

- II study of Lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3458-3464.
75. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609-17.
  76. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, Rajkumar SV, Hideshima T, Xiao H, Esseltine D, Schenkein D, Anderson KC; SUMMIT Investigators. Clinical factors predictive of outcome with bortezomib in patients with relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood*. 2005 Nov 1;106(9):2977-81.
  77. Richardson PG, Jagannath S, Avigan D, et al: Lenalidomide plus Bortezomib (Rev-Vel) in relapsed/refractory multiple myeloma: Final results of a multicenter phase I trial. *Proc Am Soc Hematol* 2006(abstr 405)
  78. Richardson PG, Schlossman RL, Keller E, et al: Immunomodulatory drug CC5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002; 100: 3063-3067.
  79. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San-Miguel JF, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter JB, Schenkein D, Anderson KC; Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2487-98.
  80. Samson, D., Gaminara, E., Newland, A. et al.: Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first-line therapy for multiple myeloma. *Lancet*, 2, 1989, 882-885.
  81. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):906-17
  82. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh JD, Neuwirth R, Boral AL, Esseltine DL, Anderson KC. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia*. 2008 Apr;22(4):842-9.
  83. Schafer PH, Gandhi AK, Loveland MA, et al: Enhancement of cytokine production and AP -1 transcriptional activity in T-cells by Thalidomide related immunomodulatory drug: *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 1222-1232.
  84. Singhal S, Mehta J, Desikan R et al: Antitumor activity of Thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341:1565-1571.
  85. Spicka I, Hájek R, Vytrasová M, Maisnar V, Gregora E, Schutzova M, Straub J, Scudla V, Adam Z, Klener P.: Bortezomib (Velcade) in relapsed/refractory multiple myeloma--the first experience in the Czech Republic. *Cas Lek Cesk*. 2005;144(9): 638-40.
  86. Stadtmauer E, Weber D, Dimopoulos M, et al, Lenalidomide in combination with dexamethasone is more effective than dexamethasone alone at first relapse in relapsed multiple myeloma. *Blood* 2006, 108 (Suppl): abstr. 3522.
  87. Tricot, G., Jagannath, S., Vesole, D. et al.: Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood*, 85, 1995, 588-596.
  88. Tricot, G., Jagannath, S., Vesole, D. H. et al.: Relapse of multiple myeloma after autologous transplantation: survival after salvage therapy *Bone Marrow Transplantat.*, 16, 1995(b), 7-11.
  89. Waage A., Gimsing P., Juliusson G, Turesson I., et al.: Melphalan - Prednisone - Thalidomide to Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma: A Placebo Controlled Randomised Phase 3 Trial. *Blood* 2007; 110, 11(Suppl): 32a (abstr.78).
  90. Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, Cibeira MT, Attal M, Spencer A, Rajkumar SV, Yu Z, Olesnyckij M, Zeldis JB, Knight RD, Weber DM.: Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood*. 2008;112(12): 4445-4451.
  91. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckij M, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (009) Study Investigators.: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007;22; 357(21):2133-2142.
  92. Weber DM, Spencer A, Wang M, Chen C, Attal M, Niesvizky R, Prince M, Yu Z, Knight R, Dimopoulos MA: The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *J Clin Oncol* 2008; 26, abstr. 8542.
  93. Weerdt, O, van de Donk, N., Veth, G, et al.: Continuous low-dose cyclophosphamide - prednisone is effective and well tolerated in patients with advanced multiple myeloma. *Netherlads J. Med.*, 2001;59: 50 - 56.
  94. Wijermans P, Schaafsma M., Van Norden Y., Amerlaan R., et al.: Melphalan + Prednisone vs. Melphalan + Prednisone + Thalidomide In Induction Therapy for Multiple Myeloma in Elderly Patients. First Interim Results of Dutch Cooperative Group HOVON. *Haematologica* 2008; 93 (Suppl): abstr. 0440
  95. Zemanová, M., Ščudla, V., Hájek, R., Gregorova, E., Minařík, J., Pour, L., Pavlíček, P., Bačovský, J., Pika, T., Adam, Z. Přínos režimu CTD (Cyklofosamid, Thalidomid, Dexametazon) v léčbě mnohočetného myelomu. *Transfuzie a hematologie dnes*, 2008, roč. 14, č. Suppl. 2, s. 38-39.
  96. Zemanova M, Scudla V, Adam Z, Gregora E, Pour L, Minarik J, Pavlicek P, Pika T, Bacovsky J.: Low-dose thalidomide regimens in therapy of relapsed or refractory multiple myeloma. *Neoplasma*. 2008;55(4):345-9.

## 11. VYSOKODÁVKOVANÁ CHEMOTERAPIE S TRANSPLANTACÍ AUTOLOGNÍCH KMENOVÝCH BUNĚK

Zavedení každé léčebné modalit v případě MM potřebuje poměrně dlouhý čas sledování, než lze její přínos zodpovědně a jednoznačně zhodnotit. Je zcela zjevné, že 10leté přežití nemocných se při použití autologní transplantace zásadně zlepšilo oproti konvenční léčbě (cca 5%) a dosahuje u nemocných mladších 65 let více než 20%.

Je také bohužel jisté, že část vhodných nemocných není k provedení autologní transplantaci lékářem indikována, ať už z neznalosti nebo z pragmatických, ale eticky neakceptovatelných důvodů. Na Slovensku lze pozorovat nižší transplantáčnickou kapacitu u této diagnózy a i při v současnosti už přiměřené transplantáčnické kapacitě se nižší počet správně indikovaných nemocných s MM pro autologní transplantaci ve srovnání s ČR nedaří zvyšovat. Je jisté, že provedení autologní transplantace u všech mladších nemocných s MM je postup „lege artis“ a jiné postupy znamenají menší šanci na dlouhodobé přežití nemocného.

### 11.1 Základní informace o vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krvetvorné tkáně

Použití vysokodávkované myeloablativní léčby s podporou krvetvorných hematopoetických buněk, zjednodušené autologní

transplantace (AT; tento název a zkratka budou dále používány) má dnes již více než 20letou historii. Na začátku osmdesátých let znamenalo použití nemyeloablativní dávky melfalanu (140 mg/m<sup>2</sup>) bez podpory krvetvorných hematopoetických buněk revoluční průlom s prohloubením léčebné odpovědi včetně vyššího počtu kompletních remisí oproti konvenční léčbě (*McElwain, 1983*). Použití AT v dnešní podobě znamenalo zásadní snížení mortality a toxicity a umožnilo eskalaci dávky melfalanu na dnes používaných 200 mg/m<sup>2</sup> (*Barlogie, 1986*). V 90. letech dvacátého století se celosvětově rozšířilo (v ČR poprvé v roce 1996) používání AT s cílem zlepšit léčebné výsledky, a zvláště prodloužit celkové přežití „juniorů“, tedy nemocných s MM do 60-70 let bez kontraindikací tohoto postupu. Dnes lze jistě říct, že se to u nemocných s MM jednoznačně povedlo. Zatímco u jiných diagnóz bylo použití AT zastaveno nebo počet AT klesá, u diagnózy MM je celosvětový trend ve využití této léčebné modalit u mladších nemocných stále stoupající.

**Autologní transplantace je v dnešní době považována za zlatý standard pro všechny vhodné nemocné do 60-70 let dle zvyklostí jednotlivých pracovních skupin (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).** V našich podmínkách do 65 let, vždy však s přihlédnutím k biologickému věku nemocného.

Léčba obvykle obsahuje vysokou myeloablativní dávku melfalanu 200 mg/m<sup>2</sup>, nejčastěji bez další alkylační látky a bez radioterapie. Vysokodávkovaná chemoterapie je obvykle podávána po dostatečné cytoredukcii, respektive vstupní indukční léčbě (dnes zpravidla jde o kombinovaný režim na bázi nového léku, glukokortikoidů a chemoterapeutika nepoškozující kostní dřeň). Kmenové buňky z periferní krve jsou sbírány po takzvané stimulační nebo též mobilizační chemoterapii a následně podání leukocytárních růstových faktorů. Dnes je známo, že krátkodobé (4 měsíce) použití thalidomidu a bortezomibu nepoškozují kmenové buňky, předchází-li stimulaci. Sběr kmenových buněk je bezproblémový podobně jako časné přihojení štěpu (*Cavo, 2005, Lokhorst, 2005, Harousseau, 2005, Jagannath, 2005*).

## 11.2 Srovnání autologní transplantace s konvenční léčbou

Provedení AT je velmi bezpečné a schůdné pro drtivou většinu nemocných. Lze říct, že je to především díky používanému myeloablativnímu režimu s melfalanem 200 mg/m<sup>2</sup>. Peritransplantační mortalita (TRM; Transplant Related Mortality) je obvykle menší než 3%, u nově diagnostikovaných jedinců pod 2%. Řada vyspělých center včetně českých a slovenských center dosahuje dokonce TRM pod 1%.

Zátěž je pro většinu nemocných akceptovatelná. Běžná interní onemocnění nejsou kontraindikací. Kromě nevyzpytatelné bolestivé mukositivity jsou všechny komplikace (především infekce a cytopenie) většinou dobře zvládnutelné. Celý průběh AT je velmi dobře předpověditelný, zářámovaný u nekomplikovaného stavu 14denní hospitalizací s přihojením štěpu kolem 10.-12. dne. Řada center ve světě dokonce provádí AT plně či částečně ambulantně. Do plné kondice se pacient dostává zpravidla do 3 měsíců od provedení AT.

O přínosu AT oproti konvenční léčbě svědčí dlouhodobé výsledky 5 randomizovaných klinických studií (francouzské IFM 90, americké US INT, španělské Pethema, anglické MRC 7 a francouzské MAG 91). Ve všech studiích byly výsledky AT lepší. Její zařazení přineslo při zkrácení doby léčení ve většině studií (4 z 5) významně vyšší počet dosažených kompletních remisí (5%, 15%, 11%, 8% a neuvedeno při konvenční léčbě vs. 22%, 17%, 30%, 44% a neuvedeno při AT), významně delší

dobu do relapsu onemocnění ve 3 z 5 studií (IFM90 a MRC7; Pethema; mediány 18, 21, 33, 19 a 19 měsíců při konvenční léčbě vs. 28, 25, 43, 31, 24 měsíců při AT) a významně delší celkové přežití ve 2 z 5 klinických studií (IFM90 a MRC7; mediány 44, 53, 56, 42, 50 měsíců při konvenční léčbě vs. 57, 58, 62, 54 a 52 měsíců (*Attal, 1996, Child, 2003, Bladé, 2003, Ferman, 2005, Barlogie, 2006*)).

Díky dlouhodobému používání AT (více než 20 let) lze dnes zhodnotit s odstupem a se znalostí dlouhodobých výsledků přínos této léčebné modalit. Za zdůraznění stojí fakt, že ne ve všech randomizovaných klinických studiích byl prokázán její přínos a zjednodušeně je možné říct, že nejintenzivnější konvenční chemoterapie podávána 1 rok (např. ve studii US INT) má podobné dlouhodobé výsledky jako jednoduchá AT (*Barlogie, 2006*). Přesto je dále všeobecně upřednostňována AT pro řadu níže uvedených výhod.

## 11.3 Jiné výhody autologní transplantace oproti konvenční léčbě

1. Léčba trvá kratší dobu ve srovnání s konvenční léčbou, která trvá zpravidla 8-12 měsíců. V případě AT je léčba s krátkou indukci zakončenou AT významně kratší, přibližně 6-7 měsíců, což je pacienty významně ceněno.
2. Kratší expozice léků znamená menší šanci indukce na kumulativní dávce závislé toxicity léků, jakou je nepochybně například neuropatie indukovaná léčbou. V rámci objektivit je nutno podotknout, že k dispozici není práce analyzující tuto skutečnost. Jde o názor experta podložený zkušeností. V dnešní době tento fakt stoupá na významu v souvislosti s prodloužením celkového přežití, důrazem na kvalitu života po léčbě a podobným typem nežádoucích účinků u nových léků.
3. Archivované krvetvorné hematopoetické buňky zamražené při vstupním sběru mohou být s výhodou použity jak pro účel opakovaní AT (*Křivanová, 2004*), tak k rekonstrukci hematopoézy v případě potřeby a k akutnímu řešení agresivní až fulminantních relapsů provázených hlubokou pancytopenií, kde bychom jinak mohli podat jen kortikoidy. Využití akutní „mini AT“ s podáním melfalanu v dávce 100 mg/m<sup>2</sup> je vysoce účinnou léčebnou metodou, která zachrání nejméně 1/3 nemocných, jinak jistě ztracených a umožní i získat čas na použití nových léků (*Krejčí, 2007*).

Lze shrnout, že začlenění AT je zásadním léčebným přínosem v primoléčbě, ale je zde řada dalších podstatných skutečností, ovlivňujících jak kvalitu života (doba podávání, menší šance pro vznik určitého typu dlouhodobých nežádoucích účinků), tak zejména dlouhodobé výsledky (možnost řešení očekávaných relapsů, fulminantních relapsů a komplikací typu polékových pancytopenií). Archivované krvetvorné hematopoetické buňky lze považovat za bohatství, kterým je nutno šetřit a vhodně jej používat v indikovaných případech.

**O přínosu autologní transplantace u MM se v současnosti nepochybuje a tento léčebný postup je stále zlatým standardem i v roce 2009 pro všechny nemocné, kteří ji mohou podstoupit (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

## 11.4 Použití tandemové autologní transplantace

Použití jedné nebo dvou AT (tzv. tandemové AT) je méně podstatný problém řešený v pěti randomizovaných klinických studiích (*IFM 94 - Attal, 2003, MAG95 - Ferman, 2003, Bologna 96 - Cavo, 2007, GMMG - Goldschmidt, 2005 a HOVON - Sonneveld, 2007*) jejíž výsledky shrnuje tabulka 11.1.

Tab. 11.1

## Výsledky jednotlivých studií porovnávajících jednu nebo dvě AT.

| Studie    | Počet pacientů | CR rate (%)      |       | EFS (měsíce)     |      | OS (měsíce)      |      |
|-----------|----------------|------------------|-------|------------------|------|------------------|------|
|           |                | Single vs Double | P     | Single vs Double | P    | Single vs Double | P    |
| IFM94     | 399            | 42 vs. 50        | 0.1   | 25 vs. 30        | 0,03 | 48 vs. 58        | 0,01 |
| MAG95     | 227            | 39 vs. 37        | NS    | 31 vs. 33        | NS   | 49 vs. 73        | 0,14 |
| Bologna96 | 220            | 31 vs. 43        | NS    | 21 vs. 31        | 0,02 | 56 vs. 60        | NS   |
| GMMG      | 261            | –                | –     | 23 vs. NR        | 0,03 | –                | –    |
| Hovon22   | 303            | 13 vs. 28        | 0,002 | 20 vs. 22        | 0,01 | 55 vs. 50        | NS   |

Výsledky tandemové AT byly lepší v případě léčebné odpovědi ve 3 ((IFM94, Bologna a HOVON) z 5 studií, v prodloužení doby do relapsu ve 3 (IFM94, Bologna a GMMG) z 5 studií a v prodloužení celkového přežití ve 2 (IFM94, MAG95) z 5 studií. Data z největší z těchto studií s 399 zařazenými nemocnými, francouzské studie IFM 94, potvrzují zásadní přínos tandemové AT pro podskupinu nemocných nedosahující velmi dobré léčebné odpovědi (VGPR; pokles M-Ig  $\geq$  90 %) po provedení první AT (Harousseau, 2005). Podobně Cavo et al. prokázal, že přínos tandemové transplantace byl významný především ve skupině nemocných, kteří nedosáhli po první AT tzv. „nearCR“ s M-Ig bez možnosti kvantifikace a jen pozitivní imunofixací (Cavo, 2007). Bohužel však ani dvě AT nevedou k zásadnímu prodloužení klidového období. Prodloužení doby do relapsu o 2-10 měsíců je často podrobováno kritice jako nedostatečný argument pro riziko a úsilí související s časnou druhou autologní transplantací. V případě relapsu po delším klidovém období lze přitom AT účinně opakovat (Křivanová, 2004) a asi nikdy nebude objasněno, který z obou postupů je lepší (druhá odložená vs tandemová AT). Randomizovaná studie, srovnávající účinek transplantace provedené buď ihned po dosažení první remise, nebo až při prvním relapsu, neprokázala rozdíl v celkovém přežití. Prokázala však delší trvání první remise, a tedy lepší kvalitu života pacientů při použití této léčebné modality ihned zpočátku léčby (Femand, 1998).

U prognosticky nepříznivé skupiny nemocných není tandemová AT přínosem (Harousseau, 2005).

Závěrem lze konstatovat, že na základě výše uvedených výsledků je provedení tandemové AT plně indikované. Jde o základní zvažovaný léčebný postup u nemocných, u kterých není dosaženo velmi dobré parciální remise po první AT a nejsou na základě průběhu první AT důvodné obavy, že průběh časné druhé (tandemové) AT bude mít pro nemocného vysoké riziko TRM a další komplikací (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Neboť jak následně vyplynulo ze studie srovnávající udržovací léčbu thalidomidem s provedením druhé AT (v rámci tandemové) může být použití thalidomidu účinnější (Abdelkefi, 2008).

### 11.5 Vysokodávkové myeloablativní režimy pro autologní transplantace

Většina center ve světě podává vysokou dávku melfalanu (200 mg/m<sup>2</sup>; MEL200) v monoterapii, kterou lze dnes považovat za etalon vysokodávkových režimů u MM. Tato dávka je optimalizovaná co do účinnosti a toxicity. Dosavadní pokusy překonat tento režim selhaly.

Některá centra přidávala v minulém století k chemoterapii nejdříve celotělové ozáření, to však jen zvyšovalo toxicitu léčby, ale nezlepšovalo její výsledky (Lokhorst, 1999). Analýzy z registru EBMT (Bjorkstrand, 2001) i výsledky randomizované klinické studie IFM95-02 potvrzují výhody použití melfalanu. Ve studii IFM95-02 bylo randomizováno celkem 282 nemocných do 2 skupin: MEL200 vs MEL 140/m<sup>2</sup> + TBI (total body irradiation) 8Gy. V rameni Mel200 bylo signifikantně kratší přihojení, menší nutnost podání transfuzí a kratší doba hospitalizace. Především však byla signifikantně nižší četnost těžké mukositi-

tidy. Doba do relapsu byla v obou ramenech podobná (21,0 vs. 20,5 měsíce, p= 0,6), ale celkové přežití s mediánem sledování 45 měsíců bylo lepší v rameni s MEL200 (65,8% vs. 45,5%; p=0,05). Přestože nešlo jednoznačně označit za důvod kratšího celkového přežití použití režimu s TBI, byla v této jediné randomizované klinické studii jednoznačně prokázána výhoda použití režimu MEL200 (Moreau, 2002).

Podobně byla zkoušena řada kombinací melfalanu s jinými cytostatiky, jejichž detailní popis je nad rámec těchto doporučení. Není k dispozici žádná práce prokazující lepší výsledky s menší toxicitou než režim MEL200. Snad nejčastěji byla zkoušena kombinace BU/MEL v různých dávkách (Busulfan 10 až 16 mg a melfalan 100-140 mg/m<sup>2</sup>). Typickým příkladem, na kterém lze vysvětlit výhodnost režimu MEL200, je studie španělských kolegů (Spanish Myeloma Group/PETHEMA) a jejich studie MM200, ve které byl na základě vstupních pilotních studií a „dobrých zkušeností s malým počtem nemocných“ použit myeloablativní režim „BU/MEL“ (Busulfan 14 mg a melfalan 140 mg/m<sup>2</sup>). Již v průběhu studie však byl nahrazen klasickým režimem MEL200. Stalo se tak z důvodu významně vyšší četnosti venookluzivní nemoci, která měla při použití režimu BU/MEL četnost 8% a TRM 2% oproti 0,4% s TRM 0,2% při použití režimu MEL200 (Carreras, 2007).

Jednou z logicky zkoumaných cest byla snaha zvýšit dávku melfalanu. Je jisté, že dávka melfalanu musí být při renální insuficienci z důvodů rizika těžké mukositivity snížena na nejméně 100–140 mg/m<sup>2</sup> (Badros, 2001). Mukozitida je i limitující toxicitou při zvyšování dávky melfalanu na 220 mg/m<sup>2</sup> nebo dokonce 240 mg/m<sup>2</sup>. V současné době nejsou k dispozici jednoznačná data pro zvyšování dávky. V randomizované studii IFM 99-04 bylo s dávkou MEL220 v rámci myeloablativního režimu využito i podání IL-6. Dávka melfalanu 220 mg/m<sup>2</sup> byla podána s dobrou tolerancí, ale přidání IL-6 výsledky nezlepšilo (Moreau, 2006). Eskalace dávky melfalanu je pravděpodobně možná, ale riziko mukozitidy se jistě zvyšuje. Pokud nebudou k dispozici účinné profylaktické léky zabírající mukozitidě nebo mukozitidu rychle hojící (zkoumaný je nyní např. palifermin v randomizované studii), není tato taktika pravděpodobně všeobecně rozšířitelná. Především však dosud chybí důkaz lepší léčebné účinnosti dávky vyšší než 200 mg/m<sup>2</sup>.

### 11.6 Snížení kontaminace myelomých buněk ve štěpu kmenových hematopoetických buněk

Čištění (purging) odseparovaných krvetvorných hematopoetických buněk monoklonálními protilátkami (pozitivní nebo negativní selekce) má za cíl snížení kontaminace štěpu nádorovými buňkami. Tento postup byl v devadesátých letech technicky dořešen pro klinické použití se zaměřením především na pozitivní selekci CD34+ buněk. V klinické praxi tak dojde ke snížení počtu nádorových buněk až o 5 logaritmy, v jedné z randomizovaných studií činil medián 2,2 logs s rozpětím 0,77-5,96 (Bourhis, 2007). Teoreticky dobře formulovaná hypotéza pro zlepšení výsledků byla následně podrobena zkoušce ve dvou zásadních randomizovaných studiích (Bourhis, 2007, Stewart, 2001), které tuto hypotézu nepotvrdily. Máme tedy k dispozici opakované důkazy, že použití ekonomicky nákladného „pur-

gingu“ dosahuje celkově podobných léčebných výsledků (*Bourhis, 2007, Stewart, 2001*), navíc jsou bohužel nemocní díky manipulaci se štěpem a odstranění části lymfocytů zatíženi vyšším rizikem potransplantačních infekcí. V randomizované studii publikované Bourhisem a spol. byla četnost závažné časné infekce signifikantně vyšší při použití selekce CD34+ buněk (13 vs. 2 pacienti;  $p=0,02$ ) a rovněž peritransplantační úmrtnost byla vyšší (3 pacienti vs. 0). Nejnověji bylo prokázáno, že míra kontaminace štěpu myelomovými buňkami nemá žádný vliv na prognózu nemocných (*Ho, 2008*).

Lze shrnout, že v současné době tedy nemá „purging“ v klinickém použití žádné místo. Je zjevné, že rozhodující pro relaps onemocnění je reziduální onemocnění v těle nemocného, kde je o několik řádů více nádorových buněk než v kontaminovaném štěpu.

### 11.7 Režimy s nižší dávkou melfalanu (100 mg/m<sup>2</sup>) vhodnou pro seniory

Starší nemocní snášejí léčbu standardní dávkou MEL200 výrazně hůře. Zvláště vyšší četnost gastrointestinální toxicity (45% vs 23%,  $p=0,06$ ) limituje její použití, přestože z ní řada nemocných může mít významný přínos. Menší tolerance a vyšší riziko souvisí i s přítomností řady přidružených interních onemocnění (*Jantunen, 2006*). Nad 70 let je pak použití standardní AT s MEL200 vysoce rizikové s TRM až 16% (*Badros, 2001*). Je nutné také připomenout výsledky francouzské studie IFM90, ve které byla porovnávána konvenční léčba oproti autologní transplantaci s použitím MEL200 (*Attal, 1996*). V podanalýze zaměřené na věk měla přínos z AT především skupina nemocných do 60 let a méně skupina nemocných ve věku 60-65 let. Nad 65 let se přínos AT nepotvrdil (*Harousseau, 2003*). Podobný trend byl popsán v rozsáhlé populační studii ve Skandinávii u 657 analyzovaných nemocných (*Lenhoff, 2006*).

Je tedy obecně na zvážení, zda podstupovat zvýšené riziko související s AT u seniorů, které není vyváжено ziskem pro nemocné. Jinou variantou je snížení rizika pomocí úpravy dávky.

Alternativou předtransplantačního režimu s 200 mg/m<sup>2</sup> melfalanu jsou režimy s nižší dávkou melfalanu (100-140 mg/m<sup>2</sup>), která je vhodnou jak pro seniory, tak i pro nemocné s orgánovým poškozením, které neumožňuje podání plné dávky a rovněž pro opakovanou transplantaci u nemocného, který mezitím dosáhl vyššího věku. Zásadní výhodou takového režimu je dobrá tolerance nemocnými, především díky minimálnímu výskytu mukozitidy vyššího stupně než 2. Nejvíce prozkoumaným režimem je režim s 50% redukcí melfalanu na 100 mg/m<sup>2</sup> (MEL100). Boccadoro a spol. prokázali přínos i schůdnost u seniorů, když tuto léčebnou modalitu chtěli rozšířit i na skupinu nemocných nad 65 let, neboť více než 2/3 nemocných s MM jsou starší než 65 let a v 90-tých letech neměli žádnou jinou léčebnou alternativu než konvenční léčbu s neuspokojivými výsledky.

V randomizované studii se 194 nemocnými prokázala italská skupina přínos AT s dávkou 2x MEL100 oproti režimu melfalan + prednison (*Palumbo, 2004*). Signifikantně byly zlepšeny všechny klíčové parametry: near CR 6% vs. 25% ( $p=0,0002$ ), doba do relapsu ve 3 letech 16% vs. 37% a celkové přežití ve 3 letech 62% vs. 77% ( $p < 0,001$ ). Podstatné bylo, že zlepšení bylo průkazné i ve skupině od 65-70 let (medián celkového přežití 37,2 vs. 58,0 měsíce). Jejich postup byl využit následně ve francouzské studii IFM 99-06, kde dosáhl režim 2x 100 mg/m<sup>2</sup> melfalanu s podporou periferních kmenových buněk vyššího počtu léčebných odpovědí oproti standardnímu režimu melfalan + prednison (PR 71% vs. 34%), ale ne však již oproti režimu MPT s přidáním thalidomidu (PR 71% vs. 84%) (*Facon, 2005*).

Lze shrnout, že provedení AT s použitím režimu MEL200 je u seniorů problematické. Je zatíženo zvýšenými riziky, vysokou TRM a především není prokázána lepší účinnost takového po-

stupu oproti konvenční léčbě. Tato léčba tedy nemůže být považovaná za standardní postup. Autologní transplantace s redukcí dávky melfalanu MEL100 může být využita při retransplantaci seniorů, u pacientů v těžkém stavu, pacientů s poškozením orgánů (zvláště u pacientů s renální insuficiencí). Je to současně léčebná alternativa u nově diagnostikovaných seniorů, která dosahuje lepších výsledků než konvenční léčba (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Role AT s režimem MEL100 pro seniory je však v dnešní době menší, neboť méně zatěžující léčbou s lepšími výsledky je využití kombinovaných režimů s novými léky, např. thalidomidu v kombinaci MPT (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

Jinou pravdou je však skutečnost, že tento režim je jednou z účinných léčebných možností, kterou můžeme zařadit do naší léčebné strategie s cílem zklidnit 4-5 relapsů onemocnění. Možná, že pod vlivem úspěchu nových léků se této možnosti příliš brzy vzdáváme. Je možné, že v rámci optimalizací v kombinaci s novými léky bude nalezen šetrný, ale vysoce účinný režim pro seniory.

