

Bisfosfonáty v léčbě kostního postižení u myelomu

Zdeněk Mechl

Interní hematologická a onkologická klinika LF, MU, Brno-Bohunice

Pozornost věnovaná účinku bisfosfonátů v léčbě kostního postižení je zaměřena především na kostní postižení u karcinomu prsu a prostaty, výjimečně i u jiných solidních nádorů. Nové informace o bisfosfonátech přináší každoročně sympozium ZENITH Meeting. Tématem jednání během posledních let byly především důkazy o protinádorovém účinku bisfosfonátů a jejich možném použití v adjuvantním podání. A bylo překvapením, že letošní téma ZENITH Meetingu bylo zaměřeno na kostní postižení u maligního myelomu, tedy oblast, která je diskutována spíše hematologů. V březnu 2012 se sešlo v Mnichově 150 odborníků z celého světa, věnujících se problematice bisfosfonátů, aby pohovořili o současném postavení bisfosfonátů v léčbě kostního postižení maligního myelomu. Většina sdělení prezentovala nové údaje, ve snaze přehlednout současný stav v dané indikaci. V následujícím je uveden výběr z přednesených sdělení.

Klíčová slova: myelom, bisfosfonáty, kostní postižení.

Bisphosphonates in treating myeloma bone disease

The attention devoted to the effect of bisphosphonates in treating bone disease is particularly focused on bone disease in breast and prostate cancer and only exceptionally in other solid tumours. Every year, new information on bisphosphonates is presented at the ZENITH Meeting. In recent years, the meetings' topics have centred around evidence of antitumour activity of bisphosphonates and their potential use in adjuvant therapy. Surprisingly, this year's topic of the ZENITH Meeting was focused on bone disease in malignant myeloma, i.e. an area more likely debated by haematologists. In March 2012, 150 bisphosphonates experts from all over the world met in Munich, Germany, to discuss the current role of bisphosphonates in treating bone disease in malignant myeloma. The majority of the papers presented new data in an effort to synthesise the current status in this area. This paper provides a selection of the papers presented.

Key words: myeloma, bisphosphonates, bone disease.

Onkologie 2013; 7(1): 13–16

G. J. Morgan (UK):

Bisfosfonáty v léčbě kostního postižení u myelomu

Autor položil k diskusi otázku, zda při podání bisfosfonátů u myelomu jde o antimyelomovou terapii nebo o léčbu podpůrnou? Mohou bisfosfonáty ovlivnit progresi tohoto onemocnění a přežití? Racionálnost podání bisfosfonátů uvedl autor na dalším obrázku.

V řadě klinických studií byl u myelomu doložen účinek zoledronové kyseliny a kloronátu.

Při srovnání zoledronové kyseliny a kloronátu, zoledronová kyselina ovlivňuje celkové přežití a bezpříznakový interval ve všech postupech, zvyšuje celkové přežití u nemocných s kostním postižením (n = 1,350) i bez něho. Je řada dalších otázek, například je prospěch z léčby delší než dva roky? Může mít podání kloronátu benefit i u pacientů, u kterých došlo k progresi po léčbě zoledronátem, a naopak? Délka podání bisfosfonátů je závažnou otázkou. Má dlouhodobé podání bisfosfonátů vliv na přežití? Pacienti léčení zoledronátem déle jak dva roky (n = 582) měli výrazný benefit celkového přežití. Tyto a další údaje podporují doporučení podávat zoledronát déle jak dva roky.

Souhrnem, zoledronát výrazně prodlužuje přežití bez příznaků onemocnění a celkové přežití vs. kloronát i při dlouhodobém sledování.

Benefit podání zoledronátu pokračoval i u pacientů léčených déle jak dva roky. Tolerance obou přípravků byla dobrá.

E. Terpos (Atény): Současné a vyvíjející se doporučení integrace terapie cílené na kost v léčbě myelomu

Současná doporučení pro podání bisfosfonátů u myelomu se v některých bodech liší.

