

# 14. Léky inhibující osteolýzu u mnohočetného myelomu

Více než 80 % pacientů s MM má v době stanovení diagnózy přítomna osteolytická ložiska. Skeletální bolest, velmi často na podkladě patologických fraktur, je jedním z hlavních faktorů ovlivňující kvalitu života, morbiditu i mortalitu nemocných s touto diagnózou. Další významnou komplikací MM je hyperkalcémie na podkladě zvýšené osteolýzy navozené plazmocytami (Terpos, 2021). Kromě účinné protinádorové terapie důležitou roli v léčbě kostní nemoci u MM hrají léky ovlivňující osteolýzu, tzv. antiresorbční léčba, ke které řadíme bisfosfonáty a denosumab. Tyto léky jsou účinné, ale na druhou stranu mohou být spojeny s vážnými nežádoucími účinky (zejména osteonekrózou čelisti). Proto musí být před jejich nasazením a v průběhu léčby důsledně dodržována preventivní opatření.

## 14.1. BISFOSFONÁTY

Bisfosfonáty jsou analoga pyrofosfátů, které se váží na krystaly hydroxyapatitu. Po endocytóze do cytoplazmy osteoklastů způsobí jejich apoptózu. Tímto mechanismem inhibují osteolýzu při remodelaci kostí. V současnosti se u MM z 1. generace bisfosfonátů („nedusíkatých“ bisfosfonátů) užívá klodronat, z druhé generace (aminobisfosfonáty „dusíkaté“ bisfosfonáty) zolendronat, pamidronat a ibandronat. Publikované klinické studie i metaanalýzy prokázaly, že bisfosfonáty snižují riziko patologické fraktury, jiných kostních událostí (SRE) a mají analgetický efekt ve srovnání s placebem (Chatziravdeli, 2022; Geng, 2015). V metaanalýze byl u zolendronatu ve srovnání kontrolní skupinou (placebo nebo žádná léčba) prokázán příznivý efekt na dobu bez progresu (*progression free survival* – PFS) a celkové přežití (Mhaskar, 2017).

V randomizované studii porovnávací intravenózní zolendronat a perorální

klodronat byl prokázán signifikantně nižší počet kostních komplikací a prodloužené celkové přežití ve skupině se zolendronatem (Morgan, 2010). V metaanalýze Palmieriho byl zaznamenán benefit zolendronatu nad ibandronatem při hodnocení rizika kostních komplikací u pacientů s metastatickým postižením skeletu u nádoru prsu, prostaty a MM (Palmieri, 2013). V léčbě hyperkalcémie navozené nádorem byl zolendronat účinnější než pamidronat (Major, 2001). Na druhou stranu jiné práce vč. metaanalýz nepřinesly jednoznačný důkaz o vyšší účinnosti zolendronatu oproti jiným bisfosfonátům (Mhaskar, 2017; Chatziravdeli, 2022; Geng, 2015). Panel odborníků IMWG (*International Myeloma Working Group*) doporučuje zolendronat jako bisfosfonát 1. volby při terapii kostní nemoci i hyperkalcémii vyvolané MM (Terpos, 2021).

Zolendronat je parenterální lék podávaný ve formě infuze každé 4 týdny. U pamidronatu je doporučena aplikace 90 mg intravenózně každé 4 týdny. Randomizovaná klinická studie neprokázala rozdíl v počtu skeletálních komplikací při srovnání dávkování 90 mg vs. 30 mg 1× měsíčně (Gimsing, 2010). Ibandronat je aplikován v dávce 6 mg v intravenózní infuzi 1× za 3–4 týdny, alternativou je 50 mg p.o. denně. Klodronat je v současnosti dostupný pouze v perorální formě, doporučené dávkování je 1 040 mg dinatrium klodronátu denně. K aplikaci intravenózních bisfosfonátů je nutné užívat infuzní roztoky neobsahující kalcium. U všech bisfosfonátů je při zhoršení ledvinových funkcí nezbytné upravit dávku nebo délku podání. V případě významné renální insuficience (pokles clearance kreatininu pod 30 ml/min) je zolendronat a pamidronat kontraindikovaný. Konkrétní informace o nutnosti redukce jednotlivých bisfosfonátů při

renální insuficenci najdeme vždy v souhrnu údajů o léčivém přípravku (*summary of product characteristics* – SPC).

