proLékaře.cz | 6.9.2025

14. Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group consensus conference on salvage hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed multiple myeloma. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:2039–2051.
15. Harousseau JL, Moreau P, Attal M, et al. Stem cell transplantation in multiple myeloma. Best Pract Res Clin Haematol 2005;18:603–618.
16. Harousseau JL. The allogeneic dilema. Bone Marrow Transpl 2007;40:1123–1128.
17. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transpl 2010;45:219–234.
18. Lokhorst H, Hermann E, Vesole D, et al. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. J Clin Oncol 28;2010:4521–4530.
19. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. Bone Marrow Transpl 2016;51:786–792.
20. 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 2006;106:1084–1089.
21. 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 2008;112:3591–3593.
22. Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplant 2015;50:1037–1056.

11 UDRŽOVACÍ A KONSOLIDAČNÍ LÉČBA

11. 1 Vývoj v oblasti od roku 2013

Vývoj názorů na smysluplnost udržovací a konsolidační léčby se v posledních letech příliš nezměnil, zejména lenalidomid zůstává lékem volby v dlouhodobé udržovací léčbě. Použití interferonu a konvenční chemoterapie nebo glukokortikoidů po provedení autologní transplantace nepřineslo pozitivní výsledky [Hájek, 2002]. Existují limitované možnosti použití thalidomidu a bortezomibu jako udržovací léčby z důvodu jejich toxicity, třebaže jsou k dispozici data o prospěchu konsolidační léčby. Přestože klinické studie s thalidomidem prokázaly jeho přínos pro nemocné v udržovací léčbě, experti se shodují, že to rozhodně optimální lék pro udržovací léčbu není. Nežádoucí účinky jsou zásadní a jen třetina nemocných je schopná pokračovat v udržovací léčbě déle než jeden rok. Přínos udržovací léčby přitom není delší než jeden rok. Podobně je tomu s bortezomibem, kde je navíc problémem i způsob aplikace. Skutečností však zůstává, že léky indukující polyneuropatii (PNP) nebudou pravděpodobně v krátkodobé perspektivě pro udržovací léčbu využívány. Naopak proběhla a dále probíhá řadě randomizovaných studií upřesňující místo těchto léků v konsolidaci. Zásadní výsledky studií s lenalidomidem v udržovací léčbě předčily všechna očekávání, neboť přínos je větší než přínos jakékoliv jiné léčebné modality včetně autologní transplantace. Testování perorálních inhibitorů proteasomu s minimální četností polyneuropatií je rovněž velkým příslibem pro nezatěžující udržovací léčbu. Klinické studie však zatím nebyly zhodnoceny.

Pod pojmem **udržovací léčba** rozumíme dlouhodobou léčbu (dva roky a více) 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 léků (zpravidla do jednoho roku) s cílem dále snížit nádorovou masu v těle na minimum.

11. 2 Thalidomid v udržovací léčbě

Metaanalýza randomizovaných klinických studií fáze III s udržovací léčbou thalidomidem potvrzuje přínos po provedení autologní transplantace. Došlo k statisticky významnému prodloužení PFS v šesti studiích a prodloužení celkového přežití ve třech studiích. Naopak je problematické hodnocení udržovací léčby po standardním režimu melfalan-prednison s thalidomidem nebo bez něj. Problémem udržovací léčby je toxicita thalidomidu, zvláště pak polyneuropatie. Déle než rok toleruje léčbu thalidomidem méně než jedna třetina nemocných [Barlogie, 2010; Ludwig, 2012; van Rhee, 2010]. V klinické studii MRC Myeloma IX byl medián podávání thalidomidu v udržovací fázi léčby jen 7 měsíců z důvodu tolerance. V analýze bylo prokázáno, že přínos mají jen nemocní s prognosticky příznivým nálezem (hodnocení chromozomálních abnormalit pomocí FISH) [Morgan, 2012]. V této fázi, kdy jsou pro udržovací léčbu dostupné méně toxické léky, je thalidomid doporučen jako součást krátkodobých intenzivních konsolidací. Je skutečností, že určitá skupina nemocných thalidomid mimořádně dobře snáší po řadu

