

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 plazmocytů (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 vážají 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 porovnávající 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 insuficienci 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'Arena, 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 partiální 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 partiální 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- β 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 postižujících 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 (Tsourdi, 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 ledvinou funkci (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 maxilofaciální 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 klotronatu je udávaná 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 zahájit. 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*). Stomatochirurgické 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). Stomatochirurgické zákroky (vč. neodkladných extrakcí zubů) u pacientů užívající antiresorbční terapii se doporučuje provádět s antibiotickou profylaxií.**

Literatura

1. Adam S, 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. *Musculoskeletal 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.