

Preťaženie organizmu železom a súčasné možnosti použitia chelatačnej liečby v onkohematológii

MUDr. Tomáš Guman, PhD., prof. MUDr. Elena Rothová, CSc., MUDr. Adriana Kafková, PhD.,
MUDr. Marta Fričová, MUDr. Ingrid Duřlová, MUDr. Natália Štecová, MUDr. Monika Hlebašková,
MUDr. Milena Surová, MUDr. Vladimír Takáč

Klinika hematológie a onkohematológie, UN L. Pasteura a LF UPJŠ Košice

V článku je zhrnutý biologický význam železa v organizme, primárne a sekundárne príčiny preťaženia organizmu železom, komplikácie preťaženia železom na funkciu pečene, srdca a endokrinných orgánov, patofyziológia preťaženia železom, riziká transfúznej liečby z hľadiska preťaženia železom, vytipovanie rizikových skupín pacientov vhodných na chelatačnú liečbu spĺňajúcich indikačné kritéria, liečebné modalities chelatačnej liečby, jej význam z hľadiska prevencie a liečebnej efektivity.

Kľúčové slová: železo, feritín, preťaženie železom, myelodysplastický syndróm (MDS), chelatačná liečba.

Iron overload of organism and current options of chelation treatment in oncohaematology

The article summarizes the biological importance of iron in the organism, primary and secondary causes of iron overload, complications in function of liver, heart and endocrine organs due to overload of iron, the pathophysiology of iron overload, transfusion risks associated with the iron overload, assessment of risk groups of patients suitable for chelation treatment fulfilling the indication criteria, treatment modalities of chelation therapy and its significance regarding the prevention and treatment effectiveness.

Key words: iron, ferritin, iron overload, myelodysplastic syndrome (MDS), chelation therapy.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (3): 149–154

Biologický význam

Železo (Fe) patrí medzi tzv. mikrobiogénne prvky, ktoré tvoria obvykle menej ako 0,005 % hmotnosti organizmu. V ľudskom tele sa nachádzajú asi 3 – 4 gramy železa. Z tohto množstva: 65 – 70 % sa nachádza v molekulách hemoglobínu, 3 – 4 % v myoglobíne, asi 1 % v enzýmoch (cytochrómy, cytochromoxidáza, peroxidáza), 0,1 % je tzv. transportné (plazmatické) železo, najviac vo väzbe na transferín, 15 – 30 % predstavuje zásobné železo, ktoré je viazané na bielkoviny (feritín, hemosiderín). Odporúčaná denná dávka železa je 20 mg, straty železa predstavujú asi 0,5 – 1 mg za deň, u žien sú straty väčšie asi 1,5 – 2 mg za deň. Podiel vstrebaného železa je len 3 – 6 %. Minimálny denný prívod železa je nevyhnutný pre tvorbu červenej krvinky (erytrocytu) tzv. červenej krvotvorby, ktorý predstavuje 10 – 15 mg denne. Príčinou zníženej tvorby červeného krvného farbiva sú obvykle vyvolané **nedostatkom** železa, ktorého príčinou môže byť: **porucha v príjme potravy, resorpcie alebo zvýšených strát železa**. Medicínsky je tento stav označovaný ako chudokrvnosť alebo anémia.

Príčinou anémie na strane druhej sú ochorenia, u ktorých paradoxne nachádzame **zvýšené** hodnoty zásobného železa (**feritínu**). Všeobecne platí, že termín hemosideróza je používaný pre označenie patologického účinku akumulácie železa v ktoromkoľvek orgáne, ktorý sa vyskytuje hlavne vo forme hemosiderínu alebo siderózy. V terminológii je **hemosideróza** a **hemosiderín** uloženie železa vo vnútri buniek, zatiaľ čo **hemochromatóza** je uloženie železa vo vo vnútri buniek a interstícia.

Príčiny možno rozdeliť na **primárne**: prípady (dedičné alebo geneticky podmienené) spôsobné mutáciou génu HFE: hemochromatóza typ 1 – klasická forma s mutáciou HFE génu, typ 2A – juvenilná s mutáciou génu HFE2, typ 2B – juvenilná s mutáciou HFE2B/hepcidínu, typ 3 – s mutáciou HFE3 /transferínový receptor/, typ 4 – s mutáciou feroportínu, novorodenecká – príčina neznáma, aceruloplasminémia s mutáciou ceruloplasminu, vrodenná atransferinémia s mutáciou transferínu a Gracile syndróm s mutáciou génu BCS1L.

U väčšiny typov ide autozomálne recesívny **typ dedičnosti**, zatiaľ čo u typu 4 ide o **autozomálne dominantný typ dedičnosti**. Uvedenú problematiku dopĺňajú **dyseritropoetické vrodené anémie**. Uvedenou problematikou sa zaoberajú pediatri.

Medzi **sekundárne príčiny** (získané počas života) patria: stavy so závažnou chronickou hemolýzou z akejkoľvek príčiny vrátane **intravaskulárnej hemolýzy** a neefektívnej erytropoézy, podávanie krvných transfúzií pre dedičnú anémiu (napr. beta-thalasémia major, kosáčikovitú anémiu a Diamond-Blackfan anémiu) alebo u starších pacientov s ťažkým stupňom získanej anémie, ako je myelodysplastický syndróm (MDS). Preťaženie železom (**overload**) je u týchto diagnóz spôsobené **siderózou**, ktorá je reprezentovaná hodnotou **feritínu** u primárne refraktérnych anémií, kde ide o uvoľnenie železa z buniek červenej rady pri neefektívnej erytropoéze alebo po transfúziách, ktoré majú najväčší podiel na preťažení (**overload**) organizmu železom. Uvedená problematika je v kompetencii všeobecných lekárov, internistov, onkológov,

hematológov a onkohematológov. V ďalšom priebehu sa sústredíme na onkologické a onkohematologické diagnózy napr. MDS, správne indikácie, odporúčania a súčasné možnosti chelatačnej liečby.

