proLékaře.cz | 10.9.2025

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-

proLékaře.cz | 10.9.2025

urikemie, infekce a nefrotoxické léky jako například nesteroidní antiflogistika a antibiotika a také bisfosfonáty. Patofyziologii nefropatie je věnován samostatný přehled [Adam, 2008].

12. 3 Iniciální léčba při renálním selhání a případné hyperkalcemii

Rehydratace formou infuzí v takovém množství, aby diuréza přesahovala 3 l/24 hodin (MRC, 1984; MacLennan, 1989; Ganeval 1992]. Je optimální, pokud tato rehydratace a zvětšování intravaskulárního objemu jsou kontrolovány měřením centrálního žilního tlaku. Opatrnosti je třeba u anurických nemocných, kde by velká nálož tekutin mohla vést k jejich převodnění se vznikem plicního edému. Důležitým požadavkem je vyhnout se podávání nefrotoxických léků, např. větších dávek nesteroidních antiflogistik. Podobně je nezbytná opatrnost při podávání analgetik na bázi morfinu, neboť renální exkrece je důležitou součástí jejich celkové eliminace. V případě náhlé renální insuficience se akumulují a dochází ke spavosti, zmatenosti a případně může dojít ke snížení aktivity dýchacího centra. Naproti tomu účinnost buprenorfinu a fentanylu není zásadně závislá na funkci ledvin.

Případné infekce je nutno léčit agresivně, obvykle nitrožilním podáváním antibiotik. Pokud je přítomna hyperkalcemie, je nutno ji bezprostředně korigovat komplexní léčbou včetně nitrožilně podaných bisfosfonátů v redukovaných dávkách. Použití bisfosfonátů, zejména při léčbě zolendronatem, však může být potenciálně nebezpečné, neboť hrozí zhoršení renálního poškození (viz kapitola 14). V případě hyperkalcemie nad 4,0 mmol/l a nebo v případě symptomatické hyperkalcemie je nutné zvážit akutní hemodialýzu.

Je známým faktem, že rychlý pokles volných lehkých řetězců zvyšuje šanci na záchranu ledvinných funkcí [Dispenzieri, 2011].

Přínos plazmaferézy byl hodnocen v několika studiích bez jednoznačně pozitivního výsledku [Clar, 2005; Leung, 2008; Pillon 2008]. V randomizované klinické studii nebyl ve skupině s plazmaferézou oproti skupině kontrolní zjištěn rozdíl v počtu úmrtí, nutnosti chronické dialýzy, a v počtu případů s přetrvávajícím těžkým renálním selháním [Clark, 2005].

Nové typy dialyzačních membrán umožňují odstraňovat z plazmy ve vysoké míře i volné lehké řetězce (HCO membrána; *High-cut-off* hemodialýza). Klinické testy prokázaly, že koncentrace volných lehkých řetězců poklesla o 35–70 % v průběhu prvních dvou hodin dialýzy. Dialýzy trvající deset hodin lépe napomáhají ustálení rovnováhy mezi koncentrací volných lehkých řetězců v intravaskulárním a extravaskulárním-extracelulárním prostoru [Hutchinson, 2012]. Byly publikované úspěšné výstupy současné protinádorové léčby (nejčastěji v kombinaci s bortezomibem) s HCO dialýzou s významným podílem nemocných (až 2/3) se záchranou ledvinných funkcí [Gerth, 2016; Hutchison, 2012; Zannetti, 2015]. Nedávno byly publikované výsledky první randomizované klinické studie, francouzské MYRE. Ve studii byla použita protinádorová léčba bortezomib-dexametazon s intenzivní dialýzou (8 dialýz á 5 hodin během 10 dnů) u všech 94 nemocných, přičemž 48 nemocných podstoupilo dialýzu HCO a 46 nemocných konvenční dialýzu (HF; *high-flux*). Závažné nežádoucí účinky protinádorové léčby (39 % vs. 37 % léčby) a vedlejší účinky související s dialýzami (43 % HCO vs. 39 % HF) byly podobné. Primárního cíle studie, kterým byla dialyzační nezávislost 3 měsíce od zahájení dialýz, nebylo dosaženo. V této době bylo na dialýze nezávislých 41,3 % (n = 19) v HCO a 33,3 % (n = 16) v HF skupině (p = 0,42). Při hodnocení po 6 měsících od zahájení byl poměr 56,5 % vs. 35,4 % p = 0,04) a po 12 měsících od zahájení dialýz byl poměr 60,9 % vs. 37,5 % (p = 0,02). Autoři studie uzavřeli výsledky konstatováním, že ve 3 měsících studie nebyla dobře statisticky naplánovaná (neměla dostatečnou citlivost), aby dokázala zachytit přínos HCO dialýzy. Přínos byl statisticky významný s odstupem 6 a 12 měsíců [Bridoux, 2017]. Výsledky druhé evropské randomizované klinické studie EuLITE study (European trial of free light chain removal by extended hemodialysis in cast nephropathy; NCT00700531) ještě nebyly publikovány. První zkušenosti s HCO dialýzou byly v České republice popsané v roce 2016 [Lachmanová, 2016].

