proLékaře.cz | 6.9.2025

14 LÉKY INHIBUJÍCÍ OSTEOLÝZU U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM V ROCE 2018

Více než 80 % nemocných s mnohočetným myelomem (MM) má typická osteolytická ložiska, a tak bisfosfonáty jsou standardní a nedílnou součástí komplexní léčby mnohočetného myelomu. Denosumab tuto skupinu léků nově doplňuje. Tento fakt se více než po dvě desetiletí nemění. Kontinuálně však zrají a mění se názory na to, kdy začít s podáváním těchto léků, jak dlouho je podávat a jak se liší jednotlivé léky ve své účinnosti.

Bisfosfonáty a denosumab mají několik vedlejších účinků, které jsou zpravidla mírného, či středního stupně. Vysazení léků či jejich přechodné přerušení podávání a redukce dávky jsou běžné metody, které téměř ve 100 % vedou v rutinní praxi k plné úpravě vedlejších účinků jako je dyspepsie, zhoršení funkce ledvin a podobně [Rusell, 2011]. Teprve po více než jednom desetiletí používání v případě bisfosfonátů byly popsány dvě pozdní, naštěstí řídce se vyskytující komplikace této léčby: osteonekróza čelisti a atypická únavová zlomenina [Lenart, 2008; Marx, 2003; Ruggiero, 2004; Puhaindran, 2011; Tonogai, 2014]. U denosumabu dochází k osteonekróze rovněž [Raje, 2016]. Tato poznání modifikovala dříve platné názory na to, jak dlouho tyto léky podávat. Těmto raritním, ale závažným komplikacím je věnována poslední část této kapitoly.

14. 1 Klinické studie potvrzující přínos bisfosfonátů nebo denosumabu pro pacienty s mnohočetným myelomem

14. 1. 1 Bisfosfonáty

Bolesti kostí, hyperkalcemie a patologické fraktury jsou hlavní příčinou morbidity 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] a zoledronatu [Rosen, 2003]. Podrobnosti z těchto prací byly rozvedeny i v českých publikacích [Adam, 2005].

U ibandronatu je situace složitější. Ve formě článku byla zveřejněna pouze jedna randomizovaná studie, která u pacientů s mnohočetným myelomem srovnávala ibandronat s placebem. A právě v této studii byl ibandronat silně poddávkován, pacienti dostávali ibandronat 1krát měsíčně i. v. pouze v dávce 2 mg, zatímco dnešní běžná dávka je trojnásobná, 6 mg. Ibandronat v této studii nebyl dostatečně účinný [Menssen, 2002]. Ibandronat v dávce 6 mg měsíčně má prokázanou klinickou účinnost u pacientů s kostními metastázami solidních tumorů, srovnatelnou se zoledronatem [Body, 2003, 2004 a 2007; Barrett-Lee, 2014; Pecherstorfer, 2006]. Vzhledem k prokázané účinnosti u solidních tumorů se předpokládal analogický účinek i u mnohočetného myelomu (názor expertů). Formou abstraktu byly publikovány závěry německé studie, v rámci které byl srovnáván ibandronat se zoledronatem v souboru pacientů s mnohočetným myelomem. Léčebný efekt byl lepší u ibandronatu než u zoledronatu [Knauf, 2010]. Účinnost ibandronatu u mnohočetného myelomu potvrdila i nejnovější metaanalýza [Geng, 2015].

Další dva preparáty ze skupiny bisfosfonátů, alendronat a risedronat, jsou registrovány a indikovány pouze pro léčbu osteoporózy, jejíž příčinou není maligní onemocnění, stejně tak jako preparát Bonviva.

14. 1. 2 Denosumab

Ve fázi klinického zkoušení u mnohočetného myelomu je blokátor ligandu RANKL, denosumab. Zatím jsou k dispozici výsledky dvou randomizovaných klinických studií fáze III. Klinická studie „244 MM“ srovnala zoledronat a denosumab u pacientek s karcinomem prsu a u pacientů s mnohočetným myelomem [Raje, 2016]. Ve studii nebyly nalezeny v účinnosti obou preparátů signifikantní rozdíly. Tato studie však měla limitovaný počet nemocných s MM (podskupina 180 nemocných ve studii). V roce 2017 byly poprvé publikovány výsledky klíčové randomizované klinické studie „482 Study“, ve které je u 1 718 nemocných denosumab v dávce 120 mg s. c. srovnáván se zolendronatem v dávce 4 mg i. v. [Raje, 2017]. Oba léky byly podávány 1krát za 4 týdny. Výstupy studie byly pozitivní, respektive studie dosáhla primárního cíle, kterým byly srovnatelné výsledky se zolendronatem. Medián doby do objevení se první SRE (*skeletal-related events*) byl podobný (22,8 měsíce pro denosumab vs. 24 měsíce pro zolendronat; HR = 0,98, p = 0,01). Doba do progrese byla o 10,7 měsíce delší ve skupině s denosumabem (HR = 0,82; p = 0,036), celkové přežití bylo podobné. Spektrum nežádoucích účinků bylo srovnatelné v obou ramenech kromě renální toxicity vyšší u zolendronatu (17,1 % vs. 10,0 %; p = 0,001) a hypokalcemie vyšší u denosumabu (16,9 % vs. 12,4 %; p = 0,009) [Raje, 2017].