ASCO¹:

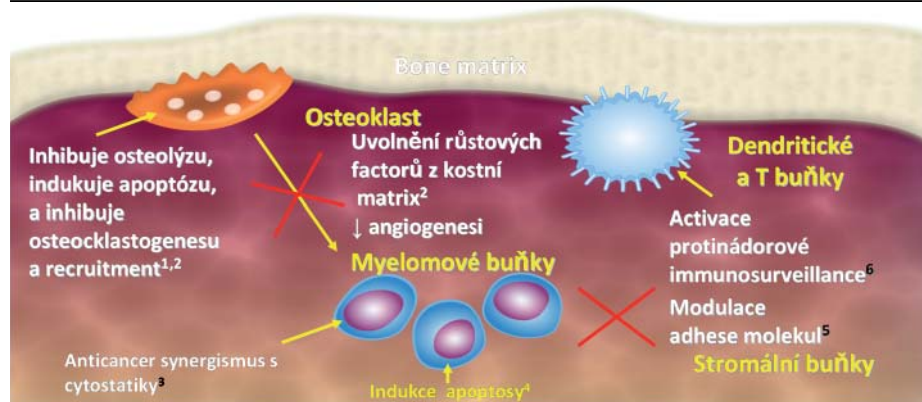
- pro pacienty, kteří mají na prostém snímku lytickou destrukci kosti nebo kompresivní frakturu páteře, se doporučuje PAM 90 mg nebo zoledronát 4 mg,

- zoledronát má dávkovací doporučení pro pacienty s pre-existujícím ledvinovým postižením,
- délka terapie: 2 roky,
- nutno vzít v úvahu faktory vedoucí k ONJ (osteonekróza čelisti).

NCCN²:

- všichni nemocní, kteří dostávají primární myelomovou terapii by měli dostat BP (bisfosfonáty); jsou doporučovány zoledronát and PAM,
- je nutno během podání BP monitorovat renální funkce,
- udržovat dostatečnou hydrataci k zabránění renální dysfunkce,
- monitorovat ONJ,
- BP mají být použity pro léčbu HCM,

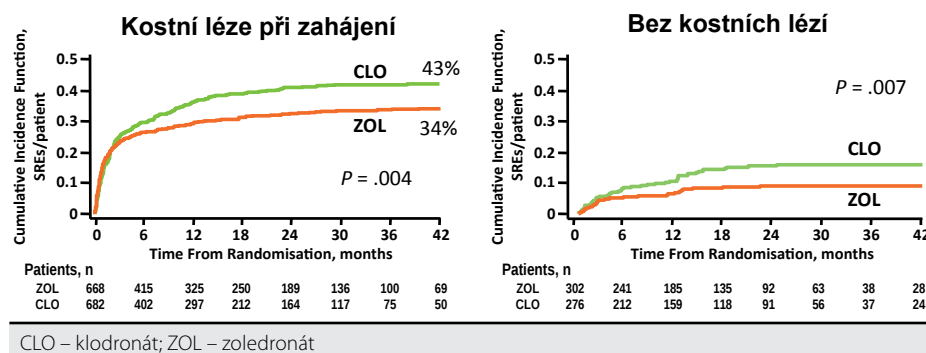
Obrázek 1. Racionálnost podání bisfosfonátů u myelomu



Tabulka 1. Klinické studie dokládající účinek zoledronátu a kloridronátu u myelomu

Reference	N	Látky	Výsledek
Aviles 2007	94	ZOL (4 mg q 28 d)	ZOL výrazně zvyšuje 5leté DFS a OS
Berenson 2006	353	ZOL (4 mg q 3–4 t.) PAM (90 mg q 3–4 t.)	u pacientů s vysokým BALP (n = 89), ZOL výrazně snižuje riziko úmrtí 55 % vs. PAM
McCloskey 2003	619	CLO (1,600 mg/d) placebo	CLO výrazně zvyšuje přežití u pacientů bez fraktur při zahájení vs. placebo (P = 0,006)

ZOL – zoledronová kyselina; PAM – pamidronát; CLO – kloridronát; OS – celkové přežití; DFS – přežití bez známek progresu; BALP – bone specific alkaline phosphatase

Graf 1. Zoledronát ovlivňuje celkové přežití a přežití bez známek onemocnění vs. kloridronát ve všech léčebných postupech

- lze uvažovat o použití BP v počátečních fázích onemocnění (stadium / disease) v klinických studiích.