Nadmerné hromadenie železa v organizme má **negatívne následky a sprievodné komplikácie**, medzi ktoré patria **poškodenie pečene, srdca a žliaz s vnútornou sekréciou**. Klinické prejavy sú reprezentované cirhózou, karcinómom pečene, cukrovkou, hypogonadizmom, hypotyreózou, hypopituitarizmom, kardiomyopatiou, artritídou, testikulárnym poškodením a neurodegeneratívnymi ochoreniami.

S mnohými klinickými prejavmi sa stretávame v **bežnej klinickej praxi**: chronická slabosť, bolesť kĺbov, bolesti brucha, hyperpigmentácia kože, nepravidelná srdcová činnosť, srdcový infarkt, srdcové zlyhanie, strata menštruácie, vypadávanie vlasov, zápal kĺbov, osteoporóza, zväčšenie pečene a sleziny, impotencia, infertilita, depresia.

Laboratórne pozorujeme zvýšenie glykémie, pečňových enzýmov, zvýšenie hladiny plazmatického a zásobného železa. Úspešné odstránenie zvýšenej hladiny železa prezentované sérovou hladinou feritínu je v súčasnosti prioritou u indikovaných pacientov. Liečebnú modalitu predstavujú **chelátory železa** (tzv. **chelatačná liečba**), pretože organizmus nemá žiadny spôsob na odstránenie nadmerných zásob železa. Nesprávna diagnostika alebo nerozpoznanie nadbytku železa v organizme môže mať pre pacienta fatálne dôsledky.

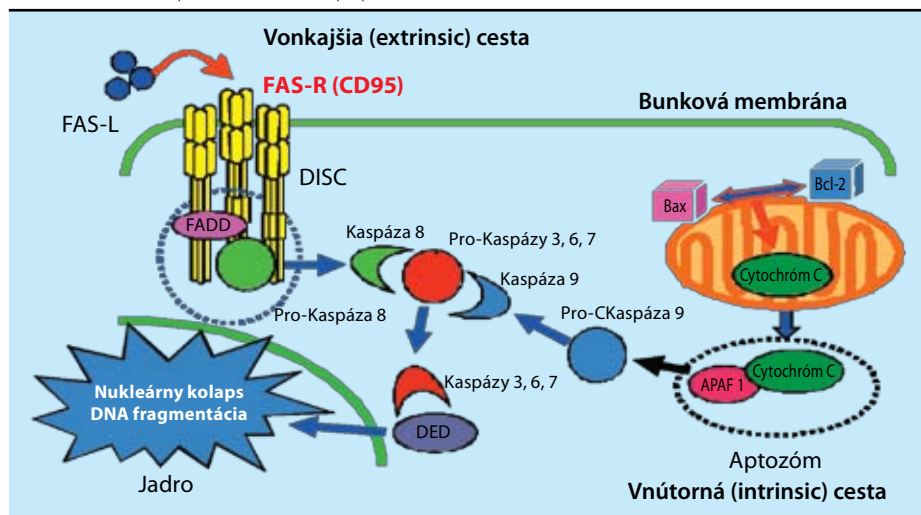
Patofyziológia preťaženia železom je dobre známa u pacientov s diagnózou **myelodysplastického**

syndrómu (MDS), ktorí sú závislí na podávaní transfúzií, a kde prebieha zvýšená resorpcia železa z čriev. Proces je následkom zníženia hepcidínu, jeho tvorba je negatívne regulovaná GDF-15 uvoľňovaného nadmerne z kostnej drene pri neefektívnej erytropoéze. So stúpajúcou saturáciou transferínu dochádza k tvorbe **netrasferínového železa** (NTBI – non-transferin-bound iron) a jeho toxické chelatoateľné zložky labilného **plazmatického železa** (LPI – labile plasma iron). NTBI a toxické LPI stúpajú nielen u chronicky transfundovaných chorých, ale aj u chorých po chemoterapii a obzvlášť po vysokodávkovanej chemoterapii (rýchle uvoľnenie železa z kostnej drene, retikuloendotelu, kde je menšia spotreba železa utlmenou erytropoézou). Nadbytočné intracelulárne železo vedie k tvorbe vysoko reaktívnych **hydroxylových radikálov**, ktoré môžu spôsobiť oxidatívne poškodenie lipidov, proteínov, molekúl DNA a vedú až ku smrti bunky (apoptóze). Železo sa hromadí v orgánoch s ich následným poškodením, ktoré sa môže prejaviť až zlyhaním ich funkcie. U chorých s MDS je veľmi častou komorbiditou poškodenie myokardu. Zlyhanie srdca je najčastejšou neleukemickou príčinou smrti – približne u 51% chorých s MDS, s dominantným výskytom u polytransfundovaných pacientov (1). U pacientov s MDS so zlyhaním krvotvorby je pravdepodobné, že akumulácia nadbytočného železa vedie k prehĺbeniu inefektivity hemopoézy s následným zhoršením priebehu ochorenia. Hromadenie intracelulárneho železa vytvára oxidatívny stres bunky, prehľbuje zvýšenú apoptózu hemopoetických prekursorov (obrázok 1). Čo sa týka LFS (*leukemia free survival*), uvažuje sa tiež o nepriaznivom vplyve kumulácie reaktívneho kyslíka (ROS – reactive oxygen species) na poškodenie buniek na úrovni progenitorov (obrázok 2) s možnou indukciou genetickej nestability (obrázok 3). Železo je súčasťou mnohých enzýmov zúčastňujúcich sa onkogenézy. Relatívne veľké štúdie demonštrujú negatívny vzťah železa (v podobe hladiny feritínu) k OS (celkovému prežívaniu – *overall survival*) a LFS, ako aj prezentované retrospektívne štúdie dokazujúce priaznivý vplyv chelatačnej liečby na OS a LFS u chorých s MDS (graf 1).

