 174–180.
14. Stasi R, Abruzzese E, Lanzetta G, Terzoli E, Amadori S. Darbopoietin alfa for the treatment of anemic patients with low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol* 2005; 16: 1921–1927.
15. Mannone L, Gardin C, Quarre MC, et al. High-dose darbopoietin alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of phase II study. *Br J Haematol* 2006; 133: 613–519.
16. Giraldo P, Nomdedeu B, Loscertales J, et al. Darbopoietin α for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2008; 107: 2807–2816.
17. Gavrilove J, Paquette R, Lyons MR, et al. Phase 2, single-arm trial to evaluate the effectiveness of darbopoietin alfa for correcting anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2008; 142: 379–393.
18. Cheson BD, Greenberg P, John M, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia *Blood* 2006; 108: 419–425.
19. Hellström E, Negrin RS, Stein R, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for predictive model. *Br J Haematol* 1997; 99: 344–351.
20. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003; 120: 1037–1046.
21. Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta analysis. *Ann Hematol* 2008; 87: 527–536.
22. Mundle S, Lefebvre P, Vekerman F, Duh MS, Rastogi R, Moyo V. An assessment of erythroid response to epoietin α as a single agent versus combination with granulocyte- or granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a meta-analysis approach. *Cancer* 2009; 115: 706–715.
23. Greenberg PL, Zhuoxin S, Kenneth BM, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony stimulating factor: reset of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996) *Blood* 2009; 114: 2393–2400.
24. Jädersten M, Montgomery SM, Dybedal I, Porwit-MacDonald E, Hellström-Lindberg E. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood* 2005; 106: 803–811.
25. Jädersten M, Malcovati L, Dybedal, et al. Treatment with erythropoietin and G-CSF improves survival in MDS patients with low transfusion need. *Blood* 2006; 106: 172.
26. Čermák J, Jonášová A. Doporučené diagnostické a léčebné postupy u nemocných s myelodysplastickým syndromem. Vy-dala Sekce pro myelodysplastický syndrom České hematologické společnosti ČLS JEP, Praha 2009.

MUDr. Magda Šišková, CSc.

1. interní klinika – hematoonkologie
Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK
U nemocnice 2, 128 08 Praha 2
magda.siskova@vfn.cz