Stále platí, že nejdůležitějším prognostickým faktorem pro úpravu funkce ledvin, je délka trvání renální insuficience. Čím delší je trvání závažné renální insuficience před zahájením léčby, tím menší je naděje na zlepšení funkce ledvin, protože původně reverzibilní změny přecházejí ve změny ireverzibilní [Hutchison, 2007, 2012; Heyne, 2012; Peters, 2011; Sowole, 2011; Gondouin, 2011; Gakhar, 2011].

12. 4 Výběr chemoterapeutického režimu

V případě renální insuficience je cílem léčby rychlé snížení tvorby monoklonálního imunoglobulinu (monoklonálních lehkých řetězců). Při výběru léčebného postupu je nutno respektovat rozdíly farmakokinetiky jednotlivých léků u pacientů s normální a poškozenou funkcí ledvin. Renální insuficience není kontraindikací léčby ani kontraindikací pro vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací. V této situaci je však obecně spjata s vyšším počtem komplikací než u osob s normální funkcí ledvin.

proLékaře.cz | 10.9.2025

12. 5 Imunomodulační léky

Jednotlivé preparáty ze skupiny imidů se značně liší nutností úpravy dávky při renální insuficienci. První lék z této skupiny – thalidomid, stejně jako poslední lék – pomalidomid, v podstatě nevyžadují redukci při renální insuficienci, zatímco dávku lenalidomidu je nutno při selhání ledvin redukovat.

12. 5. 1 Thalidomid

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

12. 5. 2 Lenalidomid

Účinnost lenalidomidu byla testována i u pacientů s renálním selháním. V rámci randomizovaných klinických studií MM 009 a 010 s využitím kombinace lenalidomidu a dexametazonu bylo prokázané zlepšení u 78 % (42/54) nemocných se středně těžkou až těžkou vstupní renální insuficiencí [Weber, 2008]. Lenalidomid na rozdíl od thalidomidu vyžaduje při použití u renálního selhání redukci dávky.

Důvodem jsou jeho farmakokinetické vlastnosti. Po perorální aplikaci je maximální plazmatické koncentrace dosaženo v průběhu 0,4 až 4 hodin. Asi 2/3 lenalidomidu jsou vyloučeny nezměněné močí. Exkrece močí je vyšší než glomerulární filtrace, což signalizuje, že vylučování lenalidomidu do moči je částečně nebo plně prováděno aktivním transportem [Chen, 2007].

Redukce lenalidomidu je nutná u všech pacientů s hodnotou clearence < 60 ml/minutu. Při středně závažném poškození ledvin CLcr 30–60 ml/min se doporučuje dávka 10 mg v intervalu 24 hodin. Při velmi závažném poškození ledvin CLcr < 30 ml/min (nevyžadujícím dialýzu) 15 mg v intervalu 48 hodin, případně 2,5 mg v intervalu 24 hodin. U pacientů v chronickém dialyzačním programu se doporučuje dávka 5 mg podávaná v intervalu 24 hodin. Ve dnech, kdy probíhá dialýza, je vhodné lék podat až po dialýze [Celgene Corporation (2016) Product information REVLIMID® (lenalidomide) capsule; Dimopoulos, 2016].