K dispozici je dále metaanalýza randomizovaných klinických studií, srovnávajících zoledronat s denosumabem. Autoři této metaanalýzy uvádějí, že denosumab byl o něco účinnější než zoledronát v oddálení

proLékaře.cz | 6.9.2025

vzniku kostních komplikací *(skeletal releated events)*. Ale v délce celkového přežití nebyl rozdíl mezi pacienty léčenými denosumabem či zoledronatem [Chen, 2016]. Denosumab podobně jako bisfosfonáty může způsobit osteonekrózu [Chen, 2016; Raje, 2016 a 2017].

14. 2 Volba léku

Volba preparátů se klasicky děje na základě srovnávacích studií. V posledních dvou desetiletích proběhly sice velmi četné studie, srovnávající jednotlivé preparáty ze skupiny bisfosfonátů s placebem, ale v uvedeném období byly zveřejněny pouze 3 velké randomizované studie, které srovnávaly dva rozdílné preparáty nebo alespoň dvě rozdílné dávky. Bylo prokázáno, že zoledronat byl stejně účinný jako pamidronat z hlediska vlivu na bolesti, na interval do první skeletální komplikace a na incidenci skeletálních komplikací [Rosen, 2001]. Druhá randomizovaná klinická studie srovnávala účinek 2 odlišných dávek pamidronatu 90 mg vs. 30 mg 1krát za měsíc. V hodnoceném souboru 504 pacientů po třech letech nenašli rozdíl v počtu skeletálních komplikací [Gimsing, 2010].

Třetí randomizovaná studie srovnávala nitrožilní podávání zoledronatu s perorální léčbou klodronatem 1 600 mg denně v souboru 2 000 pacientů. Tato studie prokázala signifikantně nižší počet kostních komplikací ve skupině se zoledronatem oproti pacientům s klodronatem. A zatím v této studii jako jediné bylo popsáno prodloužení délky celkového přežití *(overal survival* = OS) ve skupině léčené zoledronatem ve srovnání se skupinou léčenou klodronatem [Morgan, 2010, 2011, 2012]. Toto je jediná studie, které prokázala výraznější účinek zoledronatu oproti klodronatu.

Otázce, zda některý z preparátů bisfosfonátů má potenciál prodloužit celkové přežití, se pak věnovala metaanalýza dat obsažených v Cochrane databázi. Metaanalýza však nepotvrdila prodloužení přežití vlivem podávání zoledronatu oproti léčbě dalšími dnes používanými bisfosfonáty [Mhaskar, 2012]. Uvedená metaanalýza neopravňuje k upřednostnění některého z dostupných bisfosfonátů. U pacientů s mnohočetným myelomem považujeme za indikované a vhodné všechny preparáty bisfosfonátů (klodronat, pamidronat, zoledronat, ibandronat) při odpovídajícím dávkování. Každý z uvedených preparátů se mírně liší spektrem nežádoucích účinků. Proto se domníváme, že optimální je individuální volba bisfosfonátů pro konkrétního pacienta.

Z výše uvedeného srovnání denosumabu se zolendronatem vyplývá, že denosumab snižuje podobně jako zometa počet kostních komplikací. U nemocných s renálním selháním by měl dostat přednost denosumab před zolendronatem [Raje, 2017].

14. 3 Indikace a délka podávání bisfosfonátů u pacientů s mnohočetným myelomem

Indikace pro zahájení podávání bisfosfonátů nebo denosumabu jsou známky patologické osteolýzy u mnohočetného myelomu, respektive symptomatický mnohočetný myelom. To je jednoznačné doporučení, platné již více než jedno desetiletí, které se nemění. Ale mění se názory na otázku, jak dlouho je podávat.

V době před rozpoznáním pozdních nežádoucích účinků bisfosfonátů nebyla jasná pravidla pro délku podávání. Pacientů v kompletní remisi bylo před 10 lety méně než je dnes, a tak většina nemocných s mnohočetným myelomem užívala dříve tyto léky dlouhodobě. Po rozpoznání pozdních komplikací bisfosfonátů – osteonekrózy čelisti a atypických fraktur se začala délka podávání bisfosfonátů omezovat s cílem snížit počty těchto pozdních komplikací. Mezinárodně platná léčebná doporučení pro léčbu mnohočetného myelomu proto preferují podávání bisfosfonátů ukončit u těch pacientů, kteří po protimyelomové léčbě dosáhnou dlouhodobé kompletní remise či velmi dobré parciální remise nemoci. Mezinárodní doporučení se shodují v tom, že bisfosfonáty by měly být podávány u pacientů v kompletní remisi či ve velmi dobré parciální remisi nejméně jeden rok od dosažení takto definované léčebné odpovědi, ale ne déle než dva roky vzhledem ke skutečnosti, že incidence osteonekróz čelisti začíná výrazněji narůstat po dvou letech podávání bisfosfonátů [Fung, 2016; Kyle, 2007; Terpos, 2009 a 2013; Snowden, 2011]. U denosumabu se osteonekróza objevuje i časně [Rossella, 2016].

Dlouhodobé podávání bisfosfonátů se doporučuje jen u těch pacientů s mnohočetným myelomem a s osteolytickými projevy, kteří nedosáhnou kompletní remise nebo velmi dobré parciální remise nemoci, u kterých je dlouhodobě přítomná aktivita nemoci [Terpos, 2009 a 2013; Snowden, 2011; Kyle, 2007]. U denosumabu lze pravděpodobně doporučit totožný postup. V případě biochemického relapsu, který ale zatím nevyžaduje léčbu, se má obnovit léčba bisfosfonáty. Obnovení podávání bisfosfonátů při známkách laboratorního relapsu vedlo k oddálení vzniku dalších kostních komplikací, ne však k prodloužení intervalu do vzniku jiných signálů aktivity nemoci [García-Sanz, 2015].