proLékaře.cz | 6.9.2025

let [Maisnar, 2007]. Na základě stávajících znalostí je lépe upřesněna skupina nemocných, která i při dobré toleranci nemá z léku přínos. Jde o nemocné s delecí či monozomií chromozomu 13 a skupinu nemocných s nálezem tzv. prognosticky nepříznivých chromozomálních abnormalit pomocí FISH [Attal, 2006; Morgan, 2012]. Přímé randomizované srovnání režimu lenalidomid-dexamethason (len/dex) do progrese oproti ramenu len/dex po dobu 18 cyklů (72 týdnů) a oproti ramenu MPT (melfalan, prednison, thalidomid) ve studii FIRST potvrdilo superioritu kontinuálního podávání len/dex se signifikantním prodloužením PFS (25,5 vs. 20,7 vs. 21,2 měsíce) i OS (59,9 vs. 56,7 vs. 48,5 měsíce) [Benboubker, 2014; Hulin, 2016].

V našich doporučeních je thalidomid v dávce 100 mg denně doporučen u nemocných bez delece nebo monozomie chromozomu 13, translokace t(4;14), t(14,16) a delece chromozomu 17, a to pokud není k dispozici pro udržovací léčbu účinnější lék s menší toxicitou (např. lenalidomid). U těchto nemocných je doporučeno podávat thalidomid nejlépe ne déle než jeden rok při dobré toleranci nezávisle na léčebné odpovědi. Pokračování udržovací léčby při výborné toleranci je na individuálním zvážení (názor expertů).

11. 3 Bortezomib v udržovací léčbě

Ve studii GEM/Pethema byli pacienti v indukci léčeni režimem VMP nebo VTP, následně i randomizovaní k udržovací léčbě VT nebo VP po dobu až tří let. Udržovací léčba bortezomibem statisticky významně prohloubila remisi onemocnění se zvýšením počtu kompletních remisí z 24 % na 42 % [Mateos, 2010]. Při sledování 46 měsíců byl medián doby do progrese 35 měsíců (VT 39 měsíců vs. VP 32 měsíců; p = 0,1) s trendem pro lepší celkové přežití v 5 letech pro režim VT (69 vs. 50 %). V rameni VT byl ale zaznamenán vyšší podíl nehematologické toxicity oproti VP režimu, počet nově indukovaných závažných periferní polyneuropatie (PNP) v udržovací léčbě byl rovněž vyšší při použití režimu VT (7% vs. 2%) [Mateos, 2010].

Udržovací léčba bortezomibem v monoterapii byla hodnocena také v další studii UPFRONT. Pacienti léčení režimy VD, VTD a VMP dostali následně udržovací léčbu bortezomibem v týdenním režimu v dávce 1,6 mg/m^2 po dobu pěti 35denních cyklů. Udržovací léčba bortezomibem v monoterapii byla dobře tolerována a doprovázená jen omezenou další toxicitou, nový vznik PNP stupně 3–4 byl zaznamenán u 3–7 % nemocných. Nicméně pouze 43,4 % nemocných obdrželo udržovací léčbu a 31 % nemocných plánovanou léčbu dokončilo. Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v léčebných odpovědích, PFS a OS v jednotlivých ramenech, efektivita udržovací léčby bortezomibem nebyla ve studii hodnocena [Niesvizky, 2015].

V italské randomizované klinické studii srovnávající VMP vs. VMPT byl rovněž po vstupní indukční léčbě použit režim VT jako udržovací léčba. Použití režimu VT oproti žádné udržovací léčbě znamenalo statisticky významné snížení rizika progrese o 41 % (PFS 37 vs. 27 měsíců). Léčba byla dobře snášena. Počet nově vzniklých závažných polyneuropatií byl 5 % [Palumbo, 2010]. Udržovací léčba bortezomibem (1,3 mg/m^2 každý druhý týden po dobu dvou let) byla hodnocena rovněž po provedení autologní transplantace s pozitivním výsledkem oproti thalidomidu (50 mg denně po dobu dvou let). Nicméně je potřeba přihlédnout k designu studie, ve které byly oba léky srovnávány i jako součást indukční fáze. Bortezomib signifikantně zlepšil interval PFS (35 vs. 28 měsíců; p = 0,02) a při sledování 44 měsíců bylo signifikantně delší i celkové přežití (p = 0,049), třebaže doposud nebylo dosaženo mediánu OS.

Zásadní bylo pozorování u prognosticky vysoce rizikových nemocných, u kterých byly výsledky ve prospěch použití bortezomibu ještě významnější (PFS 30 vs. 13 měsíců; p = 0,004; OS 54 vs. 21 měsíců; p = 0,01) [Sonneveld, 2012].

