

Súhrn odporúčaní pre diagnostiku a liečbu mnohopočetného myelómu

Súhrn odporúčaní pre diagnostiku a liečbu mnohopočetného myelómu
vypracovaných Českou myelómovou skupinou,
Myelómovou sekciovú Českej hematologickej spoločnosti
a Slovenskej myelómovej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu mnohopočetného myelómu.



SLOVENSKÁ MYELÓMOVÁ
SPOLOČNOSŤ



Vážené kolegyně a kolegovia,

v súvislosti s vydaním štvrtej reedície odporučení „Diagnostika a liečba mnohopočetného myelómu“ Českou myelómovou skupinou v spolupráci so Slovenskou myelómovou spoločnosťou r. 2012 bol pripravený aj praktický formát odporučení vhodný pre použitie v každodennej praxi.

Predkladáme Vám túto praktickú brožúru, ktorá v kondenzovanej tabuľkovej forme poskytuje informácie o základnom diagnostickom algoritme, kritériách, klinickej forme, štádiách a aktivite choroby a umožňuje odhad prognózy. Brožúra obsahuje tiež základný liečebný algoritmus a podáva prehľad odporučených liečebných režimov mnohopočetného myelómu vrátane manažmentu komplikácií liečby. Komplexnejšie informácie o jednotlivých odporučeniach sú dostupné v základných guidelines pre diagnostiku a liečbu mnohopočetného myelómu z roku 2012.

Veríme, že táto publikácia bude pre Vás dobrou pomôckou a oporou v každodennej praxi.

Za Slovenskú myelómovú spoločnosť



Zdenka Štefániková
predseda SMyS

Tab. 1 Iničiálny algoritmus vyšetrení pri mnohopočetnom myelóme (Bird, 2011)

Skriningové testy pri podozrení na myelóm – robí lekár prvého kontaktu	Testy, ktoré môžu potvrdiť diagnózu	Testy, ktoré zisťujú veľkosť myelómovej masy a prognózu	Testy pre zistenie poškodenia tkaniva a orgánov myelómom	Špeciálne testy indikované u niektorých chorých
Krvný obraz, sedimentácia erytrocytov	Aspiračná biopsia a histobiopsia kostnej drene vrátane imunohistochemie a prietokovej cytometrie	Cytogenetické vyšetrenie kostnej drene a najmä technika FISH	Krvný obraz	Imunohistológia a multiparametrická prietoková cytometria kostnej drene
Minerály vrátane Ca, kreatinín, urea, kyselina močová, albumín, celková bielkovina	Imunofixačné vyšetrenie monoklonálneho Ig v krvi a moči	Kvantifikácia monoklonálneho imunoglobulínu v krvi a moči (denzitometrické stanovenie)	Urea, kreatinín, vyšetrenie glomerulárnej filtrácie, Ca, albumín	Vit. B12 a kyselina listová (v prípade makrocytózy), viskozita séra, FLC
Elektroforéza séra a moču/24 hod.	Voľné ľahké reťazce v krvi	Ca, albumín, beta-2 mikroglobulín	LDH, CRP	DEXA
Kvantifikácia polyklonálnych imunoglobulínov			Kvantitatívne stanovenie polyklonálnych imunoglobulínov	Histologické vyšetrenie na AL amyloidózu aj extramodulárnych mäs
Röntgenová snímka bolestivej a/alebo suspektnej oblasti skeletu	Rádiografické, prípadne aj MR vyšetrenie skeletu	Rádiografické a MR vyšetrenie skeletu		Celotelová MR, CT, FDG-PET/CT, ev. MIBI skeletu

Tab. 2 Porovnanie kritérií MGUS, asymptomatického a symptomatického myelómu (International Working Group, 2003)

MGUS	Asymptomatický myelóm	Symptomatický myelóm
Koncentrácia monoklonálneho imunoglobulínu v sére < 30 g/l	Koncentrácia monoklonálneho imunoglobulínu v sére ≥ 30 g/l a/alebo počet klonálnych plazmocytov v kostnej dreni ≥ 10 %	Je prítomný monoklonálny imunoglobulín v sére a/alebo moči (bez špecifikácie koncentrácie)
Počet klonálnych plazmocytov v kostnej dreni < 10 % pri cytologickom a event. aj histologickom vyšetrení (ak sa robilo)		V kostnej dreni sú prítomné klonálne plazmocyty/alebo je plazmocytóm preukázaný biopsiou tkaniva
Nie je poškodenie orgánov či tkaniva myelómom (kostné ložiská) a nie sú ďalšie symptómy	Nie je prítomné poškodenie orgánov či tkaniva myelómom (vrátane kostných ložísk) ani iné symptómy	Je prítomné poškodenie orgánov a tkaniva myelómom tak, ako je definované v nižšie uvedenej tabuľke „CRAB“
Nie je iná B-lymfoproliferatívna choroba. Nie je prítomná AL-amyloidóza, alebo choroba z ukladania ľahkých či ťažkých reťazcov, alebo iný typ poškodenia organizmu monoklonálnym Ig.		Symptomatický nesekrečný myelóm Preukázaná infiltrácia kostnej drene klonálnymi plazmocytmi, bez dôkazu monoklonálneho imunoglobulínu, ale prítomné známky poškodenia orgánov.

Tab. 3 Kritériá solitárneho kostného plazmocytómu (International Myeloma Working Group, 2003)

Pre diagnózu solitárneho kostného plazmocytómu musia byť splnené všetky uvedené podmienky.