### 11.8 Dlouhodobé výsledky režimů s použitím autologní transplantace

Zavedení AT zásadně zlepšila dlouhodobé přežití nemocných s MM mladších 65 let. V analýze provedené Brennerem a spol. je sledován trend prodloužení celkového přežití nemocných s MM v období 2002-2004 oproti období 1990-1992. Odhad zlepšení celkového přežití v 10 letech je 17,4% vs. 11,1%. Zcela zásadní je zlepšení celkového přežití ve skupině pod 50 let (41,3%) a 50-59 let (28,6%). V kontrastu s tím ve skupině 60-69 let a 70-79 je zlepšení přežití v 10 letech výrazně nižší (15% a 10%) a nad 80 let nebylo pozorováno oproti období 1990-1992 již zlepšení žádné (*Brenner, 2007*). Podobný trend pro věkové skupiny do 60 let jsme pozorovali i v naší analýze zaměřené na ČR a jednoznačně jsme jej přisuzovali celoplošnému rozšíření autologní transplantace v ČR v polovině 90. let minulého tisíciletí (*Hájek, 2007*).

Dosažení maximální léčebné odpovědi, nejlépe kompletní remise, je jedním z klíčových cílů léčebné strategie zabudované rovněž do našich nových guidelines. Má zásadní opodstatnění, které jde podpořit řadou publikovaných analýz, z nichž je nejdůležitější vliv na dlouhodobé přežití. Helgi a spol. analyzovali vliv dosažení kompletní remise (CR) u nemocných podstupujících AT v metaanalýze 21 studií a dat od 4990 nemocných (*Van Velde, 2007*). Pozitivní korelace mezi maximální léčebnou odpovědí a celkovým přežitím ( $p < 0,00001$ ) a podobně i dobou do relapsu byla jednoznačná a vztahovala se na léčebnou odpověď jak po AT, tak i před AT v prospektivních i retrospektivních studiích provedené metaanalýzy. Do této analýzy byla zahrnuta i data z brněnského centra, která jsou velmi povzbuzující. Při aktualizaci dat s dobou sledování 8,4 roku po provedené AT u 141 nemocných s MM transplantovaných v brněnském centru v období 1996-2002 žije doposud 42% nemocných (60/141) a 23% (27/141) nemocných žije bez relapsu onemocnění. V souboru je celkem 26% (35/134) nemocných, kteří dosáhli po AT kompletní remise. Medián celkového přežití pro celý soubor je 72,6 měsíce. Nejvýznamnějším faktorem pro dlouhodobé přežití bez relapsu MM bylo dosažení CR po transplantaci ( $p < 0,001$ ). Ve skupině 27 žijících pacientů bez relapsu byla CR u 70% (19/27) (*Krejčí, 2008*). Nakonec uvádíme i zcela mimořádná data z dlouhodobého sledování klinické studie Total Therapy I z Arkansasu. S mediánem sledování 12 let žije 27% (62/231) zařazených nemocných. Celkem 31 nemocných je stále bez relapsu (7% v 15 letech) a 51% (16/31) z nich je v kompletní remisi. Původně přítom dosáhlo kompletní remise 41% nemocných (94/231). Srovnatelné a důležité údaje pro 10leté přežití jsou: doba do relapsu – 15% nemocných, celkové přežití 33%.

Je zcela zjevné, že 10leté přežití nemocných se při použití AT zásadně zlepšilo oproti konvenční léčbě (cca 5%) a dosahuje u nemocných mladších 65 let více než 20%. Dále pak bude v budoucnu zřejmě ještě umocněno použitím režimů s novými léky a optimalizací léčby.

### 11.9 Doporučení pro vysokodávkovou chemoterapii s autologní transplantací kmenových buněk

- **Vysokodávková chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk (AT) by měla být součástí primární léčebné strategie u pacienta s nově diagnostikovaným onemocněním ve věku do 65 let či vhodného biologického věku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Optimálním předtransplantačním režimem je melfalan 200 mg/m<sup>2</sup> (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Opakovaná (tandemová) autologní transplantace může být použita u nemocných, kteří nedosáhli po první AT velmi dobré léčebné odpovědi, tj. poklesu paraproteínu  $\geq$  90% vstupní hodnoty (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Udržovací léčba thalidomidem je nejméně stejně či více účinnou alternativou (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Pacienti ve věku 65–75 let v dobrém celkovém stavu (*performance status*) mohou být také vhodnými kandidáty pro tento postup s využitím melfalanu v dávce redukované na 100 mg/m<sup>2</sup> podaném dvakrát krátce po sobě (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Pro tuto věkovou skupinu se však zdá využití konvenčních režimů chemoterapie s přidáním nových léků větším přínosem s menší zátěží (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **V rozhodnutí o způsobu léčby musí být zvážena všechna možná rizika a přínosy tohoto postupu u konkrétního pacienta (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **V současnosti dostupné metody čištění transplantátu (*purging*) nejsou přínosné, a proto nejsou doporučovány (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Vysokodávkovaná chemoterapie u pacientů s těžkým poškozením ledvin (*clearance* < 50 ml/min) je proveditelná, ale vyžaduje vždy redukcí dávky melfalanu a měla by být prováděna pouze ve specializovaných centrech (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

### 11.10 Literatura

1. Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, Othman, et al.: Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* Feb 2008; 111: 1805 – 1810.
2. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, et al.: InterGroupe Francophone du Myélome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2003 Dec 25;349(26):2495-502. Erratum in: *N Engl J Med* 2004 Jun 17;350(25):2628.
3. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, et al.: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med* 1996 Jul 11;335(2):91-7.
4. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Morris C, Desikan R, Zangari M, Fassas A, Anaissie E, Munshi N, Tricot G: Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol* 2001 Sep;114(3):600-7.
5. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Roberts J, Langmaid C, Zangar, M, Desikan R, Shaver MJ, Fassas A, McConnell S, Muwalla F, Barri Y, Anaissie E, Munshi N, Tricot G: Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001 Sep;114(4):822-9.
6. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R: High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood* 1986 May;67(5):1298-301.
7. Barlogie B, Kyle RA, Anderso, KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, McCoy J, Moore DF Jr, Dakhil SR, Lanier KS, Chapman RA, Cromer JN, Salmon SE, Durie B, Crowley JC: Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006 Feb 20;24(6):929-36. Epub 2006 Jan 23. Erratum in: *J Clin Oncol*, 2006 Jun 10;24(17):2687.
8. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al.: Comparable survival in multiple myeloma (MM) with high-dose therapy (HDT) employing MEL-140 plus TBI 12 Gys autotransplants versus standard-dose therapy with VBMCP and no benefit from interferon maintenance. Results of the Intergroup trial S9321. *Blood* 2003, 103: 42a.
9. Barlogie B, Tricot G, Rasmussen E, Anaissie E, van Rhee F, Zangari M, Fassas A, Hollmig K, Pineda-Roman M, Shaughnessy J, Epstein J, Crowley J: Total therapy 2 without thalidomide in comparison with total therapy 1: role of intensified induction and posttransplantation consolidation therapies. *Blood* 2006 Apr 1;107(7):2633-8. Epub 2005 Dec 1.
10. Björkstrand B, Svensson H, Goldschmidt H et al.: Alpha-interferon maintenance treatment is associated with improved survival after high-dose treatment and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a retrospective registry study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 27, 2001, 511-515.
11. Björkstrand B: European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry studies in multiple myeloma. *Semin Hematol*. 2001 Jul;38(3):219-25.
12. Bladé J, Sureda A, Ribera JM, et al.: High-dose therapy autotransplantation/ intensification versus continued conventional chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy. Definitive results of the PETHEMA trial after a median follow-up of 66 months. *Blood* 102, 2003, 43a.
13. Bourhis JH, Bouko Y, Koscielny S, Bakkus M, Greinix H, Derigs G, Salles G, Feremans W, Apperley J, Samson D, Björkstrand B, Niederwieser D, Gahrton G, Pico JL, Goldschmidt H; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Relapse risk after autologous transplantation in patients with newly diagnose myeloma is not related with infused tumor cell load and the outcome is not improved by CD34+ cell selection: long term follow-up of an EBMT phase III randomized study. *Haematologica* 2007;92(8):1083-90.
14. Brenner H, Gondos A, Pulte D: Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008 Mar 1;111(5):2521-6. Epub 2007 Sep 27.
15. Carreras E, Rosiñol L, Terol MJ, Alegre A, de Arriba F, García-Laraña J, Bello JL, García R, León A, Martínez R, Peñarrubia MJ, Poderós C, Ribas P, Ribera JM, San Miguel J, Bladé J, Lahuerta JJ; Spanish Myeloma Group/PETHEMA.: Venous-occlusive disease of the liver after high-dose cytoreductive therapy with busulfan and melphalan for autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Dec;13(12):1448-54.
16. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, Di Raimondo F, Volpe E, Ronconi S, Cangini D, Narni F, Carubelli A, Masini L, Catalano L, Fiacchini M, de Vivo A, Gozzetti A, Lazzaro A, Tura S, Baccarani M: Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 10;25(17):2434-41.
17. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, de Vivo A, Testoni N, Nicci C, Terragna C, Grafone T, Perrone G, Ceccolini M, Tura S, Baccarani M; Bologna 2002 study. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for au-

- tologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005 Jul 1;106(1):35-9.
18. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al.: MP-Thalidomide Thalidomide and high-dose dose therapy therapy using Melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> for newly diagnosed diagnose myeloma patients aged 65-75 years. Interim analysis of the IFM 99 of the IFM 99-06 trial on 340 patients. *Haematologica* 2005, 90, supplement No.1, PL10.07.
  19. Fermand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, Arnulf B, Royer B, Mariette X, Pertuiset E, Belanger C, Janvie, M, Chevret S, Brouet JC, Ravaud P; Group Myelome-Autogreffe.: High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005;23(36): 9227-33.
  20. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belanger C, Macro M, Pertuiset E, Dreyfus F, Mariette X, Boccacio C, Brouet JC.: High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*. 1998 Nov 1;92(9):3131-6.
  21. Fermand JP, Alberti C, Marollea, JP: Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma *Hematol J* 2003;4(1):S59.
  22. Goldschmidt H: Single vs. double high-dose therapy in multiple myeloma: Second analysis of the GMMG-HD2 trial. *Haematologica* 90:38, 2005 (suppl 1).
  23. Hájek R, Mužík J, Maisnar V, Koptíková J, Dušek L. Mnohočetný myelom, MKN klasifikace a Národní onkologický registr České republiky, *Klinická onkologie*, 20, 2007, Supplement 1 20, 147 – 151
  24. Harousseau JL, Attal M.: High-dose therapy in multiple myeloma. *Hematol J*, 2003;4(3):163-70.
  25. Harousseau JL: Stem cell transplantation in multiple myeloma (0,1,or2). *Curr Opin Oncol* 2005;17(2): 93-8.
  26. Ho J, Yang L, Banihashemi B, Martin L, Halpenny M, Atkins H, Sabloff M, McDiarmid SA, Huebsch LB, Bence-Bruckler I, Giullivi A, Allan DS.: Contaminating tumour cells in autologous PBSC grafts do not influence survival or relapse following transplant for multiple myeloma or B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008.
  27. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ: High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(19):1875-83.
  28. Jagannath S, Durie B, Wolf J, et al.: Bortezomib therapy alone in combination with dexamethasone for patients with untreated multiple myeloma. *Haematologica* 2005, 90, supplement No.1, abstr. 0.725.
  29. Jantunen E.: Autologous stem cell transplantation beyond 60 years of age. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(11):715-20.
  30. Krejci M, Hajek R, Adam Z, Krivanova A, Pour L, Havlikova K, Mayer J, Vorlíček J.: Significant improvement of long-term survival after autologous transplantation in multiple myeloma patients: a single centre experience. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(Suppl.1): Abstr. 1358.
  31. Krejci M, Hajek R, Buchler T, Krivanova A, Svobodnik A, Pour L, Adam Z, Mayer J, Vorlíček J.: Simple variables predict survival after autologous transplantation: a single centre experience in 181 multiple myeloma patients. *Neoplasma*. 2007;54(2):143-8.
  32. Krivanova A, Hajek R, Krejci M, Scudla V, Indrak K, Bacovsky J, Buchler T, Svobodnik A, Adam Z, Mayer J, Vorlíček J; Czech Myeloma Group.: Second autologous transplantation for multiple myeloma patients relapsing after the first autograft -- a pilot study for the evaluation of experimental maintenance therapies. Report of the prospective non-randomized pilot study of the Czech Myeloma Group. *Onkologie*. 2004 Jun;27(3):275-9.
  33. Lenhoff S, Hjorth M, Westin J, Brinch L, Bäckström B, Carlson K, Christiansen I, Dahl IM, Gimsing P, Hammerström J, Johnsen HE, Juliusson G, Linder O, Mellqvist UH, Nesthus I, Nielsen JL, Tangen JM, Turesson I; Nordic Myeloma Study Group. Impact of age on survival after intensive therapy for multiple myeloma: a population-based study by the Nordic Myeloma Study Group. *Br J Haematol* 2006 May;133(4):389-96.
  34. Lokhorst HM, Breitkreuz B, van der Holt E, et al.: First interim analysis of the joint HOVON-50/GMMG-HD3 randomized study effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone and HD melphalan in patients wit multiple myeloma. *Haematologica* 2005, 90, supplement No.1, PL10.06.
  35. Lokhorst HM, Sonneveld E, Verdonck LF: Intensive treatment for multiple myeloma: where do we stand? *British Journal of Haematology* 106, 1999, 18-27.
  36. McElwain TJ, Powles RL: High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*. 1983 Oct 8;2(8354):822-4.
  37. Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, Sotto JJ, Guilhot F, Marit G, Doyen C, Jaubert J, Fuzibet JG, François S, Benboubker L, Monconduit M, Voillat L, Macro M, Berthou C, Dorvaux V, Pignon B, Rio B, Matthes T, Casassus P, Caillot D, Najman N, Grosbois B, Bataille R, Harousseau JL; Intergroupe Francophone du Myélome. Comparison of 200 mg/m(2) melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m(2) melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 2002 Feb 1;99(3):731-5.
  38. Moreau P, Hulin C, Garban F, Yakoub-Agha I, Benboubker L, Attal M, Marit G, Fuzibet JG, Doyen C, Voillat L, Berthou C, Ketterer N, Casassus P, Monconduit M, Michallet M, Najman A, Sotto JJ, Bataille R, Harousseau JL; Intergroupe Francophone du Myélome group.: Tandem autologous stem cell transplantation in high-risk de novo multiple myeloma: final results of the prospective and randomized IFM 99-04 protocol. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):397-403.
  39. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, Nunzi M, Lauta VM, Bergonzi C, Barbui A, Caravita T, Capaldi A, Pregoni P, Guglielmelli T, Grasso M, Callea V, Bertola A, Cavallo F, Falco P, Rus C, Massaia M, Mandelli F, Capella AM, Pogliani E, Liberati AM, Dammacco F, Ciccone G, Boccadoro M: Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 2004 Nov 15;104(10):3052-7.
  40. Sonneveld P, van der Holt B, Segeren CM, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoe GE, Cornelissen JJ, Schaafsma MR, van Oers MH, Wijermans PW, Westveer PH, Lokhorst HM; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial. *Haematologica* 2007 Jul;92(7):928-35.
  41. Stewart AK, Vescio R, Schiller G, Ballester O, Noga S, Rugo H, Freytes C, Stadtmauer E, Tarantolo S, Sahebi F, Stiff P, Meharchard J, Schlossman R, Brown R, Tully H, Benyunes M, Jacobs C, Berenson R, White M, DiPersio J, Anderson KC, Berenson J: Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19(17):3771-9.
  42. Van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M.: Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92(10):1399-406.

## 12. ALOGENNÍ TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK

### 12.1 Základní informace o léčbě s pomocí alogenní transplantace

Alogenní transplantace po podání konvenčního myeloablativního režimu má omezenou roli v terapii mnohočetného myelomu (MM), a to především z důvodů značné toxicity (*Gahrton, 1996, Harrousseau, 2005*) a pouze malého množství pacientů s myelomem, kterým lze tuto léčebnou alternativu nabídnout (zpravidla pacienti mladší než 55 let s HLA identickým sourozencem). Peritransplantační mortalita do 6 měsíců od provedení alogenní transplantace se pohybuje mezi 21-38 % a je výsledkem kombinace několika faktorů, které tvoří toxicita přípravného režimu, těžké formy reakce štěpu proti hostiteli a závažné infekce. Udávané celkové přežití 3 roky po alogenní transplantaci je 56 %, na křivce přežití nebylo pozorováno plató (*Gahrton, 2001*).

### 12.2 Stávající indikace alogenní transplantace

Alogenní transplantace u MM nepatří dle doporučení EBMT z roku 2005 ke standardní léčebné indikaci, nicméně provedení alogenní transplantace od HLA identického sourozence je možná léčebná varianta, která může být uskutečněna po pečlivém zvážení všech rizik a možného benefitu pro pacienta. Alogenní transplantace od nepříbuzného HLA identického dárce, případně nepříbuzného dárce s 1 HLA neshodou by měla být prováděna pouze v rámci klinických studií (*Ljungman, 2006*).

### 12.3. Přínos režimů s redukovanou intenzitou

Ve snaze snížit toxicitu alogenní transplantace po myeloablativním režimu byly zavedeny od devadesátých let 20. století režimy s redukovanou intenzitou (reduced-intensity conditioning, RIC). Tyto režimy sice mají nižší peritransplantační mortalitu (TRM), ovšem jejich dlouhodobý benefit je prozatím nejasný (*Barrosi, 2004*). Práce z roku 2005 shrnující výsledky alogenních transplantací u 229 pacientů s myelomem po redukováném přípravném režimu udává peritransplantační mortalitu do 1 roku 22 % a pravděpodobnost 3letého přežití po transplantaci 41 % (*Crawley, 2005*). Jako faktory ovlivňující negativně přežití jsou udávány chemorezistentní onemocnění, více než 1 předchozí transplantace a ženské pohlaví dárce v případě, že příjemce je muž.

Práce z EBMT registru (*Crawley, 2007*) srovnává výsledky alogenních myeloablativních transplantací (196 pacientů) s výsledky alogenních transplantací po RIC režimech (320 pacientů). Jako přípravný režim v případě myeloablativní transplantace (myeloablative conditioning, MAC) byla většinou použita kombinace melfalanu a celotělové ozáření (TBI) nebo cyklofosfamid a TBI. V případě RIC režimů se jednalo nejčastěji o kombinaci fludarabinu s melfalanem, busulfanem nebo TBI v nižší dávce. Léčebná odpověď byla vyšší u pacientů po MAC, bylo dosaženo 53 % kompletních remisí, u pacientů po RIC bylo dosaženo 33,6 % kompletních remisí. Chemosenzitivní onemocnění v době transplantace bylo asociováno s lepší potransplantační léčebnou odpovědí. Mortalita v souvislosti s transplantací byla 2 roky po transplantaci 37 % versus 24 %, pravděpodobnost relapsu 3 roky po transplantaci byla 18,9 % versus 34,5 %, pravděpodobnost celkového přežití ve 3 letech 50,8 % versus 38,1 %. Dle této práce pacienti po RIC režimu měli sice významně nižší TRM, ovšem byla u nich významně vyšší četnost relapsů a celkové přežití nebylo statisticky významně odlišné od myeloablativního režimu.

### 12.4 Srovnání kombinovaných transplantací (autologní a alogenní) s autologní transplantací

Italští autoři publikovali randomizovanou studii, srovnávající výsledky terapie tandemovou autologní transplantací s výsledky léčby autologní a následně alogenní nemyeloablativní transplantace od HLA identického sourozence u 162 pacientů s nově zjištěným MM. Při mediánu sledování 45 měsíců byla doba do relapsu i celkové přežití delší v alogenní větvi (medián EFS 35 měsíců versus 29 měsíců, medián OS 80 měsíců versus 54 měsíců) (*Bruno, 2007*).

Francouzští autoři prospektivně srovnali tandemovou autologní transplantaci a autologní transplantaci následovanou alogenní transplantací od HLA identického sourozence po RIC režimu u vysoce rizikových pacientů s nově diagnostikovaným MM (delece chromosomu 13 a vysoký beta2mikroglobulin). Mezi oběma léčebnými protokoly nebyly zjištěny zásadní rozdíly, pokud jde o dobu do relapsu a celkové přežití (*Garban, 2006*).

Provedení alogenní transplantace u MM pacientů relabujících po předchozí autologní transplantaci je možné a má význam především u chemosenzitivního relapsu nemoci (*Einsele, 2003*). Ovšem dle dostupných klinických studií nemá tato léčebná varianta zcela jednoznačný přínos například ve srovnání s provedením další autologní transplantace v rámci terapie relapsu MM, pokud jde o dobu do dalšího relapsu či celkové přežití (*Qazilbasch, 2006, Elice, 2006*). Jednalo se však o menší soubory pacientů a randomizované studie v této oblasti neexistují (*Bensinger, 2006*).

Současné poznatky o alogenní transplantaci u MM shrnuje práce z roku 2008 (*Gahrton, 2008*), je zde diskutována problematika myeloablativního režimu a jeho komplikací, význam dosažení molekulární remise, dále je zde uveden přehled nerandomizovaných studií u režimů s redukovanou intenzitou, přehled prospektivních studií srovnávajících režimy s redukovanou toxicitou s autologní transplantací a dále jsou diskutovány možnosti, jak zlepšit výsledky alogenní transplantace (infuze dárcevských lymfocytů, možné využití nových léků (bortezomib, lenalidomid), dále využití NK buněk k modulaci reakce štěpu proti hostiteli a zvýšení protimyelomového efektu a další. Je zdůrazněno, že hlavní limitací myeloablativní alogenní transplantace u MM je stále vysoká peritransplantační mortalita, a proto její provedení nelze všeobecně doporučit vyjma klinických studií u vybraných skupin pacientů v kombinaci s novými léky či jinou terapií. Ze 4 klinických studií, které srovnávaly provedení autologní transplantace a následně alogenní transplantace po RIC s provedením dvou autologních transplantací, bylo popsáno signifikantní zvýšení počtu kompletních remisí u 2 studií ze 4, signifikantní prodloužení doby do relapsu u 2 studií ze 4 a významné prodloužení celkového přežití u 2 studií ze 4 (*Garban, 2006, Bruno, 2007, Rosinol, 2008, Bjorkstrand, 2008*). Je zapotřebí delší doby sledování pacientů k definitivnímu zhodnocení výsledků.

Závěrem lze shrnout, že postavení alogenní transplantace v terapii mnohočetného myelomu zůstává kontroverzní. Alogenní transplantace sice může navodit dlouhodobé remise MM, na druhé straně však vysoká peritransplantační mortalita po myeloablativním režimu významně omezuje použití alogenní transplantace v rámci terapie první linie u MM. Režimy s redukovanou intenzitou mají sice významně nižší peritransplantační mortalitu a lze je aplikovat i u starších pacientů, na druhé straně ovšem nemají dostatečný antimyelomový efekt, byl popsán významně vyšší počet relapsů ve srovnání s režimy myeloablativními. Použití RIC režimů u pacientů s chemorezistentním onemocněním nebo s pokročilým onemocněním je neuspokojivé, samotná reakce štěpu proti nádoru je většinou nedostatečná k tomu, aby zabránila relapsu MM. Před alogenní transplantací RIC režimem je proto doporučována významná redukce nádoro-

rové masy, kterou zabezpečí například provedení autologní transplantace (Harrouseau, 2007).

Provedení alogenní transplantace u nově diagnostikovaných pacientů s mnohočetným myelomem by mělo být vyhrazeno pouze pro použití v rámci klinických studií. U mladších pacientů s mnohočetným myelomem relabujících po autologní transplantaci jde o možnou léčebnou alternativu relapsu onemocnění, pacient by však měl být vždy řádně poučen o možných rizicích této terapie. Upřednostněna by měla být spíše léčba s využitím nových léků (thalidomid, bortezomib).

#### 12.4 Doporučení pro alogenní transplantaci

- **Alogenní transplantace má omezenou roli v terapii mnohočetného myelomu, a to především z důvodů značné toxicity kombinované etiologie a také malého množství pacientů s myelomem, kterým lze tuto léčebnou alternativu nabídnout (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Alogenní transplantace by měly být prováděny u nemocných s mnohočetným myelomem nejlépe v rámci klinických studií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Za možné kandidáty lze považovat nemocné ve věku do 55 let s HLA identickým sourozencem stejného pohlaví, kteří nejsou rezistentní na indukční léčbu před provedením alogenní transplantace. Pacient však musí být plně obeznámen s možnými riziky tohoto postupu (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

#### 12.5 Literatura

1. Barosi G, Boccadoro M, Cavo M et al.: Management of multiple myeloma and related-disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation *Haematologica*, 89, 2004, 717-741.
2. Bensiger WI: The current status of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Leukemia* 20, 2006, 1683-1689.
3. Bjorkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U et al.: Autologous stem cell transplantation (ASCT) versus ASCT followed by reduced-intensity conditioning allogeneic SCT with identical sibling donor in previously untreated multiple myeloma: preliminary analysis of a prospective controlled trial by the EBMT. *Bone Marrow Transpl* 41, 2008, S38.
4. Bruno B, Rotta M, Patriarca F et al.: A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N. Engl. J. Med* 356, 2007, 1110-1120.
5. Crawley C, Iacobelli S, Bjorkstrand B et al.: Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 109, 2007, 3588-3594.
6. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R et al.: Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 105, 2005, 1532-4539.
7. Einsele H, Schafer HJ, Hebart H et al.: Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br. J. Haematol* 121, 2003, 411-418.
8. Elice F, Raimondi R, Tosetto . et al.: Prolonged overall survival with second on-demand autologous transplant in multiple myeloma. *Am. J. Hematol* 81, 2006, 426-431.
9. Garban F, Attal M, Michallet M et al.: Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high risk de novo multiple myeloma. *Blood* 107, 2006, 3474-3480.
10. Gahrton G: Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol* 92, 1996, 251-254.

11. Gahrton G, Svensson H, Cavo M et al. for the European Group for Blood and Marrow Transplantation: Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed and 1994-98 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Brit J Haematol* 113, 2001, 209-216.
12. Gahrton G, Bjorsstrand B: Allogeneic transplantation in multiple myeloma. *Haematologica* 93, 2008, 1295-1300.
13. Harrouseau JL: The allogeneic dilemma. *Bone Marrow Transpl* 40, 2007, 1123-1128.
14. Harousseau JL, Moreau P, Attal M et al.: Stem cell transplantation in multiple myeloma. *Best Pract. Res. Clin. Haematol* 18, 2005, 603-618.
15. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavvazana-Calvo M et al.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: definition and current practise in Europe. *Bone Marrow Transpl* 37, 2006, 439-449.
16. Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A et al: A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 112, 2008, 3591-3593.
17. Qazilbash MH, Saliba R, de Lima M et al.: Second autologous or allogeneic transplantation after the failure of first autograft in patients with multiple myeloma. *Cancer* 106, 2006, 1084-1089.

#### 13. UDRŽOVACÍ A KONSOLIDAČNÍ LÉČBA

##### 13.1 Vývoj v oblasti od roku 2005

Vývoj názorů na smysluplnost udržovací a konsolidační léčbu doznal v posledních letech určitý posun. Navazuje na úspěch s použitím nových léků v indukci a souvisí s relativně limitovanou možností použití thalidomidu a bortezomibu jako udržovací léčby z důvodu jejich toxicity. Třebaže nejméně tři klinické studie s thalidomidem prokázaly jeho přínos pro nemocné v udržovací léčbě, experti se shodují, že to rozhodně optimální lék pro udržovací léčbu není. Nově byly zahájeny klinické studie s lenalidomidem, jehož toxický profil je pro udržovací léčbu asi z dostupných léků nejvhodnější, třebaže není optimální (Palumbo, 2008).