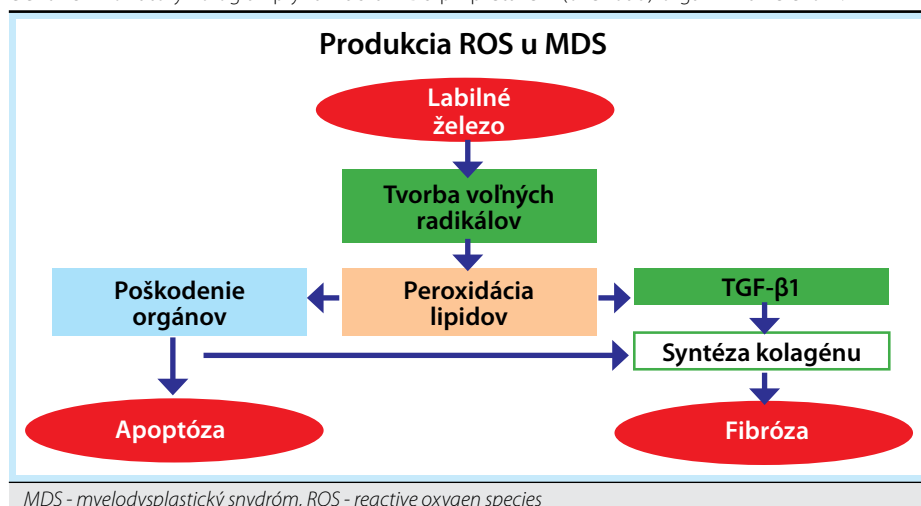
Dôležitou súčasťou liečby mnohých ochorení v súvislosti s anémiou je aplikácia **transfúznej liečby**. Transfúzna liečba pomáha zlepšiť zdravotný stav (prenášanie kyslíka, iné), ale má aj určité riziká (škodlivý účinok) v zmysle nadmerného prísunu železa. Každá transfúzna jednotka (TU) erytrocytov predstavuje prísun 200 – 250 mg železa (plná krv: 0,47 mg Fe/ml, erytrocyty: 1,08 mg Fe/ml). Preťaženie železom sa objavuje priemerne po podaní cca 20 TU, feritín je vyšší ako 1 000 uq/l. Podanie 2 TU za mesiac t. j. 24 TU za rok t. j. 100 TU za 4 roky predstavuje 20 g železa a na poškodenie orgánov je potrebných 7 – 15 g železa (2).

Problematikou preťaženia železom sa zaoberala ASH-2010 (Americká hematologická asociácia), ako aj konferencia pod názvom GIS (*Global Iron Summit*) usku-

Obrázok 1. ROS sprostredkovaná apoptóza.

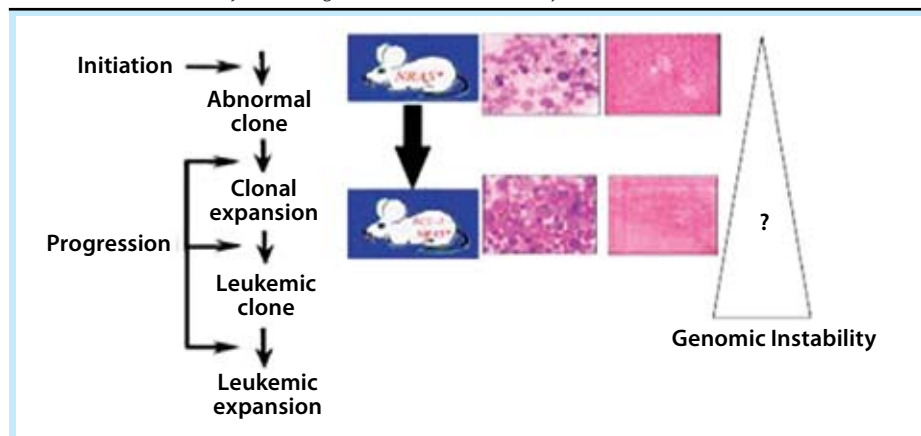


Obrázok 2. Patofyziológia vplyvu ROS u MDS pri preťažení (overload) organizmu železom.



MDS - myelodysplastický syndróm, ROS - reactive oxygen species

Obrázok 3. ROS indukujú u MDS genomickú instabilitu (myšiaci model).



točená v Istanbule v marci 2011. **Kľúčovou témou** boli odpovede na otázky týkajúce sa problematiky preťaženia železom, **ako napríklad** správne indikácie liečby, vytipovanie rizikových skupín pacientov (dyserythropoetické vrodenej anémie, β -talasémie major a intermedia, kosáčikovitá anémia, myelodysplastický syndróm, primárna myelofibróza, aplastická anémia, hypoproliferatívne anémie, pacienti po alogénnej transplantácii pre onkohematologické diagnózy)

vhodných na chelatačnú liečbu, správne načasovanie liečby (kedy, ako, koho liečiť, správne dávkovanie, ako aj diagnostika, manažment liečby a sledovanie efektivity chelatačnej liečby). Obrovským zážitkom bola prednáška – diskusia na tému: Chelatačná liečba, súčasné odporúčania ako štandardný liečebný postup pre pacientov s MDS „pre a proti“ prezentovaná N. Gattermanom a D. P. Steensmou na 11. Medzinárodnom Sympóziu o MDS v máji 2011 v Edinburgu. Na uvede-

nom sympóziu sa prezentovali práce francúzskych, amerických, kanadských, talianskych, poľských a českých autorov, ktorí sa podelili o skúsenosti a výsledky s chelatačnou liečbou pacientov s MDS.