14. 4 Podávat bisfosfonáty u asymptomatického myelomu?

Otázku, zda podávat bisfosfonáty pacientům s mnohočetným myelomem, kteří splňují diagnózu asymptomatického myelomu, řešilo mnoho studií. Závěry všech těchto studií byly podobné. Podávání bisfosfonátů pacientům s asymptomatickým myelomem, tedy

proLékaře.cz | 6.9.2025

myelomem bez prokazatelných osteolytických ložisek, kteří ještě nevyžadují zahájení cytostatické léčby, vedlo k tomu, že v době přechodu do symptomatické formy mnohočetného myelomu měli tito nemocní skelet podstatně méně poškozený nemocí než ti, kteří bisfosfonáty nedostávali. Vlivem podávání bisfosfonátů však nedošlo k prodloužení asymtomatické fáze myelomu [Witzig, 2013; D'Arena, 2011; Musto, 2008]. Tyto výsledky byly před 10 lety interpretovány jako jednoznačná indikace pro zahájení podávání bisfosfonátů pacientům s asymptomatickým a tedy neléčeným myelomem. Za posledních deset let se však hodně zlepšily možnosti detekce počátků osteolytické aktivity mnohočetného myelomu (celotělové *low-dose* CT, FDG-PET/CT), takže mnozí pacienti, kteří by dříve byli podle rentgenových snímků ponecháni ve skupině asymptomatickoho myelomu, jsou dnes přeřazováni do symptomatické formy a léčeni díky průkazu časných forem osteolýzy pomocí citlivějších zobrazovacích metod.

Podání bisfosfonátů u pacientů s asymptomatickým myelomem nevyžadujícím cytostatickou léčbu v roce 2017 odvisí od rozhodnutí ošetřujícího lékaře, který individuálně vyhodnotí potenciální přínos oproti riziku pozdních komplikací při dlouhodobém podávání bisfosfonátů.

14. 5 Dávkování v závislosti na funkci ledvin

Klodronat je k dispozici ve dvou preparátech (Bonefos a Lodronat). Ani závažné renální selhání není kontraindikací jeho podání. Je však nutné upravit dávkování klodronatu. 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). Bisfosfonáty mají krátký plazmatický poločas, krev je po průchodu kostní tkání zbavena bisfosfonátů, a tak velmi pomalé podávání (1 500 mg v průběhu 12 hodin) nevede k vyšší plazmatické hladině [Adam Z., nepublikované vlastní pozorování].

Pamidronat je možné podávat i při závažném renálním selhání, a to dokonce bez redukce dávky, ale s prodloužením intervalu nitrožilní infuze s maximální rychlostí 20 mg/hod. Pro potencionální nefrotoxicitu se doporučuje sledovat hladinu urey a kreatininu při každé aplikaci.

Zoledronat je omezen pouze pro nemocné s dobrou funkcí ledvin. V roce 2005 bylo nově zveřejněno doporučení pro úpravy dávek zoledronatu dle clearance kreatininu až do hladiny kreatininu 256 µmol/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 [Bergner, 2007; Henrich, 2009]. Podává se v dávce 6 mg i. v. a při snížení clearance pod 0,5 ml/s je doporučena redukce nitrožilní dávky z 6 na 2 mg a prodloužení trvání infuze nejméně na 1 hodinu. U pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí (CLcr < 30 ml/min) se doporučuje snížení perorální dávky na jednu 50 mg tabletu jednou týdně. Někteří autoři však doporučují neredukovat dávku ibandronatu u pacientů s akutní hyperkalcemií a zhoršenou funkcí ledvin [Henrich, 2006 a 2009; Bergner, 2006 a 2007; Diel 2009; Jackson 2005].

14. 6 Běžné nežádoucí účinky léčby bisfosfonátů a denosumabu

14. 6. 1 Bisfosfonáty a denosumabem indukovaná hypokalcemie

Všechny preparáty mohou způsobovat symptomatickou nebo asymptomatickou hypokalcemii, a proto se doporučuje současná substituce kalcia a vitaminu D [Do, 2012; Epperla, 2015; Noriega, 2014; Kreutle, 2014; Raje, 2017].

14. 6. 2 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. Doporučuje se po polknutí tablety neuléhat do postele.

To však neplatí pro klodronat, u něhož nebyla toxicita v oblasti jícnu popsána. Klodronat může způsobit mírné dráždění v dolní části zažívacího traktu až řidší stolice [Atula, 2003].

Zolendronat má srovnatelné gastrointestinální nežádoucí účinky jako denosumab vyskytující se asi u jedné třetiny nemocných [Raje, 2017].

14. 6. 3 Flu-like syndrom

Horečka se vzestupem reaktantů akutní fáze provází aplikaci dusík obsahujících bisfosfonátů asi zcela výjimečně, řádově v procentech. Je na to třeba pacienty upozornit, aby teplotu po této infuzi neinterpretovali jako infekci. Klodronat nezpůsobuje *flu-like* syndrom, takže jej lze použít u osob s *flu-like* syndromem po dusík obsahujících bisfosfonátech [Atula, 2003; Russell, 2011].

14. 6. 4 Poškození ledvin

Ledviny jsou hlavním místem vylučování těchto bisfosfonátů, buňky ledvin se dostávají do kontaktu

proLékaře.cz | 6.9.2025

s vyšší koncentrací bisfosfonátů než ostatní buňky v těle a to zřejmě umožňuje v některých případech jejich poškození. U pacientů s poškozením ledvin v průběhu léčby těmito preparáty bylo popsáno jak glomerulární, tak i tubulární poškození [Sauter, 2006].