### 14.1.1. Indikace bisfosfonátů

Bisfosfonáty jsou indikovány u aktivního MM v rámci terapie a prevence kostní nemoci, tedy i u pacientů, u kterých nebyly zobrazovacími metodami prokázány skeletální komplikace. Tyto léky hrají důležitou roli v léčbě hyperkalcémie navozené nádorovým onemocněním. U osob s doutnajícím MM (SMM) nebo monoklonální gamapatií nejasného významu (MGUS) by měly být bisfosfonáty nasazeny při průkazu osteoporózy a jejich podávání by se mělo řídit doporučeními pro léčbu osteoporózy (Terpos, 2021).

Podle 2 studií u pacientů se SMM roční léčba zolendronatem nebo pamidronatem významně snížila výskyt skeletálních komplikací (SRE) v době progresu onemocnění, ale monoterapie bisfosfonáty neměla vliv na PFS, tedy neprodloužila asymptomatickou fázi myelomu (Musto, 2008; D'Areña, 2011).

### 14.1.2. Délka podávání

Mezinárodní doporučení pro léčbu MM preferují vysazení bisfosfonátů u nemocných, kteří dosáhli dlouhodobé kompletní remise (CR) nebo velmi dobré parciální remise (VGPR). U těchto pacientů by neměla léčba bisfosfonáty trvat déle než 2 roky od dosažení CR, VGPR. Důvodem je, že po 2 letech terapie bisfosfonáty významně stoupá riziko osteonekrózy čelisti. V případě biochemického relapsu, kdy ještě není indikována protimyelomová léčba, je doporučeno bisfosfonáty znovu nasadit (Garcia-Sanz, 2015). Pokud pacient dosáhl parciální remise nebo horší odpovědi, léčba bisfosfonáty by měla pokračovat (Larocca, 2013).

V případě zolendronatu IMWG doporučuje měsíční aplikaci po dobu jed-

noho roku a po dosažení CR, VGPR lze interval prodloužit na 3–6 měsíců nebo vysadit. Při rozhodování vysazení by měl lékař vzít v potaz rizika spojená s osteoporózou (věk, pohlaví, stupeň osteoporózy, přidružené léky – zejména kortikoidy) a s osteonekrózou čelisti (ONJ) (Grossman, 2010).

## 14.2. DENOSUMAB

Denosumab je humánní vysoce specifická protilátka cílená proti RANKL (receptor activator of nuclear factor Kappa- $\beta$  ligand). Brání navázání této molekuly na receptory RANK na osteoklastech, čímž tlumí jejich aktivitu a snižuje osteolýzu (Terpos, 2021). Většina klinických studií porovnávající denosumab a zolendronat prokázala podobnou účinnost obou léků, jak u MM, tak i u dalších nádorů postihujících skelet (Raje, 2016; Henry, 2011). V randomizované dvojité slepé klinické studii NCT01345019 zahrnující 1718 pacientů s nově diagnostikovaným MM byl dosažen primární cíl, non-inferiorita denosumabu ve srovnání se zolendronatem týkající se doby do rozvoje první kostní příhody od zahájení léčby (Raje, 2018). Dodatečné analýzy této studie, zahrnující data o dalších 15 měsících, prokázaly, že denosumab statisticky významně prodloužil PFS (o 10 měsíců) i dobu do první kostní příhody ve srovnání se zolendronatem. Největší přínos denosumabu byl zaznamenán u nemocných indikovaných k autologní transplantaci periferních kmenových buněk (Terpos, 2021).