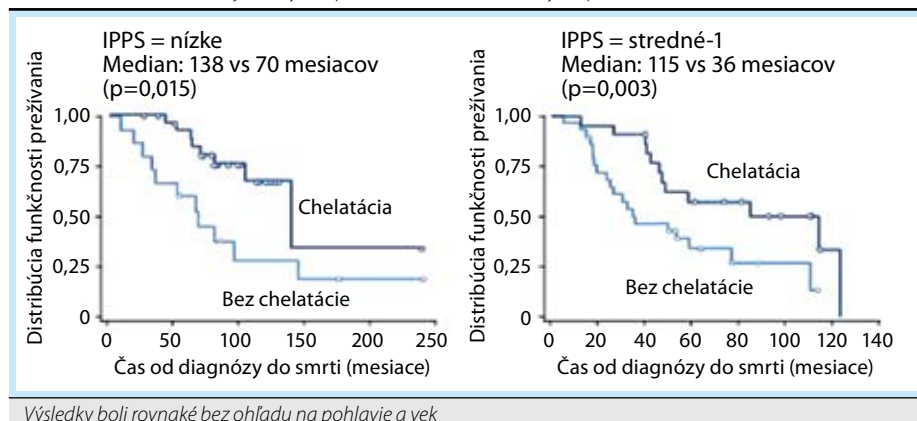
V súčasnosti sa v diagnostike využíva kombinácia laboratórnych, neinvazívnych a invazívnych metód. Laboratórne sledujeme hodnotu **feritínu**, saturáciu **transferínu**, **NTBI** (*non-transferin-bound iron*), **LPI** (*labile plasma iron*), **ROS** (*reactive iron species*), neinvazívne **MRI** (magnetickú rezonanciu pečene, myokardu), funkciu myokardu, pečene a endokrinných orgánov, **invazívne** (biopické techniky, napríklad biopsia pečene).

Najviac skúsenosti s preťažením (*overload*) železom je u pacientov liečených na diagnózu MDS. IPSS (*International Prognostic Score System*) a WPSS (*WHO-based Prognostic Scoring System*) ukázali **výrazné zhoršenie prežívania** u pacientov závislých na podávaní transfúznej liečby v porovnaní s pacientmi, ktorí sú nezávislí od podávania transfúzií (graf 2). Malcovati poukázal na závislosť od počtu podaných TU na celkové prežívanie a prežívanie bez leukémie (graf 3), ako aj závislosť od hladiny sérového feritínu na celkové prežívanie u nízko rizikových skupín pacientov s MDS (graf 4). Goldberg poukázal na vyšší výskyt komorbidít (kardiologických, cukrovky, pľúcnych chorôb, pečenných komplikácií, infekčných komplikácií a mykotoxických infekcií) v skupine pacientov s MDS závislých na transfúziách (graf 5) (3).

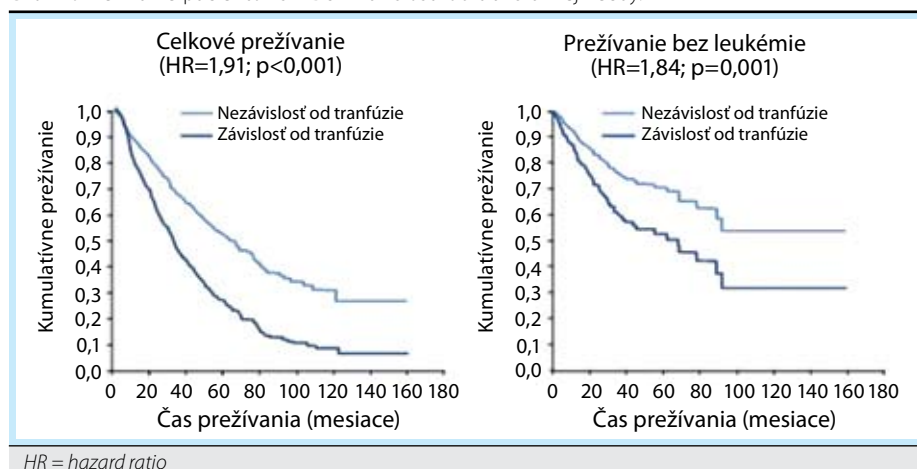
Negatívny vplyv preťaženia železom na celkové prežívanie je najviac výrazný u nízko rizikových skupín pacientov s MDS. Medzi uvedené skupiny zaraďujeme pacientov **s nízkym rizikom** tvoriacich 31 % z celkového počtu MDS a pacientov **so stredným rizikom** tvoriacich 39 % z celkového počtu pacientov s MDS. Ide o skupiny pacientov, kde celková doba prežívania v mesiacoch u skupiny **s veľmi nízkym a nízkym rizikom** predstavuje hodnotu 103 – 141 mesiacov (4) a u skupiny **so stredným rizikom** 40 – 48 mesiacov (4). Ide o pacientov s RA, RARS a 5q-syndrómom podľa FAB klasifikácie a pacientov s RCMD a RCMD-RS podľa WHO klasifikácie. U dobre liečených pacientov s MDS chelátormi železa dochádza k zlepšeniu celkového prežívania napr.: Rose a spol. publikovali medián prežívania 63 mesiacov, v skupine liečených chelatačnou liečbou preživali pacienti 115 mesiacov, v skupine bez chelatačnej liečby preživali pacienti 51 mesiacov (5), Leith a spol. publikovali podobné výsledky, keď 160 mesiacov preživala skupina s chelatačnou liečbou oproti 60 mesiacom v skupine bez chelatačnej liečby (6, 7).