European Myeloma Network Guidelines³

Léčit všechny pacienty s osteolytickým kostním postižením dle radiografie, s osteopenií nebo osteoporózou, pacienty na chemoterapii.

Trvání terapie bisfosfonáty: po jednom roce pokračovat, dle zvážení lékaře restartovat po relapsu onemocnění.

Doporučené přípravky: zoledronová kyselina, pamidronát nebo orální kloridronát.

Neléčit pacienty s MGUS nebo asymptomatickým myelomem (MGUS = monoklonální gamapatie neurčeného významu). Monitorovat pacienty pro: poškození renálních funkcí (kreatininová clearance).

3. Terpos E, et al. Ann Oncol 2009; 20: 1.303–1317.

Souhrnem, léčba bisfosfonáty je doporučována pro všechny pacienty, kteří dostávají primární léčbu myelomu. Na základě výsledků studie Myeloma IX je dána přednost zoledronátu. V redukci rizika kostní osteonekrózy v randomizovaných trialech pamidronát i zoledronát prokázaly stejný účinek. V trialu MRX Myeloma IX, zoledronát prokázal redukci rizika úmrtí o 16% ve srovnání s kloridronátem a prodloužil celkové přežití o 5,5 měsíců. Délka terapie bisfosfonáty zůstává nejasná. Kontinuální podání bisfosfonátů může být založeno na základě hodnocení lékaře a přání pacienta. Nové látky (BHQ-880, sotatercept) produkují nadějně výsledky a mohou ovlivnit léčbu kostního postižení v blízké budoucnosti.

O. Sezer (Hamburg): Strategie k zachování kostního zdraví u pacientů s myelomem

Historická prevalence osteolytické kostní destrukce u myelomu v době diagnózy:

Tabulka 2. Bisfosfonáty: dvojité slepé studie u myelomu, kontrolované placebem

Látka	Dávkování	n	Redukce bolesti	Redukce SRE	Benefit přežití
kloridronát (Lahtinen, 1992)	2,4 g/den tbl, 2 roky	350	ano	ano	ne
kloridronát (McCloskey, 2003)	1,6 g den tbl	619	ano	ano	ano
pamidronát (Brincker, 1998)	300 mg/den tbl	300	ano	ne	ne
pamidronát (Berenson, 1998)	90 mg/i. v./4t 21 cyklů	392	ano	ano	jen v podskupině
ibandronát (Menssen, 2002)	2 mg i. v. měsíčně	198	ne	ne	ne

Kostní události jsou pro nemocné s myelomem závažným problémem, dochází k nim u 51 %, z toho u 37 % k patologickým frakturám, (dle studie n = 179).

Ověřené přípravky pro kostní postižení myelomu: kloridronát < pamidronát < aledronát < risendronát < ibandronát < zoledronát.

Pouze kloridronát, pamidronát a zoledronát byly schváleny pro použití u myelomu v Evropě, i když kloridronát v některých zemích EU není schválen. Bisfosfonáty jsou doporučeny jako součást léčby osteolytických kostních metastáz (stupeň A) nebo osteopenie (stupeň C).

Cíl léčby bisfosfonáty je zachování funkční nezávislosti a kvality života, prevence kostních událostí, paliace bolesti a léčba hyperkalcemie.

Zoledronát je účinnější v redukci kostních událostí než kloridronát. Za 42 měsíců 27 % vs. 35,3 %. Zoledronát zlepšil celkové přežití vs. kloridronát ve všech studiích. Proto byl vyhodnocen jako léčba nejlepší, následovaná kloridronátem a pamidronátem.

Nové přípravky: denosumab a bortezumid

Bortezomib zvyšuje aktivitu osteoblastů, markerů kostní formace a hladinu osteokalcinu. Léčba bortezomibem rezultuje ve zvýšení počtu osteoblastů a kostní formace. Bortezomib má prokázanou antimyelomovou aktivitu, má potenciální příznivý účinek na osteoklasty, osteoblasty a kostní architekturu.