Lenalidomid má u renálního selhání ještě jednu vlastnost, na kterou je nutno myslet. Autoři z myelomového centra v Bostonu popsali kolektiv 41 pacientů léčených lenalidomidem, z nichž u 27 (66 %) došlo v průběhu léčby lenalidomidem ke zhoršení funkce ledvin, které bylo definováno jako vzestup kreatininu o 50 % a výše. Medián intervalu od zahájení léčby do klinicky signifikantního zhoršení funkce ledvin byl 44 dnů [Specter, 2011]. Tímto vysvětlujeme popisy zhoršení renálních funkcí v průběhu léčby mnohočetného myelomu lenalidomidem, které se v literatuře objevují [Batts, 2008]. U všech pacientů, kteří mají renální insuficienci a jsou léčení lenalidomidem, se musí pečlivě sledovat vývoj renálních funkcí. Pokud lenalidomid podáváme pacientovi s významnou proteinurií a s přítomností volných lehkých řetězců v séru, tak by při zahájení léčby měl být sledován vývoj kreatininu v 1–2 týdenních intervalech a při vzestupu kreatininu je nezbytné změnit léčbu [Gaballa, 2012].

12. 5. 3 Pomalidomid

Pomalidomid je v lidském těle komplexně metabolizován, ledvinami je vyloučeno méně než 5 % účinné látky. Radioizotopové studie s pomalidomidem prokázaly, že většina podané radioaktivity byla časem vyloučena močí, šlo však již o neúčinné metabolity. V případě poškozené funkce ledvin proto není nutné snižovat dávky pomalidomidu [Li, 2015; Offidani, 2017; Gavriatopoulou, 2016; Weisel, 2016].

12. 6 Inhibitory proteasomu

Prvním dostupným inhibitorem proteasomu, který je stále používán a stále je lékem číslo jedna pro nemocné s renálním selháním, je bortezomib. V roce 2017 již existují další preparáty z této skupiny, karfilzomib a ixazomib. V praxi je nadále bortezomib nejčastěji používaným lékem v této indikaci.

12. 6. 1 Bortezomib při renálním selhání

Bortezomib je pro svůj mimořádně rychlý účinek (medián do dosažení léčebné účinnosti byl 38 dnů ve studii SUMMIT) [Curran, 2009; Jagannath, 2006]

proLékaře.cz | 10.9.2025

ideálním lékem volby při časně zachyceném renálním selhání z důvodu myelomové ledviny pro zvýšení šance na záchranu funkce ledvin. Bortezomib je v organismu zcela metabolizován, AUC (*Area under curve*) se nemění při selhání ledvin. Farmakologická klinická studie, organizovaná National Cancer Institute prokázala, že clearance bortezomibu nezávisí na funkci ledvin a standardní dávka 1,3 mg/m^2 byla dobře tolerována u pacientů s mírnou až střední renální insuficiencí. Přímý negativní vliv bortezomibu na ledviny nebyl popsán [Mulkerin, 2006].

Léčba standardní dávkou (1,3 mg/m^2) byla vyhodnocena na souboru 24 nemocných vyžadujících dialyzační léčbu pro závažné selhání funkce ledvin. Účinnost a nežádoucí účinky této léčby byly srovnatelné se skupinou pacientů s normální funkcí ledvin. Autoři této studie uzavírají, že bortezomib v monoterapii či ve vhodné kombinaci je použitelný i u pacientů se závažným poškozením ledvin, vyžadujícím dialýzu [Chanan-Khan, 2007]. Za velmi účinné a vhodné schéma je popisována kombinace BDD (bortezomid, dexametazon, doxorubicin) [Ludwig, 2007; Jagannath, 2005; Chanan-Khan, 2007]. Podrobná analýza klinických studií léčby pacientů s mnohočetným myelomem a renální insuficiencí byla publikována v časopise Vnitřní lékařství v roce 2009 [Adam, 2009] a International Myeloma Working Group [Dimopoulos, 2010 a 2016; Ludwig, 2010].

12. 6. 2 Karfilzomib

Karfilzomib byl testován v rámci klinické studie fáze 2 u pacientů s různým stupněm poškození funkce ledvin, včetně pacientů v chronickém dialyzačním programu. Karfilzomib byl podáván v klasickém dávkování. U pacientů byly sledovány plazmatické hladiny, clearance karfilzomibu a míra nežádoucích účinků. Mezi jednotlivými skupinami pacientů s clearancí kreatininu > 80 ml/min, 50–80 ml/min, 30–49 ml/min, < 30 ml/min a pacienty v chronickém dialyzačním programu nebyly rozdíly v hodnotě clearance karfilzomibu ani v nežádoucích účincích. Z této studie vyplynulo, že karfizomib není nutno redukovat při poškození ledvin [Herndon, 2013; Badros, 2013; Kastritis, 2013; Gavriatopoulou, 2016]. Karfilzomib může být bezpečně podán u nemocných s clearance > 15 ml/min [Dimopoulos, 2016].