Výsledky klinických studií s bortezomibem v udržovací léčbě jsou povzbudivé. Je zjevné, že problém vzniku polyneuropatie již v udržovací léčbě není zásadní, nicméně zůstává. Optimální léčebné schéma udržovací léčby bortezomibem a přínos měřený prodloužením doby do progrese oproti placebu není ještě zhodnocen. Vzhledem ke způsobu aplikace a výborným výsledkům udržovací léčby lenalidomidem se však větší rozšíření udržovací léčby bortezomibem nedá očekávat. Perorální inhibitor proteazomu ixazomib se zdá z hlediska aplikační formy a tolerance lepší volbou, klinické studie na hodnocení jeho efektu běží a zatím nebyly zhodnoceny.

11. 4 Lenalidomid v udržovací léčbě

Lenalidomid je imunomodulační látka (IMiD) s duálním mechanismem účinku. Jeho protinádorový účinek vede přímo ke smrti nádorových buněk a jeho imunomodulační účinek může udržet nádor v remisi. Hraje tak významnou roli v rámci udržovací a konsolidační léčby u nově diagnostikovaných pacientů [Palumbo, 2012; Ludwig, 2012]. K dispozici je několik velkých randomizovaných klinických studií prokazujících mimořádnou účinnost lenalidomidu v udržovací fázi onemocnění ve smyslu prodloužení PFS [Attal, 2012; Attal, 2013; McCarthy, 2012; Palumbo, 2012; Palumbo, 2014]. Metaanalýza 4 klinických hodnocení (IFM 2005-02, CALGB100104, MM-015 a RV-MM-PI-209) potvrdila jednoznačný přínos dlouhodobé léčby lenalidomidem pro

proLékaře.cz | 6.9.2025

PFS (HR pro progresi nebo úmrtí 0,34–0,52) [Singh, 2013]. Vliv na celkové přežití byl nicméně dokladován pouze u některých klinických hodnocení [McCarthy, 2012; Palumbo, 2014], zatímco jiná prokázala pouze vliv na PFS bez prodloužení OS [Palumbo, 2012; Morgan, 2012]. Nejnovější metaanalýza randomizovaných klinických hodnocení potvrdila přínos lenalidomidu podávaného do progrese jak z hlediska PFS, tak z hlediska OS ve srovnání s ostatními režimy používanými v první linii léčby: VMP, MPT, MP [Weisel, 2017].

11. 4. 1 Klinické studie u NDMM po provedení autologní transplantace

Lenalidomid byl posuzován ve třech nezávislých randomizovaných klinických studiích fáze III jako udržovací léčba po provedení autologní transplantace. Ve všech byl přínos lenalidomidu oproti placebu zcela zásadní.

Klinická studie CALGB 100104 srovnává lenalidomid s placebem jako indukční a udržovací léčbu po předchozí ASCT. Při mediánu sledování 34 měsíců bylo riziko progrese onemocnění sníženo o 66 % s prodloužením mediánu doby do progrese (TTP) ve skupině s lenalidomidem o 19 měsíců (46 vs. 27 měsíců). Ve skupině s lenalidomidem zprogredovalo nebo zemřelo 37 % ve srovnání s 58 % pacientů s placebem. Bylo dosaženo statisticky významného zlepšení celkového přežití ve skupině s lenalidomidem (88 vs. 80 %) [McCarthy, 2012].

Studie IFM 2005-02 prokázala po mediánu sledování 45 měsíců zlepšenou odpověď u pacientů po ASCT s lenalidomidem jako indukční, konsolidační léčbou a následně lenalidomidem v udržovací léčbě. Konsolidační léčba lenalidomidem zlepšila podíl CR a VGPR z 58 na 69 %. Udržovací léčba lenalidomidem prodloužila medián PFS o 18 měsíců (41 vs. 23 měsíců). I při započítání úmrtí na sekundární primární nádory, které jsou rizikem při použití lenalidomidu jako udržovací léčby, byly výsledky stále signifikantně lepší ve prospěch nemocných léčených lenalidomidem (medián EFS 40 vs. 23 měsíců). Ve 4 letech sledování v obou skupinách přežívá více jak 70 % pacientů [Attal, 2012]. V aktualizované analýze s dobou sledování 70 měsíců od diagnózy a 60 měsíců od randomizace bylo potvrzeno 5leté prodloužení PFS v rameni s lenalidomidem (42 % vs. 18 %, $p \leq 0,0001$). Medián 2. PFS však již vyznívá ve prospěch ramene s placebem (10 vs. 18 měsíců, $p < 0,0001$). Medián 2. PFS u pacientů v rameni s lenalidomidem ve srovnání s placebem byl 9 a 8 měsíců (NS) při léčbě režimem obsahujícím bortezomib, 8 a 18 měsíců ($p < 0,01$) při léčbě „IMIDs-*based*“ režimy a 14 a 28 měsíců ($p = 0,03$) při léčbě bez nových léků nebo autologní transplantací. Celkové přežití v 5 letech od randomizace bylo srovnatelné u obou skupin (68 % v rameni v lenalidomidem vs. 67 % v rameni s placebem, HR = 1) [Attal, 2013].