Výrazným posunom je **Gattermannova štúdia**. Ide o štúdiu – post-hoc analýzu s využitím kritérií (IWG) 2006, ktorá hodnotila hematologickú odpoveď u pacientov s MDS liečených deferasiroxom (Exjade). (8) Išlo prvú veľkú štúdiu u pacientov s MDS so syndrómom preťaženia železom, ktorá ukázala a potvrdila, že pacienti liečení deferasiroxom v trvaní 1 roka mali

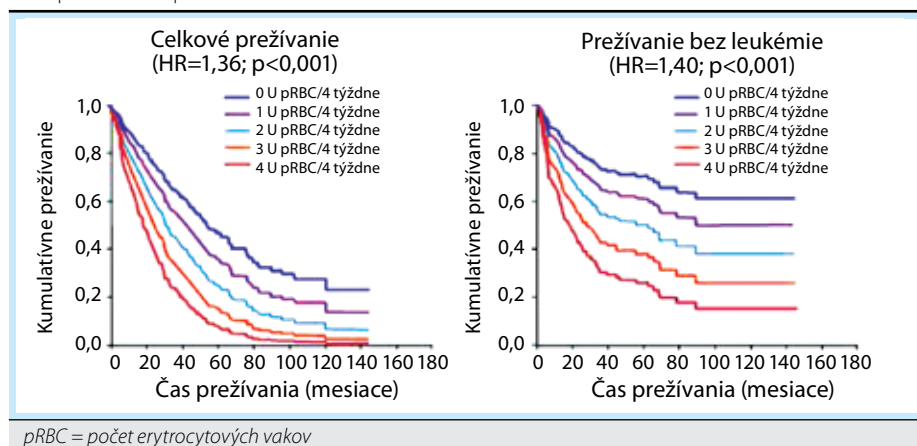
Graf 1. Efekt chelatačnej liečby na prežívanie nízko rizikových pacientov s MDS.



Graf 2. Prežívanie pacientov s MDS v závislosti od transfúznej liečby.



Graf 3. Prežívanie pacientov v závislosti od počtu aplikovaných TU erytrocytov s vplyvom na celkové prežívanie a prežívanie bez leukémie.

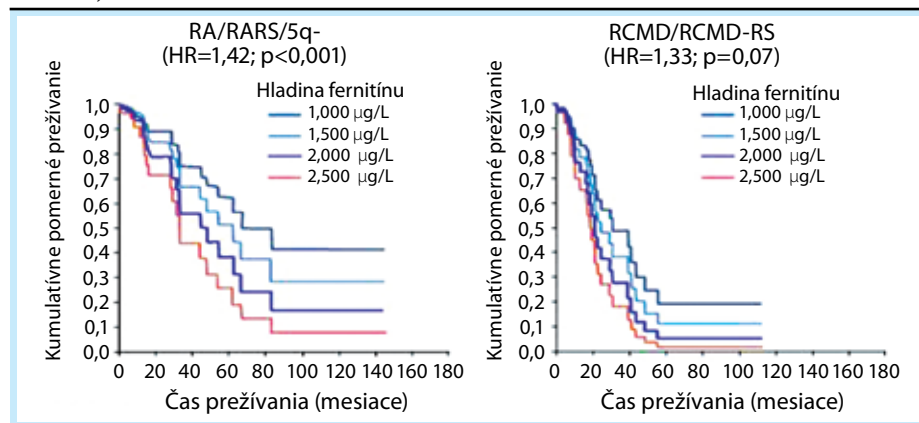


zlepšené hematologické parametre s celkovou erytroidnou odpoveďou u 22,6 % pacientov (9). Ďalšou významnou štúdiou bola Pennelova prospektívna štúdia (subanalýza štúdie EPIC), ktorá ukázala vplyv chelátora na preťaženie srdca železom po 3 ročnom sledovaní pacientov a liečbe deferasiroxom. Tá potvrdila u 68 % pacientov s miernou až stredne ťažkou siderózou normalizáciu hladiny feritínu, u 50 % pacientov s ťažkou siderózou srdca zmiernenie poškodenia srdca na úroveň asociovanú so zníženým rizikom kardiovaskulárnych (KVS) komplikácií. Potvrdila pretrvávanie fyziologickej srdcovej činnosti (LVEF), potvrdila

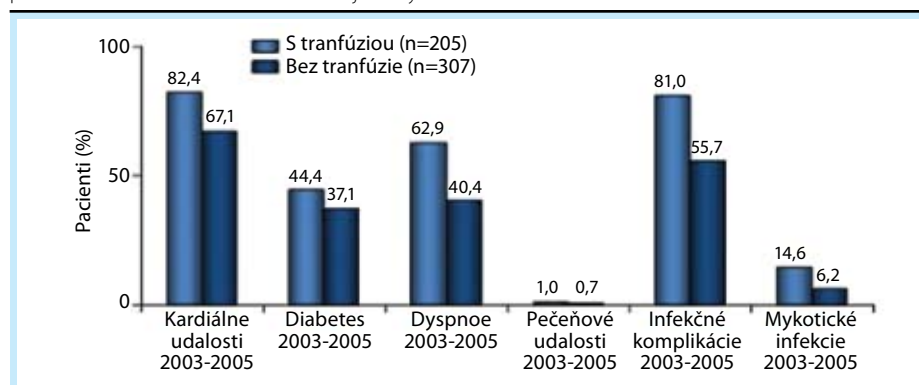
signifikantné zníženie siderózy pečene (LIC) a sérového feritínu, potvrdila manažovateľný bezpečnostný profil. (10) Angelucci a spol. v rámci MDS0306 GIMEMA Trial publikovali 123 transfundovaných pacientov s nízkym rizikom a stredným rizikom-1 MDS liečených 12 mesiacov deferasiroxom s výrazným efektom na pokles sérovej hladiny feritínu.