12. 6. 3 Ixazomib

Farmakokinetika ixazomibu byla sledována jak u pacientů se selháním ledvin, tak u pacientů se závažným poškozením jater. Pro pacienty se závažným poškozením funkce ledvin nebo pro pacienty v chronickém dialyzačním programu, stejně jako pro pacienty se závažným poškozením funkce jater je doporučeno použít ixazomib v redukované dávce 3 mg, zatímco pro pacienty s normální, mírně a středně sníženou funkcí ledvin se používá dávka 4 mg. U pacientů, kteří jsou na dialýze, je možné podat ixazomib kdykoliv, nezávisle na dialýze díky jeho silné vazbě na bílkoviny krevní plazmy [Gupta, 2016, 2017]. Ixazomib v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem může být bezpečně podán u nemocných s clearance > 30 ml/min [Dimopoulos, 2016].

12. 7 Melfalan při renálním selhání

Melfalan je hydrolyzován a částečně vylučován ledvinami, takže po použití neredukovaných dávek může dojít k výraznější myelosupresi. Míra kumulace léku je velmi variabilní a nelze ji předpovědět na základě funkce ledvin [Osterborg, 1989]. Doporučuje se snížení iniciální dávky na 50 %, pokud glomerulární filtrace poklesne pod 50 ml/min a vytitrovat ji podle míry myelotoxicity v následujících léčebných cyklech. V literatuře lze nalézt více analýz farmakokinetiky melfalanu. V obsáhlém přehledném článku [Kintzel, 1995] se uvádí, že ledvinami se vyloučí asi 30 % dávky melfalanu. Vzhledem k velmi individuální vstřebatelnosti a farmakokinetice doporučují autoři tohoto článku běžné perorální dávky neredukovat, pouze je upravovat podle míry myelotoxicity. Snížení dávky o 30 % doporučují pouze při nitrožilním podání vyšších dávek [Dimopoulos, 2016].

12. 8 Cyklofosfamid při renálním selhání

Metabolity cyklofosfamidu jsou vylučovány močí. Pokud glomerulární filtrace klesne na hodnoty 10–50 ml/min, je doporučováno snížení dávky o 30 %. V případě poklesu glomerulární filtrace pod 10 ml/min je doporučováno 50% snížení dávky.

12. 9 Vinkristin, adriamycin a dexametazon a bendamustin při renálním selhání

Tyto tři léky nepotřebují upravovat dávky podle funkce ledvin, takže je lze bez problémů použít i při závažném selhání ledvin [Aitchison, 1990]. Vysoké dávky dexametazonu jsou také účinné a jsou praktické pro zahájení léčby [Alexanian, 1992]. Podle SPC není u bendamustinu nutná úprava dávky u nemocných až po clearance kreatininu 10 ml/min.

12. 10 Doporučení pro volbu chemoterapie při selhání ledvin

• Základní podmínkou pro úspěšnou záchranu funkcí ledvin je použití známých standardních opatření, jako jsou dostatečná hydratace a obrat

proLékaře.cz | 10.9.2025

tekutin s měřením centrálního žilního tlaku, řešení minerální dysbalance, zvláště pak hyperkalcémie.

• Pro iniciální léčbu mnohočetného myelomu u pacientů s poškozenou funkcí ledvin se doporučuje režim s rychlým nástupem účinku, s dobrou tolerancí a především s vysokou šancí na léčebnou odpověď s využitím plné dávky léku. Důležité je však především zahájit léčbu rychle, ať už je použit jakýkoliv léčebný režim (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

• Režimy s proteasomovými inhibitory (nejlépe s bortezomibem) lze v současnosti považovat za optimální postup splňující v současnosti nejlépe výše uvedené parametry optimálního režimu pro záchranu ledvin (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

• Režim s imunomodulačním lékem thalidomidem nebo pomalidomidem v příslušné dávce lze použít v případě, kdy není vhodné podat režim s bortezomibem (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV.).