Pod pojmem **udržovací léčba** dnes rozumíme dlouhodobou léčbu (více jak dva roky) zpravidla podávanou až do relapsu onemocnění s hypotetickým cílem blokovat interakce vedoucí k nové aktivitě onemocnění, třebaže nádorové buňky jsou v těle nemocného. Pod pojmem **konsolidační léčba** rozumíme časově ohraničené podávání jednoho či více léků s cílem snížit nádorovou masu v těle na minimum.

Tato léčebná strategie souvisí spíše s naší nedokonalostí při definování kompletní remise, která při stávajících kritériích znamená, že v těle ještě může zůstat po dosažení kompletní remise s negativní imunofixací až 10 miliard nádorových buněk. Cílem konsolidační léčby je přes naši „definiční slepotu“ vyvinout snahu snížit počet nádorových buněk na minimum. Skutečností je, že některé pracně studie využívající PCR technologie prokazují prohlubování remise na molekulární remisi po konsolidační léčbě nebo alogenním přístupu (Galimberti, 2005, Palumbo, 2008).

Rozhodující je tedy v současné době skutečnost, že potenciál současné indukční léčby je dosažení nejméně parciální remise onemocnění u 90%-100% nemocných s MM pomocí kombinovaných režimů s novými léky. Velká část nemocných, 40-50%, dosáhne kompletní remise, a má tak základní předpoklad pro dlouhodobé přežití. Paušální podávání udržovací či konsolidační léčby u nemocných s MM doposud přineslo v historii jen další zatížení nemocných, a to byly výsledky vstupní léčby zásadně horší.

Udržovací či konsolidační léčba tedy, až na výjimky níže zmíněné, nemá v rutinní praxi doposud místo. Je stále ve středu zájmu expertů. Běží řada klinických studií, které se této problematice věnují. Lze však jasně vidět trend, který vychází ze současných léčebných úspěchů, poznatků a zkušenosti z historie. Zjednodušeně lze říci, že se upřednostňuje spíše krátkodobá konsolidační léčba, v rámci které se zkoušejí nové účinné léky. U nemocných, kteří dosáhli dobré léčebné odpovědi se o smysluplnosti udržovací léčby pochybuje a nadále se mimo klinické studie v rutinní praxi nedoporučuje. Kvalita života nabývá stále více na významu. Nemocný proto není zpravidla zatěžován dlouhodobou udržovací léčbou.

### 13.2 Thalidomid v udržovací a konsolidační léčbě

Thalidomid byl testován v řadě studií, v některých byl podáván jak v rámci indukční, tak následně i udržovací léčby, přehled uvádí Durk (2006). Pro výstupy do rutinní praxe má význam jen několik klinických randomizovaných studií. Nejprve Barlogie a spol. prokázal, že vysoká udržovací léčba (400 mg) může být pro nemocné po transplantaci léčbě přínosem (Barlogie, 2006). Při dlouhodobém sledování (8 let) byly vidět rozdíly jak v době do relapsu (5 let PFS: 56% vs 44%;  $p=0,01$ ), tak v celkovém přežití (OS: 65% vs 65%;  $p=0,90$  s trendem pro delší přežití v rameni s thalidomidem ( $p=0,002$ ) (Zangari, 2008). V klinické studii fáze III, organizovaná skupinou Inter-Groupe Francophone du Myélome (IFM), bylo prokázáno, že thalidomid podávaný po ukončení chemoterapie má potenciál prodloužit přežití (Attal, 2006). Z udržovací léčby thalidomidem měla přínos jen podskupina nemocných s nedostatečnou léčebnou odpovědí (< velmi dobrá parciální remise) a jen podskupina nemocných, která neměla pozitivní nález pro delecí či monosomii chromozomu 13. Randomizovaná studie tuniských autorů porovnávala přínos druhé autologní transplantace oproti udržovací léčbě thalidomidem. Do studie bylo zařazeno celkem 195 nemocných, kteří po primoléčbě thalidomidem a dexametazonem absolvovali autologní transplantaci s přípravným režimem 200 mg/m<sup>2</sup>. Po transplantaci byli pacienti randomizováni do dvou ramen: A = během šesti měsíců druhá autologní transplantace se stejným přípravným režimem, B = udržovací léčba thalidomidem v dávce 100 mg denně se zahájením tři měsíce od první transplantace. Při mediánu sledování 33 měsíců bylo tříleté celkové přežití 65% v rameni A a 85% v rameni B ( $p=0,04$ ) a tříleté přežití bez progresu bylo rovněž vyšší v rameni B. Činilo 85% oproti 57% v rameni A ( $p=0,02$ ). V rameni s udržovací léčbou thalidomidem bylo rovněž dosaženo statisticky signifikantně většího počtu léčebných odpovědí typu CR a VGPR ( $p=0,04$ ) (Abderrahman, 2008). V této studii bylo prokázáno, že udržovací léčba po jedné transplantaci je vhodnou a lepší alternativou pro tandemovou transplantaci.

V poslední studii prokázali Spencer a spol. přínos udržovací léčby 200 mg thalidomidu (Spencer, 2006), ale studie doposud „in extenso“ nebyla publikována.

Existují i kombinované režimy udržovací léčby s thalidomidem. V randomizované klinické studii MP vs TD dostali nemocní následně udržovací léčbu interferonem alfa vs. interferonem s thalidomidem. Zatím nejsou výsledky zcela zanalyzovány, ale zdá se, že ani jeden z typů udržovací léčby neměl pro nemocné zásadní přínos (Ludwig, 2008). Z výsledků italské randomizované studie s velmi limitovaným počtem nemocných (52 vs 52 nemocných randomizováno) vyplývá, že udržovací léčba pomocí kombinace thalidomidu a dexametazonu byla lepší než kombinace interferonem alfa a dexametazonem (Offidani, 2008).

Dnes víme, že thalidomid není optimálním lékem pro udržovací léčbu. Jeho toxický profil, především neuropatie, vedou k přerušení léčby v prvním roce u více než 1/3 nemocných (Hájek, 2005). Je třeba vzít v úvahu i to, že závažná neuropatie by

mohla zablokovat použití nových léků pro léčbu relapsu. V roce 2008 je krátkodobá konsolidační léčba thalidomidem považována za léčbu s prokázaným účinkem, která díky svému časovému omezení a průkazu účinku u nemocných, kteří nedosáhli velmi dobré léčebné odpovědi, může být ještě dobře tolerovaná a přitom pro nemocného přínosná. Vše má své limity podobně jako naše znalosti. Je skutečností, že určitá skupina nemocných thalidomidem mimořádně dobře snáší po řadu let (Maisnar, 2007). Pokud by šlo dopředu takovou skupinu definovat a následně definovat podskupinu mající skutečný přínos z thalidomidu, byl by to optimální model pro praxi. Je téměř jisté, že to není skupina nemocných s delecí či monosomií chromozomu 13 (Attal, 2006).

V našich doporučeních je tedy thalidomid v dávce 100 mg denně doporučen: a) u seniorů při dobré toleranci, pokud nedosáhli velmi dobré remise onemocnění po indukční léčbě; b) u juniorů jako alternativa druhé (tandemové) autologní transplantace, pokud nedosáhli velmi dobré remise onemocnění. Zde by měla být tato léčba upřednostněna u všech nemocných, kteří měli při první transplantaci závažnější komplikace (těžší mukozitida či jiná GIT toxicita, sepse), nebo nemocných, kteří mají limitované množství krvetvorných buněk v zásobě a chceme je rezervovat pro případ relapsu onemocnění. Doba podávání je doporučena maximálně 1 rok (názor expertů). Třebaže randomizované studie byly zaměřeny na dlouhodobější udržovací léčbu, toxicita léku je významným faktorem a asi 2/3 nemocných musí léčbu přerušit v prvním roce udržovací léčby.

### 13.3 Interferon alfa v monoterapii

Udržovací léčba interferonem alfa již není v guidelines České myelomové skupiny dále doporučována. Nové léky jsou účinnější. Kvalita života nemocných je bez podávání interferonu dlouhodobě nepochybně vyšší. Mnoho studií, včetně naší klinické studie 4W a CMG 2002, testovalo účinek interferonu alfa podávaného v rámci udržovací léčby po ukončení indukční chemoterapie (Mandelli, 1990, Browman, 1995, Westin, 1995, Joshua, 1997, Drayson, 1998) anebo po vysokodávkové chemoterapii (Cunningham, 1998, Bjorkstrand, 2001, Hájek, 2002 a 2007). V metaanalýze byly vyhodnoceny individuální údaje od 1543 pacientů zahrnutých do 12 klinických studií (Myeloma Trialists Collaborative Group, 2001). Bezpříznakové přežití bylo opět statisticky významně prodlouženo aplikací interferonu alfa ( $p = 0,00001$ ), medián bezpříznakového přežití byl prodloužen o 6 měsíců a medián celkového přežití byl prodloužen o 7 měsíců. Podobné výsledky byly získány v metaanalýze publikovaných dat (Ludwig, 2000), medián bezpříznakového přežití byl prodloužen o 4 měsíce a medián celkového přežití o 7 měsíců. Velká randomizovaná studie v USA neprokázala přínos interferonu alfa ani po transplantaci, ani po konvenční léčbě (Barlogie, 2003). Publikovaná data neukazují na statisticky významně lepší odpověď nebo delší přežití v žádné podskupině pacientů. Nejsou známy žádné údaje o optimálním trvání udržovací léčby interferonem alfa, jehož podání je spojeno s nežádoucími účinky, které u části nemocných snižují výrazně kvalitu života.

### 13.4 Kombinovaná udržovací léčba: interferon alfa a glukokortikoidy

Kombinovaná udržovací léčba interferonem alfa a glukokortikoidy není v guidelines České myelomové skupiny od roku 2005 doporučována. Byla testována v několika studiích, z nichž vyplynulo, že kombinace nízké dávky prednizonu, 25 mg 3x týdně spolu s 3 mil. j. interferonem alfa nepřinesla signifikantní prodloužení remise a přežití (Ludwig, 2005), zatímco kombinace uvedené dávky interferonu alfa s 50 mg prednizonu vedla ve studii SWOG k prodloužení mediánu remise z 9 na 19 a délky

přežití z 46 na 57 měsíců (*Salmon, 1998*). V italské studii k uvedené standardní udržovací dávce interferonu alfa přidali 40 mg dexametazonu vždy první 4 dny v měsíci. Medián remise byl o 7 měsíců delší (*Boccardo, 1997*).

Klinická studie 4W srovnávala sekvenční podávání tříměsíčních bloků interferonu alfa a měsíčního bloku dexametazonu s monoterapií interferonem alfa. Mezi uvedenými bloky byla vždy měsíc pauza. Mezi oběma způsoby nebylo signifikantního rozdílu v délce remise (*Hájek, 2002*).

Z uvedených prací lze usoudit, že vyšší dávky glukokortikoidů přidané k interferonu alfa mohou potencovat vliv interferonu alfa na délku remise i přežití, ale výsledky randomizovaných studií nejsou jednoznačné. Vysoké a dlouhodobě podávané dávky glukokortikoidů však způsobují u mnohých osob závažné nežádoucí účinky, což je zřejmě důvodem nevelkého počtu studií, testujících tento způsob udržovací léčby. Vzhledem k potenciálním komplikacím a skutečnosti, že tyto výsledky mají platnost jen při použití konvenční léčby pomocí cytostatik před érou nových léků, nelze tyto postupy jednoduše doporučit v době, kdy vysoké procento nemocných dosáhne velmi dobré léčebné odpovědi díky použití nových léků (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). V této době nejsou dostupné jednoznačné údaje umožňující identifikovat pacienty s pravděpodobným významným přínosem interferonu alfa, ani údaje umožňující definovat optimální dávku a délku léčby.

### 13.5 Konsolidační léčba konvenční chemoterapií

Hodnocení přínosu konsolidační léčby konvenční chemoterapií bylo cílem randomizované multicentrické studie CMG 2002 organizované Českou myelomovou skupinou. Do této studie bylo zařazeno celkem 545 pacientů. První analýza byla provedena u celkem 269 pacientů zařazených do této studie do konce roku 2005. Pacienti po absolvování autologní transplantace s přípravným režimem melfalan v dávce 200 mg/m<sup>2</sup> byli randomizováni do dvou ramen: rameno IFN = udržovací léčba interferonem alfa v dávce 3x3 MU s.c. týdně, rameno CED = konsolidační léčby čtyřmi cykly chemoterapie CED (cyclophosphamide 300 až 400 mg/m<sup>2</sup> i.v., etoposide 30–40 mg/m<sup>2</sup> i.v., dexamethasone 40 mg den 1–4; 4,8,12 a 16 měsíc po transplantaci) s následnou udržovací léčbou interferonem. Medián sledování činil 41 měsíců. Nebyly prokázány žádné rozdíly v době do progresu (TTP), době trvání léčebné odpovědi (DOR) ani bezpříznakovém přežití (PFS) mezi jednotlivými skupinami. Medianu celkového přežití nebylo zatím dosaženo (25 percentil činil 40,8 měsíců pro všechny pacienty) (*Hájek, 2007*). Přínos konvenční konsolidace DCEP (Dexamethasone 40 mg/den p.o., den 1-4; cyclophosphamide 300 mg/m<sup>2</sup>/den i.v., den 1-4) ; etoposide (30 mg/m<sup>2</sup>/den i.v., den 1-4); cis-platin (75 mg/m<sup>2</sup>/den i.v., den 1-4), hodnotila i studie nazvaná Total Therapy 2 (TT2) autorů z Arkansasu. Do ramene s konsolidační konvenční chemoterapií bylo zařazeno celkem 345 pacientů, kteří byli porovnáni s historickým souborem 231 pacientů zařazených do studie Total Therapy I (TT1). Pacienti ve studii TT2 absolvovali tandemovou autologní transplantaci s následnou konsolidační chemoterapií DCEP. Po delší době sledování byly lepší výsledky při použití konsolidace v TT2 studii oproti TT1 studii jak při hodnocení doby do relapsu (2,6 vs. 5,7 roku), tak při celkového přežití (4,8 vs. 8,0 roku). Tyto výsledky byly významně rozdílné u skupiny nemocných bez prognosticky nepříznivých chromozomálních abnormalit (*Zangari, 2008*). Nerandomizovaná studie marylandských autorů hodnotila přínos konsolidace po autologní transplantaci pomocí režimu DCEP+/-G (dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, cisplatin+/-gemcitabine) 3. a 9. měsíc po autoPBSCT v kombinaci s dvěma cykly DPP režimu (dexamethasone, cisplatin, paclitaxel) 6. a 12. měsíc po transplantaci. Celkem 50 % pacientů však nebylo pro toxicitu schopno dokončit léčbu dle protokolu studie

(*Gojo, 2006*). Nejnověji neprokázala přínos konsolidace DCEP po režimu VAD či režimu Velcade – dexametazon francouzská IFM (*Harrousseau, 2007*).

Uvedené práce hodnotící přínos konsolidační léčby konvenční chemoterapií neprokázaly její zásadní přínos pro pacienty. Může dojít k zlepšení léčebné odpovědi, což však nemá vliv na celkové přežití pacientů. Toxicita chemoterapie je značná a rovněž snížení kvality života je při standardní chemoterapii nezanedbatelné. Při nedosažení CR (nejméně VGPR) po autoPBSCT by měla být upřednostněna udržovací nebo konsolidační léčba účinnými léky či kombinacemi (na bázi thalidomidu nebo bortezomibu). Konsolidační léčba konvenčními cytostatickými režimy nemá význam.

### 13.6 Konsolidační léčba a udržovací léčba režimy s účinnými léky

V této chvíli se intenzivně zkouší udržovací a konsolidační léčba režimy s vysoce účinnými léky, bortezomibem, thalidomidem a lenalidomidem. Role thalidomidu je uvedena výše. Probíhá řada klinických studií s bortezomibem a lenalidomidem a čeká se na zásadní výstupy. Data italské studie využívající léčebný účinek konsolidačního režimu (4x VTD) jednoznačně dokazují, že i u 40 nemocných v kompletní (CR) či velmi dobré parciální remisi (VGPR) po autologní transplantaci dokáže účinná konsolidační léčba dále významně remisi zlepšit. Je-li k dispozici možnost monitorace hloubky remise na molekulární úrovni, pak lze prokázat i dosažení molekulární remise onemocnění (*Palumbo, 2008*). Celkem 36% nemocných s VGPR zlepšilo léčebnou odpověď na CR, 12% z nearCR na CR. Po dvou cyklech režimu VTD došlo k dosažení molekulární remise u 17% nemocných, respektive u 22% po ukončení léčby. To jsou výsledky, které byly ojedinele pozorované jen po úspěšné alogenní transplantaci.

Podobně je velmi intenzivně zkoumaná možnost využití lenalidomidu po ukončení indukční léčby, ale data doposud nejsou známá.

Je-li naším prvním léčebným cílem dosažení maximální léčebné odpovědi (nejméně VGPR a nejlépe CR), pak je racionální úvahou s cílem dosažení maximální léčebné odpovědi, použití 3 cyklů režimu na bázi bortezomibu jako konsolidační léčby u nemocných, kteří reagovali na léčbu režimem bez bortezomibu, ale nedosáhli kompletní remise. A podobně lze obdobně použít režim na bázi thalidomidu, není-li preferovaná roční udržovací léčba u nemocných, kteří budou léčeni primoterapií na bázi bortezomibu. Tato léčebná strategie s cílem dosažení kompletní remise u co největšího počtu nemocných s MM umožňuje využít maximálního stávajícího potenciálu nových léků (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).

### 13.7 Doporučení k udržovací nebo konsolidační léčbě

- U nemocných, kteří dosáhli léčebné odpovědi kompletní remise, není doporučována žádná konsolidační či udržovací léčba (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Thalidomid je účinným lékem v krátkodobé udržovací léčbě nemocných, kteří nedosáhli kompletní remise onemocnění po léčbě. Doporučenou dávkou je 100 mg denně po dobu jednoho roku. Tuto dávku lze při mimořádně dobré toleranci podávat i dlouhodobě (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Je-li cílem léčebné strategie u daného nemocného dosažení kompletní remise, je použití 3 cyklů režimu na bázi jiného léku než v indukci jako konsolidační léčby u nemocných, kteří reagovali na léčbu, ale nedosáhli kompletní remise, možné (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- **Kromě výše uvedených možností by jakákoliv udržovací a konsolidační léčba měla probíhat výhradně v rámci klinických studií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

### 13.8 Literatura

1. Abderrahman A, Saloua L, Lamia T et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 2008; 111:1805-1810.
2. Attal M, Harousseau JL, Layvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3289-3294.
3. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van Rhee F, Fassas A, Zangari M, Hollmig K, Pineda-Roman M, Lee C, Talamo G, Thertulien R, Kiwan E, Krishna S, Fox M, Crowley J: Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:1021-1030.
4. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Comparable survival in multiple myeloma (MM) with high-dose therapy (HDT) employing MEL-140 plus TBI 12 Gys autotransplants versus standard-dose therapy with VBMCP and no benefit from interferon maintenance. Results of the Intergroup trial S9321. *Blood* 2003, 103, : 42a.
5. Bjorkstrand BB, Svensson H, Goldschmidt H et al.: Alpha-interferon maintenance treatment is associated with improved survival after high-dose treatment and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a retrospective registry study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 27, 2001, 511-515.
6. Boccadoro M, Argentino C, Avvisati L et al.: Melphalan plus prednisone followed by interferon alfa plus dexamethasone maintenance therapy improves remission duration of myeloma patients. *Blood* 90, 1997, 10, Suppl. 1, s. 355A, abstr. č. 1586.
7. Browman GP, Bergsagel D, Sicheri D et al.: Randomized trial of interferon maintenance in multiple myeloma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 13, 1995, 2354-2360.
8. Cunningham D, Powles R, Malpas J et al.: A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Brit. J. Haematol.* 102, 1998, 495-502.
9. Drayson MT, Chapman CE, Dunn JA et al.: MRC trial of alfa2b-interferon maintenance therapy in first plateau phase of multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.* 101, 1998, 195-202.
10. Dürk HA: Maintenance therapy for multiple myeloma with particular emphasis on thalidomide. *Onkologie* 2006; 29: 582-590.
11. Galimberti S, Benedetti E, Morabito F, Papineschi F. et al.: Prognostic role of minimal residual disease in multiple myeloma patients after non-myceloablative allogeneic transplantation. *Leuk Res.* 2005;29(8):961-966.
12. Gojo I, Meisenberg B, Guo C, Fassas A, Murthy A, Fenton R, Takebe N, Heyman M, Philips GL, Cottler-Fox M, Sarkodee-Adoo C, Ruehle K, French T, Tan M, Tricot G, Rapoport AP. Autologous stem cell transplantation followed by consolidation chemotherapy for patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2006 Jan;37(1):65-72.
13. Hájek R, Krejčí M, Ščudla V, Bačovský J et al.: Léčba mnohočetného myelomu vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací periferních kmenových buněk a následující udržovací léčbou interferonem alfa nebo interferonem alfa a dexametazonem. Randomizovaná studie "4W" České myelomové skupiny. *Klinická onkologie* 2002 (Suplement), 21-28.
14. Hájek R, Maisnar V, Krejčí M.: Thalidomid. *Klin farmakol Farm.*, 2005, 19, 43-46.
15. Hajek R, Spicka I, Scukla V, Gregora E et al.: Consolidation Therapy Based on Conventional Chemotherapy and Corticoids Do Not Provide Therapeutic Advantage for Newly Diagnose Patiens after Autologous Transplantation. *Blood* 2007; 110, 11 (Suppl), 163a (abstr. 531).
16. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, Marit G, Caillot D, Mohty M, Hullin C, Facon T, Webb I, and Moreau P: VELCADE/Dexamethasone (Vel/D) Versus VAD as Induction Treatment Prior to Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): Updated Results of the IFM 2005/01 Trial. *Blood* 2007; 110, 11 (Suppl): Abstr 450.
17. Joshua DE, Penny R, Matthews JP et al.: Australian Leukaemia Study Group Myeloma II: a randomized trial of intensive combination chemotherapy with or without interferon in patients with myeloma. *Brit. J. Haematol.* 97, 1997, 38.
18. Ludwig H, Fritéz E: Interferon alfa in multiple myeloma. Summary of treatment results and clinical implications. *Acta Oncol.* 2000, 39, 815-821.
19. Ludwig H, Hajek R, Tothova E, Drach J, Adam Z, Labar B, Egyed M, Spicka I, Gisslinger H, Greil R, Kuhn I, Zojer N, Hinke A. Thalidomide-dexamethasone compared to melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood.* 2008 Oct 27. [Epub ahead of print].
20. Ludwig H, Spicka I, Klener P, Greil R, et al.: Continuous prednisolone versus conventional prednisolone with VMCP-interferon-alpha2b as first-line chemotherapy in elderly patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2005;131(3):329-337.
21. Maisnar V, Radocha J, Büchler T, Bláha V, Malý J, Hájek R.: Monotherapy with low-dose thalidomide for relapsed or refractory multiple myeloma: better response rate with earlier treatment. *Eur J Haematol.* 2007, 79(4):305-309
22. Mandelli F, Avvisati G, Amadori S, et al.: Maintenance treatment with recombinant-alpha-2b interferon in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy *N. Engl.J. Med.* 332, 1990, 1430-1434.
23. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol* 2001 Jun;113(4):1020-34.
24. Offidani M, Corvatta L, Polloni C, Piersantelli MN, Gentili S, Galièni P, Visani G, Alesiani F, Catarini M, Brunori M, Samori A, Burrattini M, Centurioni R, Ferranti M, Giuliadori L, Candela M, Mele A, Marconi M, Leoni P. : Thalidomide-dexamethasone versus Interferon-alpha-dexamethasone as maintenance treatment after ThaDD induction for multiple myeloma: a prospective, multicentre, randomised study. *Br J Haematol.* 2008 Nov 13. [Epub ahead of print].
25. Palumbo A, Cavallo F, Pagliano G, Santo L, et al: Early consolidation with bortezomib, thalidomid and dexamethasone in MM patients in CR or VGPR following autologous transplantation induced molecular remissions. *Haematologica* 2008, 93(Suppl.1): p.76 (Abstr.0190).
26. Salmon SE, Crowley JJ, Balzerzak P, et al.: Interferon versus interferon plus prednisone remission maintenance therapy for multiple myeloma. A southwest Oncology Study Group. *J. Clin. Oncol.* 16, 1998, 3, s.890-896.
27. Westin J, Rodger S, Turesson I. et al.: Interferon alfa-2b vs. no maintenance therapy during the plateau phase in multiple myeloma: a randomized study. *Brit. J. Haematol.* 89, 1995, 561-568.
28. Zangari M, van Rhee F, Anaissie E, Pineda-Roman M, Haessler J, Crowley J, Barlogie B. Eight-year median survival in multiple myeloma after total therapy 2: roles of thalidomide and consolidation chemotherapy in the context of total therapy 1. *Br J Haematol* 2008 May;141(4):433-44.

## 14. LÉČBA PACIENTŮ SE SELHÁNÍM FUNKCE LEDVIN

### 14.1 Zásadní taktické informace pro léčbu nemocných se selháním funkce ledvin

Již mírný vzestup kreatininu v séru vždy znamená podstatné zhoršení funkce ledvin. Pokud je závažné postižení ledvin zjištěno při prvním stanovení diagnózy, měla by následovat **okamžitá** intenzivní léčba mající za cíl zabránit vzniku trvalého poškození funkce ledvin (Winearls, 1995). **První snahou lékaře je tedy zachránit ledviny nemocného, což je zásadní a urgentní krok.** Níže, v kapitole 14.3, je uvedena sada základních interních léčebných opatření, jejichž okamžitá aplikace je základní podmínkou k záchraně ledvin. Bez neprodleně podané protimyelomové léčby je však šance na záchranu ledvin velmi malá! Po nezbytných a urychlených diagnostických testech a odběru kostní dřeně je potřeba ihned léčit. Díky dnešním vysoce účinným lékům se zvyšuje šance na záchranu ledvin u více než 50% našich nemocných se závažným poškozením ledvin (Ludwig, 2007). Optimální je podat nejrychleji působící účinný režim bez nutnosti redukce dávek. Za takový režim lze dnes v této situaci považovat kombinaci bortezomibu a dexametazonu, případně jejich trojkombinaci s adriamycinem (Ludwig, 2007). Všechny tři léky se mohou podat samostatně v plné či maximální dávce i při selhání ledvin (viz níže). Méně vhodnou, ale účinnou variantou je režim s thalidomidem a vstupní vyšší dávkou (nejméně 200 mg), neboť se rovněž nemusí redukovat (viz níže). Vstupně lze a asi je obecně vhodné vyčkat s podáním alkylační látky, u které jsou nezbytné redukce dávek (viz níže).

**Lze shrnout, že zásadním činem lékaře zvyšující šanci na záchranu ledvin nemocného je jeho rychlá reakce, použití všech standardních opatření a vysoce účinné kombinované léčby, umožňuje-li to stav nemocného.** Nejsou-li například k dispozici akutně nové léky (bortezomib, thalidomid, lenalidomid), tak i „starý dobrý“ režim VAD, který se dnes již běžně nepoužívá, je v plné dávce dobrou alternativou, neboť i u tohoto režimu není nutná redukce dávek. Důležité je léčit, nečekat, neváhat!

### 14.2 Základní epidemiologické a patofyziologické informace

Poškození ledvin s laboratorními známkami renální insuficience vzniká v průběhu nemoci až u 50 % všech pacientů (Alexanian, 1990). Přibližně u 20 % nemocných jsou kritéria renální insuficience splněna již při stanovení diagnózy anebo dokonce klinické příznaky renální insuficience jsou dominantním projevem této nemoci. Pokročilé selhání ledvin vyžadující dialýzu provází 3 – 12 % pacientů (Clark, 1999).