V italské klinické studii byla porovnávána konsolidační léčba autologní transplantací a režimem s melfalanem, prednisonem a lenalidomidem a dále byla porovnávána udržovací léčba lenalidomidem s ramenem bez udržovací léčby. Při mediánu sledování 51,2 měsíce bylo prokázáno významné prodloužení PFS v rameni s udržovací léčbou lenalidomidem (41,9 vs. 21,6 měsíce; HR pro progresi nebo smrt 0,47; 95 % CI, 0,33–0,65; $p < 0,001$). Tříleté přežití však nebylo významně prodlouženo (88 % vs. 79,2 %; HR pro smrt 0,64; 95 % CI, 0,36–1,15; $p = 0,14$), [Palumbo, 2014].

V metaanalýze studií zaměřené na OS byl nejen potvrzen přínos ve smyslu prodloužení PFS (52,8 vs. 23,5 měsíce; HR 0,48), ale bylo prokázáno i prodloužení OS. Při mediánu sledování 79,5 měsíce nebylo ve skupině s udržovacím lenalidomidem dosaženo mediánu OS, přičemž ve skupině léčené placebem nebo jen sledované byl medián OS 86 měsíců (HR 0,75; $p = 0,001$), [McCarthy, 2017].

Ve druhé publikované metaanalýze byla hodnocena i studie MM-015 bez provedení autologní transplantace. Bylo prokázáno významné prodloužení PFS (HR 0,49, 95% CI, 0,41–0,58, $p < 0,001$) i OS (HR 0,77, 95% CI, 0,62-0,95, $p = 0,013$) [Singh, 2013].

11. 4. 2 Klinické studie u nemocných s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem (NDMM) bez provedení autologní transplantace

U seniorů byla role udržovací léčby testována v klinické studii MM-015, která porovnávala udržovací terapii lenalidomidem (MPR-R) s režimy indukční terapie MPR a MP. Analýza s mediánem sledování 30 měsíců se zaměřovala na pacienty ve věku 65–75 let, u nichž byl pozorován největší přínos. Indukční terapie sestávala z devíti cyklů melfalanu, prednisonu a lenalidomidu (len) 10 mg/denně (MPR-R a MPR), nebo melfalanu a prednisonu s placebem (MP). Po indukční terapii byl pacientům s režimem MPR-R podáván len 10 mg/denně jako udržovací terapie až do progrese onemocnění. MPR-R vs. MP vede rychle k vyšší míře celkové odpovědi (ORR) – 77 vs. 50 %. Jen u 6 % pacientů v MPR-R byl zjištěn relaps MM ve srovnání s 19 % v MPR a 31 % v MP. Režim MPR-R významně prodloužil medián PFS ve srovnání s MPR a MP (31 vs. 14 vs. 13 měsíců). Udržovací terapie lenalidomidem snížila riziko progrese onemocnění o 68 %, u celkového přežití (ve 3 letech) to bylo podobně: 70 % (MPR-R), 62 % (MPR) a 29 % (MP). Režim MPR-R poskytl jeden z dosud nejdelších medianů PFS (31 měsíců) v porovnání s jinými dostupnými režimy. Udržovací terapie lenalidomidem byla obecně

proLékaře.cz | 6.9.2025

dobře snášena, bez známek kumulativních toxicit na rozdíl od thalidomidu. Výskyt sekundárních malignit je při použití lenalidomidu o něco vyšší, avšak riziko progrese onemocnění nebo úmrtí na MM nad tímto rizikem jasně převážilo [Palumbo, 2012]. Přímé randomizované srovnání režimu len/dex do progrese oproti ramenu len/dex po dobu 18 cyklů (72 týdnů) a oproti ramenu MPT (melfalan, prednison, thalidomid) ve studii FIRST potvrdilo superioritu kontinuálního podávání len/dex se signifikantním prodloužením PFS (25,5 vs. 20,7 vs. 21,2 měsíce) i OS (59,9 vs. 56,7 vs. 48,5 měsíce) [Benboubker, 2014; Hulin, 2016].