U dobre liečených chorých s MDS dochádza k zlepšeniu cytopénie (11) s následným znížením potreby transfúzií, k predĺženiu prežívania a navyše aj ku zníženiu transformácie do AML (5, 6, 7). Preťaženie železom vedie u pacientov s MDS k zníženiu celkového

Graf 4. Celkové prežívanie pacientov s MDS závislých na transfúznej liečbe: porovnanie prežívania od hladiny feritínu.

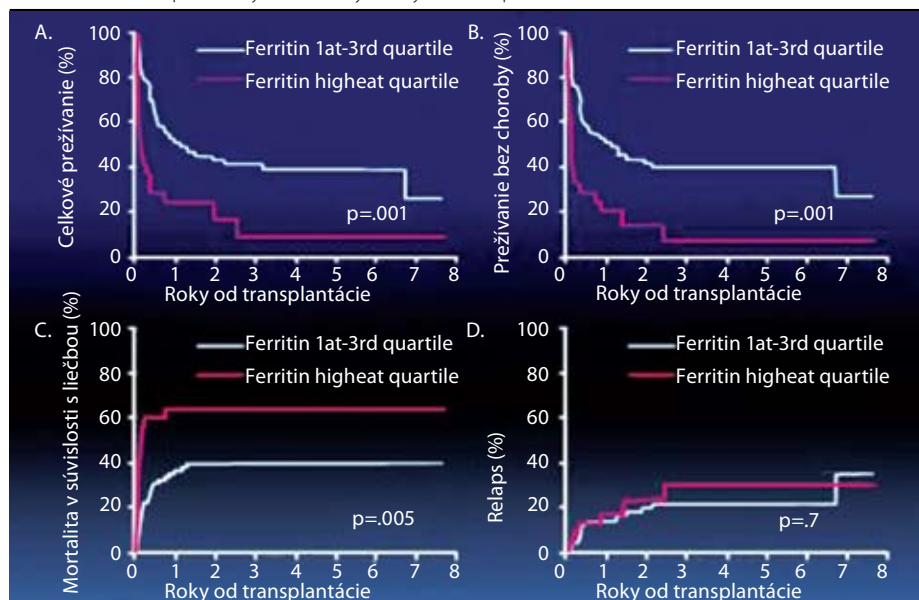


Graf 5. Prevalencia komorbidít v závislosti od transfúznej liečby u pacientov s MDS v porovnaní s pacientmi bez závislosti od transfúznej liečby.



Transfundovaní MDS pacienti majú vyššiu prevalenciu kardiálnych udalostí, diabetes mellitus, dyspnoe a pečeňových a infekčných ochorení ako nie-transfundovaní MDS pacienti.

Graf 6. Predtransplantačný feritín a výsledky alotransplantácie u MDS.



prežívania, ale aj k zhoršeniu výsledkov alogénnych transplantácií so zvýšenou peritransplantačnou mortalitou (12, 13) (graf 6). Faktory, ktoré vplyvajú pri preťažení železom na priebeh a výsledky transplantácií sú: vyššie riziko infekcií, venookluzívne choroby, pečeňové poškodenie a výskyt syndrómu idiopatickej pneumónie. Sú dôkazy, že preťaženie železom má pozitívny

vplyv na rozvoj bakteriálnych a mykotických infekcií (14). Štúdie in vitro ukazujú vplyv preťaženia železom na zvýšenie rastu niektorých baktérií a húb v sére chorých. U pacientov s MDS situáciu ešte zhoršuje aj častá prítomnosť neutropénie. Preťaženie železom je rizikovým faktorom rozvoja infekcií u alogénnych transplantácií. Tieto dôležité zistenia v súčasnosti indikujú

použitie chelatačnej liečby aj u skupiny pacientov so stredným-2 a vysokým rizikom MDS. Medzi uvedené skupiny zaraďujeme pacientov so stredným rizikom-2 tvoriacich 22% z celkového počtu MDS a pacientov s vysokým rizikom tvoriacich 8% z celkového počtu pacientov s MDS. Ide o skupiny pacientov, kde celková doba prežívania v mesiacoch u skupiny so stredným-2 rizikom predstavuje hodnotu 21 – 26 mesiacov (4) a u skupiny s vysokým rizikom 9 – 12 mesiacov (4). Ide o benefit v súvislosti so znížením infekčných komplikácií, časovým znížením leukemickej transformácie a zlepšením výsledkov alogénnych transplantácií.

Na potvrdenie účinnosti chelatačnej liečby na zlepšenie orgánových funkcií, hematologických parametrov, celkového prežívania, výsledkov alogénnych transplantácií, zlepšenie bakteriálnych a mykotických infekcií u chorých s MDS sú potrebné ďalšie prospektívne štúdie, ktoré v súčasnosti prebiehajú.

Aké máme v súčasnosti liečebné modality pri preťažení (overload) železom?