Patogeneze myelomové nefropatie je vícefaktoriální. Immunoglobuliny, hlavně jejich lehké řetězce, mohou poškodit ledvinu přímo tím, že poškozují proximální tubulus a vytvářejí odlitkové válce ve sběrných kanálcích (*cast nephropathy*). V méně častých případech se objevují jiné histologické formy poškození ledvin, například amyloidóza ledvin, poškození ledvin depozity lehkých řetězců ve formě neamyloidových hmot (*light chain deposition disease*), poškození podobná glomerulonefritidě, izolované poškození tubulů nebo infiltrace ledvin plazmatickými buňkami (Clark, 1999).

Dalšími faktory, které se podílejí na poškození ledvin, jsou: dehydratace, hyperkalcemie, hyperurikemie, infekce a nefrotoxické léky jako například nesteroidní antiflogistika a antibiotika a také bisfosfonáty. Patofyziologii nefropatie je věnována samostatné review (Adam, 2008).

Následující doporučení vyplývají ze zkušenosti hematologů a nefrologů. Publikovaných údajů je v této oblasti relativně

málo, takže většina doporučení je na úrovni stupně doporučení C, úroveň důkazu IV.

Péče o pacienty se závažným poškozením ledvin musí být vedena společně hematologem a nefrologem.

### 14.3 Iniciální léčba při renálním selhání a případné hyperkalcemii

Rehydratace formou infuzí v takovém množství, aby diuréza přesahovala 3 l/ 24 hodin (MRC, 1984, MacLennan, 1989, Ganneval, 1992). Je optimální, pokud tato rehydratace a zvětšování intravaskulárního objemu jsou kontrolovány měřením centrálního žilního tlaku.

Důležitým požadavkem je vyhnout se podávání nefrotoxických léků, například větších dávek nesteroidních antiflogistik. Rovněž vhodné je zjistit, zda pacient neužívá některá volně prodejná analgetika obsahující látky tohoto typu. Případné infekce je nutno léčit agresivně, obvykle nitrožilním podáváním antibiotik.

Pokud je přítomna hyperkalcemie, je nutno ji bezprostředně korigovat komplexní léčbou včetně nitrožilně podaných bisfosfonátů. Nutno vzít v potaz okolnost, že ledviny jsou jediným orgánem, kterým jsou bisfosfonáty vylučovány. Úpravy nebo omezení pro podávání bisfosfonátů dle funkce ledvin jsou uvedeny v části věnované podpůrné léčbě – konkrétně bisfosfonátům.

Provedení gamapatií v ledvině u pacientů s nefropatií a monoklonální gamapatií je vhodné, ale není obvykle nezbytné. Důležité je, aby materiál byl hodnocen patologem, který alespoň teoreticky zná obrazy nefropatie vyvolané monoklonálním imunoglobulinem. Výsledek bioptického vyšetření pomůže odhadnout další vývoj, může identifikovat případy s akutní tubulární nekrózou, která se obvykle časem upraví, dále případy s ukládáním lehkých řetězců v amyloidové nebo neamyloidové formě (které obvykle reagují jedině na potlačení aktivity základní nemoci) a odlitkovou nefropatií (*cast nephropathy*), která se může zlepšit při prudkém snížení koncentrace lehkých řetězců v plazmě.

Přínos plazmaferézy byl testován ve dvou malých studiích s nesignifikantními výsledky a jedné velké studii, které neprokázala přínos plazmaferéz prováděných u pacientů s renálním selháním.

Doposud největší klinickou studii, hledající odpověď na otázku, jak dalece pomáhá plazmaferéza k obnovení funkce ledvin, publikoval Clark, 2005. Do této studie bylo zařazeno 104 nemocných s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem a s akutním selháním ledvin ze 14 center. Všichni byli léčeni konvenční chemoterapií a jedna skupina měla k této standardní léčbě ještě navíc 5–7 plazmaferéz. Celkem 30 % nemocných vyžadovalo v úvodu dialýzu. V průběhu 6 měsíců byla dialýza ukončena u 36,8 % nemocných v kontrolní skupině a u 41,6 % pacientů podstoupivších opakovanou plazmaferézu. Nově byla dialýza v průběhu 6 měsíců zahájena u 20 % nemocných v každé skupině. Mezi skupinou s plazmaferézou a skupinou kontrolní nebylo nakonec signifikantního rozdílu v počtu úmrtí, nutnosti chronické dialýzy, a v počtu případů s přetrvávajícím těžkým renálním selháním (58 % vs. 69 %). Tato studie tedy neprokázala přínos plazmaferézy při současné chemoterapii a případné dialyzační léčbě (Clark, 2005).

Překvapením byla analýza výsledků efektu plazmaferézy u souboru 40 pacientů. Plazmaferéza zlepšila renální funkce ve skupině pacientů s biopticky prokázanou *cast nephropathy*, u nichž se pomocí dialýzy podařilo snížit hladinu lehkých řetězců v krvi nejméně o 50 %. Pokud však při dialýze nedošlo ke snížení volných lehkých řetězců nejméně o 50 %, tak ke zlepšení funkce ledvin u pacientů s *cast nephropathy* nedošlo. Závislost zlepšení funkce ledvin na snížení koncentrace volných lehkých řetězců v séru byla zřetelná pouze u nemocných s *cast nephro-*

pathy, ne již u ostatních forem poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem. Všichni pacienti však dostávali také současně dexametazon (Leug, 2008).

Nová technologie plazmaferéz umožnila odstraňovat z plazmy volné lehké řetězce. Podařilo se to pomocí dialyzační kolony Gambro HCO 1100, která se ze všech testovaných kolon jevila v tomto ohledu nejúčinnější. Klinické testy prokázaly, že koncentrace volných lehkých řetězců poklesla o 35–70 % v průběhu prvních dvou hodin dialýzy, po přerušení dialýzy však docházelo k vyrovnávání koncentrací mezi intravaskulárním a extravaskulárním prostorem, koncentrace lehkých řetězců se opět navýšily, ale již nedosáhly původních hodnot. A tak při opakovaných dialýzách se zároveň snižovala hladina volných lehkých řetězců. U jednoho nemocného se touto metodou podařilo v průběhu 6 týdnů odstranit 1,7 kg volných lehkých řetězců. Hemodialýza s pomocí dialyzační kolony Gambro HCO 1100 umožnila kontinuální bezpečné odstraňování velkých kvant lehkých řetězců. Zda tento postup bude mít klinický přínos, to ukáží jedině větší klinické studie (Hutchison, 2007).

#### 14.4 Výběr chemoterapeutického režimu

V případě renální insuficience je cílem léčby rychlé snížení tvorby monoklonálního imunoglobulinu (monoklonálních lehkých řetězců), respektive co nejrychleji zabránit dalšímu poškození a zatížení ledvin. Při výběru léčebného postupu je nutno respektovat rozdíly farmakokinetiky jednotlivých léků u pacientů s normální a poškozenou funkcí ledvin. Renální insuficience není kontraindikací léčby, ani kontraindikací pro vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací. V této situaci je však obecně spjata s vyšším počtem komplikací než u osob s normální funkcí ledvin. Vstupně je vhodné použít léky, u kterých nemusíme redukovat jejich dávku a můžeme využít maximálního léčebného účinku. Mezi léky účinné u mnohočetného myelomu, které lze podat v plné dávce u renálního selhání, patří: kortikoidy, bortezomib, thalidomid, vinkristin, adriamycin.

Léky jako lenalidomid, cyklofosfamid, melfalan nutno podat v redukované dávce, respektive v plné dávce lze očekávat silné vedlejší účinky. V případě vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací se doporučuje podat redukovanou dávku melfalanu (100-140 mg/m<sup>2</sup>). Jinak je mukozitida velmi těžká a může ohrozit život nemocného.

Obecně je nutno zdůraznit, že je nutné přihlídnout také k celkovému stavu nemocného. Je nutné monitorovat vedlejší účinky zvoleného režimu a případně včas přikročit k redukcí léků, je-li toxicita režimu příliš vysoká. Pacienti se závažným renálním selháním jsou často v závažnějším celkovém stavu a tolerance léčby je u nich někdy horší než u ostatních nemocných. Na druhou stranu potřebujeme zachránit ledviny. Balance mezi výše uvedeným je právem v rukou zkušeného hematologa či onkologa.

##### 14.4.1 Bortezomib při renálním selhání

Bortezomib pro svůj mimořádně rychlý účinek (medián do dosažení léčebné účinnosti byl 38 dnů ve studii SUMMIT) je ideálním lékem volby při časné zachyceném renálním selhání z důvodu myelomové ledviny pro zvýšení šance na záchranu funkce ledvin. Bortezomib je v organismu zcela metabolizován, AUC (Area Under Curve) se nemění při selhání ledvin. Farmakologická klinická studie, organizovaná National Cancer Institute prokázala, že clearance bortezomibu nezávisí na funkci ledvin a standardní dávka 1,3 mg/m<sup>2</sup> byla dobře tolerována u pacientů s mírnou až střední renální insuficiencí. Přímý negativní vliv bortezomibu na ledviny nebyl popsán (Mulkerin, 2006).

Léčba standardní dávkou (1,3 mg/m<sup>2</sup>) byla vyhodnocena na

souboru 24 nemocných, vyžadujících dialyzační léčbu pro závažné selhání funkce ledvin. Účinnost a nežádoucí účinky této léčby byly srovnatelné se skupinou pacientů s normální funkcí ledvin. Autoři této studie uzavírají, že bortezomib v monoterapii či ve vhodné kombinaci je použitelný i u pacientů se závažným poškozením ledvin, vyžadujícím dialýzu (Chanan-Khan, 2007). Za velmi účinné a vhodné schéma je popisována kombinace BDD (bortezomib, dexametazon, doxorubicin), přičemž původní vstupní protokol doznal optimalizace a dávka adriamycinu byla redukována pro vysokou toxicitu režimu (Ludwig, 2007).

Režimy na bázi bortezomibu jsou pro vlastnosti bortezomibu (velmi rychlá účinnost, možnost požití dávky bez redukce, silná účinnost s šancí na léčebnou odpověď kolem 90%) optimální první volbou pro záchranu ledvin (Ludwig, 2007). Tolerance léčby je u nemocných s renálním selháváním podobná jako u nemocných bez renálního selhávání (Jagannath, 2005, Chanan-Khan, 2007).

##### 14.4.2 Thalidomid při renálním selhání

Existující data o thalidomidu u pacientů s poškozenou funkcí ledvin jsou omezená. Z dostupných farmakologických údajů však vyplývá, že poškození funkce ledvin není důvodem ke změně dávkování (Chen, 1989, Erikson, 2003). Není známo, zda je thalidomid dialyzovatelný. Plánované použití dávky thalidomidu bez redukce podporují farmakokinetická data. Thalidomid dosahuje maximální koncentrace asi 4-6 hodin po podání 100-200 mg (Günzler, 1992). Thalidomid je neenzymaticky intenzivně hydrolyzován v plazmě a zřejmě nepodléhá metabolickým přeměnám ani v játrech, ani v jiném orgánu. Eliminační poločas z plazmy je u opic 2,7 hodiny. Jen méně než 1% se vyloučí ledvinami v nezměněné formě (Schumacher, 1970, Fakhouri, 2004). Nebyly zaznamenány závažnější či četnější nežádoucí účinky u nemocných s renálním poškozením nevyžadujícím dialýzu, kromě snad častější kožní hypersenzitivní reakce (Bielsa, 1994, Tossi, 2004, Cany, 2002, Fuente, 2004). Popsána byla pouze nevysvětlitelná hyperkalcemie (Hartus, 2003). Na základě těchto informací lze doporučit použití thalidomidu bez redukce dle plánovaného protokolu i u nemocných s poškozením ledvin, včetně nemocných v chronickém dialyzačním programu. Interval 12 hodin mezi dialýzou a podáním thalidomidu by měl být dostatečný. Pečlivé monitorování nežádoucích účinků je nezbytné.

##### 14.4.3 Lenalidomid při renálním selhání

Účinnost lenalidomidu byla testována i u pacientů s renálním selháním. V rámci randomizovaných klinických studií MM 009 a 010 s využitím kombinace lenalidomidu a dexametazonu bylo prokázáno zlepšení u 78% (42/54) nemocných se středně těžkou až těžkou vstupní renální insuficiencí (Weber, 2008). Lék je vysoce účinný, ale na rozdíl od thalidomidu vyžaduje jeho použití u renálního selhání redukcí dávky.

Důvodem jsou jeho farmakokinetické vlastnosti. Po perorální aplikaci je maximální plazmatické koncentrace dosaženo v průběhu 0,4 až 4 hodin. Asi 2/3 lenalidomidu jsou vyloučeny nezměněné močí. Exkrece močí je vyšší než glomerulární filtrace, což signalizuje, že vylučování lenalidomidu do moče je částečně nebo plně prováděno aktivním transportem (Chen, 2007). Tato fakta je nutno zohlednit při případném podávání lenalidomidu nemocným s renálním selháním.

V SPC lenalidomidu jsou doporučeny následující redukční kroky (počítáno z plánované dávky 25 mg denně) ve vztahu ke clearance kreatininu:

- A) při clearance kreatininu  $\leq 50$  ml/min redukce vstupní dávky na 10 mg denně
- B) při clearance kreatininu  $< 30$  ml/min (bez dialýzy) redukce vstupní dávky na 15 mg á 48 hod.
- C) při clearance kreatininu  $< 30$  ml/min (dialýza nezbytná) redukce vstupní dávky na 15 mg 3x týdně vždy po dialýze.

D) Dávku je možné dále upravit dle vedlejších účinků a léčebné odpovědi po 2 cyklech léčby.

#### 14.4.4 Melfalan při renálním selhání

Melfalan je hydrolyzován a částečně vylučován ledvinami, takže po použití neredukovaných dávek může dojít k výraznější myelosupresi. Míra kumulace léku je velmi variabilní a nelze ji předpovědět na základě funkce ledvin (Osterborg, 1989). Doporučuje se snížení iniciační dávky na 50 %, pokud glomerulární filtrace poklesne pod 50 ml/min, a vytitrovat ji dle míry myelotoxicity v následujících léčebných cyklech. V literatuře lze nalézt více analýz farmakokinetiky melfalanu. V obsáhlém přehledném článku (Kintzel, 1995) se uvádí, že ledvinami se vyloučí asi 30 % dávky melfalanu. Vzhledem k velmi individuální vstřebatelnosti a farmakokinetice doporučují autoři tohoto článku běžné perorální dávky neredukovat, pouze je upravovat dle míry myelotoxicity. Snížení dávky o 30 % doporučují pouze při nitrožilním podání vyšších dávek.

#### 14.4.5 Cyklofosfamid při renálním selhání

Metabolity cyklofosfamidu jsou vylučovány močí. Pokud glomerulární filtrace klesne na hodnoty 10 – 50 ml/min, je doporučováno snížení dávky o 25 %. V případě poklesu glomerulární filtrace pod 10 ml/min je doporučováno 50% snížení dávky.

#### 14.4.6 Vinkristin, adriamycin a dexametazon při renálním selhání

Tyto tři léky nepotřebují upravovat dávky dle funkce ledvin, takže je lze bez problémů použít i při závažném selhání ledvin (Aitchison, 1990). Vysoké dávky dexametazonu jsou také účinné a jsou praktické pro zahájení léčby (Alexanian, 1992).

### 14.5. Doporučení pro volbu chemoterapie při selhání ledvin

- **Zcela základní podmínkou pro úspěšnou záchranu funkce ledvin je použití standardních známých opatření, jako jsou dostatečná hydratace a obrát tekutin s měřením centrálního žilního tlaku, řešení minerálové dysbalance a zvláště hyperkalcemie, a další vhodné opatření (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Pro iniciační léčbu mnohočetného myelomu u pacientů s poškozenou funkcí ledvin se doporučuje režim s rychlým nástupem účinku, s dobrou tolerancí a především s vysokou šancí na léčebnou odpověď s využitím plné dávky léku. Důležité je však především zahájit léčbu rychle, ať už je použitý jakýkoliv léčebný režim (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Režimy na bázi bortezomibu (nejméně s dexametazonem) lze v současnosti považovat za optimální postup splňující v současnosti nejlépe výše uvedené parametry optimálního režimu pro záchranu ledvin (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Samotný dexametazon je možno podat okamžitě po stanovení diagnózy, aniž by byla ujasněna další strategie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Nezbytná je důsledná monitorace nežádoucích účinků a včasné snížení dávky či následně vysazení léků (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Je nezbytná opatrnost při používání konkomitantní léčby (nesteroidních antiflogistik, opiátů, bisfosfonátů, ...).**
- **Pacienti s chronickou nedostatečností ledvin a anémií by měli být léčeni rekombinantním erythropoetinem. Vysokodávkovanou chemoterapii v redukované formě lze podat s autologní transplantací i u pacientů se střední až těžkou renální insuficiencí. Riziko nežádoucích účinků je vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

### 14.6 Literatura

1. Adam Z, Pour L, Krejčí M, Štěpánková S, Svobodová I, Veselý K, Hájek R: Poškození ledvin při mnohočetném myelomu a dalších monoklonálních gamapatiích. *Vnitřní Lék.* 54; 2008: 54 (9): 847-861
2. Adam Z, Pour L, Krejčí M, et al.: Poškození ledvin při mnohočetném myelomu a dalších monoklonálních gamapatiích. *Vnitřní Lék.* 2008; v tisku
3. Aitchison RG, Reilly, LAG, Morgan AG, et al.: Vincristine, adriamycin and high dose steroids in myeloma complicated by renal failure. *Brit. J. Cancer*, 61, 1990, 765–766.
4. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implication. *Archives Int Med* 1990; 150: 1693–1695.
5. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, et al.: Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 80, 1992, 887-890.
6. Bielsa I, Teixido J, Ribera M, Ferrandiz C.X. Erythroderma due to thalidomide: report of two cases. *Dermatology* 1994, 89, 179-181.
7. Cany L, Fitoussi O, Boiron JM et al. Tumor lysis syndrome at the beginning of thalidomide therapy for multiple myeloma *J Clin Oncol* 2002; 20 : 2112-2013.
8. Clark AD, Shetty A, Soutar R: Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Reviews* 13, 1999, 79–90.
9. Clark WF, Steward AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 777-784.
10. Ericsson T, Hoglund P, Turesson I, et al. Pharmacokinetics of thalidomide in patients with impaired renal function and while on and off dialysis. *J. Pharmacy Pharmacology* 2003; 55: 1701-1706.
11. Fakhouri F, Guerraoui H, Presne C et al. Thalidomide in patients with multiple myeloma and renal failure. *Brit J Haematol* 2004; 125: 96-97.
12. Fuente N, Mane JM, Barcelo R. et al. Tumor lysis syndrome in multiple myeloma treated with thalidomide. *Annals Oncol* 2004; 15: 537-538.
13. Ganeval D, Rabian C, Guerin V et al.: Treatment of multiple myeloma with renal involvement. *Advances Nephrology Necker Hospital* 21, 1992, 347-370.
14. Gunzler V: Thalidomide in human immunodeficiency virus (HIV) patients. A review of safety considerations. *Drug Saf.*, 1992, 7, 116-134.
15. Hartus E, Behrens J, Samson D et al. Use of thalidomide in patients with myeloma and renal failure may be associated with unexplained hyperkalaemia. *Brit J Haematol* 2003; 122: 160-161.
16. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma. In vitro and in vivo studies. *J Amer Soc Nephrol* 2007; 18: 886-895.
17. Chanan-Khan AC, Kaufmann JL, Netyta J et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood* 2007; 109: 2604-2606.
18. Chen TL, Vogelsang GB, Petty BG et al.: Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos.*, 1989, 1402-405
19. Chen N, Lau H, Kong L, Kumar G, Zeldis JB, Knight R, Laskin OL. Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2007 Dec;47(12):1466-75.
20. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Alexanian R, Srkalovic G, Orłowski RZ, Richardson PG, Anderson J, Nix D, Esseltine DL, Anderson KC; SUMMIT/CREST Investigators. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical

- experience in patients with impaired renal function. *Cancer* 2005 Mar 15;103(6):1195-200.
21. Kintzel PE, Dorr RT: Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat. Rew.*, 21, 1995, s. 33 – 64.
  22. Ludwig H, Drach J, Graf H, et al. Reversal of acute renal failure by bortezomib based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Hematologica* 2007; 92: 1411-1414.
  23. MacLennan IC, Cooper EH, Chapman CE et al.: Renal failure in myelomatosis. *Eur. J. Haematol.*, 43, 1989, 60-65.
  24. Medical Research Councils Working Party on Leukaemia in Adults: Analysis and management of renal failure in 4th MRC Myelomatosis trial. *Brit. Med. J.*, 288, 1984, 1411-1416.
  25. Mulkerin D, Remick A, Ramanathan R, et al. A dose escalating and pharmacologic study of bortezomib in adult cancer patients with impaired renal function. *J Clin Oncol* 2006; 24: 18s. Abstr. 2032.
  26. Osterborg A, Ehrsson H, Eksborg S et al.: Pharmacokinetics of oral melphalan in relation to renal function in multiple myeloma patients. *Eur. J. Clin. Oncol.*, 25, 1989, 899-903.
  27. Schumacher HJ, Wilson JG, Terapane JF et al.: Thalidomide: disposition in rhesus monkey and studies of its hydrolysis in tissues of this and other species. *J Pharmacol Exp Ther.*, 1970, 2, 265-269.
  28. Tosi P, Zamávní E, Cellini C et al. Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced refractory myeloma and renal failure. *Eur J Haematol* 2004; 73: 98-103.
  29. Winearls CG.: Acute myeloma kidney. *Kidney International*. 48, 1995, 1347-1361.
  30. Weber DM, Spenser A, Wang M, Chen C, Attal M, Niesvizky R, Prince M, Yu Z, Knight R, Dimopoulos MA: The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *J Clin Oncol* 2008; 26, abstr. 8542.
  31. Humphrey, R. L., Wright, J. R., Zachary, J. B. et al.: Renal transplantation in multiple myeloma. *Ann. Intern. Medicine*, 83, 1975, 651-653.
  32. Walker, E., Bear, R.A.: Renal transplantation in light chain myeloma. *Amer. J. Nephrol.*, 3, 1983, 34-37.

## 15. LÉČBA PACIENTŮ S DIABETES MELLITUS

Mnohočetný myelom je onemocněním staršího věku. Současná přítomnost diabetu jako běžné interní nemoci je častým jevem (*Pospíšilová, 2007*). Glukokortikoidy jsou velmi účinné léky v kombinovaných režimech používané běžně v léčbě mnohočetného myelomu. Jejich vedlejší účinek na metabolismus glukózy může stávající diabetes mellitus dekompenzovat, nově navodit steroidní diabetes a ve výjimečných případech ohrozit nemocného závažnou komplikací na životě. Jde v klinické praxi o častý stav, na který musí lékař zahajující léčbu nemocného s MM myslet. Například v analýze brněnského pracoviště z roku 2004 mělo vstupně 16% nemocných diabetes mellitus 2. typu a u 55% nemocných byl léčbou režimem s glukokortikoidy indukovaný steroidní diabetes (*Pospíšilová, 2007*). Je nutné také zdůraznit, že diabetes mellitus dále negativně ovlivňuje predispozici nemocných s MM k poškození ledvin a často se na něm podílí (viz kapitola 14). Podobně tomu je i s neuropatií, která je dnes závažným vedlejším účinkem léčby při použití některých velmi účinných léků. Pro nemocné je dobře, že v dnešní době máme k dispozici vysoce účinné režimy i bez kortikoidů (*Jagannath, 2008*).

### 15.1 Základní taktické informace pro léčbu nemocných s diabetes mellitus

Lékař při zjištění diabetu u nemocného nemusí kortikoidy

z léčby vyloučit, protože patří mezi velmi účinné léky v kombinovaných režimech. Měl by však udělat všechna opatření tak, aby byly použity bezpečně. **Prvním krokem je posouzení kompenzace diabetu a monitorace glykemií a stabilizace stavu. V případě dekompenzace diabetu by kortikoidy neměly být vstupně použity.**

V případě použití glukokortikoidů lze očekávat zhoršení stávajícího diabetes mellitus nebo indukci steroidního diabetu. Podstatné pro další rozhodování je dynamika glykemií, rychlost návratu glykemií na obvyklou úroveň u nemocného. Lze říct, že krátkodobě (1-2 dny) zvýšená nebo i významně zvýšená (až 20 mmol/l) hladina glykemie s rychlým poklesem na vstupní úroveň je obvyklým jevem, který léčbu nekomplikuje. Při zavedené monitoraci glykemií lze modulovat dávku inzulínu či perorálních antidiabetik právě po dobu používání glukokortikoidů. Lze také zvážit redukci dávky glukokortikoidu na 50% (varianta méně dnů s plnou dávkou je možná pro nemocného lepší než 50% redukce dávky a stejný počet dnů).

V případě závažné dekompenzace diabetu, ale i při dlouhodobé dekompenzaci diabetu trvající až po další plánovanou dávku glukokortikoidů, je lepší variantou krok s jednorázovým podáním glukokortikoidu (jeden den) nebo úplné vyloučení glukokortikoidů z léčby.

### 15.2 Výběr chemoterapeutického režimu

V případě vyloučení glukokortikoidů z léčebného režimu je důležité použít neúčinnější léky, které máme v dané indikaci k dispozici (bortezomib nebo thalidomid v primoléčbě; lenalidomid v relapsu onemocnění), a to nejlépe v kombinaci s alkylační látkou nebo antracykliny (*Jagannath, 2008*). V běžné klinické praxi lze z našich obvykle doporučovaných režimů (CTD, VMP, ...) jednoduše jen vynechat glukokortikoid. I u starších nemocných, u kterých bychom v trojkombinaci použili režim „senior“ s redukcí dávek, je v případě vynechání kortikoidů ke zvážení použití režimu junior, tedy režimu bez redukce dávek.

V této chvíli je dostupná jediná srovnávací randomizovaná klinická studie porovnávací režimy bez využití glukokortikoidů. Jde o klinickou studii srovnávací monoterapii bortezomibem s bortezomibem v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem v relapsu onemocnění (*Orlowski, 2007*). Studie jednoznačně statisticky prokazuje přínos kombinované léčby oproti monoterapii, a to u všech podskupin nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib), včetně rizikových skupin nemocných a nemocných s renálním poškozením (*Sonneveld, 2008, Bladé, 2009*). Cíleně tak z této kombinace mohou mít přínos nemocní diabetici, kteří mají nebo mohou mít zásadní život ohrožující komplikace při použití kortikoidů. Podobně pak takový režim může být úspěšně využit u nemocných netolerujících kortikoidy z jiných důvodů (minerální rozvrat, suicidální tendence). Takto definované režimy bez použití kortikoidů doposud v doporučení pro léčbu MM chybí, kombinace vysoce účinných léků je řešením do budoucna.