Denosumab je plně humánní monoklonální protilátka s vysokou afinitou a specificitou pro ligand RANK. Pro redukci kostních událostí je jeho účinnost podobná zoledronátu. U nemocných s myelomem ale denosumab ve srovnání se zoledronátem zvyšuje mortalitu. Proto denosumab není u pacientů s myelomem indikován v prevenci kostních událostí.

G. J. Morgan (UK), B. Mehrotra (USA): Optimální doba k zahájení a trvání terapie bisfosfonáty k maximalizaci klinického účinku

Jedna z klíčových otázek podání bisfosfonátů je **doba zahájení a podání bisfosfonátů**.

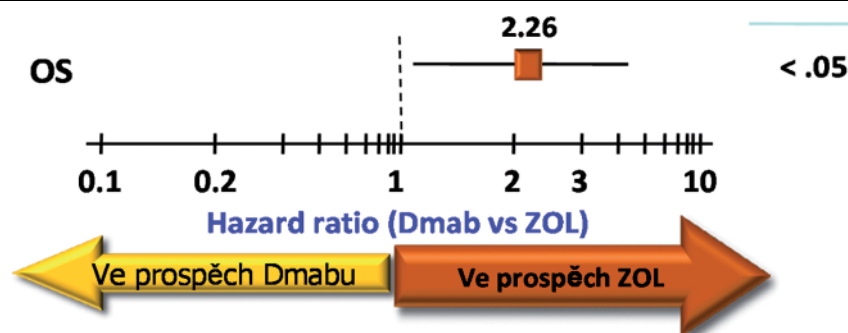
Optimální **doba trvání** nebyla jednoznačně stanovena. Současná, nejvíce respektovaná doporučení (NCCN 2012) doporučují léčbu bisfosfonáty i při absenci radiografické evidenci kostního postižení. Ve většině doporučení je uvedeno podávat bisfosfonáty 1 až dva roky. Jsou založeny na klinických studiích s ≤ 2letým podáním bisfosfonátů. Také údaje dlouhodobého podání studie MRX Myeloma IX trial podporují dlouhodobé po-

Tabulka 3. Kontrolované studie s PAM (90 mg) u myelomu

Pamidronát (Gimsing, 2010)	30 mg vs. 90mg i. v. q 4t	504	ano – oba	ano – oba	ne
Zoledronát (Berenson, 2001)	2 nebo 4 mg i. v. měsíčně	108	ano	ano	ne
Zoledronát (Berenson, 2003)	4 nebo 8 mg i. v. měsíčně	513	ano	ano	ano
Zoledronát (Berenson, 2006)	4 mg i. v. měsíčně	353	ano	ano	ano

Tabulka 4. Srovnávací analýza bisfosfonátů u myelomu: 2010 Cochran metaanalýza

zoledronát vs. kloridronát	OS, PFS, SRE	HR 0,83; 0,88; 0,75	95 % CI 0,73–0,94; 0,78–0,99; 0,64–0,88
zoledronát vs. pamidronát	OS, PFS, SRE	0,84; 0,93; 0,65	0,61–1,13; 0,32–2,17; 0,42–0,95
OS – celkové přežití; PFS – období bez progresu; SRE – kostní událost			

Tabulka 5. Denosumab vs. zoledronát v prevenci kostních událostí u pacientů s myelomem

dání bisfosfonátů. Doporučení pro trvání terapie bisfosfonáty u myelomu se značně liší.

ESMO 2005 doporučuje dlouhodobé podání, ale tento časový úsek nedefinuje. Na druhé straně klinické údaje doporučují, aby termín „long-term“ byl definován jak dva roky. Většina doporučení Mayo Clinic, ASCO, IMWG, EMN doporučují 2 roky terapie bisfosfonáty. Nejnovější guidelines NCCN 2012 doporučují BP terapii až do progresu onemocnění.

Poslední údaje ukazují na pokračující klinický benefit při podání bisfosfonátů déle jak dva roky, což je podkladem pro racionálnost dlouhodobého podání. Některé současné guidelines již na tyto výsledky reagují. Čeká se na výsledky studií v Evropě i USA.