### 14.2.1. Indikace a délka užívání

Denosumab se podává subkutánně v dávce 120 mg měsíčně. Je indikován u nemocných s nově diagnostikovaným nebo relabujícím/refrakterním MM u kterých bylo zobrazovacími metodami prokázáno kostní postižení. Vzhledem k bezpečnostnímu profilu je preferován před bisfosfonáty u pacientů se závažnou renální insuficiencí. Denosumab je lékem volby u hyperkalcémie nereagující na bisfosfonáty (Terpos, 2021). Denosumab by měl být podáván dlouhodobě, pokud ne-

nastane významná toxicita. Nejsou dostupná klinická data týkající se vysazení nebo úpravy dávkovacího schématu u nemocných s MM na dlouhodobé léčbě RANKL inhibitorem. Na základě dat s jinými diagnózami panel odborníků doporučuje zvážit prodloužení dávkovacího intervalu denosumabu až na 6 měsíců nebo jeho vysazení v případě dosažení dlouhodobé léčebné odpovědi MM (tzn. VGPR a CR trvající déle než 2 roky). Před vysazením denosumabu je důležité zohlednit i další okolnosti (stupeň osteoporózy, užívání kortikoidů, komorbidit, rizika ONJ). V případě vysazení RANKL inhibitoru je doporučeno do 6 měsíců od poslední dávky denosumabu podat jednorázově intravenózní bisfosfonát jako prevence rebound fenoménu v podobě nadměrné osteoklastické reakce (Tsource, 2017).

## 14.3. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ANTIRESORBČNÍ TERAPIE

Mezi nejčastější nežádoucí účinky anti-resorbční terapie patří hypokalcémie, proto je nutné léčbu RANKL inhibitorem i bisfosfonáty doplnit o vápník a vitamin D, pokud není přítomna hyperkalcémie. Minimální denní dávka kalcia by měla být 500 mg a vitamínu D 400 IU s eventuální další úpravou dle kontrolních hladin (Badros, 2008; Kreutle, 2014; Raje, 2018). Vzhledem k nefrotoxicitě bisfosfonátů je nezbytné kontrolovat renální funkce. Především u intravenózních „dusíkatých“ bisfosfonátů se doporučuje kontrola kreatininu při každé aplikaci. S ohledem na renální funkce je nutné dávku bisfosfonátů upravovat nebo je vysadit V klinických studiích byla u denosumabu zaznamenána podstatně nižší nefrotoxicita než u zolendronatu, proto u renální insuficience není nutné dávku redukovat. U pacientů s clearance kreatininu pod 30 ml/min je nezbytné často monitorovat minerály a ledvině funkce (Cheng, 2017).

### 14.3.1. Osteonekróza čelisti a atypické fraktury kostí

Osteonekróza čelisti (ONJ) představuje nejzávažnější komplikaci léčby bisfosfo-

náty i denosumabem. Při ONJ dochází k progredující destrukci kosti v maxillo-faciální krajině (více v mandibule než v maxile). Nejčastěji vzniká jako následek extrakce zubu, ale vzácně se na rozvoji ONJ může podílet zubní implantace (Badros, 2008; Lazarovici, 2010). Co se týká bisfosfonátů, ONJ se více vyskytuje u osob užívající preparáty 2. generace (tzv. „dusíkaté“ bisfosfonáty). V klinických studiích byl zolendronat spojen s ONJ v 1–11 % případů, pamidronat 0–18 % případů. U perorálního klodronatu je udávána frekvence kolem 0,5 % (Mhaskar, 2017). Je prokázáno, že riziko vzniku ONJ stoupá s délkou podávání bisfosfonátu. U zolendronatu je riziko v prvních 12 měsících léčby 1 %, po 4 letech podávání stoupá až na 11 % (Bamias, 2005). V klinických studiích přímo porovnávající RANKL inhibitor s bisfosfonáty byl výskyt osteonekrózy podobný (Chatziravdeli, 2022; Henry, 2011). Ve studii NCT01345019 byla incidence ONJ u denosumabu 4,1 % a u zolendronatu 2,8 % (Raje, 2018). Závislost délky léčby a incidence ONJ není u denosumabu tak významná jako u bisfosfonátů, proto je menší obava z dlouhodobé terapie RANKL inhibitorem.