### 15.3 Doporučení pro volbu chemoterapie při diabetes mellitus

- Lékař při zjištění diabetes mellitus u nemocného nemusí glukokortikoidy z léčby vyloučit, ale musí udělat všechna opatření tak, aby byly použity bezpečně (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Nutné je posouzení kompenzace diabetu a monitorování glykemií a stabilizace stavu. V případě dekompenzovaného diabetu by kortikoidy neměly být vstupně použity (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Krátkodobé zvýšení glykemií, byť významné, ale bez komplikací pro nemocného, je akceptovatelné (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Při zavedené monitoraci glykemií lze modulovat dávku inzulínu (optimální) či perorálních antidiabetik právě po dobu používání kortikoidů nebo zvážit redukcii dávky kortikoidu na 50% (varianta méně dnů s plnou dávkou je možná pro nemocného lepší než 50% redukce dávky) (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- V případě závažné dekompenzace diabetu, ale i při dlouhodobé dekompenzaci diabetu je lepší variantou krok s jednorázovým podáním glukokortikoidu (jeden den) nebo s úplným vyloučením glukokortikoidů (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- V případě vyloučení glukokortikoidů z léčebného režimu je důležité použití nejúčinnějších léků, které máme v dané indikaci k dispozici (bortezomib nebo thalidomid v primoléčbě a relapsu; lenalidomid v relapsu onemocnění), a to nejlépe v kombinaci s alkylační látkou nebo antracykliny (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Kombinovaný režim bortezomib a pegylovaný liposomální doxorubicin je účinným režimem, který může být s výhodou použit u nemocných s diabetem, kteří mají v historii nebo v současnosti závažnou dekompenzaci diabetu po léčbě kortikoidy. Podobně může být použit i u dalších nemocných s MM, u kterých je léčba glukokortikoidy kontraindikována (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

#### 15.4 Literatura

1. Bladé J, Sonneveld P, San Miguel JF, Sutherland HJ.: Pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: efficacy and safety in patients with renal function impairment. *Brit J Haematol* 2009 (in press).
2. Jagannath S.: Treatment of patients with myeloma with comorbid conditions: considerations for the clinician. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8Suppl 4: 126-127.
3. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007; 25(25):3892-3901.
4. Pospíšilová Y, Adam Z.: Disorder of glucose metabolism regulation in patients with multiple myeloma treated with high doses of corticosteroids at our clinic in 2004. *Vnitřní lékařství* 2007; 53 (1): 18-23.
5. Sonneveld P, Hajek R, Nagler A, Spencer A, et al.: Combined pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib is highly effective in patients with recurrent or refractory multiple myeloma who received prior thalidomide/lenalidomide therapy. *Cancer* 2008; 112(7):1529-1537.

## 16. KOMPLEXNÍ PODPŮRNÁ LÉČBA

Postupně se zhoršující imunitní odpověď v průběhu nemoci, známky nedostatečné krve tvorby, problémy způsobené osteolýzou a poškozením ledvin jsou důvodem, proč u této nemoci je tak extrémně důležitá komplexní podpůrná léčba. Akutní stavy jako míšní komprese s vývoje parézy až plegie nebo akutní renální selhání navíc vyžadují velmi rychlou reakci expertů, jinak hrozí ztráta funkce se zásadními negativními důsledky pro nemocného, jakými jsou chronická dialýza nebo trvalé ochrnutí.

Cílem této kapitoly je upozornit v krátkém přehledu na komplexnost léčby MM, vyjmenovat nejdůležitější směry, v nichž musí být podpůrná léčba uplatněna. V dalších kapitolách budou podrobněji zmíněny pouze tři oblasti: léčba bisfosfonáty, léčba anémie a profylaktická opatření tromboembolické nemoci, která závažně ohrožuje nemocné s MM. Přehledně problémy komplexní léčby uvádí následující tabulka 16.1.

Optimální podpůrná léčba je stejně důležitá jako léčba protinádorová a je zásadním bodem celého léčebného plánu. Pacient musí být vhodně informován o aktuální situaci, o potenciálních rizicích choroby a léčby a o nutnosti a možnostech podpůrné léčby i podpůrných opatření. Tato jsou shrnuta v tabulce 16.1. Přes zřejmou nezbytnost podpůrné léčby bylo z této oblasti publikováno málo vědeckých prací, takže většina doporučení pro vedení podpůrné léčby jsou stupně C a úroveň důkazu IV.

### 16.1 Ortopedická léčba

Jde o specializovanou léčbu. Zatímco běžné zlomeniny a akutní stavy lze řešit na kterémkoliv standardním chirurgickém pracovišti, složité zákroky na páteři patří do rukou specializovaných ortopedických, neurochirurgických či traumatologických pracovišť.

#### 16.1.1 Ortopedická léčba velkých osteolytických ložisek dlouhých kostí a patologických fraktur osového skeletu a dlouhých kostí

Ošetřování patologických fraktur dlouhých kostí se zásadním způsobem liší od ošetřování zlomenin u zdravých osob. Zásadním principem ortopedického ošetření je vhodná vnitřní fixace při patologické zlomenině. Vnitřní fixace není však indikována pouze u patologické fraktury, má svoje indikace také u velkého osteolytického ložiska, které významně omezuje pevnost kosti a ohrožuje patologickou frakturou v budoucnu.

V případě patologické fraktury páteře je vždy nutná konzultace ortopeda nebo neurochirurga, který rozhodne o dalším postupu.

V případě, že u pacienta vznikne náhle neurologická porucha, kterou velmi pravděpodobně zapříčinila komprese nervové tkáně, musí být do 24 hodin od vzniku komplikace provedeno MR, případně CT vyšetření a rozhodnuto o vhodnosti operačního řešení. Při oddálení řešení komprese nervové tkáně vznikají nevratné neurologické změny.

MR páteře jednoznačně upřednostňujeme před CT, u něhož je rozsah vyšetření omezen radiací zátěží obvykle na rozsah čtyř obratlů. Špatné nasměrování rozsahu CT vyšetření tak bylo nejednou příčinou špatného postupu.

Novými směry vývoje je vertebroplastika a kyfoplastika, které mohou být velkým přínosem pro vhodně indikované nemocné.

Vzhledem k tomu, že principy ortopedické podpůrné léčby jsou společné všem nemocným s poškozením kostí, blíže tyto informace nerozvádíme a pouze odkazujeme zájemce na kapitulu Ortopedická léčba nádorové kostní nemoci knihy Kostní nádorová choroba, Grada 2005 a stejnojmennou kapitolu knihy Obecná onkologie a podpůrná léčba, Grada 2003, kontaktní adresy na centra zabývající se ortopedickou léčbou těchto pacientů lze nalézt na adrese ([www.myeloma.cz](http://www.myeloma.cz)).

#### 16.1.2 Miniinvazivní stabilizace kompresivních zlomenin obratlů

Mezi tyto výkony patří vertebroplastiky i kyfoplastiky, které jsou využívány především v léčení osteoporózy při postižení hrudní a bederní páteře. V onkologických indikacích jsou publikovány první výsledky. Pro určení významu těchto nových metod jsou nutné randomizované studie srovnávající efekt léčby se standardními metodami (*Dudeney, 2002, Fourney, 2003*).

Indikace jsou u mnohočetného myelomu omezené. Musí jít o prokázané kompresivní fraktury se symptomatologií vertebrogení bolesti (1–3 obratlů), ale bez příznaků míšního nebo kořenového postižení, případně dráždění (iritace). Současně nesmí být přítomné šíření nádoru mimo obratlová těla. Kontraindikací jsou infekční onemocnění, koagulopatie, nestabilní zlomeniny páteře, kolaps obratlového těla.

**Perkutánní vertebroplastika:** základem metody je perku-

Tab. 16.1

**Obecné aspekty léčby pacientů s mnohočetným myelomem**

|   |  |
|---|--|
| Hydratace nutná k udržení funkce ledvin | Doporučuje se udržovat u všech pacientů dostatečný příjem tekutin, nejméně 3 litry denně a vyhnout se nefrotoickým lékům, pokud je to možné.   |
| Hyperkalcemie                           | Rychlé nitrožilní doplnění tekutin ve formě iontových roztoků následované nitrožilním podáním bisfosfonátů. Klíčková diuretika nepřinášejí další zlepšení, pokud není pacient převodněn.   |
| Bolesti kostí                           | <b>Analgetika včetně opioidů ve všech jejich aplikačních formách včetně transdermálních.</b> Nesteroidní antiflogistika nejsou doporučována u pacientů s renální insuficiencí.<br><b>Chemoterapie, radioterapie a bisfosfonáty</b><br>Lokální radioterapie pomáhá zmírnit lokalizovanou bolest. Dlouhodobá léčba bisfosfonáty je doporučována pro všechny nemocné s diagnózou mnohočetného myelomu. Ale i chemoterapie přispívá ke zmírnění bolesti.<br><b>Ortopedické operační postupy</b><br>Vnitřní fixace je používána k prevenci nebo k léčbě patologických fraktur. Radioterapii je vhodnější použít pooperačně, neboť zhojení je lepší, než když se použije předoperačně.<br><b>Obecná opatření</b><br>Je důležité udržovat mobilitu nemocného, neboť nehybnost zvyšuje ztráty vápníku z kostí a riziko infekcí a rovněž také snižuje kvalitu života. Fyzioterapie a ortopedické pomůcky jsou přínosem. |
| Hyperviskozita                          | U pacientů s příznaky hyperviskozity by se měla urgentně provést plazmaferéza. Izovolemická venesekce je alternativou pro případ, že není k dispozici krevní separátor.  |
| Komprese míchy a míšních nervů          | Tato komplikace vyžaduje akutní přijetí do nemocnice, akutní MR vyšetření, v případě kontraindikace akutní CT. Pokud kompresi způsobuje expanze maligní tkáně z obratle do kanálu, je vhodné okamžité podání dexametazonu a zahájení radioterapie. Lokální radioterapie je první léčebnou volbou, operační řešení nedosahuje v těchto případech lepších výsledků za předpokladu, že není instabilita páteře a není útlak míchy dislokovanými kostními úlomky frakturou změněného obratle. Tyto změny jsou indikací k akutní operaci.   |
| Infekce                                 | Závažné infekce vyžadují léčbu za hospitalizace a nitrožilní aplikaci antibiotik. Doporučuje se, aby pacienti absolvovali očkování proti chřipce u svých praktických lékařů.<br>Profylaktické podávání imunoglobulinů neprodlužuje délku celkového přežití, ale poskytuje určitou ochranu proti vážným infekcím a snižuje riziko opakovaných infekcí ( <i>Chapel, 1994</i> ). Profylaktické podání imunoglobulinů je doporučeno jen u pacientů s recidivujícími závažnými infekcemi.<br>V případě léčby bortezomibem se doporučuje podávat profylakticky acyklovir.<br>Fakultativně je doporučována profylaxe cotrimoxazolem a fluconazolem v závislosti na typu použitého léčebného protokolu.  |
| Anémie                                  | viz doporučení České hematologické společnosti JEP pro podání erythropoetinu   |
| Trombembolická nemoc                    | Profylaxe: LMWH v profylaktických dávkách.<br>Léčba: LMWH v terapeutických dávkách po dobu aktivní protinádorové léčby, poté možno převést na warfarin.  |
| Psychologické problémy                  | Běžně se objevují deprese a úzkost. Doporučuje se zapojit do péče o pacienty psychology a psychiatry.  |

tánní aplikace cementu speciální jehlou do obratlového těla pod kontrolou některé ze zobrazovacích metod za účelem konsolidace vnitřní struktury a tím úlevy od bolesti.

**Perkutánní kyfoplastika:** při větší kompresi těla obratle a kyfotizaci je přibližně v prvních dvou týdnech po vzniku komprese možné obnovit výšku těla obratle kyfoplastikou. Pomocí speciálního nafukovacího balónku obnovíme výšku těla obratle, současně korigujeme deformitu obratle. Takto vytvořenou dutinu vyplníme kostním cementem.

## 16.2. Léčba infekcí u pacientů s mnohočetným myelomem

Pacienti s mnohočetným myelomem mají nedostatečnou tvorbu funkčních gamaglobulinů (defekt B-buněčné imunity) a s progresí nemoci postupně narůstá i defekt T-buněčné imunity. Imunitní odpověď na infekční agens je dále snižována vlivem léčby a vlivem přechodného nedostatku granulocytů. Při neutropenii nemusí být přítomny klasické známky zánětu, a to jak klinické, tak například i radiologické. Nezřídka je jediným projevem závažné infekce horečka, jindy mohou být přítomny pouze nespecifické projevy nebo známky zhoršení celkového stavu pacienta (náhlé zhoršení kognitivních funkcí v rámci septické encefalopatie, pokles tlaku, vzestup teploty, vzestup dechové frekvence, schvácenost).

Při léčbě těchto nemocných je velmi důležité brát do úvahy i fakt, že rozvoj infekce neutropenických nemocných může být neočekávaně rychlý až dramatický, takže klinický stav se může zhoršovat i v hodinách. Proto je nezbytné, aby u každého onkologického pacienta s významnou neutropenií (neutrofilů <1,0 x

10<sup>9</sup>/l) bylo postupováno s velkou rozhodností a aby byla neprodleně provedena potřebná diagnostická i léčebná opatření. Postup pacienta podstupujícího léčbu, u něhož se objeví horečka, znázorňuje obr. 16.1.

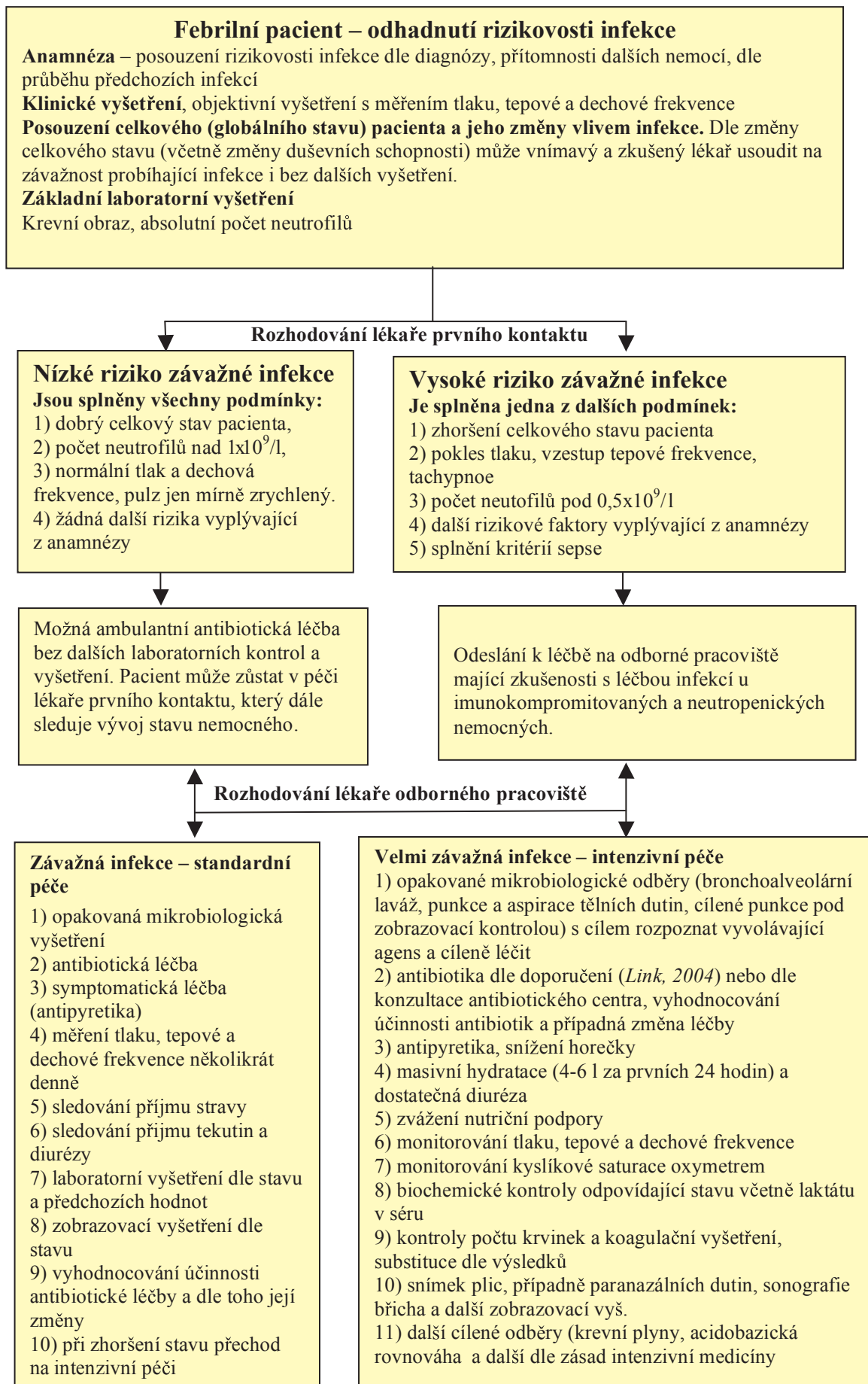
Pro léčbu infekcí platí obecná pravidla, platná pro všechny imunokompromitované nemocné, takže není cílem tohoto textu tato pravidla zde uvádět, ale pouze připomenout, že existují. K dispozici jsou však zahraniční doporučení v originále a dále je k dispozici překlad již třetího upgradu Doporučení pro léčbu jednotlivých infekčních komplikací Německé hematookologické společnosti, které je obsaženo v druhém vydání knihy Diagnostické a léčebné postupy Grada – Springer Verlag, 2004 (*Link, 2004, Maschmeyer, 2004, Buchheidt, 2004, Böhme, 2004, Ruhnke, 2004, Fatkenheuer, 2004, Schiel, 2004, Berz, 2004, Einsele, 2004, Cornely, 2004*). Tato doporučení jsou opatřena komentářem českého mikrobiologa, zohledňující situaci v ČR. Uvedená doporučení jsou vhodným vodítkem pro léčbu infekčních komplikací. V rámci guidelines pro léčbu mnohočetného myelomu uvedeme pouze jedno schéma zdůrazňující základní body postupu při infekci u pacienta s mnohočetným myelomem.

## 16.3 Radioterapie u mnohočetného myelomu

Radioterapie je nedílnou součástí léčby mnohočetného myelomu. Radioterapie je indikována obvykle u bolestivých kostních ložisek, vhodná je však radioterapie také na nebolestivá, ale velká ložiska, snižující pevnost kostí, s cílem zastavit proces vedoucí k patologické fraktuře.

Obr. 16.1

Postup u febrilního pacienta léčeného pro mnohočetný myelom.



### 16.3.1 Radioterapie u mnohočetného myelomu

Celková dávka a frakcionace se upravuje dle cíle – kterým může být eliminace maligní infiltrace v ozářené oblasti (kurativní léčba) nebo jen zmenšení infiltrace a snížení bolesti (nekurativní, paliativní léčba) či pouze dávka analgetická.

U nemocných v dobrém celkovém stavu, s delší předpokládanou dobou přežití se aplikuje záření ve standardní frakcionaci 5x týdně 2 Gy, celkově 36-40 Gy. Naopak u pacientů v horším celkovém stavu a nepříznivou prognózou se volí akcelerované frakcionování, například 12x 2,5 Gy, 10 x 3 Gy, 5x 4 Gy či pouze jednorázové 1x 8 Gy.

Metaanalýza 8 randomizovaných studií s celkovým počtem 3260 pacientů (Wu, 2003) srovnávala efekt uvedených frakcionací. V úlevě od bolesti nebyl signifikantní rozdíl. Z radiobiologického hlediska jsou však akcelerované režimy zatíženy vyšším rizikem vzniku nevratných pozdních změn zdravých tkání: fibróza, lymfedémy, neuropatie, paréza. V případě ozařování páteře nesmí překročit dávka toleranci míchy, jinak hrozí její nevratné poškození.

Zásady radioterapie u mnohočetného myelomu jsou podobné jako u dalších maligních chorob postihujících skelet a tak zde neuvádíme podrobnější citace, ale pouze odkazujeme na kapitulu Léčba osteolytických ložisek zářením knihy Nádorová kostní choroba. Grada 2005 a knihu Radiační onkologie v praxi (Šlampa, 2007).

### 16.3.2 Radioterapie u solitárního kostního plazmocytomu

V případě solitárního kostního plazmocytomu je doporučována minimální dávka 40 Gy, při použití nižších dávek byl vyšší počet lokálních relapsů (Soutar, 2004).

Léčebná odpověď je závislá na velikosti nádorové masy, v případě že solitární plazmocytomové ložisko přesahuje 5 cm, dochází po standardní radioterapii k častějším recidivám než u ložisek menších. Proto je doporučována pro ložiska do průměru 5 cm standardní dávka 40 Gy ve 20 frakcích, zatímco pro ložiska větších rozměrů se doporučuje celková dávka 50 Gy v 25 frakcích. Alternativní strategií pro primární kostní plazmocytomy,

přesahující svojí velikostí 5 cm, je podání chemoterapie s následnou radioterapií (Soutar, 2004).

V literatuře lze nalézt také divergentní doporučení pro rozsah radioterapie na solitární ložisko. Extrémní doporučení – ozáření celé kosti s ložiskovým plazmocytomem již dnes neplatí, standardním doporučením je ozářit ložisko, tak jak je viditelné na MR, s bezpečnostním, nejméně 2 cm okrajem.

V případě malých kostí, jako jsou obratle, se doporučuje ozářit celý obratel a do pole zahrnout navíc jeden obratel nad ložiskem a jeden pod ložiskem. Stejně dávky jsou doporučovány i pro léčbu solitárního měkkotkáňového plazmocytomu. Podrobnosti o léčbě ložiskových plazmocytomů lze najít v guidelines Britské hematologické společnosti (Soutar, 2004).

### 16.3.3 Doporučení pro radioterapii mnohočetného a solitárního myelomu

- Radioterapie je nedílnou součástí léčby mnohočetného myelomu.
- Radioterapie je indikována obvykle u bolestivých kostních ložisek, vhodná je však radioterapie také na nebolestivá, ale velká ložiska, snižující pevnost kostí s cílem zastavit proces vedoucí k patologické fraktuře.
- V případě ozařování páteře nesmí překročit dávka toleranci míchy, jinak hrozí její nevratné poškození.

#### Mnohočetný myelom

U mnohočetného myelomu se celková dávka a frakcionace upravuje dle cíle, kterým může být eliminace maligní infiltrace v ozářené oblasti (kurativní léčba; celkově 36 až 40 Gy) nebo jen zmenšení infiltrace a snížení bolesti (paliativní léčba; asi do 25 Gy) či pouze dávka analgetická (asi 8–20 Gy).

#### Solitární plazmocytom

Solitární kostní plazmocytom a rovněž solitární měkkotkáňový plazmocytom vyžadují ozáření kurativní dávkou, minimální 40 Gy.

Tab. 16.2

#### Příznaky komprese nervových struktur v různých etážích páteře.

|  |
|--|
| <p><b>Tumor v oblasti foramen magnum</b></p> <p>a) kraniální postižení n. hypoglossus, n.accessorius, výjimečně n.vagus a n. glossopharyngeus</p> <p>b) v oblasti cervikokraniální junkce je přítomen syndrom zadních provazců míšních, spastická kvadruparéza, porucha taktilního čítí v distribuci C2, záhlaví a distálně, bolest okcipitálně a v horním C úseku páteře, sfinkterové poruchy</p>   |
| <p><b>Tumor v oblasti cervikální</b></p> <p>C4 - paréza bránice</p> <p>C5 - chabá paréza v oblasti mm. deltoideus, biceps, rhomboideus. Porucha taktilního čítí v oblasti zevní části paže, vyhaslý reflex bicipitální</p> <p>C6 - paréza tricepsu a extenzorů ruky, předloktí v semiflexi, vyhaslý tricipitální reflex, postižení taktilního čítí distálně od poloviny paže na radiální straně</p> <p>C7 - paréza flexorů ruky a flexorů a extenzorů palce, porucha taktilního čítí od poloviny paže distálně na ulnární straně</p> <p>C8-T1 paréza drobných svalů ruky, Hornerův syndrom, taktilní hypestezie na vnitřní straně paže, dále 4., 5. a poloviny 3. prstu. Pod úrovní léze se objevuje spastická kvadruparéza či plegie, taktilní hypestezie či anestezie, sfinkterové poruchy. Obecně lze říci, že při lézi C5-T1 dochází k chabé paréze horních končetin a spastické paraparéze dolních končetin</p> |
| <p><b>Tumor v oblasti thorakální</b></p> <p>Pod úrovní léze spastická paraparéza a taktilní hypestezie či anestezie</p> <p>Vyhaslé břišní reflexy pod úrovní léze, sfinkterové poruchy</p>   |
| <p><b>Tumor v oblasti lumbální</b></p> <p>L1, L2 – vyhasnutí kremasterového reflexu</p> <p>L3, 4 – oslabení m. quadriceps, vyhasnutí patelárního reflexu, taktilní hypestezie na přední straně stehna</p> <p>L5 – oslabení přední svalové skupiny bérce, vyhasnutí reflexu šlachy Achillovy a medioplantárního, taktilní hypestezie na přední straně bérce a dorzu nohy</p> <p>S1– oslabení zadní svalové skupiny bérce, vyhasnutí reflexu šlachy Achillovy a medioplantárního, taktilní hypestezie zadní strany bérce</p>   |
| <p><b>Tumory míšního konu a kaudy equiny</b></p> <p>Porucha taktilního čítí sedlovitého tvaru a bolest v oblasti perianogenitální, porucha funkce močového měchýře a sexuální poruchy, chabá paréza dolních končetin, vyhasnutí reflexu análního</p>   |

**Standardním doporučením je ozářit ložisko, tak, jak je viditelné na MR, s bezpečnostním, nejméně 2 cm okrajem.**

#### 16.4 Syndrom míšní komprese a jeho akutní řešení

Syndromem míšní komprese označujeme neurologické komplikace vzniklé náhlým nebo postupně narůstajícím útlakem míchy nebo míšních nervů, buď expanzí maligní tkáně do těchto struktur, nebo kostními úlomky při dislokované patologické fraktuře páteře.

**Útlak míchy a z ní vycházejících nervů je akutní příhodou, kdy musí léčba následovat do 24 hodin od vzniku těžké parézy nebo plegie končetin, dokud je naděje na úpravu funkce komprimované nervové tkáně.**

##### 16.4.1. Příznaky

Přehled příznaků komprese nervových struktur v různých etážích páteře je uveden v tabulce 16.2.

**Příznaky náhle vzniklé patologické fraktury obratle s kompresí nervové tkáně** se ohlásí prudkou bolestí v postiženém místě, případně s radikulárním vyzařováním a s nově vzniklou poruchou hybnosti a citlivosti. Při postižení bederní oblasti vzniká syndrom cauda equina (koňského ohonu), kde mimo typickou sedlovitou poruchu senzitivity je porušena inervace svěrače (obvykle retence, méně často inkontinence moče, ale i afunkce rektálního svěrače).

**Příznaky postupně vznikající komprese nervové tkáně způsobené expanzí nádorové tkáně** do páteřního kanálu a do nervových struktur mají obvykle plíživý charakter. Prvními příznaky jsou drobné motorické nebo senzitivní poruchy. Náhle vzniklá retence moče nutí myslet na vznik této komplikace především v bederní páteři. Postupně se zhoršující chůze a poruchy rovnováhy se závislostí na zrakové kontrole jsou způsobené poškozením vláken zadních provazců míšních přívádějících informace o poloze kloubů a končetin z příslušných proprioceptorů. Při další progresi vzniká paraparéza a posléze paraplegie dolních končetin, anebo dokonce i horních končetin při lokalizaci krční páteře.

**Klinická symptomatologie míšní komprese dle lokalizace (vertikální)** je popsána v tabulce 16.2 je popsána klinická symptomatologie míšní komprese v závislosti na vertikální úrovni postižení. Je nutno si uvědomit, že při míšní kompresi musíme brát v úvahu i rozsah postižení v horizontální rovině, zejména s diferencováním různých typů poruch senzitivity. V rámci diferenciální diagnostiky je třeba dále určit, zda se jedná o proces intramedulární nebo extramedulární.

##### 16.4.2 Vyšetření

Pečlivé neurologické vyšetření umožní obvykle určit postiženou etáž páteře a nasměrovat RTG a CT vyšetření. Rentgenové vyšetření informuje o změně tvaru obratle, ale nikoliv o útlaku míšních struktur nádorovou tkáně. Nejvhodnějším vyšetřením je zobrazení páteře MR s aplikací gadolinia, neboť nám zobrazí expanzi měkké nádorové tkáně v celém rozsahu, což je důležité pro následující léčení. Kontraindikací vyšetření je implantovaný pacemaker, magnetický kov v těle pacienta a také neschopnost klidně ležet 30 až 60 minut po dobu vyšetření.