Závěrem, optimální trvání terapie bisfosfonáty zůstává zatím stále nejisté, i když zvažíme, že doporučení podání bisfosfonáty 1 až 2 roky jsou založeny na výsledcích studií fáze III.

B. Mehrotra (USA): Léčba vedlejších účinků spojených s antiresorpční terapií u myelomu

Potenciální vedlejší účinky spojené s antiresorpční terapií myelomu:

- gastrointestinální intolerance u orálních bisfosfonátů, až u 33 % pacientů,
- reakce akutní fáze (i. v.), přechodné a řešitelné flu-like syndromy po první infuzi. Typický

reakce vrcholí za 24 až 48 hodin po infuzi a vymizí během 3 dnů,

- renální vedlejší projevy (i. v.): efekt dle dávky a počtu infuzí na renální funkci,
- přechodná reakce v 15 až 30 % u pacientů po první infuzi bisfosfonátů; po dalších infuzích je vzácná. Je charakterizovaná lehkou pyrexii, zimnicí a myalgii; léčba spočívá v preventivním nebo terapeutickém podání analgetik (paracetamol, ibuprofen), adekvátní hydrataci a poučení pacienta,
- hypokalcemie, monitorovat renální funkce,
- osteonekróza čelisti (pro i. v. bisfosfonáty a denosumab). Nejsou časté u pacientů léčených komplexními léčebnými režimy obsahujícími bisfosfonáty a denosumab, **gastrointestinální intolerance orálních bisfosfonátů.**

Požadavky pro úspěšné podání:

- 1–2 hodiny před podáním a ≥ 1 hodiny po požití zůstat bez jídla (vyjma vody), platí pro kloridronát a ibandronát,
- zůstat ve vzpřímené pozici ≥ 1 hodinu po podání (pouze ibandronát).

Příčiny časného ukončení ve studiích s orálními bisfosfonáty: špatná compliance 22 %, obtížné polykání kapslí 11 %, vedlejší gastrointestinální projev 8–14 %.

Nejčastěji referované gastrointestinální poruchy v souvislosti s orálními bisfosfonáty jsou: esofagitis, nauzea, průjem, zvracení, dyspepsie, abdominální bolest.

Renální vedlejší projev

Renální toxicita je u pacientů s myelomem častá. Antimyelomová terapie (lenalidomid) a antiresorpční terapie mohou zvýšit renální poškození. Terapie spočívá v redukcí dávek a/nebo prodloužení doby infuze. Denosumab není pro pacienty s myelomem indikován.

Intravenózní bisfosfonáty ovlivňují renální funkce, odvislí od dávky a délky infuze.

Stav ledvin v klinických studiích je monitorován pomocí kreatininu v séru. Kazuistiky identifikovaly některé vzácnější nefrotoxicity. Pamidronát je spojován s nefrotickým syndromem, sekundárním po kolapsu fokální segmentální glomeruloskleróze. Zoledronát je spojován s tubulárním poškozením spočívajícím v akutní tubulární nekróze. Je jen málo údajů o účinku denosumabu na renální funkce u pacientů s myelomem.

Osteonekróza čelisti je nejzávažnější vedlejší nežádoucí projev podání bisfosfonátů. Klinická charakteristika podezřelé osteonekrózy je exponovaná kost v maxilofaciální oblasti, která se vyskytne ve spojení s dentální chirurgií nebo spontánně, bez známek hojení.

Pracovní diagnóza osteonekrózy čelisti je defekt bez známek hojení po 6 týdnech sledování a zubního ošetření, bez známek metastatického postižení čelisti nebo osteoradionekrózy.

Pro stanovení diagnózy jsou důležité zobrazovací metody, panoramatická radiografie má senzitivitu 54 %, CT 96 %, MR 92 %. Ovšem jak CT, tak MR mají horší korelaci s intraoperativním zhodnocením rozsahu léze.