11. 4. 3 Klinická studie MRC Myeloma XI u nemocných s NDMM vhodných i nevhodných k provedení autologní transplantace

V klinické studii MRC (Medical Research Council) Myeloma XI je udržovací léčba lenalidomidem zkoušena na populaci nemocných vhodných i nevhodných k autologní transplantaci. Randomizováno bylo 1500 nemocných do ramene s udržovacím lenalidomidem 10 mg/den (857 nemocných) nebo ramene bez udržovací léčby (683 nemocných). Medián PFS byl v případě udržovací léčby lenalidomidem významně prodloužen nejen v celé skupině (37 vs. 19 měsíců; $p < 0,0001$), ale i v obou podskupinách jak transplantovaných (60 vs. 28 měsíců; $p < 0,0001$), tak netransplantovaných nemocných (26 vs. 12 měsíců; $p < 0,0001$) [Jackson, 2016] V analýze výskytu sekundárních malignit je v této studii uváděn zvýšený výskyt sekundárních malignit v rameni s lenalidomidem, a to zejména u nemocných starších 74 let (17,3 % vs. 6,5 %, $p = 0,049$). Nicméně benefit v celkovém přežití v rameni s lenalidomidem stále přetrvává [Jones, 2016].

Byla provedena rozsáhlá metaanalýza sedmi klinických studií, v níž bylo zhodnoceno, že riziko sekundárních hematologických malignit je zvýšeno v případě léčebného režimu v kombinaci lenalidomidu a melfalanu. Kombinace lenalidomidu s jinými léky (dexametazon, cyklofosfamid) nebo samotný lenalidomid riziko sekundárních malignit signifikantně nezvyšuje [Palumbo, 2014].

Diskutována byla také délka udržovací léčby. Ukázalo se, že léčba do progrese zlepšuje nejen PFS 1, ale i PFS 2 a celkové přežití [Palumbo, 2015].

11. 4. 4 Tolerance udržovací léčby lenalidomidem

Udržovací léčba (UL) lenalidomidem má jednoznačný přínos. Při zlepšující se prognóze nemocných s NDMM a schválené indikaci „až do progrese“ by na základě randomizovaných studií u významné části nemocných měla trvat déle než 5–10 let. První sada klinických studií odpovídala na otázku typu ano-ne, a až nynější design nových klinických studií bude odpovídat na otázku „jak dlouho“ [McCarthy, 2017]. Pokud neexistuje opora vycházející z „*evidence based medicine*“ výstupů může být důležitým názor expertů. Je zde také několik okolností, ke kterým lze přihlédnout.

1. Třebaže je udržovací léčba lenalidomidem dobře tolerovaná, z metaanalýzy studií vyplynulo, že medián délky UL byl 28 měsíců. Celkem 29 % nemocných muselo tuto léčbu přerušit z důvodu závažných nežádoucích účinků oproti 12 % nemocných užívajících placebo. V délce podávání byl mezi provedenými klinickými studiemi významný rozdíl. V IFM studii byla udržovací léčba zastavena (motivem paušálního zastavení byl bezpečností důvod, tj. než se vyjasní vliv lenalidomidu na vznik sekundárních primárních nádorů) při dosažení průměru podávání lenalidomidu asi 2 let. U skupiny nemocných, kteří zastavili léčbu v IFM studii a přitom u nich nedošlo k progresi byla průměrná délka podávání lenalidomidu 3,3 roku. Ve studii CALGB byla průměrná délka podávání lenalidomidu 2,5 roku a ve studii GIMEMA 3 roky [McCarthy, 2017].

2. Nedávná analýza prokázala souvislost mezi délkou podávání lenalidomidu a zlepšením prognózy. Z analýzy vyplynulo, že klíčové pro přínos bylo podávání delší než 2 roky (pro PFS HR 0,13, $p < 0,001$; pro OS HR 0,09, $p < 0,001$) a tento významný rozdíl byl ještě lepší, pokud nemocní měli udržovací léčbu lenalidomidem déle než 3 roky (pro PFS HR 0,02, $p < 0,012$; pro OS HR 0,05, $p < 0,037$) [Mian, 2016].