CT vyšetření má nevýhodu v nutnosti zacílit vyšetření pouze na určitý segment páteře. Metodou CT je možné maximálně zobrazit úroveň tří až čtyř obratlových těl, podle schopnosti příst-

roje. Limitujícím faktorem většího rozsahu vyšetření je radiační zátěž. Proto je v některých případech nutno provést doplňkové CT vyšetření k určení horního a dolního okraje nádorového infiltrátu. Ke zpřesnění obrazu lze použít nitrožilní nebo nitrotekální aplikaci kontrastní látky. CT vyšetření je základní při rychlé progresi nervového nálezu. Před operací, při pomalé progresi nebo normálním neurologickým nálezu má však MR vyšetření zásadní a nezastupitelný význam při zobrazování páteřního kanálu a míchy především.

**16.4.3 Léčba míšní komprese způsobené dislokací obratle s následným útlakem nervových struktur tvrdou kostěnou tkání**

**Jedinou účinnou léčbou je chirurgická dekomprese (často velmi akutní provedená do 24 hodin) a případná stabilizace páteře.** Na krční páteři je nejčastějším výkonem v této indikaci dekomprese z předního přístupu. Obratlové tělo se odstraní a nahradí kostním cementem, který je proti dislokaci fixován k přilehlým obratlům Kirschnerovými dráty, s možným přemostěním kovovou dlahou, fixovanou k tělům obratlů šrouby. Na hrudní a bederní páteři a při vzácném postižení os sacrum je indikována při špatném celkovém stavu a nepříznivé prognóze pacienta jen dekomprese nervových struktur ze zadního přístupu. Při příznivé prognóze se využívá k náhradě těla obratle štěp z pánve, Harmsův košík (titanový válec, který se může vyplnit kostními štěpy, nebo cementem) a jiné titanové pomůcky.

Rozsáhlejší výkony s předním a zadním přístupem, v jedné době dvěma operačními týmy, nebo jedním týmem s přetočením pacienta, jsou indikovány při dobrém stavu pacienta a prognóze delší než jeden rok. Pacienti se doléčují ortézami – na krční páteři límcem, na hrudní páteři od 8. obratle distálněji a na bederní páteři Jewettovou ortézou. Postavování nemocných (vertikalizace) je možné většinou 3.–5. den po operaci. Ortopedické kontroly následují vždy s rentgenovými snímky ve tříměsíčních intervalech v prvním roce po operaci a dále po jednom roce, případně častěji dle stavu pacienta (*Chaloupka, 1997, 1999, 2000*).

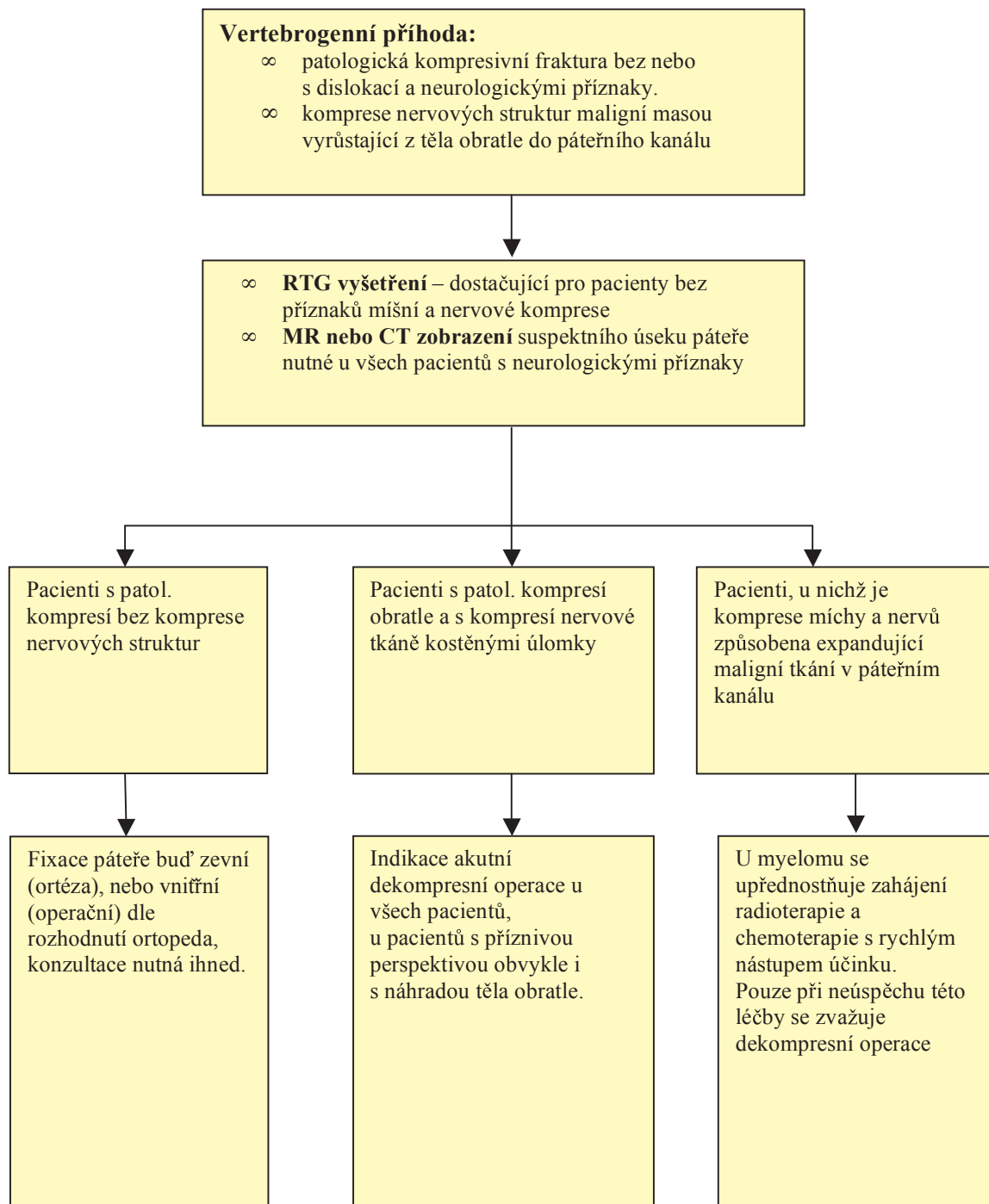
**16.4.4. Léčba komprese způsobené expanzivním růstem maligní tkáně bez fraktury a dislokace obratle**

V případech, že je alespoň trochu času a není přítomná plegie, **upřednostňuje se vždy radioterapie současně podaná s léčebným režimem, obsahujícím vysoké dávky glukokortikoidů a co nejrychleji působící dostupné léky** (bortezomib, lenalidomid, thalidomid). Jde o akutní stav a platí pro něj stejný taktický přístup, jaký je popsán u akutního renálního selhání a snaze zachránit ledviny (viz kapitola 14). **Nejdůležitější je rychlost zahájení léčby.** Reakce a zahájení kombinované léčby (chemoterapie a radioterapie) musí být velmi rychlé. Tato léčba je v drtivé většině případů účinná, a nemocný tak nemusí podstoupit náročný operační zákrok. Zlepšování příznaků způsobené expanzí myelomu je velmi rychlé, lze pozorovat v řádech dnů.

Na zvážení je po dobu radioterapie podání anti-edematózní dávky dexametazonu - 4 mg dexametazonu v šestihodinových intervalech. Při neúspěchu je možno doplnit později operační dekompresí, pokud ovšem již není jasné, že došlo k nevratnému poškození nervových vláken.

Diagnostický a léčebný postup znázorňuje obr. 16.2.

Obr. 16.2



## 16.5 Literatura

- Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, Mistrík M: Nádorová kostní choroba. Praha, Grada 2005, 300 s.
- Adam Z, Vorlíček J, Koptíková J, et al.: Obecná onkologie a podporná léčba. Praha, Grada 2003, 789 s.
- Berz H, Auer HW, Weissinger F: Antimikrobiální léčba febrilních komplikací po vysokodávkované chemoterapii s případnou radioterapií a autologní transplantací krevetvorných buněk s. 619-626. in.: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaniček, J. et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
- Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D et al.: Léčba mykotických infekcí v hematologii a onkologii s. 589-596. in.: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaniček, J. et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
- Buchheidt D, Böhme A, Cornely OA.: Diagnostika a léčba potvrzené (dokumentované) infekce u neutropenických pacientů. 583-588. in.: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaniček, J. et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
- Cornely OA, Böhme A, Buchheidt D et al.: Profylaxe invazivních mykotických infekcí u nemocných s hematologickými maligními chorobami a solidními tumory 637-642. in.: Adam Z, Vorlíček J, Vaniček J et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II.
- Dudeny, S., Lieberman, IH., Reinhard, MK. et al.: Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral fractures as a results of multiple myeloma. J Clin Oncol, 20, 2002, s. 2382-2387.
- Einsele H, Bertz H, Beyer J et al.: Infekční komplikace po alogenní transplantaci kostní dřeně s. 627-636. in.: Adam, Z., Vorlíček J, Va-

- níček J et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684
9. Fourney DR, Schomer DF, Nader R, Chlan-Fourney J, Suki D, Ahrar K, Rhines LD, Gokaslan Z, L: Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg* 98 (1 Suppl), 2003, s. 21–30.
  10. Fatkenheuer G, Buchheidt D, Cornely OA: Infekce související s centrálními žilními katétry u neutropenických nemocných s. 603–610. in.: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J. et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
  11. Grosman R, Rouchal M, Chaloupka R: The long-term results of surgical management of spine metastatic tumours from breast cancer. *Scripta Medica (Brno)*, 73, 3, 2000, s. 169–172.
  12. Chaloupka R, Vlach O: Operační řešení tumorů krční páteře, *Scripta Medica, Fac. Medic. Univ. Brunensis, Suppl. 4, Tomus 70 – 1997*, s. 373–375.
  13. Chaloupka R, Vlach O, Grosman R: Dlouhodobé výsledky po operační léčbě maligních nádorů krční páteře. *Scripta Medica, Univ. Masarykiana, Brno, Tomus 71 – 1998, Suppl. 5*, s. 154–156.
  14. Chaloupka R, Vlach O: The strategy of surgical treatment of spine tumors of unknown origin. *Bulg J of Orth and Traum Vol. 35, 1, 1999*, s. 25–28.
  15. Chaloupka R, Vlach O, Messner P, Grosman R: Long-term results of surgical treatment of metastatic spine tumors. *Bulg J of Orth and Traum Vol. 35, 4, 1999*, s. 283–289.
  16. Chapel HM, Lee M: The use of intravenous immune globulin in multiple myeloma. *Clin Exp Immunol. 1994 Jul; 97 Suppl 1:21-4*.
  17. Link H., Böhme A., Cornely O. A., et al.: Antimikrobiální léčby horečky nejasného původu u neutropenických pacientů s. 559–572 in.: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J. et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Praha, Grada 2004.
  18. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D: Diagnostika a antimikrobiální léčba plicních infiltrátů u pacientů s febrilní neutropenií s. 573–582. in.: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J. et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
  19. Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D: Diagnostika invazivních fungálních infekcí v hematologii a onkologii s. 597 – 602. in.: Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
  20. Schiel X, Hebart H, Kern WV: Sepse u neutropenických nemocných s. 611–618. in.: Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
  21. Soutaar R et al.: Guidelines for the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of the bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Brit. J. Haematol.*, 124. 2004, s. 717–726.
  22. Šlampa P: Radiační onkologie v praxi. Brno, Masarykův onkologický ústav 2007, 275 s.
  23. Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T: Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastase. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003, 1; 55(3): 594–605.

## 17. KOMPLEXNÍ PODPŮRNÁ LÉČBA – BISFOSFONÁTY

### 17.1 Vývoj poznání a názorů na používání bisfosfonátů

Více než 80% nemocných s MM má typická osteolytická ložiska. Díky bisfosfonátům, které blokují osteolytický proces, se dnes již jen zřídka setkáme se snížením původní výšky člověka o 20 cm z důvodu postupného zborcení páteře. Bisfosfonáty jsou nedílnou součástí naší podpůrné léčby. Jejich ochranný efekt je dobře znám a o jejich významu nikdo nepochybuje. Je vhodné upozornit v úvodu této problematiky na vývoj v oblasti názoru na léčbu bisfosfonáty, třebaže úroveň důkazů ještě nepovažujeme za dostatečnou proto, abychom již v těchto doporučeních zásadně náš přístup měnili. Vývoj směřuje k větší racionalitě léčby v budoucnosti. Za vše mohou především nové úspěchy v léčbě MM. Díky novým lékům jsme schopni navodit primoléčbou léčebnou odpověď v 90% případů a více než 20% nemocných bude žít přes 10 let. S tím souvisí i legitimní otázky, na které se snaží odpovědět týmy expertů. Především jsou tyto otázky zabudované do designu nových klinických studií, které na ně mohou dát správnou odpověď. Mezi takové otázky patří například následující: Potřebují nemocní v remisi onemocnění bisfosfonát? Potřebují nemocní v remisi onemocnění bisfosfonát trvale až do progresu? Je smysluplné, aby nemocný v kompletní remisi bral 10 let bisfosfonát? Má být u různého stupně léčebné odpovědi použité jiné schéma (dávka, interval) podávání bisfosfonátu? Zeptáte-li se expertů, nebudou dnes již jednotní tak jako v minulosti. Provokační doporučení z Mayo kliniky v Rochesteru tuto diskusi oficiálně v minulém roce odstartovalo (*Lacy, 2006*). Můžeme očekávat studie zaměřené na nezbytné období, po kterou je optimální bisfosfonáty podávat. Můžeme očekávat studie, které u nemocných v kompletní remisi budou ověřovat, zda vůbec podávání bisfosfonátů má smysl.

Podobně se znovu otevřel problém dávky bisfosfonátu a frekvence podávání. Lze tušit, že studie skandinávské výzkumné skupiny (*Gimsing, 2007*) následně odstartuje útok na další dogma v léčbě bisfosfonáty, kterým je prohlášení: „dávka a intervaly jsou dané a neměnné“. Je možné, že stačí nižší dávka. Je možné, že na základě markerů kostního katabolismu a anabolismu půjde lépe individualizovat léčbu bisfosfonáty než doposud. Je možné, že intervaly podání mohou být prodlouženy, aniž by došlo ke snížení efektu bisfosfonátů? Klinické studie se tímto problémem buď nezabývaly nebo se zpravidla zabývaly hledáním maximální tolerovatelné dávky. A ta se stala následně fixní pro použití léku. I tato dogmata léčby bisfosfonáty budou s ohledem na výše uvedené ověřovaná.

Za hledání nového úhlu pohledu při racionálním použití bisfosfonátů může velkým dílem objev osteonekróz související s dlouhodobou léčbou aminobisfosfonáty. Bisfosfonáty mají několik vedlejších účinků, které jsou zpravidla mírného či středního stupně. Tento fakt je akceptovaný jak lékaři, tak především nemocnými. Vysazení léků či jejich přechodné přerušení a redukce dávky jsou běžné metody, které téměř ve 100% vedou v rutinní praxi k plné úpravě vedlejších účinků. Ne tak v případě osteonekrózy! Osteonekróza představuje zcela zásadní, závažný a dlouhodobý problém pro nemocného. Osteonekróza se velmi obtížně léčí. Lze tedy očekávat vývoj v duchu hesla „správný bisfosfonát správnému nemocnému“. Dnes je zřejmé, že riziko osteonekrózy je nízké u solidních nádorů, zatímco například u MM je několikrát vyšší. Výběr typu bisfosfonátu u dané diagnózy je pravděpodobně zásadním nástrojem k prevenci osteonekrózy. Na druhou stranu již víme, že řádně prováděná preventivní opatření riziku vzniku osteonekrózy minimalizují (*Pour, 2008*). Jsou uvedena níže.

I v podpůrné léčbě bisfosfonáty u MM nás tedy čeká dynamický vývoj. Cílem České myelomové skupiny a těchto doporučení nejsou zbrklé a neodůvodněné změny v současných léčebných postupech. Až budou na dílčí otázky jednotlivé odpovědi, budou na ně naše doporučení adekvátně reagovat. Proto jsou také největší změny ve stávajících doporučeních zaměřeny na prevenci osteonekróz. Nemocní s mnohočetným myelomem dnes žijí zásadně déle než v minulém tisíciletí a význam kvality života po podstoupené protinádorové léčbě je jednou ze současných priorit moderních léčebných postupů. Bisfosfonáty jsou nepochybně velmi účinné a zůstanou klíčovými podpůrnými léky u nemocných s MM.

## 17.2 Informace o bisfosfonátech u mnohočetného myelomu

Bolesti kostí, hyperkalcemie a patologické fraktury jsou hlavní příčinou morbiditu a mortality této skupiny pacientů. V prospektivních randomizovaných studiích byl prokázán statisticky významný přínos klodronatu (*Delmas, 1982, Lahtinen, 1992, McCloskey, 1998*), pamidronatu (*Berenson, 1996, 1998, Purohid, 1995*), zoledronatu (*Rosen, 2001, 2003 a 2004*). U Ibandronatu není k dispozici randomizovaná klinická studie u mnohočetného myelomu. Ibandronat má prokázanou klinickou účinnost u solidních tumorů srovnatelnou se zoledronatem v randomizované studii (*Body, 2003, 2004*). Vzhledem k prokázané účinnosti u solidních tumorů se předpokládá analogický účinek u mnohočetného myelomu (názor expertů).

Další dva preparáty ze skupiny bisfosfonátů, alendronat (Fosamax) a risedronat, jsou registrované, a tedy i indikované pouze pro léčbu osteoporózy, jejíž příčinou není maligní onemocnění, kdy obecně stačí nižší účinnost než u maligní osteolýzy. Pro srovnání – dostatečný efekt při léčbě osteoporózy vykazovalo podávání 400 – 800 mg klodronatu denně, zatímco pro léčbu maligní osteolýzy se používá 1600 – 2400 mg denně. Pacientům s mnohočetným myelomem by proto neměly být podávány preparáty alendronatu nebo risedronatu v dávkách určených pro léčbu osteoporózy, neboť to není *lege artis*. Dávky vhodné pro léčbu maligní osteolýzy nejsou u těchto dvou přípravků definovány, zřejmě by byly vyšší než pro osteoporózu a ty by již měly vyšší nežádoucí účinky. Přehled klinických studií i farmakokinetiky uvádíme v jiném sdělení (*Adam, 2005*). Ve fázi klinického zkoušení jsou blokátory ligandu RANKL (*Schwarz, 2007*).

## 17.3 Volba preparátu

Všechny výše citované studie srovnávají bisfosfonát s placebem. Do roku 2005 byla zveřejněna pouze 1 studie in extenso srovnávající dva preparáty bisfosfonátů, zoledronat versus pamidronat (*Rosen, 2003*). V případě podskupiny pacientek s agresivním karcinomem prsu byl dokumentován vyšší účinek zoledronatu, při globálním hodnocení všech pacientek s karcinomem prsu a s mnohočetným myelomem však mezi pamidronatem a zoledronatem nebylo signifikantního rozdílu.

Vzhledem k tomu, že zatím neexistují další srovnávací klinické studie fáze III, které by srovnaly míru přínosu jednotlivých preparátů, nelze se jednoznačně vyjádřit o superioritě či inferioritě. V roce 2008 jsou tedy všechny preparáty bisfosfonátů (klodronat, pamidronat, zoledronat, ibandronat) při odpovídajícím dávkování považovány za podobně účinné.

Informace o míře přínosu těchto léků v závislosti na délce podávání a diagnóze přináší rozsáhlá metaanalýza (*Ross, 2004*).

Dlouhodobé podávání bisfosfonátů snižuje kostní morbiditu a zlepšuje kvalitu života, snižuje spotřebu analgetik a snižuje frekvenci analgetické radioterapie (*Attal, 2005*).

Mezi jednotlivými bisfosfonáty jsou však rozdíly v četnosti a míře nežádoucích účinků a k nim je vhodné přihlídnout při volbě preparátu. Rozdíly v nežádoucích účincích jsou důvodem, proč International Myeloma Working Group ve svém doporučení upřednostňuje klodronat a pamidronat (*Durie, 2007*), zatímco doporučení z Mayo Clinic, které vycházelo z poměrů v USA, kde není dostupný klodronat, upřednostňovalo pamidronat (*Lacy, 2006*). Upřednostnění dvou starších preparátů (klodronatu a pamidronatu) pro pacienty s mnohočetným myelomem je tak v protikladu s doporučením bisfosfonátů pro solidní tumory (*Aapro, 2008*). Jedním z důvodů této rozdílnosti je dlouhodobé přežití pacientů s mnohočetným myelomem, a tedy důraz na bezpečnost léčby a také vyšší frekvence osteonekróz u pacientů s mnohočetným myelomem ve srovnání s nemocnými metastázami karcinomů (*Dunstan, 2007*). V současnosti jsou ve stejné indikaci testovány.

## 17.4 Délka podávání

Délka podávání nebyla zkoumána žádnou randomizovanou studií, takže nejsou dostupná data, od nichž by bylo možné odvodit jednoznačné doporučení. Z této situace vychází doporučení International Myeloma Working Group, které připouští

Tab. 17.1

### Doporučení pro podávání bisfosfonátů u mnohočetného myelomu.

| Klinické situace                             | Mayo Clinic consensus statement ( <i>Lacy, 2006</i> )   | International Myeloma Working Group recommendation (IMWG) ( <i>Durie, 2007</i> )  |
|--|---|---|
| Indikace k zahájení léčby bisfosfonáty       | Pacienti s mnohočetným myelomem s průkazem lytických ložisek na klasické radiografii, dále pacienti s osteopenií či osteoporózou dle kostní denzitometrie   | Navíc k základním radiografickým vyšetřením doporučuje IMWG rozšíření vyšetření skeletu o MR vyšetření s gadoliniovým kontrastem, CT a celotělové PET-CT s cílem detekovat drobná ložiska, neviditelná na klasické radiografii. Jejich prokázání přinese pacientovi prospěch z časně zahájené léčby bisfosfonáty.   |
| Doutnající myelom                            | Bisfosfonáty nejsou doporučeny vyjma klinických studií  | Bisfosfonáty nejsou doporučeny  |
| Doba podávání bisfosfonátů                   | Měsíčně po dva roky.<br>Po dvou letech přerušit, pokud je pacient v kompletní remisi či stabilní plato fázi.<br>V případě aktivní choroby prodloužení intervalu podávání bisfosfonátů na 3 měsíce | Jeden rok, pak přerušit u pacientů, u nichž je dosaženo CR nebo very good PR a současně je jasné, že není přítomna aktivní kostní choroba.<br>V případě, že léčebná odpověď nedosáhla hloubky very good PR, a/nebo je aktivní kostní choroba, pokračuje léčba bisfosfonáty.<br>Po dvou letech: pokud není zřetelná aktivní kostní choroba, lze přerušit. Pokud je aktivní kostní choroba přítomna, doporučuje se pokračování v léčbě. |
| Doporučení preparátu ze skupiny bisfosfonátů | Pamidronat  | Klodronat nebo pamidronat   |

ukončení podávání bisfosfonátů u nemocných v kompletní nebo velmi dobré kompletní remisi nemoci, kteří nemají žádné známky aktivní kostní nemoci. V případě, že trvá aktivita nemoci, anebo je aktivní kostní nemoc nedoporučuje IMWG přerušit podávání bisfosfonátů (*Durie, 2007*). Stejně tak volně je doporučení Americké onkologické společnosti pro délku léčby bisfosfonáty. Doporučují, aby bisfosfonáty byly podávány po dobu dvou let, a pak aby ošetřující lékař zvážil ukončení jejich podávání u nemocných s dosaženou léčebnou odpovědí, nicméně rozhodnutí o pokračování či nepokračování přenechávají rozvaze ošetřujícího lékaře (*Kyle, 2007*). Tato doporučení (tabulka 17.1) limitující alespoň u části nemocných délku podávání bisfosfonátů, byla vyvolána zvýšenou četností osteonekrózy v USA, kde je k dispozici pouze pamidronat nebo ibandronat.

Vzhledem k tomu, že v této chvíli jde o názor expertů a studie ověřující typy hypotézy byly zahájeny, je jediným praktickým výstupem naše doporučení pro ČR týkající se podávání bisfosfonátů u nemocných v kompletní remisi trvající déle než 4 roky, kteří nemají osteoporózu a neměli vstupní závažné poškození skeletu. U těchto nemocných může po dohodě s nemocným lékařem zvážít zastavení léčby bisfosfonáty. Použití kalcia a vitamínu D může být jedinou podpůrnou léčbou, doporučeny jsou roční kontroly hustoty.

### 17.5 Podání bisfosfonátů u pacientů s asymptomatickým myelomem

Inhibici zvýšené osteolýzy u nemocných s asymptomatickým myelomem popsal také *Martin (2002)*. K závěru, že podávání bisfosfonátů je užitečné i pro nemocné, kteří při stanovení diagnózy symptomatického myelomu nemají prokázanou kostní chorobu, přišel nejprve *McCloskey (1998)*, který v závěrečném hodnocení uvádí, že pacienti bez zřetelné kostní nemoci v době stanovení diagnózy profitovali z podávání klodronatu. Tuto otázku, zda podávat bisfosfonáty pacientům s mnohočetným myelomem, kteří ještě nevyžadují léčbu mnohočetného myelomu, řešil ve dvou randomizovaných studiích *Musto a spol., vždy s podobným výsledkem a jiným bisfosfonátem (Musto, 2003, 2008)*. Celkem 90 pacientů s časným stadiem mnohočetného myelomu, kteří nevyžadovali protinádorovou léčbu, randomizoval do dvou skupin, jedna dostávala ve čtyřtydenních intervalech pamidronat. Po třech letech od zahájení léčby nemoc progredovala u 25 % ve skupině s pamidronatem u 26,8 % ve skupině bez pamidronatu. Medián intervalu do progresu byl 16 a 17,4 měsíce (nesignifikantní). V době progresu byly kostní komplikace přítomné u 81,8 % nemocných ze skupiny dostávající placebo a jen u 40 % nemocných dostávajících pamidronat. *Musto* uzavírá: profylaktické podávání pamidronatu oddálí vznik kostní nemoci, ale neovlivní interval do progresu nemoci (*Musto, 2003*). Velmi podobné výsledky publikoval při použití zoledronatu v infuzích á 1 měsíc po dobu jednoho roku. V době progresu byly kostní komplikace statisticky významně méně časté ve skupině dostávající zoledronat (55,5% vs. 78,3%;  $p = 0,041$ ). Jiné analyzované parametry podání zoledronatu neovlivnilo (*Musto, 2008*).

### 17.6 Dávkování v závislosti na funkci ledvin

Klodronat je k dispozici ve dvou preparátech (*Bonefos* a *Lodronat*). Pro *Bonefos* je v příbalovém letáku doporučení pro úpravu dávek při renální insuficienci, takže ani závažné renální selhání není kontraindikací jeho podání, pouze k úpravě dávky. Při závažném renálním selhání se snižuje nitrožilní dávka na 50 % v případě perorální dávky je důraz na redukci méně striktní, je však nutno pečlivěji monitorovat případně nežádoucí účinky (sledování hladiny kalcia a další vývoj hodnot urey, kreatininu, případně clearance).

Pamidronat je možné podávat i při závažném renálním se-

lhání, a to dokonce bez redukce dávky, ale s prodloužením intervalu nitrožilní infuze s maximální rychlostí 20 mg/hodinu. Pro potencionální nefrotoxicitu se doporučuje sledovat hladinu urey a kreatininu při každé aplikaci.

Zoledronat je omezen pouze pro nemocné s dobrou funkcí ledvin. Výrobce doporučuje nepodávat jej dlouhodobě nemocným s hodnotnou kreatininu nad 265  $\mu\text{mol/l}$ . Pro jednorázovou aplikaci v případě hyperkalcemie je povolená hladina vyšší, 400  $\mu\text{mol/l}$ .