• Režimy s lenalidomidem (nejméně s dexametazonem) vyžadují redukci dávky podle SPC. Samotný dexametazon je možno podat okamžitě po stanovení diagnózy, aniž by byla ujasněna další strategie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

• Kombinace protinádorové léčby současně s využitím nové dialyzační membrány (dialyzační HCO membrána) je indikovaným postupem v případě akutního renálního selhání zapříčiněného velkým množstvím volných lehkých řetězců – *cast nephropathy* (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• Nezbytná je důsledná monitorace nežádoucích účinků a včasné snížení dávky či následně vysazení léků (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).

• Je nezbytná opatrnost při používání nesteroidních antiflogistik a úprava dávek řady léků, např. derivátů morfinu a bisfosfonátů (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).

• Při renální insuficienci je nezbytné zvážit případnou souvislost selhání ledvin a léčby určitým typem bisfosfonátu podle jeho nefrotoxicity (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).

• Pacienti s chronickou nedostatečností ledvin a anémií by měli být léčeni rekombinantním erytropoetinem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu I).

• Při rozvaze o vysokodávkované chemoterapii je nutno zvážit potenciální přínos a podstatně vyšší počet komplikací, než je obvyklé u pacientů s normální funkcí ledvin. Proto by tento postup měl být prováděn jen v centrech s dostatkem zkušeností se zvládáním závažných potransplantačních situací (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

12. 11 LITERATURA

1. Adam Z, Pour L, Krejčí M, et al. Poškození ledvin při mnohočetném myelomu a dalších monoklonálních gamapatiích. Vnitř Lék 2008;54:847–861.
2. Adam Z, Krejčí M, Tichý, et al. Léčba selhání ledvin u mnohočetného myelomu. Vnitř Lék 2009;55:570–582.
3. Aitchison RG, Reilly, LAG, Morgan AG, et al. Vincristine, adriamycin and high dose steroids in myeloma complicated by renal failure. Brit J Cancer 1990;61:765–766.
4. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implication. Archives Int Med 1990;150:1693–1695.
5. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, et al. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. Blood 1992;80:887–890.
6. Badros AZ, Vij R, Martin T, et al. Carfilzomib in multiple myeloma patients with renal impairment: pharmacokinetics and safety. Leukemia 2013;27:1707–1714.
7. Batts ED, Sanchorawala V, Hegerfeldt Y, et al. Azotemia associated with use of lenalidomide in plasma cell dyscrasias. Leuk Lymphoma 2008;49:1108–1115.
8. Bielsa I, Teixido J, Ribera M, et al. Erythroderma due to thalidomide: report of two cases. Dermatology 1994;89:179–181.
9. Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. Effect of high-cutoff hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy: a randomized clinical trial. JAMA 2017;318:2099–2110.
10. Cany L, Fitoussi O, Boiron JM, et al. Tumor lysis syndrome ant the begining of thalidomide therapy for multiple myeloma. J Clin Oncol 2002;20:2012–2013.
11. Clark AD, Shetty A, Soutar R. Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. Blood Rev 1999;13:79–90.
12. Clark WF, Steward AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 2005;143:777–784.
13. Curran MP, McKeage K. Bortezomib: a review of its use in patients with multiple myeloma. Drugs 2009;69:859–888.
14. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. J Clin Oncol 2010;28:4976–4984.
15. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-relatedr impairment. J Clin Oncol 2016;34:1544–1557.
16. Dispenzieri A, Winters JL, Kumar S. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. J Am Soc Nephrol 2011;22:1129–1136.
17. Eriksson T, Hoglund P Turesson I, et al. Pharmacokinetics of thali-