Historickou modalitou je venepunkcia, ktorá je limitovaná v závislosti od diagnózy. Preferujú sa jednoduchšie a efektívnejšie liečebné metódy. **Chelatačná liečba** je zatiaľ jedinou preventívnou a liečebnou metódou pacientov s preťažením organizmu železom. Chelatačná liečba redukuje množstvo tkanivového železa, zabráňuje jeho hromadeniu a neutralizuje toxické labilné železo – LPI. Po väzbe na chelátor je železo vylučované z organizmu močom alebo stolicou. Cieľom chelatačnej liečby je kontinuálna eliminácia LPI, ktoré je toxické na bunkovej úrovni a je viazané k hladine NTBI. Chelatačná liečba u pacientov závislých na transfúziách sa stáva ich trvalou chronickou medikáciou a preto je dôležité, aby bola dobre tolerovaná, jednoducho aplikovateľná, s čo najmenším množstvom komplikácií a minimálnou toxicitou. Rozhodnutie o začatí chelatačnej liečby sa často opiera o prognózu a očakávanú dĺžku prežívania pacientov.

Aktuálne sú vypracované **odporúčania** na začatie **chelatačnej liečby**, na ktorých významnou mierou sa podieľali autori ako sú Bennett (15), Santini (16) a Pullarkat (17). MDS pacienti, ktorí môžu profitovať z chelatačnej liečby pri preťažení železom – indikačné kritéria: ide o pacientov závislých na transfúziách 2 RBC TU/mesiac počas 1 roka, u ktorých je hladina sérového feritínu $\geq 1000 \mu\text{g/L}$, ďalej nízko rizikovní MDS pacienti (IPSS nízke alebo intermediálne-1; diagnóza podľa WHO-RA, RARS, 5q-syndróm), ktorí majú perspektívu prežívania > 1 rok, pacienti bez komorbidít, ktoré limitujú prognózu, pacienti, ktorí sú kandidátmi na alogénnu transplantáciu periférnych kmeňových buniek (PKB), pacienti, ktorí potrebujú ochranu dôležitých orgánov, kde sa predpokladá poškodenie funkcie, pacienti, ktorí neodpovedali alebo nie sú vhodní na primárnu liečbu (napríklad: imunomodulačnú alebo

hypometylačnú), pacienti, u ktorých zlyhala hypometylačná liečba a majú dlhodobú perspektívu prežívania a nakoniec aj pacienti s vysokým rizikom MDS.

Medzi chelatačné látky patria: **Deferoxamin (Desferal)**, **Deferipron (Ferriprox)** a **Deferasirox (Exjade)**. Stručné porovnanie jednotlivých chelátorov:

■ **Deferoxamin (Desferal)** registrovaný v roku 1970, aplikácia len iv. a sc., dávka 25 – 50 mg/kg/deň, dlhodobé skúsenosti, avšak komplikované použitie (aplikácia, dlhotrvajúca kontinuálna infúzia, zlá znášanlivosť a tolerancia, množstvo vedľajších účinkov – lokálne reakcie, poruchy zraku, sluchu, poruchy rastu, vylučovania – stolica/moč).

■ **Deferipron (Ferriprox, DFPO)**: limitované použitie – schválená indikácia len u β -Talasémie major od veku 10 rokov, nie u pacientov s MDS, aplikácia 3 x denne p.os každých 8 hodín, dávka 75 – 100 mg/kg/deň, tolerancia dobrá, spôsobuje agranulocytózu, gastrointestinálne ťažkosti, bolesti kĺbov, opuchy, abnormality pečeneových testov, nedostatok zinku, vylučovanie močom.

■ **Deferasirox (Exjade, DFSX)**: použitie – schválené indikácie u β -Talasémie major, pri chronickom preťažení železom u iných typov anémii od 2 rokov, najviac skúseností u pacientov s MDS, dávka 20 – 40 mg/kg/deň, pos., tolerancia dobrá, umožňuje 24 hodinovú účinnú chelataciu (18, 19), má výborný efekt na siderózu srdca, pečene, zvyšuje prežívanie, znižuje výskyt infekcií, zlepšuje výsledky alogénnej transplantácie PKB, spomaľuje leukemickú transformáciu, zlepšuje hematologickú odpoveď, potrebné sledovať obličkové funkcie, pečeneové testy, spôsobuje gastrointestinálne ťažkosti, poruchu sluchu, kataraktu – vzácne, vylučovanie stolicou.

Na 11. Medzinárodnom Sympóziu o MDS u máji 2011 v Edinburgu prezentovala česká skupina (Čermák a spol.) výsledky porovnania liečby deferasiroxom (DFX) vs. deferipronom (DPO) u pacientov s preťažením železa s diagnózou MDS. Išlo o 113 pacientov rozdelených do 2 ramien: 65 pacientov liečených v ramene s DFX a 48 pacientov liečených v ramene s DPO. Priemerná hladina sérovej hladiny feritínu v ramene s DFX bola 2 677,5 ug/l a v ramene s DPO bola 2739,5 ug/l. Priemerná doba aplikácie DFSX bola 13,7 mesiacov a aplikácia DPO bola 10,9 mesiaca. Efekt chelatačnej liečby v ramene s DFX u pacientov s hladinou feritínu $\leq$ 2 000 ug/l bol 85% vs. DPO so 73% efektívnosťou. Výrazný rozdiel v efektívnosti bol u pacientov s hladinou feritínu $\geq$ 2 000 ug/l v prospech DFX, kde sa dosiahla až 85% efektívnosť vs. 46% efektívnosť v ramene s DPO.