V roce 2005 bylo nově zveřejněno doporučení pro úpravy dávek zoledronatu dle clearance kreatininu, což platí pro nemocné s kreatininem v rozsahu od normálních hodnot až do 256  $\mu\text{mol/l}$ . Pro potencionální nefrotoxicitu se doporučuje sledovat hodnoty urey a kreatininu při každé aplikaci zoledronatu a při zjištěném vzestupu léčbu přerušit. Zhoršování renálních funkcí se v klinických studiích objevilo po mediánu 4 měsíců a dále pokračovalo zhruba po další dva měsíce i po ukončení podávání zoledronatu.

Ibandronat má velmi příznivý bezpečnostní profil a ledvinné funkce nezhoršuje (*Berger, 2007*). Podává se v dávce 6 mg i.v. a při snížení clearance pod 0,5 ml/s je doporučena redukce nitrožilní dávky ze 6 na 2 mg a prodloužení trvání infuze nejméně na 1 hodinu.

Nově je dostupný ibandronat i v perorální formě pro léčbu maligní osteolýzy. U pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ ) se doporučuje snížení perorální dávky na jednu 50 mg tabletu jednou týdně.

### 17.7 Nežádoucí účinky léčby bisfosfonátů

Všechny preparáty mohou způsobovat symptomatickou nebo asymptomatickou hypokalcemii, a proto se doporučuje současná substituce kalcia a vitamínu D.

#### 17.7.1 Gastrointestinální nežádoucí účinky

Dráždění v oblasti horní části zažívacího traktu (jícnu, žaludku) je typické pro perorální preparáty dusík obsahujících bisfosfonátů. Z těch je v případě mnohočetného myelomu používán pouze ibandronat. Pamidronat se v perorální formě nepodává. Zbývající dusík obsahující bisfosfonáty, *risedronat* a *alendronat* se po léčbu maligní osteolýzy nepoužívají a v této indikaci nebyly testovány v žádné klinické studii. U těchto preparátů se doporučuje po polknutí tablety neuléhat do postele.

Mírné dráždění v dolní části zažívacího traktu až řídká stolice může provázet nedusíkaté bisfosfonáty, z nichž je k dispozici pouze klodronat. Pokud mají pacienti zácpu po jiných léčcích (centrálně působících analgetických), je to spíše výhodou. Klodronatu se doporučení neuléhat po polknutí zpět do postele netýká, protože poškození jícnu nebylo nikdy po klodronatu popsáno (*Atula, 2003*).

#### 17.7.2 Flu like syndrom

Horečka se vzestupem reaktantů akutní fáze provází aplikaci dusík obsahujících bisfosfonátů asi v 10 %. Je na to třeba pacienty upozornit, aby teplotu po této infuzi neinterpretovali jako infekci.

#### 17.7.3 Poškození ledvin

První preparáty ze skupiny bezdusíkatých bisfosfonátů ohrožovaly ledviny při jejich příliš rychlém podání, kdy poškození souviselo s vychytáním jejich komplexů v ledvinách. Při dodržení doporučené délky i.v. aplikace či při p.o. podání klodronatu není nefrotoxicita uváděna.

V případě dusík obsahujících bisfosfonátů (*pamidronat*, *zoledronat*) se nepravidelně objevuje postupně narůstající nefrotoxicita. Incidence zhoršování funkce ledvin v průběhu léčby zoledronatem dosahovala až 10 %. Ve studii, srovnávající 4 mg zoledronatu s placebem činila nefrotoxicita zoledronatu 10,9 % a nefrotoxicita placeba 6,7 %. rozdíl nebyl signifikantní (*Rosen, 2003*). Nicméně nežádoucí působení zoledronatu na ledviny ne-

lze ignorovat, jak zdůrazňují výsledky dalších studií s vyšší frekvencí nefrotoxicity (Oh, 2007), a je nutno při každé aplikaci sledovat hodnotu urey i kreatininu, v případě jejich vzestupu léčbu přerušit a obnovit ji až po návratu na původní hodnoty.

Podstatné je, že toto poškození nenastupuje skokem, ale postupně se vyvíjí v průběhu aplikací. Z toho plyne doporučení pečlivě sledovat hodnoty kreatininu u všech pacientů léčených bisfosfonáty a při jejich vzestupu analyzovat příčiny a případně přerušit podávání použitého preparátu bisfosfonátu. Medián intervalu mezi zahájením léčby a zřetelnou nefrotoxiciou činí 4-5 měsíců (Markowitz, 2001, 2003, Kunin, 2004, Smetana, 2004, Tanvetyanon, 2006, Van Doorn, 2001). Zhoršování funkce ledvin obvykle pokračuje 1-2 měsíce po přerušení podávání bisfosfonátu.

U pacientů s poškozením ledvin v průběhu léčby těmito preparáty byly popsány jak glomerulární, tak i tubulární poškození (Sauter, 2006). Ledviny jsou hlavním místem vylučování těchto léků, buňky ledvin se dostávají do kontaktu s vyšší koncentrací bisfosfonátů než ostatní buňky v těle, a to zřejmě umožňuje v některých případech jejich poškození. Ibandronat nemá v roce 2005 dokumentovanou nefrotoxicitu při podávání 6 mg v tříčtyřdenních intervalech.

#### 17.7.4 Osteonekróza čelisti u nemocných s mnohočetným myelomem při současné léčbě dusík obsahujícími bisfosfonáty a její prevence

##### 17.7.4.1 Základní informace o problému

Závažným problémem při použití dusík obsahujících bisfosfonátů u nemocných s MM je osteonekróza čelisti (ONČ). Osteonekróza vzniká nejčastěji u nemocných, kteří po dlouhodobé léčbě těmito léky museli podstoupit extrakci zubu. Lůžko po extrakci se obvykle nehojí, obnažuje se kost, vznikají sekvestry mrtvé tkáně, které se postupně uvolňují. Na vzniku ONČ se podílejí následující faktory: narušení imunitní odpovědi, narušení slizničních bariér, množství podaného bisfosfonátu, druh bisfosfonátu a délka podávání bisfosfonátu.

Osteonekróza čelisti je definována, jako dva měsíce se nehojící defekt v čelisti s obnaženou kostí, časový údaj se však podle jednotlivých autorů liší (Dimopoulos, 2006, Marx, 2003). Mechanismus vzniku při použití dusík obsahujících bisfosfonátů je zatím nejasný (Adam, 2005). Incidence ONČ je podle dostupných údajů u nemocných s MM nejvyšší ze všech nádorů. Durie a spol. uvádí v retrospektivním hodnocení provedeném na 1203 pacientech s MM a karcinomem prsu četnost ONČ u 6,8% nemocných s MM, respektive u 4,4% nemocných s karcinomem prsu. Slabinou tohoto hodnocení je hodnocení ONČ samotnými nemocnými (Durie, 2005). Bamias a spol. uvádí v prospektivním hodnocení souboru 252 nemocných incidence ONČ u MM 9,9% a u karcinomu prsu pouze 2,9%. U obou hodnocení byly podávány bisfosfonáty pamidronat a zolendronat. Je prokázáno, že riziko vzniku ONČ stoupá s délkou podávání bisfosfonátu. Ve zmíněné prospektivní studii činil medián do vzniku ONČ 39,3 měsíců od začátku léčby. Kumulativní riziko vzniku této komplikace v prvním roce podávání zolendronatu bylo menší než 1% a po čtyřech letech léčby se zvýšilo na 11%. U pamidronatu bylo riziko nižší, trend však podobný (po 2 letech 0% ONČ; po 4 letech 4%) (Bamias, 2005). Velmi důležitým poznatkem je skutečnost, že vzniku předcházela ve velké většině případů (90%) zákrok na čelisti nebo vytržení zubu v minulém roce před vznikem ONČ. Existuje řada dalších publikovaných údajů s podobnými závěry (Dimopoulos, 2006, Hoff, 2006). Lze shrnout, že jednoznačnými rizikovými faktory pro vznik osteonekrózy se zdají být mnohočetný myelom, dlouhodobě podávaný dusík obsahující bisfosfonát a extrakce zubu. Velmi podobné jsou i naše zkušenosti u pacientů s myelomem léčených zolendronatem (Hájek, 2008).

##### 17.7.4.2 Preventivní opatření

Níže doporučená preventivní opatření jsou vytvořena na základě analýzy literárních údajů (Marx, 2003, Dimopoulos, 2006, Kyle, 2007, Lacy, 2006, Rugeiro, 2004, Zervas, 2006) a především na základě vlastní zkušenosti České myelomové skupiny v modelovém projektu s hodnocením preventivních opatření, v tzv. programu „ONJ PP“ (Osteonecrosis of the Jaw Preventive Program) při použití zolendronatu (Hájek, 2008). V roce 2006 byla prospektivně sledována incidence ONČ u 43 nemocných, kterým bylo podáno celkem 480 infuzí zolendronatu. Infuze byly podávány v standardním dávkovacím schématu, v dávce 4 mg zolendronatu jedenkrát měsíčně v nitrožilní infuzi. Vzhledem k vysoké incidenci ONČ [9,3% (4/43)] byl zaveden soubor opatření pro rok 2007 sestávající z následujících opatření: 1. stomatologické vyšetření před podáváním bisfosfonátů, včetně panoramatického snímku čelisti. 2. vysazení zolendronatu dva měsíce před plánovanou extrakcí zubu a znovunasazení zolendronatu dva měsíce po zákroku. 3. antibiotická profylaxe amoxicilin/clavulanate 1g p.o. 2x denně 14 dnů při stomatologickém zákroku. 4. pravidelné výplachy chlorhexidinem do zhojení extrakční rány. Po roce zavedení ONJ PP byla vyhodnocena účinnost programu, respektive četnost ONČ. V roce 2007 byl léčen srovnatelný počet 41 nemocných, kterým bylo podáno celkem 465 infuzí zolendronatu. Medián doby léčby zolendronatem byl v roce 2006 celkem 12 měsíců a v roce 2007 činil 13 měsíců. V roce 2007 nebyla v podobném souboru nemocných pozorována žádná ONČ (0/41).

V roce 2006 se ONČ u 4 nemocných vyvinula vždy po extrakci zubu, která byla provedena bez vědomí ošetřujícího hematologa, a nebyla před, ani po ní provedena žádná opatření. Hojení ONČ u těchto nemocných bylo dlouhodobé a nebylo zcela úspěšné. V roce 2007 bylo rovněž provedeno pět extrakcí zubu u nemocných léčených zolendronatem. U těchto pěti nemocných činil medián doby léčby zolendronatem 14 měsíců. V současné době činí medián sledování těchto nemocných 10 měsíců, podle doporučení ONJ PP byla tedy obnova léčba zolendronatem, a přesto nedošlo ke vzniku ONČ. Při statistickém hodnocení bylo prokázáno, že incidence ONČ při použití preventivních opatření ONJ PP byla statisticky signifikantně snížena ( $p=0,003$ ) v roce 2007 oproti roku 2006. Opatření v rámci preventivního programu ONJ PP byla vyhodnocena jako úspěšná v prospektivním sledování. Zavedením preventivních opatření, kdy jsou nemocní kontrolováni stomatologem před léčbou bisfosfonáty, mají zavedenou antibiotickou profylaxi a přerušenu léčbu zolendronatem v době stomatologického zákroku či extrakce zubu, došlo k minimalizaci rizika vzniku ONČ, která může vést k přerušení léčby a zásadnímu snížení kvality života. **Lze shrnout, že při použití preventivních opatření mohou nemocní bisfosfonáty obsahující dusík bezpečně používat. Důležitá je komunikace s nemocným a opakovaně ujištění, zda nebyl proveden stomatologický zákrok před každou aplikací bisfosfonátu.**

#### 17.8 Doporučení pro podávání bisfosfonátů

- Dlouhodobé léčebné podávání bisfosfonátů je doporučováno všem pacientům s nepochybnou diagnózou symptomatický mnohočetný myelom (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Podávání bisfosfonátů je dále doporučeno pro nemocné s mnohočetným myelomem v asymptomatické fázi nemoci. Neoddálí přechod v symptomatický mnohočetný myelom, ale v době diagnózy přechodu do symptomatického myelomu budou menší projevy kostního postižení (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Za účinnou léčbu lze považovat podávání perorální nebo parenterální formy klodronatu, parenterální formy pa-

midronatu a zoledronatu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Ibandronat je dalším účinným bisfosfonátem s průkazem u solidních nádorů, ale randomizované studie u mnohočetného myelomu nebyly provedeny (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Klodronat lze podávat perorálně, nejnižší denní dávka jakéhokoliv preparátu klodronatu s dokumentovanou účinností je 1600 mg, při dobré toleranci lze podávat i 2400 mg. Ekvivalentní nitrožilní dávka klodronatu je 900 mg i.v. infuze 1x za 14 dní.
- Pamidronat se podává v dávce 90 mg i.v. 1x za 3-4 týdny, případně 60 mg 1x za 14 dní (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Zoledronat se podává v dávce 4 mg i.v. infuzi 1x za 3-4 týdny (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Ibandronat se podává v dávce 6 mg v i.v. infuzi 1x za 3-4 týdny. Alternativou je 50 mg p.o. denně (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).
- Výběr preparátu závisí na preferenci pacienta a lékaře a stavu organismu před léčbou, zvláště s ohledem na poškození ledvin a možnost vzniku osteonekrózy.
- V případě kompletní remise trvající více jak 4 roky je u nemocného s normální hustotou kostí a bez závažného kostního poškození možné zvážít po dohodě s nemocným ukončení léčby bisfosfonáty (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).
- Opatrnost a úprava dávek těchto preparátů je nutná při středním a závažném selhání ledvin, jak podrobně uvádí odstavec 20.6.3.
- Před podáním bisfosfonátů je nutné aktivovat program prevence osteonekróz a koordinovat tuto činnost se stomatologem a nemocným.

### 17.9 Doporučení pro prevenci vzniku osteonekrózy u nemocných s mnohočetným myelomem při současně léčbě dusík obsahujícími bisfosfonáty

#### 1. Doporučení pro pacienty

- Je nezbytné informovat nemocné o možnosti vzniku osteonekrózy čelisti (ONČ) při léčbě dusík obsahující bisfosfonáty.
- Před zahájením léčby je nezbytné provedení panoramatického snímku čelisti, stomatologické vyšetření s výhledem na 2-3 roky a případnou sanaci fokusů infekce, či problémových zubů.
- Vhodné je informovat nemocné o nutnosti zvýšené hygieny dutiny ústní.
- Nemocný musí být poučen, že má vždy neprodleně informovat lékaře o jakémkoliv zákroku zubaře v dutině ústní, zvláště pak stomatologickém zákroku (nejčastěji vytržení zubu).
- Před každým podáním bisfosfonátu obsahující dusík se zdravotnický personál musí přesvědčit, že nemocný neměl proveden stomatologický zákrok, nebo zákrok není plánován. Lékař nebo zdravotní sestra by měli každému nemocnému před každou infuzí či předpisem bisfosfonátu obsahující dusík položit nemocnému jednoduchou otázku: *“Nebyl (-a) jste u zubaře, neboli Vás některý zub?”* (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

#### 2. Doporučení při stomatologickém zákroku

- Stomatologický zákrok (prosté vytržení zubu) se doporučuje provádět s antibiotickou profylaxií (například Augmentin či Amoksiklav 1g - 2 tablety 2 hodiny před samotným zákrokem a poté 2x1g á 12 hod. po dobu 10-14 dnů). Při alergii na peniciliny lze použít např. Rovamycin 1-0-1 (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III)

- Po 14 dnech je doporučeno provést kontrolní stomatologické vyšetření. Pokud není rána zhojena do 14 dnů, je vhodné provést mikrobiologické vyšetření, případně změnu antibiotika (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III)
- Je vhodné zvýšeně pečovat o hygienu dutiny ústní, například 3-4x denně mezi jídly kloktat chlorhexidin (Corsodyl) do zhojení rány.
- Je doporučeno provedení plánovaného zákroku s určitým odstupem od poslední infuze dusík obsahujícího bisfosfonátu. Doba není přesně stanovena. Ze zkušeností z našeho preventivního programu vyplývá, že dva měsíce byla doba dostatečná (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Je doporučeno znovu zahájit podávání dusík obsahujících bisfosfonátů po úplném zhojení rány. Rovněž zde není doba přesně stanovena, dva měsíce je doba dostatečná (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III)

### 17.10 Literatura

1. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ. et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendation of an international expert panel. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 420-432.
2. Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání. Praha, Grada – Springer Verlag, 2004, 684 s.
3. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J et al. Kostní nádorová choroba. Grada Publishing 2005, 296 s
4. Attal M, Harrousseau JL, Leyvraz S et al.: Maintenance treatment with thalidomide and pamidronate after autologous transplantation for myeloma. *Haematologica*, 2005, 90, supplement No.1, PL4.01
5. Atula S, Powles T, Paterson A, McCloskey E: Extended safety profile of oral clodronate after long-term use in primary breast cancer patients. *Drugs Safety*, 26, 2003, 661 – 671.
6. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005;23:8580-8587.
7. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al.: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 334, 1996, 488-493.
8. Bergner R, Henrich MD, Hoffmann M, et al. Renal safety and pharmacokinetics of ibandronate in multiple myeloma patients with or without impaired renal function. *J. Clin Pharm.* 2007; Doi:10.1177/0091270007301801.
9. Body JJ: Reducing skeletal complications and bone pain with intravenous ibandronate for metastatic bone disease. *Eur. J. Cancer.*, 2004 Suppl. 5-8.
10. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al.: Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann. Oncol.*, 14, 2003, 1399-1405
11. Delmas PD, Charhon S, Chapuy E et al.: Long term effects of dichloromethylene diphosphate (Cl2MDP) on skeletal lesions in multiple myeloma. *Metabolism Bone Disease Related Research*, 4, 1982, 163-168.
12. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica*, 2006, 91: 968-971.
13. Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ: Therapy insight: the risk and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nature Clinical Practice Oncology*, 2007; 4: 42-54.
14. Durie B, Attal M: Use of Bisphosphonates in Multiple Myeloma: IMWG Response to Mayo Clinic Consensus Statement, *Mayo clin proc.* 2007;82:516-522.
15. Durie BG, Katz, M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate. *N Engl J Med.* 2005; 353: 99-102.
16. Gimsing P, Carlson K, Fayers P, Turesson I et al.: Randomised Study on Prophylactic Pamidronate 30mg vs. 90mg in Multiple

- Myeloma (Nordic Myeloma Study Group). *Blood* 2007, 110; 11(Suppl. 1): 164a (abstr. 533).
17. Hájek R, Pour L, Adam Z et al.: Successful Prevention of Osteonecrosis of the Jaw During Zoledronat Use in The Patients with Multiple Myeloma. *Haematologica* 2008, 93 (Suppl.1): P. 267 (Abstract 0666).
  18. Hoff AO et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *J. Clin Oncol* 2006 Ann. Meeting Proc 24:8528.
  19. Kunin M, Kopolovic J, Avigdor A et al.: Collapsing glomerulopathy induced by long-term treatment with standard dose pamidronat in a myeloma patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 19, 2004, 723 – 726.
  20. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical Practice guidelines update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2464-2472.
  21. Kyle RA, American Society of Clinical Oncology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *JCO*, 25, 2007
  22. Lacy MQ Dispenzieri A, Gerz MA et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 1047-1053.
  23. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, et al.: Randomised, placebo controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish leukemia Group. *Lancet*, 1992, 340, s. 1049-1052.
  24. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL et al.: Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high dose pamidronate. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 12, 2001, 1164-1172.
  25. Markowitz GS, Fine, PL, Stack FJ et al.: Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney International*, 64, 2003, 281-289.
  26. Martín A, García-Sanz R, Hernández J et al.: Pamidronate induces bone formation in patient with smouldering and indolent myeloma with no significant anti-tumor effect. *Brit J Haematol.* 2002; 118: 239-242.
  27. Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61: 1115-1117.
  28. Marx RE: Pamidronate and zoledronate induced avascular necrosis of the jaws. A growing epidemic. *J. Oral. Maxilar. Surg.*, 61, 2003, 1115–1118.
  29. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT et al.: A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukemia in Adults. *Brit J Haematol.* 1998; 100:317-325.
  30. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G et al.: Pamidronate reduces skeletal events but does not improve progression free survival in early stage untreated myeloma: results of a randomised trial. *Leukemia Lymphoma*, 2003; 44: 1545-1548.
  31. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, Guglielmelli T, Caravita T, Bongarzone V, Andriani A, D'Arena G, Balleari E, Pietrantonio G, Boccadoro M, Palumbo A; GIMEMA (Italian Group for Adult Hematologic Diseases)/Multiple Myeloma Working Party and the Italian Myeloma Network: A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer.* 2008 Oct 1;113(7):1588-95.
  32. Oh WK, Proctor K, Nakabayashi M et al. The risk of renal impairment in hormone-refractory prostate cancer in patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Cancer* 2007; 109: 1090-1096.
  33. Purohit OP, Randstone CR, Anthony C et al.: A randomised double blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. *Brit. J. Cancer.*, 72, 1995, 1289-1293.
  34. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W.Jr. et al.: Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer.* 100, 2004, 36-43.
  35. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma. A phase III double blind comparative trial. *Cancer J.*, 7, 2001, 377–387.
  36. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al.: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 1998, 2003 1735-44.
  37. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial - the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J. Clin. Oncol.* 15, 2003 3150–3157.
  38. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM et al.: A systematic review of the role of bisphosphonate in metastatic disease. *Health Technology Assessment*, 8, 2004, 4, 1-139.
  39. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J. Oral. Maxillofac Surg.*, 62, 2004 5, 527–534.
  40. Sauter M, Jülg B, Porubsky S et al. Nephrotic-range proteinuria following pamidronate therapy in a patient with metastatic breast cancer: Mitochondrial toxicity as a pathogenetic concept? *Amer J Kidney Dis.* 2006; 47: 1075-1080.
  41. Schwarz EM, Ritchlin ChT: Clinical development of anti-RANKL therapy. *Arthritis Research Therapy* 2007 9 (suppl. 1)S7-S13
  42. Smetana S, Michlin A, Rosenman E et al.: Pamidronate induced nephrotoxic tubular necrosis – a casereport. *Clinical Nephrology*, 61, 2004, 63-67.
  43. Tanvetyanon T, Stiff PJ: Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 897-907.
  44. Van Doorn KJ, Neyns B, Van Der Niepen et al.: Pamidronate related nephrotoxicity in a patients with osteolytic bone metastases. *Nephron*, 89, 2001, 467 – 468.
  45. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z. et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of a jaw in patients with multiple myeloma: a single centre experience in 303 patients. *Brit J Haematol.* 2006; 134: 620-623.
  46. Zometa® (zoledronic acid). US product information. Novartis Pharma, November 2004.

## 18. KOMPLEXNÍ PODPŮRNÁ LÉČBA – ANÉMIE

### 18.1 Anémie

V době stanovení diagnózy mnohočetného myelomu mají dvě třetiny nemocných anémii. U pacientů s relabující nebo progredující chorobou je anémie ještě častější. Mírná až střední anémie je běžná v průběhu chemoterapie. U většiny těchto nemocných je anémie způsobena jak samotnou chorobou, tak její léčbou. Pokud je anémie velmi výrazná, takže její závažnost neodpovídá pokročilosti choroby, nebo ke vzniku či k prohloubení anémie došlo neočekávaně a velmi rychle, je nutné pomýšlet i na jiné příčiny chudokrevnosti a provést odpovídající diferenciálně diagnostická vyšetření.

Pacientům s vysokou hladinou paraproteinu je třeba podávat krevní transfuze velmi obezřetně, neboť transfuze erytrocytární masy mohou u nich dále zvýšit již tak dosti vysokou viskozitu krve, což může dále zhoršit perfuzi životně důležitých orgánů. Koncentrace hemoglobinu se obvykle zvyšuje v případě ústupu nemoci po úspěšné léčbě.

Anémie, která je takzvaně symptomatická, neboli která dělá

svému nositeli potíže, se tradičně řeší transfuzemi erytrocytárních koncentrátů.

V posledních letech se zvyšuje počet randomizovaných kontrolovaných studií, prokazujících účinnost rekombinantního lidského erythropoetinu a darbepoetinu u řady maligních chorob včetně mnohočetného myelomu. Z nich vyplývá, že pravidelné dlouhodobé podávání erythropoetinu anebo darbepoetinu zvyšuje koncentraci hemoglobinu a snižuje počet nutných transfuzí i u pacientů bez poškození ledvin.

Pacienti s mnohočetným myelomem byli zahrnuti ve dvou velkých studiích, v nichž byla účinnost erythropoetinu vyhodnocována u více než 2000 anémických pacientů, kteří měli nemyeloidní maligní chorobu a neměli poškozenou funkci ledvin (Glaspy, 1997, Demetri, 1998). V obou studiích vedla léčba erythropoetinem ke statisticky významnému zvýšení koncentrace hemoglobinu, snížení počtu podaných transfuzí a zlepšení kvality života ve srovnání se skupinami nemocných s placebem. Účinek erythropoetinu nezávisel na typu tumoru nebo na hloubce léčebné odpovědi na chemoterapii.

Österborg prokázal vzestup koncentrace hemoglobinu a odstranění závislosti na transfuzích u 60 % pacientů léčených erythropoetinem, zatímco v kontrolní skupině dostávající placebo k tomuto zlepšení došlo jen u 24 % nemocných. Tato studie zahrnovala celkem 121 pacientů s mnohočetným myelomem nebo s nehodgkinským lymfomem (Österborg, 1996).

Damacco prokázal u pacientů dostávajících erythropoetin také vzestup koncentrace hemoglobinu a pokles spotřeby erytrocytárních transfuzí. Koncentrace hemoglobinu se zvýšila v průměru o 18 g/l a jen 28 % pacientů potřebovalo transfuze během prvních tří měsíců léčby, zatímco v kontrolní skupině nedošlo k vzestupu průměrné koncentrace hemoglobinu a transfuze potřebovalo celkem 47 % pacientů. Tato dvojitě slepá studie obsahovala 145 pacientů s mnohočetným myelomem (Damacco, 2001).

Pravidelná aplikace erythropoetinu zvýšila koncentraci hemoglobinu a významně zlepšila kvalitu života v četných dalších studiích (Glaspy, 1997, Demetri, 1998, Damacco, 2001).

V současnosti však neznáme zcela jednoznačné prognostické ukazatele, podle nichž by bylo možno spolehlivě předpovědět úspěch erythropoetinové léčby. Při odpovídajícím dávkování se zvýší po 4 týdnech léčby koncentrace hemoglobinu nejméně o 10 g/l u více než 80 % nemocných alepší se kvalita jejich života úměrně vzestupu koncentrace hemoglobinu (Demetri, 1998).

Podobné výsledky jako s erythropoetinem byly posléze získány u mnohočetného myelomu a u dalších diagnóz pomocí darbepoetinu (Hedenus, 2003). Souhrnné informace z metaanalýzy potvrzují zásadní přínos erythropoetinu a darbepoetinu pro kvalitu života onkologických nemocných (Jones, 2004).

## 18.2 Doporučená indikace erythropoezu stimulujících faktorů v ČR

V souladu s doporučením České hematologické společnosti JEP je vhodné zvážit podání erythropoetinu u pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž byl vyloučen jiný původu anémie a u nichž anémie odpovídá anémii chronických chorob. Preparáty stimulující erythropoezu je možno podat pacientům s koncentrací hemoglobinu pod 100 g/l, u nichž byl vyloučen:

- deficit železa pomocí stanovení železa, ferritinu, transferinu,
- deficit dalších hematopoetických faktorů stanovením koncentrací vitamínu B12 a kyseliny listové v séru.
- hemolytický původ anémie (vyšetření volného hemoglobinu, haptoglobinu, protilátke proti erytrocytům).

Podání preparátu erythropoetinu není nutné podmiňovat vyšetřením dalších prognostických faktorů léčebné odpovědi na erythropoetin. Obecně platí, že horší léčebnou odpověď na ery-

tropoetin lze očekávat při vysokém endogenním erythropoetinu nad 200 či nad 500 jednotek a dále při současné závažné trombocytopenii a neutropenii.