První preparáty ze skupiny bezdusíkatých bisfosfonátů ohrožovaly ledviny jen při 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 10,9 % [Rosen, 2003]. Nicméně nežádoucí působení zoledronatu na ledviny nelze ignorovat. Při každé aplikaci je nutné sledovat hodnotu urey i kreatininu a v případě jejich vzestupu léčbu přerušit a obnovit ji až po návratu na původní hodnoty nebo adekvátně snížit dávku zoledronatu.

Medián intervalu mezi zahájením léčby a zřetelnou nefrotoxicitou činí 4–5 měsíců [Markowitz, 2001 a 2003]. Zhoršování funkce ledvin obvykle pokračuje 1–2 měsíce po přerušení podávání bisfosfonátu. Denosumab poškozuje ledviny méně než zolendronat [Raje, 2017].

14. 7 Léky indukovaná osteonekróza čelisti

14. 7. 1 Rizikové faktory a četnost této komplikace

Léky navozená osteonekróza čelisti *(medication releated osteonecrosis of the jaw)* je velmi závažná komplikace s progresivní destrukcí kosti v maxillofaciální oblasti. Tato komplikace může být indukována jak léky inhibujícími osteolýzu, tedy bisfosfonáty, tak ligandem aktivátoru receptoru nukleárního faktoru kappa B (*recector activator of nuclear factor kappa-B ligand* – preparát denosumab), tak také léky inhibujícími angioneogenezu (bevacizumab, sorafenib, sunitinib). Osteonekróza čelisti v souvislosti s dlouhodobým užíváním bisfosfonátů byla poprvé popsána až v roce 2003 a 2004 (stomatochirurgem Marxem a Ruggierem) [Marx, 2003, Ruggiero, 2004], ačkoliv léčebný efekt pamidronatu byl popsán již v roce 1991. Osteonekróza čelisti nejčastěji vzniká jako důsledek extrakce zubu, ale tento proces může i nastartovat výkon spojený se zakotvením zubního implantátu [Ferlito, 2011; Montoya, 2010; Favia, 2011].

V roce 2017 je již však známo, že osteonekrózu čelisti mohou způsobit nejen bisfosfonáty, ale i četné další léky včetně denosumabu. Při srovnání léčby bisfosfonáty a denosumabem se míra rizika vzniku osteonekrózy zásadně neliší, ale zásadně se liší průměrný interval do vzniku osteonekrózy. Je prokázáno, že riziko vzniku osteonekrózy stoupá s délkou podávání bisfosfonátu [Bamias, 2005].

V případě léčby zoledronatem byl medián počtu aplikací při vzniku osteonekrózy 33, zatímco ostenekróza v případě léčby denosumabem se může objevit časně po zahájení léčby nezávisle na počtu aplikací denosumabu [Rossella, 2016]. Na druhé straně riziko vzniku osteonekrózy po denosumabu rychle klesá, zatímco po léčbě bisfosfonáty zůstává stabilní po několik let.

Riziko osteonekrózy v případě léčby perorálními bisfosfonáty se udává 0,5 %, riziko osteonekrózy po extrakci zubu při nitrožilní léčbě bisfosfonáty se udává od 1,6 do 14,8 %. Osteonekróza postihuje v 73 % případů mandibulu, ve 22,5 % maxilu a v 4,8 % postihuje obě čelisti [Rosella, 2016]. Riziko vzniku osteonekrózy v závislosti na léčbě a čase uvádí tabulka 14.1.

Incidence osteonekrózy je podle dostupných údajů u nemocných s mnohočetným myelomem nejvyšší ze všech nádorů. Durie et al. uvádí v retrospektivním hodnocení provedeném na 1 203 pacientech četnost oseonekrózy u 6,8 % nemocných s mnohočetným myelomem a jen u 4,4 % nemocných s karcinomem prsu [Durie, 2005]. Bamias 2005 uvádí v prospektivním hodnocení souboru 252 nemocných incidenci osteonekrózy

Tab. 14. 1 Míry rizika vzniku osteonekrózy v různých skupinách pacientů

Léčba	Pacienti s osteoporózou, výskyt na 10 000 pacientů	Léčba	Pacienti s maligní chorobou, výskyt na 10 000 pacientů
Placebo	0–2	placebo	0–1,9
Bisfosfonáty p. o. užívané do 4 let	10	Zoledronat	33–110
Bisfosfonáty p. o. užívané nad 4 roky	21	Bevacizumab	20
Zoledronat do 3 let	1,7	Zoledronat a současně Bevacizumab	90
Denosumab	4	Denosumab	70–190

[Rosella, 2016]

proLékaře.cz | 6.9.2025

čelisti u 9,9 % pacientů s mnohočetným myelomem a jen u 2,9 % pacientek s karcinomem prsu. V obou klinických hodnoceních byly podávanými bisfosfonáty pamidronat a zolendronat.

14. 7. 2 Preventivní opatření

Léčba již vzniklé osteonekrózy je omezeně úspěšná, a proto se důraz klade na prevenci.

1. Seznámit pacienta s rizikem těchto léků.

2. Před léčbou provést panoramatický snímek čelisti a prohlédnout čelisti stomatologen znalým problému. Doporučuje se extrakce zubů s velkou mobilitou, grade III, nebo zubu s endodetálním a peridentálním nálezem, vždy s antibiotickou profylaxí. Pokud by extrakce více zubů však měla za následek dlouhodobější poruchu v příjmu stravy, musí se lékař domluvit s pacientem a vyhodnotit, co představuje větší negativum, zda nepodání bisfosfonátů nebo provedení četných extrakcí s následnou neschopností kousat. Případně podání bisfosfonátů odložit do doby, než se zlepší hybnost nemocného, a tedy jeho schopnost docházet na protetické stomatologické ošetření.