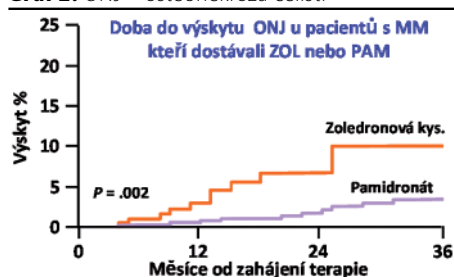
Historické údaje ukazují zvýšení výskytu osteonekrózy čelisti při dlouhodobém podání bisfosfonátů. Výskyt v retrospektivních studiích se značně liší. Zatímco MacArthur a spol. udávají frekvenci 1,1 % ze 6 561 pacientů, Pozzi a spol. 1,3 % ze 888 sledovaných pacientů, Morgan a spol. 1,9 % ze 1 960 pacientů, Durie a spol. 12,6 % ze 1 203 pacientů.

Důležitá je prevence. Osteonekróza se vyskytuje často ve spojení s dentálními procedurami. Dentální zákrok zvyšuje riziko osteonekrózy až 23 x, dentální absces 7 x. Je proto důležité, aby všichni nemocní byli řádně dentálně vyšetřeni ještě před zahájením léčby bisfosfonáty. Každý neléčitelný zub má být odstraněn, každá invazivní dentální procedura musí být ukončena. Orální infekce v oblasti jsou vysokého rizika a musí být léčeny.

Tabulka 6. Doporučení trvání podání bisfosfonátů

ESMO 2005	„Dlouhodobě“
Mayo Clinic 2006	Měsíčně po dobu 2 let, poté: CR nebo SD: ukončit, aktivní onemocnění: pokračovat co 3 měsíce.
ASCO 2007	Měsíčně po dva roky, opět zahájit při relapsu (viz nahoře)
IMWG 2007	Měsíčně po dobu jednoho roku, poté (až do dvou let): CR a bez známek kostních metastáz: ukončit, PR a/nebo kostní choroba: pokračovat po dvou letech: bez aktivní kostní choroby: ukončit, aktivní kostní choroba: dle zvážení.
European Myeloma Network Guidelines 2009	Měsíčně jeden rok, dále (až dva roky): pokračovat dle zvážení lékaře, restartovat při relapsu
BCSH/ULKMF 2011	Standardem je pokračovat v terapii bisfosfonátů bez omezení. Zvážit ukončení terapie při > PR a žádných známkách kostního onemocnění. Restartovat terapii bisfosfonáty při relapsu

CR – kompletní remise; PR – partiální remise; SD – stacionární situace

Graf 2. ONJ – osteonekróza čelisti

Další rizikové faktory související s bisfosfonáty jsou trvání léčby, typ použitého přípravku, zoledronát > denosumab > pamidronát >> orál-

ní bisfosfotáty. Procento renální toxicity je pro zoledronát a denosumab stejný. Liší se pouze ve studiích s karcinomem prsu.

Jinou otázkou je, zda může být antiresorpční látka bezpečně kombinována s novými látkami. Zoledronát a pamidronát mají synergistický nebo additivní efekt s antimyelomovou terapií a mohou být úspěšně použity s ostatními antimyelomovými léky. Přidání zoledronátu k nové antimyelomové terapii renální toxicitu nezvyšuje. Režimy obsahující zoledronát a bortezomid (VTD, VAD) nebo lenalidomid jsou bezpečné. Je ovšem předčasné přenést tento názor do kliniky bez dalších studií.

Závěr

U maligního myelomu jsou bisfosfonáty užitečné a přínosné a představují jeden z pilířů léčby kostní destrukce. Mnoho otázek ale zůstává otevřených:

- maximální délka podání,
- dlouhodobá bezpečnost podání,
- frekvence dávkování u pacientů se stabilním onemocněním,
- léčba u pacientů s komorbiditami, které zvyšují riziko infekce a periferní neuropatie,
- riziko tromboembolických příhod,
- léčebné možnosti u pacientů s renální dysfunkcí.

A jedna čerstvá informace. NCCN oznamuje vydání NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) a NCCN Drugs & Biologics Compendium (NCCN Compendium) pro maligní myelom jako: Version 1. 2013.

Článek přijat redakcí: 2. 1. 2013

Článek přijat k publikaci 12. 2. 2013

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

Interní hematologická a onkologická
klinika LF, MU Brno-Bohunice
Jihlavská 20, 639 00 Brno
zdenekmechl@atlas.cz