## 18.3 Doporučení pro léčbu anémie

- Léčebný test s preparátem stimulujícím erythropoezu je na zvážení u všech nemocných s mnohočetným myelomem a symptomatickou anémií (stupeň doporučení A úroveň důkazu 1b). Indikace musí korespondovat s obecnou indikací pro léčbu erythropoetinem vydanou Českou hematologickou společností.
- Erythropoetin je indikovaný k léčbě anémie u pacientů s myelomem a chronickým renálním selháním, jak uvádí „European best practice guidelines for management of anaemia in renal failure (Cameron, 1999).

## 18.4 Literatura

1. Cameron JS: European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 14, 1999, 61-65.
2. Damacco F, Castoldi G, Rodger S: Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 2001, 172-179.
3. Demetri G, Kris M, Wade J et al.: Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumour type: results from a prospective community oncology study. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998, 3412-3425.
4. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D. et al.: Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes of patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study group. *J. Clin. Oncol.*, 15, 1997, 1218-1234.
5. Hedenus M, Adriaensson M, San Miguel J et al. for Darbepoetin Alfa 20000161 Study Group: Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol.* 122, 2003, 3, 394-403.
6. Jones M, Schenkel B, Just J: Epoetin alfa improves quality of life in cancer patients. Results of a metaanalysis. *Cancer*, 101. 2004, 8, 1720-1732.
7. Österborg A, Boogaerts MA, Cimino R et al.: Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anaemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 87, 1996, 2675-2682.

## 19. PROFYLAKTICKÁ OPATŘENÍ

Profylaktická opatření jsou nezbytnou součástí péče o nemocné. V řadě případů jsou obecná a režimová pro všechny nemocné s MM (dostatečná hydratace, vyvarovat se infekčním komplikacím, nic těžkého nezvedat...) a měla by být v podstatě doporučena všem nemocným s MM na začátku léčby.

Řada opatření je však specifická a souvisí s podanou léčbou. V poslední době většina nemocných s MM dlouhodobě přežívá až desítky let. Kvalita života po ukončené léčbě je významná. Proto je cílem specifických profylaktických opatření použitých na ochranu nemocného před vedlejšími účinky léčby významnou složkou rutinní praxe. Patří sem použití acykloviru při léčbě borteomibem, profylaxe trombembolické nemoci při použití imidů, profylaxe zácpy při použití thalidomidu nebo komplexní stomatologický program proti vzniku osteonekrózy při použití bisfosfonátů. Bohužel zatím neexistuje účinná profylaxe vzniku polyneuropatie, která je vedlejšími účinkem jak thalidomidu, tak borteomibu. Niže jsou uvedena vybraná profylaktická opatření.

## 19.1 Profylaktická opatření trombembolismu

### 19.1.1 Základní informace o tromboembolismu u pacientů s mnohočetným myelomem

U nemocných s mnohočetným myelomem existuje zvýšené riziko tromboembolické nemoci (dále TEN) i jiných trombotických komplikací. Trombotické komplikace se vyskytují zejména při kombinované léčbě thalidomidem nebo lenalidomidem, ale byly ve zvýšeném počtu pozorovány též při použití kombinovaných režimů na bázi vysokých dávek dexametazonu. Kromě hyperviskozity se v patogenezi trombotických komplikací uplatňuje celá řada mechanismů, u pacientů s aktivním myelomem především vysoká hladina von Willebrandova faktoru a faktoru VIII (Minnema, 2003), současně byla popsána získaná deficeience proteinu S (Auwerda, 2007). Zjištěna byla i získaná (non-Leidenská) APC rezistence (Zangari, 2002), tato bývá jen přechodná a je spojena s vyšším rizikem TEN (Elice, 2006). Riziko TEN zvyšuje léčba thalidomidem (Zangari, 2001, Bowcock, 2002, Facon, 2005), zejména v kombinaci s kombinovanou chemoterapií zahrnující doxorubicin (Zangari, 2002, Zangari, 2003) nebo v kombinaci s dexametazonem (Rajkumar, 2002, Cavo, 2004, El Accaoui, 2007). Kromě výše uvedených faktorů asociovaných přímo s mnohočetným myelomem a jeho léčbou se mohou u daného pacienta uplatňovat další rizikové faktory na myelomu a jeho léčbě nezávislé. Riziko vzniku TEN je u MM při léčbě kombinované s thalidomidem velmi vysoké, dle různých studií 5% - 30% (Zangari, 2004, Hájek, 2005). Riziko je vyšší v kombinovaných režimech s kortikoidy či antracyklinem, při léčbě relapsu je riziko nižší (Zangari, 2004). Dosud nebyla publikována žádná randomizovaná studie, jejímž primárním cílem by bylo řešení vhodné profylaxe TEN u pacientů s mnohočetným myelomem. Existuje však několik nerandomizovaných srovnávacích studií, prokazujících účinnost či neúčinnost profylaktických postupů. Americká studie neprokázala účinnost nízké dávky warfarinu, ale prokázala účinnost enoxaparinu v dávce 40 mg denně u pacientů s mnohočetným myelomem, léčených kombinovanou chemoterapií s thalidomidem (Zangari, 2004). Podobně byl pozorován pokles TEN na akceptovatelných 6% při použití nízkomolekulárního heparinu (dále LMWH) u režimu TAD (thalidomid, adriamycin a dexametazon) (Lokhorst, 2005). V další studii došlo při léčbě MPT (melfalan, prednison, thalidomid) po přidání enoxaparinu ke snížení výskytu TEN z 20% na 3% (Palumbo, 2006). Naproti tomu nedostatečná účinnost warfarinu byla potvrzena i v dalších studiích. V italské studii Bologna 2002 byl použit warfarin v nízké dávce po zkušenosti s výskytem 26% TEN u prvních 19 nemocných. Jeho použití vedlo k redukcí TEN na 12% u dalších 81 nemocných, což bylo autory označeno jako nedostačující (Cavo, 2005). Warfarin v nízké dávce není schop snížit riziko vzniku TEN na základní úroveň, zatímco LMWH ano (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa). Většina center tedy již v současnosti provádí profylaxi TEN pomocí LMWH (Weber, 2003, Palumbo, 2004, Rus, 2004). Aspirin byl použit v profylaxi TEN při léčbě zahrnující thalidomid, pegylovaný doxorubicin, vincristin a dexametazon a jeho podání vedlo ke snížení incidence TEN z 58% na 15-19% (Baz, 2005). Údaje o možném pozitivním účinku Aspirinu však zatím nelze považovat za dostatečné k formulaci klinických doporučení, bude třeba ověření v dalších studiích (Hirsh, 2007).

Problém rizika TEN se ukázal zjevným i při léčbě konvenčními režimy s vysokodávkovaným dexametazonem typu VAD. Ve studii CMG 2002 jsme během indukční fáze a stimulace zaznamenali u 253 pacientů celkem 30 trombotických komplikací a 4 náhlá úmrtí, u nichž nelze vyloučit akutní koronární trombózu jako příčinu (Hájek, 2005). Výskyt trombotických komplikací tedy představuje 11,9% a pokud bychom započítali i náhlá úmrtí, 13,4%. Na základě těchto dat bylo v dodatku

protokolu studie formulováno doporučení profylaktického podávání LMWH v dávce 100j/kg 1x denně. Poté byla retrospektivně srovnána data od 223 nemocných s profylaxi a bez profylaxe. Ve skupině s důsledně prováděnou profylaxi během indukční léčby došlo k významnému snížení rizika vzniku trombózy, a to z 12,4% (17/137) na 1,2% (1/86) (Hájek, 2005). Vzhledem k tomu, že 86% všech TEN bylo pozorováno během indukční fáze a při stimulaci bylo nadále doporučeno chránit nemocné po celou dobu předtransplantační léčby.

Výskyt TEN během indukční léčby s použitím kombinovaných režimů zahrnujících thalidomid, lenalidomid nebo kombinaci antracyklinů a vysoké dávky dexametazonu odpovídá střednímu až vysokému riziku TEN u jiných kategorií pacientů, u nichž byl efekt profylaxe nízkomolekulárním heparinem prokázán a je všeobecně považován za postup lege artis (Geerts, 2004). LMWH jsou považovány za základní lék pro profylaxi TEN u pacientů s mnohočetným myelomem i v posledním doporučení panelu expertů (Palumbo, 2008).

### 19.1.2 Rizika trombembolické nemoci (TEN) u nemocných s MM

Riziko TEN během léčby mnohočetného myelomu je dáno jednak trombogenitou léčebného režimu, jednak dispozicemi pacienta. V dalším textu jsou uvedeny léčebné protokoly rozdělené podle rizika TEN, faktory, zvyšující riziko TEN a nakonec doporučená opatření pro jednotlivé rizikové skupiny s přihlédnutím k dosavadní antitrombotické léčbě u konkrétního pacienta.

Různé léčebné režimy používané v léčbě MM mají různé riziko vzniku TEN.

Zatímco použití vysoce účinných imunomodulačních látek, thalidomidu a lenalidomidu, zvyšuje riziko TEN, bortezomib je lékem s pravděpodobně nulovým trombogenním potenciálem, neboť při jeho použití i v kombinovaných režimech je četnost TEN minimální (San Miguel, 2008). Nelze vyloučit dokonce jeho profylaktický efekt, neboť snižuje agregaci trombocytů s některými induktory (Avacu, 2008). Rizikovitost režimů je dána především kombinací určitých látek, imidů, vysokodávkovaných kortikoidů a antracyklinů. Každý lékař by si měl uvědomit, jak rizikový je režim, který chce nemocnému aplikovat, a především, jak rizikový je nemocný. Je jisté, že u nemocného s historií TEN v anamnéze je správným rozhodnutím použít režim s bortezomibem. Léčebné režimy lze dle rizika vzniku TEN rozdělit následovně:

#### 1. režimy s vysokým rizikem

Léčba nově diagnostikovaných pacientů režimy obsahujícími nejméně 2 z těchto léků: thalidomid, lenalidomid, dexametazon, prednison, antracykliny.

#### 2. režimy se středním rizikem

Léčba relapsu režimy obsahujícími nejméně 2 z těchto léků: thalidomid, lenalidomid, dexametazon, prednison, antracykliny.

#### 3. režimy s nízkým rizikem

Léčba režimy obsahující bortezomib nebo konvenční chemoterapie (s výjimkou režimů s kombinací antracyklinů a kortikoidů).

Faktory, zvyšující riziko o 1 stupeň jsou: upoutání na lůžko, fraktura končetiny, diabetes mellitus, infekce, nefrotický syndrom, srdeční nedostatečnost (NYHA III-IV nebo otoky DK), respirační insuficience, paréza nebo plegie končetiny, zavedený centrální žilní katetr, rozsáhlé varixy, obezita (BMI>30), známá vrozená nebo získaná trombofilní laboratorní odchylka, duplicitní malignita, současná léčba estrogeny (nebo ukončená před méně než 3 měsíci). **Anamnéza prodělané tromboembolické příhody posouvá riziko automaticky do vysokého stupně.**

### 19.1.3 Profylaktická opatření

#### 1. Vysoký stupeň rizika:

**Základní opatření:** LMWH 100 IU/kg 1x denně.

**U pacientů s umělou chlopní:** ponechat warfarin, kontroly INR nejméně á 14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně.\*

#### 2. Střední stupeň rizika:

**Základní opatření:** LMWH 50 IU/kg 1x denně.

**U pacientů s umělou chlopní:** ponechat warfarin, kontroly INR nejméně á 14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně.\*

#### 3. Nízký stupeň rizika:

**Základní opatření:** jen fyzikální opatření (mobilizace, cvičení, řádná hydratace, elastické punčochy)

**U pacientů se současnou indikací Aspirinu:** Aspirin 100 mg/den

**U pacientů s umělou chlopní:** ponechat warfarin, kontroly INR nejméně á 14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně.\*

Před zahájením terapie LMWH je nutno provést vyšetření krevního obrazu a vhodné je i základní koagulační vyšetření (APTT, INR, FBG). Je doporučeno nepodávat LMWH z důvodů profylaxe u nemocných s trombocyty pod  $30 \times 10^9/l$ , nemocným s hypofibrinogenemií pod 1,0 g/l a 1,5násobným prodloužením APTT. Je nutno kontrolovat počet krevních destiček v prvních 14 dnech podávání nízkomolekulárního heparinu s ohledem na možnost rozvoje vzácné heparinem indukované trombocytopenie. U pacientů s významnou renální insuficiencí existuje riziko kumulace LMWH a je nutno monitorovat léčbu vyšetřením anti-Xa. (odběr 3-4 hodiny po aplikaci LMWH, doporučená hladina 0,20-0,40 aXa/ml).

Kompresní punčochy s graduovaným tlakem mohou přinést užitek pacientům s anamnézou TEN nebo s chronickou žilní insuficiencí.

U pacientů s kontraindikací LMWH je možnou alternativou warfarin s cílovým rozmezím INR 2,0-3,0. Nutná je však frekventní monitorace INR s ohledem na kolísající účinnost warfarinu v průběhu chemoterapie.

**V případech závažnější poruchy koagulace je vhodná konzultace hematologa.**

#### 19.1.3 Doporučení pro profylaxi TEN u nemocných s MM

- Každý lékař by si měl uvědomit, jak rizikový pro tromboembolickou nemoc (TEN) je režim, který chce nemocnému aplikovat, a především, jak rizikový je nemocný.
- Vysoká rizikovitost léčebných režimů pro TEN je dána především použitím kombinovaných režimů s imidy, vysokodávkovanými kortikoidy a antracykliny (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1a).
- Rizikovitost je vyšší při léčbě nově diagnostikovaného onemocnění a je dále zvyšována některými komplikujícími chorobami a charakteristikami pacienta. Nejrizikovější jsou pacienti s již prodělanou TEN.
- Všechny režimy obsahující bortezomib mají nízké riziko vzniku TEN. U nemocného s historií TEN v anamnéze či jiným vysokým rizikem pro TEN je správným rozhodnutím použít režim s bortezomibem, který má nejnižší tromboembolický potenciál (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b).
- Pro definované stupně rizika je doporučena profylaxe:
  1. Vysoký stupeň rizika: Základní opatření: LMWH 100 IU/kg 1x denně.
  - U pacientů s umělou chlopní: ponechat warfarin, kon-

troly INR nejméně á 14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně.\*

2. Střední stupeň rizika: Základní opatření: LMWH 50 IU/kg 1x denně.\*

**U pacientů s umělou chlopní:** ponechat warfarin, kontroly INR nejméně á 14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně.\*

3. Nízký stupeň rizika: Základní opatření: jen fyzikální opatření (mobilizace, cvičení, řádná hydratace, elastické punčochy)

**U pacientů se současnou indikací Aspirinu:** Aspirin 100 mg/den

**U pacientů s umělou chlopní:** ponechat warfarin, kontroly INR nejméně á 14 dní, při nemožnosti dosáhnout stabilní INR převést na LMWH 100 IU/kg 2x denně.\*

- Před podáním profylaxe je doporučeno provést vyšetření krevního obrazu a koagulační vyšetření. Je doporučeno nepodávat LMWH z důvodů profylaxe u nemocných s trombocyty pod  $30 \times 10^9/l$ , nemocným s hypofibrinogenemií pod 1,0 g/l a 1,5násobným prodloužením APTT.
  - Je nutné kontrolovat počet krevních destiček v prvních 14 dnech podávání nízkomolekulárního heparinu s ohledem na možnost rozvoje vzácné heparinem indukované trombocytopenie.
  - U pacientů s významnou renální insuficiencí je nutné monitorovat léčbu vyšetřením anti Xa.
  - U pacientů s kontraindikací LMWH je možnou alternativou warfarin s cílovým rozmezím INR 2,0-3,0. Nutná je však frekventní monitorace INR s ohledem na kolísající účinnost warfarinu v průběhu chemoterapie.
  - Profylaktická opatření je možné ukončit neprodleně po ukončení léčby.
- \* Dávkování se týká nadroparinu, enoxaparinu a deltaparinu.

### 19.2 Profylaxe infekčních komplikací

Profylaktické podávání antibiotik s cílem snížit četnost infekčních komplikací není při klasické chemoterapii doporučováno (Cornely, 2004).

U režimů s vysokým imunosuprimujícím účinkem (režimy založené na opakovaných vysokých dávkách glukokortikoidů (VAD) se doporučuje zvážit profylaxe pneumocysty (Masmeyer, 2004).

Standardní antimykotická profylaxe je doménou alogenního transplantačního postupu. Při standardní chemoterapii mnohočetného myelomu není primárně profylaktické podávání antimykotik standardním postupem. V případě vzniku slizniční mykózy v průběhu léčby je však vhodné podávat v dalších cyklech profylakticky antimykotikum, například fluconazol po dobu podávání dexametazonu (Cornely, 2004).

Antiherpetická profylaxe (acyclovir) není standardním postupem při běžné chemoterapii. Na základě zvýšené četnosti pásového oparu v průběhu léčby bortezomibem (10-15 %) se nově doporučuje podávat antiherpetická antivirotika po dobu léčby bortezomibem. Standardní dávku 3x400 mg acykloviru je možné bezpečně zredukovat až na dávku 1x400 mg s uspokojivým profylaktickým efektem (Pour, 2009). Podobné opatření je vhodné při recidivující herpetické infekci v anamnéze i v jiných léčebných režimech.

Je vhodnou a užitečnou praxí vybavit nemocného léčené režimy způsobující závažnou leukopenii a neutropenii častěji tzv. antibiotickým balíčkem (např. Augmentin, Klacid, a jiné). Při zjištění první teploty může nemocný zpravidla jen po telefonické konzultaci neprodleně zahájit léčbu.

### 19.3 Literatura

1. Auwerda JJ, Sonneveld P, de Maat MP, Leebeek FW: Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica*. 2007 Feb; 92(2):279-80.
2. Avcu F, Ural AU, Cetin T, Nevruz O.: Effects of bortezomib on platelet aggregation and ATP release in human platelets, *in vitro*. *Thromb Res*. 2008; 121(4):567-71.
3. Bowcock, SJ., Rassam, SM., Ward, SM., et al.: Thromboembolism in patients on thalidomide for myeloma. *Hematology*, 2002, 7, 51-53.
4. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, et al.: The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2005 Dec; 80(12):1568-74.
5. Cavo, M., Zamagni, E., Cangini D., et al.: Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*, 106, 2005, 1, 35-39.
6. Cavo, M., Zamagni, E., Tosi, P., et al.: First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica*, 2004, 89, 826-831.
7. Cornely O A., Böhme A., Buchheidt D. at al.: Profylaxe invazivních mykotických infekcí u nemocných s hematologickými maligními chorobami a solidními tumory 637-642. . in.: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J. at al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
8. El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2007 Jun; 97(6):1031-6.
9. Elice F, Fink L, Tricot G, et al.: Acquired resistance to activated protein C (aAPCR) in multiple myeloma is a transitory abnormality associated with an increased risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2006 Aug; 134(4):399-405.
10. Facon, T., Mary, JY., Hulin, C., et al.: MP-Thalidomide Thalidomide and high high-dose dose therapy therapy using Melphalan Melphalan 100 mg/m 100 mg/m<sup>2</sup> for for newly newly diagnosed diagnose myeloma patients myeloma patients aged 65-75 years. Interim analysis analysis of the IFM 99 of the IFM 99-06 trial on 340 patients. *Haematologica*, 2005, 90, supplement No.1 , PL10.07.
11. Geerts, WH., Pineo, GF., Heit, JA., et al.: Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 126, 2004, , 3 Suppl., 338-400.
12. Hájek, R., Maisnar, V., Krejčí, M. : Thalidomid. *Klin farmakol Farm.*, 2005, 19, 43-46.
13. Hajek,R., Scudla, V., Schutzova, M., et al.: Results of the CMG using autologous transplantation or autologous retransplantation *Haematologica*, 2005, 90, supplement No. 1 , PO.604.
14. Hirsh J: Risk of Thrombosis With Lenalidomide and Its Prevention With Aspirin. *Chest*. 2007;131:275-277.
15. Lokhorst, HM., Breitkreuz, B., van der Holt, E., et al.: First interim analysis of the joint HOVON-50/GMMG-HD3 randomized study effect of thalidomide combined with adriamycin , dexamethasone and HD melphalan in patients wit multiple myeloma. *Haematologica*, 2005, 90, supplement No.1, PL10.06.
16. Maschmeyer G., Beinert T., Buchheidt D., Diagnostika a antimikrobiální léčba plicních infiltrátů u pacientů s febrilní neutropenií s. 573-582. in.: Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J. at al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. přepracované a doplněné vydání, Praha, Grada 2004. 684 s.
17. Minnema, MC., Fijnheer, R., De Groot, PG., et al.: Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. *J Thromb Haemost.*, 3, 2003, 445-449.
18. Palumbo A, Bringhen S, Caravita Tet al.: Italian Multiple Myeloma Network, GIMEMA. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Mar 11;367(9513):825-31.
19. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al.: Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008 Feb; 22(2):414-23.
20. Pour L., Adam Z., Buresova L., Krejci M. et al.: Varicella-Zoster Virus Prophylaxis with Low-Dose Acyclovir in Patients with Multiple Myeloma Treated with Bortezomib. *Lymphoma & Myeloma* (in press).
21. Rajkumar, SV., Hayman, S., Gertz, MA., et al.: Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol.*, 2002, 20, 4319-4323.
22. Rus, C., Bazzan, M., Palumbo, A., et al.: Thalidomide in front line treatment in multiple myeloma: serious risk of venous thromboembolism and evidence for thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost.*, 11, 2004, 2063-2065.
23. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28; 359(9):906-17.
24. Weber, D., Rankin, K., Gavino, M., et al.: Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol.*, 2003, 21, 16-19.
25. Zangari, M., Anaissie, E., Barlogie, B., et al.: Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood*, 98, 2001, 1614-1615.
26. Zangari, M., Barlogie, B., Anaissie, E., et al.: Activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden mutation is a common finding in multiple myeloma and is associated with an increased risk of thrombotic complications. *Blood Coagul Fibrinolysis.*, 13, 2002, 187-192.
27. Zangari, M., Barlogie, B., Anaissie, E., et al.: Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol.*, 126, 2004, 715-721.
28. Zangari, M., Barlogie, B., Thertulien, R., et al Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival. *Clin Lymphoma*, 2003, 4, 32-35.

### 20. INFORMOVÁNÍ NEMOCNÉHO A JEHO PODPORA

Vhodné informování nemocného je základem pro získání jeho souhlasu s další léčbou a je také předpokladem dobré spolupráce. Je důležité, aby nemocný i jeho rodina (nejbližší) pochopili, že ačkoliv léčba není kurativní, povede ke zmírnění nebo k odstranění příznaků nemoci, prodlouží délku jeho života a zlepší jeho kvalitu. Pozitivní stránky léčby je nutno zdůraznit. Nemocní s mnohočetným myelomem by měli být informováni o možných podporách ze strany společnosti.

Kostní komplikace mohou způsobit dlouhodobé poškození nemocného a omezit jeho schopnost návratu k původní práci. Indukční léčba obsahující klasickou chemoterapii, případně zakončená vysokodávkovanou chemoterapií, také obvykle zneumožňuje normální pracovní aktivitu. Nemocní se proto často dostávají nejen do zdravotních, ale i socioekonomických problémů a potřebují pomoc.

K dispozici je brožurka pro pacienty „Mnohočetný myelom. Jak včas rozpoznat tuto nemoc a jak s ní žít“. K dispozici je i řada dalších brožur o jednotlivých modalitách léčby, klinických studiích, léčbě bolesti a jiných tématech. Řadu informací lze najít na internetové stránce [www.myeloma.cz](http://www.myeloma.cz) a stránce občanského sdružení „Klub pacientů mnohočetný myelom“ ([www.mnohocetnymyelom.cz](http://www.mnohocetnymyelom.cz)). Je tak k dispozici dostatečné množství podpůrných materiálů, které může lékař postupně použít při práci s nemocným.

Diagnózu mnohočetného myelomu je třeba sdělit nemocnému v důstojném prostředí a s minimálním zpožděním, optimálně v přítomnosti nejbližších příbuzných a případně v přítomnosti ošetřující zdravotní sestry a psychologa. Nejistota obvykle stresuje nemocného a jeho rodinu ještě více než poznání nepříznivé skutečnosti.

Vstupně je nutné se u nemocného jednoznačně ujistit, komu mimo něj lze diagnózu a další podrobnosti sdělit. Tato informace by měla být zapsaná jednoznačně ve zdravotnické dokumentaci nemocného.

Nemocným a jejich příbuzným je třeba dopřát času a zodpovědět jim všechny jejich otázky a to obvykle za několik hodin až dní po sdělení diagnózy.

Po ukončení podávání základní informace se doporučuje předat nemocnému a jeho rodině písemnou informaci o léčbě a průběhu této choroby, která je sestavena tak, aby byla pochopitelná pro nemocného a jeho rodinu. Tato psaná informace by měla vést nemocnou osobu a příbuzné k adresám dalších informačních služeb.

Nemocnému a jeho příbuzným je vhodné doporučit, aby si všechny otázky, které jej napadnou v průběhu domácí léčby, zapsal a při příští kontrole lékaři předložil jejich seznam. Takto se stává návštěva v ambulanci vysoce efektivní.

Nemocní by měli být informováni o jménech hlavních odborníků týmu, který se o něj stará.

Plán léčby je nutno sdělit nemocnému pro něj pochopitelným způsobem a musí být stručně zapsán ve zdravotnické dokumentaci tak, aby ostatní lékaři z dokumentace pochopili tento plán.

Nemocní by měli být upozorněni na neregulované množství

informací dostupných přes internet a měli by být upozorněni na pro ně vhodné stránky.

Nemocnému by mělo být umožněno v případě nejistoty či pochybností, aby se seznámil s více než s jedním názorem (názorem jednoho lékaře či jednoho centra) na jeho další léčbu.

## 20.1 Doporučení pro komunikaci s nemocným

- **Diagnózu mnohočetného myelomu je třeba sdělit nemocnému v důstojném prostředí a s minimálním zpožděním, optimálně v přítomnosti nejbližších příbuzných a případně v přítomnosti ošetřující zdravotní sestry a psychologa (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV).**
- **Vstupně je nutné se u nemocného jednoznačně ujistit, komu mimo něj lze diagnózu a další podrobnosti sdělit. Tato informace by měla být zapsaná jednoznačně v jeho zdravotnické dokumentaci (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV).**
- **Po ukončení podávání základní informace se doporučuje předat nemocnému a jeho rodině písemnou informaci o léčbě a průběhu této choroby (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV).**
- **Nemocnému a jeho příbuzným je vhodné doporučit, aby si všechny otázky, které jej napadnou v průběhu domácí léčby, zapsal a při příští kontrole lékaři předložil jejich seznam (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV).**
- **Nemocní by měli být upozorněni na neregulované množství informací dostupných přes internet a měli by být upozorněni na pro ně vhodné stránky (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV).**
- **Nemocnému by mělo být umožněno v případě nejistoty či pochybností, aby se seznámil s více než s jedním názorem (názorem jednoho lékaře či jednoho centra) na jeho další léčbu (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV).**

## 20.2 Literatura

Jak nemocní, tak lékaři si mohou jednotlivé brožury nechat poslat po objednání telefonickým (532 235 551) nebo přes internet (odkaz „Napište nám“ na vstupní straně [www.myeloma.cz](http://www.myeloma.cz))

Doporučení „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“ byla vypracovaná s podporou následujících výzkumných projektů:

LC06027, MSM0021622415, MSM0021622434, MSM0021620808, VZ MZ01179906, MZOVFN2005, IGA NR/9317-3 a NR/8183-4.

**URC-CMG**  
UNIVERSITY RESEARCH CENTRE  
CZECH MYELOMA GROUP