3. Před každou aplikací bisfosfonátů se ptáme pacienta, zda nemá nové problémy se zuby, které dříve neměl. V případě, že je třeba extrakce zubu, doporučuje se přerušení léčby až 2–3 měsíce před extrakcí, pokud to není urgentní výkon. Tento postup není podpořen žádnou klinickou studií [Damm, 2013; Hellstein, 2011). Stomatochirurgický výkon (prosté vytržení zubu) se doporučuje provádět s antibiotickou profylaxí (např. Augmentin či Amoksilav á 1 g – 2 tablety 2 hodiny před samotným výkonem a poté 2 x 1g á 12 hod. po dobu 10–14 dnů). Při alergii na peniciliny lze použít např. Rovamycin 1-0-1, případně Dalacin. Po 14 dnech je doporučeno provést kontrolní stomatologické vyšetření. Pokud není rána zhojena do 14 dnů, je vhodné provést mikrobiologické vyšetření, případně změnu antibiotika.

4. Američtí stomatologové doporučují u nejrizikovějších, tedy u onkologických pacientů léčených i. v. bisfosfonáty nebo u pacientů léčených perorálními bisfofonáty více než 4 roky v intervalu 6–12 měsíců, pravidelné klinické prohlídky zkušeným stomatologem i s případným panoramatickým snímkem čelisti [Rosella, 2016].

S prodlužujícím životem nemocných se častěji než dříve setkáváme s otázkou, zda se může provést implantát dentální endoprotézy. Pro tento výkon také bisfosfonáty představují výrazné zvýšení rizika a nejde jen o riziko osteonekrózy, ale i riziko uvolnění implantátu.

V případě zubních implantátů se od roku 2016 doporučuje pouze vysvětlit pacientovi, že v případě zubních implantátů u pacientů užívajících bisfosfonáty je zvýšené riziko vzniku osteonekrózy v místě implantátu. Doporučuje se vždy použít perioperativní antimikrobiální profylaxi [Walter, 2016; de-Freitas, 2016].

14. 7. 3 Léčba již vzniklé osteonekrózy

Léčba by měla probíhat v centrech, která s touto komplikací mají zkušenosti.

Ve stadiu 1, tedy při viditelné expozici nekrotické kosti, se doporučuje výplachy antiseptickými roztoky, například 3–4x denně mezi jídly kloktat chlorhexidin (Corsodyl) do zhojení rány. Pokud po 8 týdnech není tendence k hojení, tak je nutné chirurgické ošetření.

Ve stadiu II po 2 týdnech antibiotické terapie, která má snížit zánětlivé projevy, je na zvážení chirurgické ošetření.

Ve stadiu III se doporučují marginální či segmentální osteotomie. Invazivní chirurgie je indikována, jen pokud může radikální výkon zlepšit kvalitu života pacienta.

Léčba osteonekrózy čelisti by měla být prováděna v centrech, která mají s touto léčbou dostatek vlastních zkušeností [Rugani, 2015].

14. 8 Atypické fraktury

V roce 2008, pět let poté co byla popsána osteonekróza čelisti při bisfosfonátech, si lékaři všimli, že dlouhodobá aplikace bisfosfonátů způsobuje zvýšenou křehkost kosti a že se objevují takzvané „atypické fraktury“, které vznikají v místech, kde nejsou žádná patologická osteolytická ložiska, bez odpovídajícího traumatického děje [Visekruna, 2008; Kwek, 2008; Lee, 2008]. Atypické fraktury kostí vznikají bez zvýšené fyzické zátěže či bez traumatu u osob dlouhodobě užívajících bisfosfonáty. Tyto léky totiž inhibují nejen patologickou osteolýzu, a tak zmenšují počet kostních komplikací a zvyšují denzitu kosti, ale také blokují fyziologickou přestavbu kosti, což vede ke ztrátě pružnosti a zvýšené křehkosti. Typickými lokalizacemi jsou subtrochanterické fraktury femuru, fraktury pánve a femurů. Fraktury metatarzálních kostní jsou popisovány méně často, první popis je z roku 2006 [Schneider, 2006]. U pacientů s mnohočetným myelomem byly popsány spontánní fraktury poprvé u femuru v roce 2008 a 2009 [Wernecke, 2008; Grasko, 2009], fraktury metatarzálních kostní byly popsány u 6 pacientů (≥ 5,5 letech podávání bisfosfonátů) [Waterman, 2011]. Atypické fraktury kostí jsme však u našich pacientů viděli podstatně vzácněji než osteonekrózy čelisti [Adam, 2013].

14. 9 Doporučení pro podávání bisfosfonátů

• Dlouhodobé léčebné podávání bisfosfonátů nebo denosumabu je doporučováno všem pacien-

proLékaře.cz | 6.9.2025

tům s nepochybnou diagnózou symptomatický mnohočetný myelom (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

• Podávání bisfosfonátů je možné i u nemocných 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. Je na ošetřujícím lékaři, aby individuálně vyhodnotil přínos časného nasazení bisfosfonátů oproti rizikům plynoucím z dlouhodobého podávání (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

• Za účinnou léčbu lze považovat podávání perorální nebo parenterální formy klodronatu, parenterální formy pamidronatu a zoledronatu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Ibandronat je dalším účinným bisfosfonátem s průkazem u solidních nádorů, s jednou randomizovanou studií u mnohočetného myelomu

• Klodronat lze podávat perorálně, nejnižší denní dávka jakéhokoliv preparátu klodronatu s dokumentovanou účinností je 1 600 mg, při dobré toleranci lze podávat i 2 400 mg. Ekvivalentní nitrožilní dávka klodronatu je 900 mg i. v. infuze 1krát za 14 dní (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

• Pamidronat se podává v dávce 90 mg i. v. 1krát za 3–4 týdny, případně 60 mg 1krát za 14 dní (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• Zoledronat se podává v dávce 4 mg i. v. infuzi 1krát za 3–4 týdny (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Intervaly lze prodloužit na 2–3 měsíce.