Najviac skúseností (výsledky prospektívnych štúdií) v súčasnosti máme s aplikáciou deferasiroxu (Exjade), ktorý má najširšie indikačné použitie pri preťažení organizmu železom, u pacientov spĺňajúcich

indikačné kritéria na chelatačnú liečbu. Dávkovanie je 20–30–40 mg/kg/deň. Aplikácia uvedenej liečby je rozdelená do pediatrickej problematiky, spadá do kompetencie všeobecných lekárov a internistov (β -Talasémie major, intermedia), neonkologickej hematológie a onkohematologickej hematológie viazané na diagnostické a liečebné centrá ako sú: Bratislava, Banská Bystrica, Martin, Prešov, Košice. Schválenie chelatačnej liečby podlieha súhlasu revízneho lekára (RL) zdravotnej poisťovne a je limitované časovým intervalom v závislosti od chválenej indikácie. U pacientov závislých na transfúziách sa stáva ich trvalou chronickou medikáciou.

Monitorovanie priebehu liečby je podobné diagnostike, avšak nie je potrebná realizácia invazívnych metód. Monitoring využíva kombináciu laboratórnych a neinvazívnych metód. Laboratórne sledujeme hodnotu feritínu, saturáciu transferínu, v klinických skúškach je možné sledovanie NTBI (*non-transferin-bound iron*), LPI (*labile plasma iron*), ROS (*reactive iron species*), neinvazívne MRI (magnetickú rezonanciu pečene, myokardu), funkciu myokardu, pečene a endokrinných orgánov. U pacientov závislých na transfúziách prehľadujeme a hodnotíme chelatačnú liečbu každé 3 mesiace. Dĺžka podávania chelatačnej liečby trvá pri podávaní transfúzií tak dlho, ako je to potrebné z hľadiska rizík preťaženia organizmu železom (14).

Záver

Môžeme konštatovať, že chelatačná liečba je dôležitou súčasťou liečby preťaženia (*overload*) organizmu železom, jej priaznivý efekt bol opakovane potvrdený klinickými štúdiami (najviac skúseností je s podávaním **Deferasirox/Exjade/**) a stále prináša nové pozitívne závery. Netreba zabúdať na správnu diagnostiku, manažment vyšetrení, ktoré vytipujú rizikových pacientov, na symptómy a laboratórne prejavy preťaženia organizmu železom, s ktorými sa stretávame v bežnej klinickej praxi a nielen na špecializovaných pracoviskách, a v prípade neistoty odoslať týchto pacientov na špecializované pracoviská. Dôležité je rozhodnutie o začatí liečby, a tiež vedieť o indikáciách pacientov spĺňajúcich kritéria na chelatačnú liečbu podľa aktuálnych odporúčaní. Adekvátne chelatacie má výrazný vplyv na mortalitu a morbiditu pacientov. Predstavuje významný prínos a je vo všeobecnosti dobre tolerovaná, jednoducho aplikovateľná, s najmenším množstvom komplikácií a minimálnou toxicitou. V onkohematológii sa predpokladá rozšírenie indikácií chelatačnej liečby u primárnej myelofibrózy, u aplastickej anémie, u hypoproliferatívnych anémii.

Verím, že čoskoro prinesieme slovenský súbor pacientov s MDS ako aj výsledky chelatačnej liečby pacientov s preťažením železa u MDS zahrnutých v da-

tabáze projektu MyDys (Slovenský register pacientov s Myelodysplastickým syndrómom).

Literatúra:

1. Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factor and life expectancy in MDS classified according WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7594-603.
2. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br. J. Haematol.* 2001; 115(2): 239-52.
3. Goldberg SL et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 10; 28(17): 2847-52. Epub 2010 Apr 26. Review.
4. Malcovati L et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2007; 25(23): 3503-10.
5. Rose C et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies). *Leuk Res.* 2010 Jul; 34(7): 864-70. Epub 2010 Feb 2.
6. Leitch HA. Improving clinical outcome in patients with myelodysplastic syndrome an iron overload using iron chelation therapy. *Leuk Res* 2007; 31(Suppl 3): 7-9.
7. Leitch HA et al. Improved leukemia-free and overall survival in patients with myelodysplastic syndrome receiving iron chelation therapy: A subgroup analysis. *Blood* 2007; 110(11) abstract 1469.
8. Gattermann N, et al. Presented AT ASH 2010 [Blood 2010; 116(21): abst 2912].
9. Gattermann N, Schmidt M, Rose CH, et al. Efficacy and safety of deferasirox (Exjade) during 1 year of treatment in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes: results from EPIC trial. *Blood* 2008; 112(11): abst 633.
10. Pennel et al. Presented at ASH 2010 [Blood 2010; 116(21): abst 4276].
11. Badawi MA et al. Red blood cell transfusion independence following the initiation of iron chelation therapy in myelodysplastic syndrome. *Adv Hematol.* 2010; 2010: 164045. Epub 2010 Mar 23.
12. Pullarkat V et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hemopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42(12): 799-805.
13. Armand P et al. *Blood* 2007; 109: 4586–4588.
14. Bullen JJ et al. Natural resistance, iron and infection: a challenge for clinical medicine. *J Med Microbiol* 2006; 55: 251-8.
15. Bennet JM et al. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 2008 Nov; 83(11): 858-61.
16. Santini V et al. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. *Leuk Res.* 2010 Dec; 34(12): 1576-88. Epub 2010 Feb 11.
17. Pullarkat V et al. Objectives of iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: more than meets the eye? *Blood.* 2009 Dec 17; 114(26): 5251-5. Epub 2009 Aug 26. Review.
18. List A, Baer MR, Steensma D et al. Iron chelation therapy with deferasirox (IC670) reduces serum ferritin and labile plasma iron (LPI) in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Hematologica* 2008; 93 (Suppl. 1): abst 0228.
19. Goldberg SL. Novel treatment options for transfusional iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2007; 31(Suppl. 3): 16-22.

MUDr. Tomáš Guman, PhD.

Klinika hematológie a onkohematológie,
UN L. Pasteura a LF UPJŠ
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
guman@post.sk