proLékaře.cz | 10.9.2025

domide in patients with impaired renal function and while on and off dialysis. J Pharm Pharmacol 2003;55:1701–1706.
18. Fakhouri F, Guerraoui H, Presne C, et al. Thalidomide in patients with multiple myeloma and renal failure. Brit J Haematol 2004;125:96–97.
19. Fuente N, Mane JM, Barcelo R, et al. Tumor lysis syndrome in multiple myeloma treated with thalidomide. Annals Oncol 2004;15:537–538.
20. Gaballa MR, Laubach JP, Schlossman RL, et al. Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies. Expert Rev Hematol 2012;5:51–66.
21. Gakhar B, Kobrin S, Berns JS. Extracorporeal treatment of cast nephropathy. Semin Dial 2011;24:9–11.
22. Ganeval D, Rabian C, Guerin V, et al. Treatment of multiple myeloma with renal involvement. Adv Nephrol Necker Hosp 1992;21:347–370.
23. Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastritis E, et al. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. Expert Opin Pharmacother 2016;17:2165–2177.
24. Gerth HU, Pohlen M, Görlich D, et al. Impact of high-cut-off dialysis on renal recovery in dialysis-dependent multiple myeloma patients: results from a case-control study. PLoS One 2016;11:e0154993.
25. Gondouin B, Hutchison CA. High cut-off dialysis membranes: current uses and future potential. Adv Chronic Kidney Dis 2011;18:180–187.
26. Günzler V. Thalidomide in human immunodeficiency virus (HIV) patients. A review of safety considerations. Drug Saf 1992;7:116–134.
27. Gupta N, Diderichsen PM, Hanley MJ, et al. Population pharmacokinetic analysis of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, including data from the phase III TOURMALINE-MM1 study to inform labelling. Clin Pharmacokinet 2017;56:1355–1368.
28. Gupta N, Hanley MJ, Harvey RD, et al. A pharmacokinetics and safety phase 1/1b study of oral ixazomib in patients with multiple myeloma and severe renal impairment or end-stage renal disease requiring haemodialysis. Br J Haematol 2016;174:748–759.
29. Herndon TM, Deisseroth A, Kaminskas E, et al. U.s. Food and Drug Administration approval: carfilzomib for the treatment of multiple myeloma. Clin Cancer Res 2013;19:4559–4563.
30. Heyne N, Denecke B, Guthoff M, et al. Extracorporeal light chain elimination: high cut-off (HCO) hemodialysis parallel to chemotherapy allows for a high proportion of renal recovery in multiple myeloma patients with dialysis-dependent acute kidney injury. Ann Hematol 2012;91:729–735.
31. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma. In vitro and in vivo studies. J Amer Soc Nephrol 2007;18:886–895.
32. Hutchison CA, Heyne N, Airia P, et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2012;27:3823–3828.
33. Chanan-Khan AC, Kaufmann JL, Netyta J, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. Blood 2007;109:2604–2606.
34. Chen N, Lau H, Kong L, et al. Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. J Clin Pharmacol 2007;47:1466–1475.
35. Chen TL, Vogelsang GB, Petty BG, et al. Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. Drug Metab Dispos 1989;17:1402–1405.
36. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impared renal function. Cancer 2005;103:1195–1200.
37. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. Haematologica 2006;91:929–934.
38. Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. Expert Opin Pharmacother 2013;14:1477–1495.
39. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. Cancer Treat Rev 1995;21:3–64.
40. Lachmanová J, Tesař V, Ryšavá R, Bartková M. Theralite and multiple myeloma. Vnitř Lék 2016;62(Suppl 6):9–13.
41. Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. Kidney Int 2008;73:1282–1288.
42. Li Y, Xu Y, Liu L, et al. Population pharmacokinetics of pomalidomide. J Clin Pharmacol 2015;55:563–572.
43. Ludwig H, Beksac M, Bladé J, et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. Oncologist 2010;15:6–25.
44. Ludwig H, Drach J, Graf H, et al. Reversal of acute renal failure by bortezomib based chemotherapy in patients with multiple myeloma. Hematologica 2007;92:1411–1414.
45. MacLennan IC, Cooper EH, Chapman CE, et al. Renal failure in myelomatosis. Eur J Haematol 1989;43:60–65.
46. Medical Research Council´s Working Party on Leukaemia in Adults: analysis and management of renal failure in 4th MRC Myelomatosis trial. Brit Med J 1984;288:1411–1416.
47. Mulkerin D, Remick A Ramanathan R, et al. A dose escalating and pharmacologic study of bortezomib in adult cancer patients with impaired renal function. J Clin Oncol 2006;24:2032.
48. Offidani M, Corvatta L. Renal failure in multiple myeloma: something new on the horizon. Br J Haematol 2017;176:845–846.
49. Osterborg A, Ehrsson H, Eksborg S, et al. Pharmacokinetics of oral melphalan in relation to renal function in multiple myeloma patients. Eur J Clin Oncol 1989;25:899–903.
50. Peters NO, Laurain E, Cridlig J, et al. Impact of free light chain hemodialysis in myeloma cast nephropathy: a case-control study. Hemodial Int 2011;15:538–545.
51. Pillon L, Sweeting RS, Arora A, et al. Approach to acute renal failure in biopsy proven myeloma cast nephropathy: is there still a role for plasmapheresis? Kidney Int 2008;74:956–961.
52. Schumacher HJ, Wilson JG, Terapane JF, Rosedale SL. Thalidomide: disposition in rhesus monkey and studies of its hydrolysis in tissues of this and other species. J Pharmacol Exp Ther 1970;2:265–269.
53. Sowole L, Burns A, Kaur B, et al. Reversible acute kidney injury (AKI)