• Ibandronat se podává v dávce 6 mg v i. v. infuzi 1krát za 3–4 týdny. Alternativou je 50 mg p. o. denně (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).

• Denosumab se podává v dávce 120 mg s. c. 1krát za 4 týdny (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• Výběr preparátu závisí na preferenci pacienta a lékaře a stavu organismu před léčbou, zvláště s ohledem na poškození ledvin a možnost vzniku osteonekrózy.

• Doba podávání bisfosfonátů u pacientů, kteří dosáhnou kompletní remise nebo velmi dobré parciální remise, by měla přesáhnout jeden rok od dosažení této léčebné odpovědi, ale neměla by být delší než dva roky od dosažení léčebných odpovědí (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).

• V případě nedosažení ani velmi dobré parciální remise a trvání osteolytické aktivity nemoci může být podávání bisfosfonátů dlouhodobé.

• Opatrnost a úprava dávek těchto preparátů, zvláště pak zolendronatu, je nutná při středním a závažném selhání ledvin (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• Před zahájením léčby bisfosfonáty je vždy nutné zvážit riziko případné osteonekrózy. Zejména u pacientů s vyšším rizikem osteonekrózy čelisti, u kterých nelze očekávat možnost zajištění komplexní stomatologické péče, raději léčbu bisfosfonáty oddálit či vůbec nezahajovat. Tuto situaci je nutno vždy s pacientem individuálně prodiskutovat (stupeň doporučení C, úroveň doporučení IV).

14. 10 Doporučení pro prevenci vzniku osteonekrózy u nemocných s mnohočetným myelomem při současné léčbě dusík obsahujícími bisfosfonáty

14. 10. 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, stomatologického vyšetření s výhledem na 2–3 roky a případné sanace 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 výkonu zubaře v dutině ústní, zvláště pak stomatochirurgickém výkonu (nejčastěji vytržení zubu).

• Před každým podáním bisfosfonátu obsahujícím dusík je vhodné, aby se zdravotnický personál přesvědčil, že nemocný neměl proveden stomatologický výkon nebo výkon není plánován. (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV)

14. 10. 2 Doporučení při stomatochirurgickém výkonu

• Stomatochirurgický výkon (prosté vytržení zubu) se doporučuje provádět s antibiotickou profylaxí (např. Augmentin či Amoksilav á 1 g – 2 tablety 2 hodiny před samotným výkonem a poté 2 x 1 g á 12 hod. po dobu 10–14 dnů). Při alergii na peniciliny lze použít např. Rovamycin 1-0-1, nebo Dalacin. (stupeň doporučení B, úroveň důkazů 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 důkazů III)

• Je vhodné zvýšeně pečovat o hygienu dutiny ústní (například 3–4krát denně mezi jídly kloktat chlorhexidin (Corsodyl) do zhojení rány).

proLékaře.cz | 6.9.2025

• Je doporučeno provedení plánovaného výkonu s určitým odstupem od poslední infuze dusík obsahujícího bisfosfonátu. Doba není přesně stanovena, pokud výkon není urgentní, doporučuje se 2–3 měsíce před plánovanou extrakcí přerušit podávání bisfosfonátů. (stupeň doporučení B, úroveň důkazů 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 důkazů III)