Léčba již vzniklé ONJ je omezeně úspěšná, proto se klade důraz na prevenci. Před nasazením anti-resorbční léčby je důležité vyšetření stomatologem vč. panoramatického snímku. Doporučuje se preventivní extrakce zubů s velkou mobilitou, nebo s významným endodontálním a peridentálním nálezem. Pokud by extrakce více zubů však měla za následek významné zhoršení kvality života, musí lékař s pacientem zhodnotit, zda léčbu bisfosfonáty či denosumabem vůbec zahájí. V případě elektivní invazivní dentální procedury se doporučuje léčbu bisfosfonátem přerušit přibližně 3 měsíce před výkonem a léčbu obnovit nejdříve 3 měsíce po výkonu a úplném zhojení rány. Jedná se o názor odborníků, který není podpořen žádnou klinickou studií (Damm, 2013). Denosumab by měl být vysazen 1 měsíc před invazivním zákrokem v dutině ústní a opět na-

sazen až po úplném zhojení rány (*Terpos, 2021*). Stomatologické zákroky (vč. neodkladných extrakcí zubů) u pacientů užívající antiresorbční terapii se doporučuje provádět s antibiotickou profylaxií (*Rosella, 2016*). Při plánování zubní implantace je nutné pacienta užívajícího bisfosfonáty poučit o zvýšeném riziku ONJ a uvolnění implantátu. Při tomto výkonu je nutné použít perioperativní antimikrobiální profylaxií (*Walter, 2016*). Již vzniklá ONJ by měla být léčena na pracovišti se zkušenostmi s touto komplikací.

U osob dlouhodobě užívající bisfosfonáty i denosumab byly popsány atypické fraktury kostí vznikající bez jasného impulzu v místech, kde nejsou žádná osteolytická ložiska. Jedná se o podstatně vzácnější komplikaci než ONJ. Nejčastějšími lokalizacemi je femur, pánev, metatarsální kůstky. Za příčinu je považována ztráta pružnosti a zvýšená fragilita kosti při porušené kostní remodelaci následkem užívání bisfosfonátů (*Adam, 2013; Takahashi, 2019*).

#### 14.4. DOPORUČENÍ

- **Bisfosfonáty jsou indikovány u nemocných s nově diagnostikovaným, resp. relabujícím/refrakterním MM bez ohledu na to, zda je vyšetřovacími prokázáno kostní postižení (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Denosumab je indikován u nemocných s nově diagnostikovaným, resp. relabujícím/refrakterním MM, u kterých je zobrazovacími metodami prokázáno kostní postižení (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Bisfosfonáty jsou indikovány v léčbě hyperkalcémie způsobené mnohočetným myelomem (stupeň A). Denosumab může být podáván u nemocných s hyperkalcémií způsobené MM, zejména při rezistenci na bisfosfonáty (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).**
- **U pacientů, kteří dosáhli kompletní remise nebo velmi dobrou parciální remise, by léčba bisfosfonáty měla trvat nejméně 1 rok od dosažení této odpovědi, ale neměla by přesáhnout**