proLékaře.cz | 10.9.2025

by active removal of serum light chains in an HIV positive patient with myeloma kidney. Clin Nephrol 2011;76:417–420.
54. Specter R, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. Nephrol Dial Transplant 2011;26:881–886.
55. Tosi P, Zamávni E, Cellini C, et al. Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced refractory myeloma and renal failure. Eur J Haematol 2004;73:98–103.
56. Weber DM, Spenser A, Wang M, et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. J Clin Oncol 2008;26:8542.
57. Weisel KC, Dimopoulos MA, Moreau P, et al. Analysis of renal impairment in MM-003, a phase III study of pomalidomide + low – dose dexamethasone versus high – dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. Haematologica 2016;101:872–878.
58. Winearls CG. Acute myeloma kidney. Kidney Int 1995;48:1347–1361.
59. Zannetti BA, Zamagni E, Santostefano M, et al. Bortezomib-based therapy combined with high cut-off hemodialysis is highly effective in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal impairment. Am J Hematol 2015;90:647–652.

13 VYBRANÉ OBLASTI Z KOMPLEXNÍ PODPŮRNÉ LÉČBY MNOHOČETNÉHO MYELOMU

13. 1 Ortopedická léčba

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

V případě nově zjištěné patologické fraktury jednoho či více obratlů páteře je vždy nutná konzultace ortopeda nebo neurochirurga, který rozhodne o dalším postupu. Těmto lékařům přísluší rozhodnutí, zda je nutný operační výkon, anebo zda stačí zevní fixace ortézou. Ortoped či neurochirurg musí také určit, jak dlouhou dobu bude muset pacient nosit ortézu.

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

MR páteře jednoznačně upřednostňujeme před CT.

Novými směry vývoje je vertebroplastika a kyfoplastika, které jsou velkým přínosem pro vhodné nemocné.

Vzhledem k tomu, že principy ortopedické podpůrné léčby jsou společné všem nemocným s poškozením kostí, blíže tyto informace nerozvádíme a pouze odkazujeme zájemce na kapitolu „Ortopedická léčba nádorové kostní nemoci“ knihy Obecná onkologie, Galén 2011.

13. 2 Radioterapie

13. 2. 1 Radioterapie u mnohočetného myelomu

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

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

U nemocných v dobrém celkovém stavu s delší předpokládanou dobou přežití se aplikuje záření ve standardní frakcionaci 5krát týdně 2 Gy, celkově 36–40 Gy. Naopak u pacientů v horším celkovém stavu a nepříznivou prognózou se volí akcelerované frakcionování, například 12 x 2,5 Gy, 10 x 3 Gy, 5 x 4 Gy či pouze jednorázové 1 x 8 Gy) [Šlampa, 2014].

Metaanalýza 8 randomizovaných studií s celkovým počtem 3260 pacientů [Wu, 2000] srovnávala efekt uvedených frakcionací. V úlevě od bolesti nebyl signifikantní rozdíl. Z radiobiologického hlediska jsou však akcelerované režimy zatíženy vyšším rizikem vzniku nevratných pozdních změn zdravých tkání: fibróza, lymfedémy, neuropatie, paréza. Vyšší celková biologická radiační dávka je spojená s vyšším analgetickým efektem (dávky nad 30 Gy), a dále také s vyšší mírou rekalcifikace v ozářeném ložisku (dávky nad 40 Gy) [Matuschek, 2015]. Při ozařování v oblasti páteře vedlo jednorázové ozáření také k horším funkčním výsledkům ve srovnání s frakcionovanými režimy [Rades, 2006]. V případě ozařování páteře nesmí překročit dávka toleranci míchy, jinak hrozí její nevratné poškození.

13. 2. 2 Radioterapie u solitárního plazmocytomu

Solitární plazmocytom se může vyskytovat ve dvou formách podle umístnění ve vztahu ke kosti: solitární