3. Třebaže riziko progrese bez udržovací léčby lenalidomidem je vyšší než riziko vzniku sekundárního primárního nádoru (SPN), není při léčbě lenalidomidem toto riziko nezanedbatelné. Ve výše uvedené metaanalýze dosáhlo 3 % [Mian, 2016]. V detailní metaanalýze 3 klíčových studií bylo při UL lenalidomidem riziko vzniku krevního SPN v období před progresí 5,3 % vs. 0,8 % (placebo) a v celém sledovaném období včetně období po progresi MM 6,1 % vs. 2,8 %. Podobná data pro solidní SPN byla: před progresí 5,8 % vs. 2,0 % a v celém sledovaném období 7,3 % vs. 4,2 % [McCarthy, 2017].

4. Na otázku „jak dlouho?“ a „u které skupiny nemocných?“ nám musí odpovědět dobře postavené klinické studie. Je však na zvážení, zda u nemocných, kteří dosáhnou kompletní remise s MRD negativitou, je smysluplné podávat udržovací léčbu až do progrese, která nemusí ani nastat. Názorem expertů je, že by pokračování UL u takových nemocných i při její dobré toleranci mělo být po 3 letech zváženo s ohledem na bezpečnost. Lze tedy kvalifikovaně odhadnout, že v reálné praxi asi 1/3 nemocných během prvních 3 let UL lenalidomid přestane užívat, a to z důvodu nežá-

proLékaře.cz | 6.9.2025

doucích účinků, aniž by došlo k progresi a dalších 20 % nemocných lék přestane užívat z důvodu progrese onemocnění. U další podskupiny nemocných (nejméně 15–30 %), kteří dosáhnou MRD negativity, pak bude na zvážení, zda v léčbě pokračovat. Jde o názor expertů, kteří jsou si vědomi absence klinických studií. Při všech limitacích odhadu lze uvést, že déle než 3 roky bude v reálné praxi na UL lenalidomidem méně než 1/3 nemocných.

11. 5 Konsolidační léčba konvenční chemoterapií

Účinné možnosti a doporučení pro konsolidační léčbu jsou uvedeny vždy v kapitole věnované danému léku. Konsolidační léčba konvenční chemoterapií neprokázala účinnost [Hájek, 2007; Harousseau, 2007].

11. 6 Doporučení pro udržovací léčbu

• Lenalidomid je doposud nejúčinnějším lékem v udržovací léčbě mnohočetného myelomu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

• Udržovací léčba lenalidomidem je doporučena v dávce 10 mg denně (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• Délka udržovací léčby je doporučena až do relapsu či progrese onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

• Optimální délka podávání UL lenalidomidem není doposud známa, zvláště u nemocných v kompletní remisi s MRD negativitou je podávání léku delší než 3 roky jen obtížně zdůvodnitelné s ohledem na průměrnou délku udržovací léčby v klinických studiích a bezpečnost podávaní (doporučení C, úroveň důkazu IV).

• Thalidomid v udržovací léčbě je doporučen jen v případě nedostupnosti lenalidomidu nebo při jeho kontraindikaci či nesnášenlivosti, a to z důvodu menší účinnosti a vyšší toxicity (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• V udržovací léčbě je thalidomid doporučen ve vstupní dávce 100 mg denně u nemocných bez delece nebo monozomie chromozomu 13, translokace t(4;14), t14,16) a delece chromozomu 17 (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• Podávaní thalidomidu je doporučeno po dobu jednoho roku nezávisle na léčebné odpovědi. Pokračování udržovací léčby při výborné toleranci je na individuálním zvážení (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).

11. 7 LITERATURA

1. Attal M, Harousseau JL, Layvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. Blood 2006;108:3289–3294.

2. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma.N Engl J Med 2012;366:1782–1791.

3. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma: follow-up analysis of the IFM 2005-02 trial. Blood 2013;122:406.

4. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, et al. Reiterative survival analyses of total therapy 2 for multiple myeloma elucidate follow-up time dependency of prognostic variables and treatment arms. J Clin Oncol 2010;28:3023–3027.

5. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 2014;371:906–917.