**2 roky od dosažení této odpovědi (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III).**

- **Pokud není dosaženo velmi dobré parciální remise, může být podávání bisfosfonátů dlouhodobé (stupeň doporučení D, úroveň důkazu IV).**
- **Denosumab je doporučeno podávat dlouhodobě, pokud se nerozvine významná toxicita. V případě dosažení dlouhodobé léčebné odpovědi (velmi dobrá parciální remise nebo kompletní remise trvající déle než 2 roky) je možné zvážit prodloužení intervalu mezi aplikacemi nebo jeho vysazení (stupeň doporučení D, úroveň důkazu IVa).**
- **Pokud nastane laboratorní relaps MM u nemocných, kteří ukončili terapii bisfosfonátem nebo denosumabem, je doporučeno tuto léčbu opět zahájit (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).**
- **V případě významné renální insuficience je nutné upravit dávkování bisfosfonátů, event. je vysadit (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Denosumab může být preferován před bisfosfonáty u nemocných s MM a renální insuficiencí (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).**
- **Před nasazením i během léčby bisfosfonáty nebo denosumabem je nutné dodržovat preventivní opatření snižující riziko ONJ.**
- **V případě plánované extrakce zubu je doporučeno vysadit denosumab 30 dní před výkonem a bisfosfonáty přibližně 3 měsíce před výkonem. Antiresorbční léčbu je možné opět zahájit až po úplném zhojení rány, u bisfosfonátů nejlépe 3 měsíce po výkonu (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III). Stomatologické zákroky (vč. neodkladných extrakcí zubů) u pacientů užívající antiresorbční terapii se doporučuje provádět s antibiotickou profylaxií.**

#### Literatura

1. Adam Z, Sprláková-Puková A, Chaloupka R, et al. Atypická fraktura metatarsální kosti u pacienta s mnohočetným myelomem, který

byl dlouhodobě léčen bisfosfonáty. *Vnitr Lek.* 2013;59:1022–1026.

2. Badros A, Terpos E, Katodritou E, et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2008;26:5904–5909.
3. Bamias A, Kastritis E, Bania C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005;23:8580–8587.
4. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A potential alternative to drug holidays. *Gen Dent.* 2013;61:33–38.
5. 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.
6. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu 2018. *Transfuzie Hematol Dnes.* 2018;24(Suppl 1):134–142.
7. Garcia-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.
8. 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.
9. 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.
10. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1515–1526.
11. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011;29:1125–1132.
12. Chatziravdeli V, Katsaras GN, Katsaras D, et al. A systematic review and meta-analysis of interventional studies of bisphosphonates and denosumab in multiple myeloma and future perspectives. *Musculoskelet Neuronal Interact.* 2022;22(4):596–621.
13. Cheng BC, Chen YC. Young patients and those with a low GFR benefited more from denosumab therapy in femoral neck bone mineral density. *Clin Rheumatol.* 2017;36:929–932.
14. 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.
15. Larocca A, Child JA, Cook G, et al. The impact of response on bone-directed therapy

in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2013;122:2974–2977.

16. Lazarovici ST, Yahalom R, Taicher S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(4):790–796.
17. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2001;19:558–567.
18. Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network metaanalysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD003188.
19. 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.
20. 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.
21. Palmieri C, Fullarton JR, Brown J. Comparative efficacy of bisphosphonates in metastatic breast and prostate cancer and multiple myeloma: a mixed-treatment metaanalysis. *Clinical Cancer Res*. 2013;19:6863–6872.
22. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19:370–381.
23. 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.
24. 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.
25. Takahashi, Y, Ozaki, R, Kizawa, et al. Atypical femoral fracture in patients with bone metastasis receiving denosumab therapy: a retrospective study and systematic review, *BMC Cancer*. 2019;19(1):980.
26. Terpos E, Zamagni E, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendation the Bone Working Group of the International Myeloma Working group. *Lancet Oncol*. 2021;22:e119–130.
27. Terpos E, Raje N, Croucher P, et al. Denosumab compared with zoledronic acid on PFS in multiple myeloma: exploratory results of an international phase 3 study. *Blood Adv*. 2021;5(3):725–736.
28. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017;105:11–17.
29. 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.