14. 11 LITERATURA

1. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, et al. Kostní nádorová choroba. Praha, Grada 2005, 296 s.
2. Adam Z, Sprláková-Puková A, Chaloupka R, et al. Atypická fraktura metatarsální kostni u pacienta s mnohočetným myelomem, který byl dlouhodobě léčeb bisfosfonáty. Vnitr Lek 2013;59:1022–1026.
3. 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 2003;26:661–671.
4. 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.
5. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, et al. Oral ibandronic acid versusintravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:114–122.
6. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patientes with advanced multiple myeloma. N Engl J Med 1996;334:488–493.
7. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. J Clin Oncol 1998;16:593–602.
8. Bergner R, Henrich DM, Hoffmann M, et al. Renal safety and pharmacokinetics of ibandronate in multiple myeloma patients with or without impaired renal function. J Clin Pharmacol 2007;47:942–950.
9. Bergner R, Henrich DM, Hoffmann M, etl al. Therapy of hypercalcemia with ibandronate in case of acute renal failure. Internist (Berl) 2006;47:293–296.
10. Body JJ. Reducing skeletal complications and bone pain with intravenouw ibandronate for metastatic bone disease. Eur J Cancer Suppl 2004;2:5–8.
11. 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 2003;14:1399–1405.
12. Body JJ, Lichinitser M, Tjulandin S, et al. Oral ibandronate is as active as intravenous zoledronic acid for reducing bone turnover markers in women with breast cancer and bone metastases. Ann Oncol 2007;18:1165–1171.
13. D'Arena G, Gobbi PG, Broglia C, et al. Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of a randomized study. Leuk Lymphoma 2011;52:771–775.
14. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A potential alternative to drug holidays. Gen Dent 2013;61:33–8.
15. de-Freitas NR, Lima LB, de-Moura MB, et al. Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2016;21:e644–e651.
16. Delmas PD, Charhon S, Chapuy E, et al. Long term effects of dichloromethylene diphosphate (C12MDP) on skeletal lesions in multiple myeloma. Metab Bone Dis Relat Res 1982;4:163–168.
17. Diel IJ, Weide R, Köppler H, et al. Risk of renal impairment after treatment with ibandronate versus zoledronic acid: a retrospective medical records review. Support Care Cancer 2009;17:719–725.
18. Do WS, Park JK, Park MI, et al. Bisphosphonate-induced severe hypocalcemia – a case report. J Bone Metab 2012;19:139–145.
19. Durie BG, Katz, M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate. N Engl J Med 2005;353:99–102.
20. Epperla N, Pathak R. Hypocalcemia secondary to zoledronate therapy in a patient with low vitamin D level. WMJ 2015;114:163–166.
21. Favia G, Piattelli A, Sportelli P, Capodiferro S, Iezzi G. Osteonecrosis of the posterior mandible after implant insertion: a clinical and histological case report. Clin Implant Dent Relat Res 2011;13:58–63.
22. Ferlito S, Liardo C, Puzzo S. Bisphosponates and dental implants: a case report and a brief review of literature. Minerva Stomatol 2011;60:75–81.
23. Fung P, Bedogni G, Bedogni A, et al. Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study. Oral Dis 2017;23:477–483.
24. García-Sanz R, Oriol A, Moreno MJ, et al. Zoledronic acid as compared with observation in multiple myeloma patients at biochemical relapse: results of the randomized AZABACHE Spanish trial. Haematologica 2015;100:1207–1213.
25. Geng CJ, Liang Q, Zhong JH, et al. Ibandronate to treat skeletal--related events and bone pain in metastatic bone disease or multiple myeloma: a meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ Open 2015;5:e007258.
26. Gimsing P, Carlson K, Turesson I, et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010;11:973–982.
27. Grasko JM, Hermann RP, Vasikaran SD. Recurrent low-energy femoral shift fratures and osteonecrosis of the jaw in a case of multiple myeloma treated with bisphosphonates. J oral Maxillofac Surg 2009;67:645–649.
28. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc 2011;142:1243–51.
29. Henrich DM, Hoffmann M, Uppenkamp M, et al. Tolerability of dose escalation of ibandronate in patients with multiple myeloma and end--stage renal disease: a case series. Onkologie 2009;32:482–486.

proLékaře.cz | 6.9.2025

30. Henrich D, Hoffmann M, Uppenkamp M, et al. Ibandronate for the treatment of hypercalcemia or nephrocalcinosis in patients with multiple myeloma and acute renal failure: Case reports. Acta Haematol 2006;116:165–172.
31. Chen F, Pu F. Safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: a meta-analysis of randomized controlled trials. Oncol Res Treat 2016;39:453–459.
32. Jackson GH. Renal safety of ibandronate. Oncologist 2005;10:14–18.
33. Knauf W, Berger R, Kropff M, et al. Compare – result of a randomised study to assess the renal safety nad efficacy of ibandronate and zoledronate in multiple myeloma patients. Onkologie 2010;33:246.
34. Kreutle V, Blum C, Meier C, et al. Bisphosphonate induced hypocalcaemia - report of six cases and review of the literature. Swiss Med Wkly 2014;144:w13979.
35. Kwek EB, Koh JS, Howe TS. More on atypical fractures of the femoral diaphysis. N Engl J Med 2008;359:316–317.
36. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol 2007;25:2464–2472.
37. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, et al. Randomised, placebo controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish leukemia Group. Lancer 1992;340:1049–1052.
38. Lee P, Seibel MJ. More on atypical fractures of the femoral diaphysis. N Engl J Med 2008;359:317–318.
39. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. N Engl J Med 2008;358:1304–1306.
40. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis wollowing treatment with high dose pamidronate. J Am Soc Nephrol 2001;12:1164–1172.
41. Markowitz GS, Fine, PL, Stack FJ, et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zolendronate (Zometa). Kidney Int 2003;64:281–289.
42. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:1115–1117.
43. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, et al. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbitidy in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukemia in Aduls. Brit J Haematol 1998;100:317–325.
44. Menssen HD, Sakalová A, Fontana A, et al. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. J Clin Oncol 2002;20:2353–2359.
45. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2012;(5):CD003188.
46. Montoya-Carralero JM, Parra-Mino P, Ramírez-Fernández P, et al. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: a bibliographic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2010;15:e65–e69.
47. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. Lancet 2010;376:1989–1999.
48. Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2011;12:743–752.
49. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: the Medical Research Council Myeloma IX Trial. Blood 2012;119:5374–5383.
50. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. Cancer 2008;113:1588–1595.
51. Noriega Aldave AP, Jaiswal S. Severe resistant hypocalcemia in multiple myeloma after zoledronic acid administration: a case report. J Med Case Rep 2014;8:353.
52. Pecherstorfer M, Rivkin S, Body JJ, et al. Long-term safety of intravenous ibandronic acid for up to 4 years in metastatic breast cancer: an open-label trial. Clin Drug Investig 2006;26:315–322.
53. Puhaindran ME, Farooki A, Steensma MR, et al. Atypical subtrochanteric femoral fractures in patients with skeletal malignant involvement treated with intravenous bisphosphonates. J Bone Joint Surg Am 2011;93:1235–1242.
54. Raje N, Vadhan-Raj S, Willenbacher W, et al. Evaluating results from the multiple myeloma patient subset treated with denosumab or zoledronic acid in a randomized phase 3 trial. Blood Cancer J 2016;6:e378.
55. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al. An international, randomized, double blind trial comparing denosumab with zoledronic acid (ZA) for the treatment of bone disease in patients (Pts) with newly diagnosed multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017;17:e27–e28.
56. Rosella D, Papi P, Giardino R, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. J Int Soc Prev Community Dent 2016;6:97–104.
57. 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 2003;15:3150–3157.
58. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zolendronic 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 2001;7:377–387.
59. Rugani P, Acham S, Kirnbauer B, et al. Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw-a case series. Clin Oral Investig 2015;19:1329–1338.
60. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphophonates; a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004;62:527–534.
61. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. Bone 2011;49:2–19.
62. Sauter M, Jülg B, Porubsky, S et al. Nephrotic-range proteinuria following pamidronate therapy in a patient with metastatic breast cancer:

proLékaře.cz | 6.9.2025

Mitochondrial toxicity as a pathogenetic koncept? Amer J Kidney Dis 2006;47:1075–1080.
63. Schneider JP Should bisphosphonates continued indefinitely. An unusual fracture in healthy woman ond long-term bisphosphonate. Geriatrics 2006; 61:31–33.
64. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. Br J Haematol 2011;154:76–103.
65. Tonogai I, Goto T, Hamada D, et al. Bilateral atypical femoral fractures in a patient with multiple myeloma treated with intravenous bisphosphonate therapy. Case Rep Orthop 2014;2014:452418.
66. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. Ann Oncol. 2009;20:1303–1317.
67. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. J Clin Oncol 2013;31:2347–2357.
68. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2948–2952.
69. Walter C, Al-Nawas B, Wolff T, Schiegnitz E, Grötz KA. Dental implants in patients treated with antiresorptive medication - a systematic literature review. Int J Implant Dent 2016;2:9.
70. Waterman GN, Yellin O, Jamshidinia K, et al. Metatarsal stress fractures in patients with multiple myeloma treated with long-term bisphosphonates: a report of six cases. J Bone Joint Surg Am. 2011;93:e106.
71. Wernecke G, Namduri S, DiCarlo EF, et al. Case report of spontaneous nonspinal fracture in multiple myeloma pacient on long term pamidronate and zoledronic acid. HSS J 2008;4:123–127.
72. Witzig TE, Laumann KM, Lacy MQ, et al. A phase III randomized trial of thalidomide plus zoledronic acid versus zoledronic acid alone in patients with asymptomatic multiple myeloma. Leukemia 2013;27:220–225.

15 KOMPLEXNÍ PODPŮRNÁ LÉČBA – ANÉMIE

15. 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 samotnou chorobou, odpovídá tedy anémii chronických chorob [Ščudla, 1995, 2001]. Negativní vliv na tvorbu červených krvinek má i samotná léčba [Ščudla, 2002]. 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 [Ludwig, 2004]. Koncentrace hemoglobinu se obvykle zvyšuje v případě ústupu nemoci po úspěšné léčbě [Ludwig, 2011].

15. 2 Transfuze krve a riziko hyperviskozity u pacientů s vysokou hladinou paraproteinu

Anémie, která je takzvaně „symptomatická“, neboli která dělá svému nositeli potíže, se tradičně řeší transfuzemi erytrocytárních koncentrátů.

Pacientům s vysokou hladinou paraproteinu (celková bílkovina vyšší než 100 g/l) je třeba podávat krevní transfuze velmi obezřetně, neboť transfuze erytrocytární masy u nich mohou dále zvýšit již tak dosti vysokou viskozitu krve, což může dále zhoršit perfuzi životně důležitých orgánů.

15. 3 Léčba anémie erytropoetinem a její rizika

Podávání erytropoetinu pacientům s poškozenými ledvinami (tedy s poškozenou tvorbou erytropoetinu) je již řadu let standardní praxí [Cameron, 1999]. Erytropoetin je však používán také pro léčbu anémie chronických chorob u pacientů s normální funkcí ledvin, tedy i pro léčbu anémie u pacientů s mnohočetným myelomem. Účinnost erytropoetinu případně darbopoetinu byla potvrzena ve všech studiích [Glaspy, 1997; Demetri, 1998; Osterborg, 1996; Dammacco, 2001; Demetri, 1998; Hedenus, 2003; Miller, 2012; Yang, 2008; Caravita, 2009; Baz, 2007]. Podrobně byly tyto studie rozebrány v předchozí verzi doporučení z roku 2009 a v metaanalýze [Jones, 2004].

U pacientů, kteří byli léčeni erytropoetinem a u nichž se koncentrace hemoglobinu zvýšila výrazně nad fyziologickou hranici, byla zaznamenána zvýšená četnost trombembolických příhod. Ty mohou zkrátit nemocnému život. Z tohoto důvodu se doporučuje přerušit podávání erytropoetinu, pokud se koncentrace hemoglobinu zvýší nad 120 g/l. Riziko trombembolických příhod se také zvyšuje, pokud je erytropoetin podáván současně s dalšími léky s prokoagulační aktivitou, jako je thalidomid [Anaissie, 2012; Chennuru, 2007]. Indikace erytropoetinu a postupy pro diagnostiku anémie chronických chorob jsou součástí doporučení České hematologické společnosti [Ščudla, 2002].

15. 4 Indikace erytropoézu stimulujících faktorů v ČR

Vhodné je zvážit podání erytropoetinu u pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž byl vyloučen jiný původu anémie a u nichž anémie odpovídá anémii chronických chorob při mnohočetném myelomu.