6. Hájek R, Krejčí M, Ščudla V, 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. Klin onkol 2002;15:21–27.

7. Hajek R, Spicka I, Scukla V, et al. Consolidation therapy based on conventional chemotherapy and corticoids do not provide therapeutic advantage for newly diagnosed patiens after autologous transplantation. Blood 2007;110,11:163a.

8. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, et al. VELCADE/dexamethasone (Vel/D) versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantion (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM): updated results of the IFM 2005/01 trial. Blood 2007;110,11:450.

9. Hulin C, Belch A, Shustik C, et al. Updated outcomes and impact od age with lenalidomide and low-dose dexamethasone od melphalan, prednisone and thalidomide in the randomized, phase III FIRST trial. J Clin Oncol 2016;34:3609–3617.

10. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide is a highly effective maintenance therapy in myeloma patients of all ages; results of the phase III myeloma XI study. Blood 2016;128:1143.

11. Jones JR, Cairns DA, Gregory WM, et al. Second mylignancies in the cntext of lenalidomide treatment: an analysis of 2732 myeloma patients enrolled to the Myeloma XI trial. Blood Cancer J 2016;6:e506.

12. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. Blood 2012;119:3003–3015.

13. Maisnar V, Radocha J, Büchler T, et al. Monotherapy with low-dose thalidomide for relapsed or refractory multiple myeloma: better response rate with earlier treatment. Eur J Haematol 2007;79:305–309.

14. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versusbortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. Lancet Oncol 2010;11:934–941.

15. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide mainte-

proLékaře.cz | 6.9.2025

nance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. J Clin Oncol 2017;35:3279–3289.
16. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2012;366:1770–1781.
17. Mian I, Milton DR, Shah N, et al: Prolonged survival with a longer duration of maintenance lenalidomide after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. Cancer 2016, 122: 3831–3837.
18. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. Blood 2012;119:7–15.
19. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Community-based phase IIIB trial of three UPFRONT bortezomib-based myeloma regimens. J Clin Oncol 2015;33:3921–3929.
20. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib--thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2010;28:5101–5109.
21. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. MM-015 Investigators. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. N Engl J Med 2012;366:1759–1769.
22. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta--analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2014;15:333–342.
23. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med 2014;371:895–905.
24. Palumbo A, Gay F, Cavallo F, et al. Continuous therapy versus fixed duration of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. J Clin Oncol 2015;33:3459–3466.
25. Singh PP, Kumar SK, LaPlant BR, et al. Lenalidomide maintenence therapy in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized trials. Blood 2013;122:407.
26. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. J Clin Oncol 2012;30:2946–2955.
27. van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. Blood 2010;116:1220–1227.

12 LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU U NEMOCNÝCH SE SELHÁNÍM FUNKCE LEDVIN

12. 1 Zásadní taktické informace pro léčbu nemocných se selháním funkce ledvin

Již mírný vzestup kreatininu v séru 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. **První snahou lékaře je tedy zachránit ledviny nemocného, což je zásadní a urgentní krok** [Ludwig, 2007; Winearls, 1995]. Optimální je podat nejrychleji působící účinný režim bez nutnosti redukce dávek. Za takový režim lze v roce 2018 považovat režim s bortezomibem, respektive obecně proteasomovými inhibitory [Dimopoulos, 2016; Ludwig, 2007]. Významná je možnost podat léky v plné či maximální dávce i při selhání ledvin (viz níže). Je vhodnější vyčkat s podáním alkylační látky, u které jsou nezbytné redukce dávek (viz níže). Závažné poškození ledviny vyžaduje dialýzu.

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.

12. 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 způsobena více faktory. Imunoglobuliny, hlavně jejich lehké řetězce, mohou poškodit ledvinu přímo tím, že poškozují tubulární buňky a vytvářejí odlitkové válce v distálním tubulu (*cast nephropathy*). V méně častých případech se objevují jiné histologické formy poškození ledvin, např. amyloidóza ledvin, poškození ledvin depozity lehkých řetězců ve formě neamyloidových hmot (*light chain deposition disease*), poškození podobná glomerulonefritidě, izolované poškození tubulů (proximálního tubulu; *light chain proximal tubulopathy*) nebo infiltrace ledvin plazmatickými buňkami [Clark, 1999].

Dalšími faktory, které se podílejí na poškození ledvin, jsou: dehydratace, hyperkalcemie, hyper-