Biopsicky preukázané solitárne ložisko, deštrukcia kosti solitárnym ložiskom plazmatických buniek.
Röntgenový snímok, MR (alebo) PET nesmú preukazovať ďalšie kostné ložiská.
Normálna kostná dreň pri necielenom odbere, nie je prítomná infiltrácia plazmatickými bunkami.
Nie je prítomná dysfunkcia orgánu či tkaniva spôsobená myelómom.
Monoklonálny imunoglobulín zvyčajne nie je prítomný, celkom výnimočne býva prítomná nízka koncentrácia.

Tab. 4 Kritériá solitárneho mimokostného plazmocytómu (International Myeloma Working Group, 2003)

Pre diagnózu solitárneho mimokostného plazmocytómu musia byť splnené všetky uvedené podmienky

Biopsicky preukázané solitárne extramedulárne ložisko klonálnych plazmatických buniek.
Normálna kostná dreň pri necielenom odbere, nie je prítomná infiltrácia plazmatickými bunkami.
Röntgenový snímok, MR (alebo) PET nesmú preukazovať ďalšie kostné ložiská.
Nie je prítomná dysfunkcia orgánu či tkaniva spôsobená myelómom.
Monoklonálny imunoglobulín zvyčajne nie je prítomný, celkom výnimočne býva prítomná nízka koncentrácia.

Tab. 5 Kritériá plazmocelulárnej leukémie (International Myeloma Working Group, 2003)

Absolútny počet plazmatických buniek v periférnej krvi je $\geq 2,0 \times 10^9/l$.
Plazmatické bunky tvoria > 20 % všetkých bielych krviniek v periférnom krvnom obraze.
Monoklonálny imunoglobulín môže, ale nemusí byť prítomný.

Tab. 6 CRAB – Kritériá poškodenia orgánov či tkanív myelómom (International Myeloma Working Group, 2003)

Kritérium dysfunkcie orgánov	Podrobnejšia definícia symptómu
C – Hyperkalcémia	Kalcium > 2,75 mmol/l alebo o 0,25 mmol/l nad hornou hranicou normálneho rozmedzia
R – Zlyhanie obličiek	Kreatinín > 177 $\mu\text{mol/l}$
A – Anémia	Hemoglobín < 100 g/l alebo 20 g/l pod dolnú hranicu normálneho rozmedzia
K – Kostné zmeny	Lytické kostné ložiská alebo osteoporóza s kompresívnymi fraktúrami (väčšinou vyžaduje kostnú denzitometriu a preukázanie patologickej infiltrácie pomocou MR alebo CT vyšetrenia)
Ďalšie s myelómom a gamapatiou súvisiace nálezy	Symptomatická hyperviskozita, amyloidóza, opakujúce sa bakteriálne infekcie (> 2 epizódy za 12 mesiacov)

Tab. 7 Stanovenie klinického štádia mnohopočetného myelómu podľa Durieho a Salmona, 1975

I. štádium	Sú splnené všetky nižšie uvedené podmienky: koncentrácia Hb > 100 g/l koncentrácia Ca < 3 mmol/l normálna kostná štruktúra alebo solitárne kostné ložisko plazmocytómu relatívne nízka koncentrácia M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l, c) exkrécia ľahkých reťazcov v moči < 4 g/24 hodín	Masa tumoróznych buniek $< 0,6 \times 10^{12}/\text{m}^2$
II. štádium	Nie sú splnené podmienky prvého ani tretieho štádia	$0,6 - 1,2 \times 10^{12}/\text{m}^2$
III. štádium	Je splnená aspoň jedna z nasledujúcich podmienok: koncentrácia hemoglobínu < 85 g/l, zvýšená koncentrácia Ca > 3 mmol/l pokročilé postihnutie skeletu s mnohopočetnými osteolytickými ložiskami a/alebo zlomeninami, vysoké koncentrácie M-IgG: a) M-IgG > 70 g/l, b) M-IgA > 50 g/l, c) vylúčenie > 12 g ľahkých reťazcov moču za 24 hodín	$1,2 \times 10^{12}/\text{m}^2$
Subklasifikácia:	A – kreatinín < 177 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/ml) B – renálna insuficiencia s retenciou dusíkatých látok, kreatinín > 177 $\mu\text{mol/l}$	

Tab. 8 Medzinárodný prognostický index pre mnohopočetný myelóm (Greipp, 2005)

Klinické štádium	Beta ₂ -mikroglobulín (mg/l)	Albumín
I.	< 3,5	≥ 35
II.	< 3,5 alebo 3,5 – 5,5	< 35 a albumín ≥ 35
III.	> 5,5	

Tab. 9 Panel FISH pre stanovenie vysokorizikových chorých s mnohopočetným myelómom

Translokácia t(4;14)(p16;q32) [FGFR/MMSET]
Translokácia t(14;16)(q32;q23)(MAF)
Strata del(17)(p13)(TP53)
Zisk/amplifikácia 1q21 (CKS1B)
Súčasná pozitivita translokácie a najmenej jedna z ďalších chromozómových abnormalít definuje s veľkou pravdepodobnosťou vysokorizikových chorých s MM s nepriaznivou prognózou.

Tab. 10 Zápis diagnózy

Správnym diagnostickým výstupom je napr. nasledujúci vzorový zápis:

MGUS IgG-kappa, nízkorizikový = sledovanie v intervale 12 mesiacov.
alebo
Asymptomatický MM IgA kappa; D-SIA, ISS 1 – liečba nie je indikovaná.
alebo
Symptomatický MM B-J typ kappa (poškodenie obličiek, mnohopočetné osteolytické ložiská); D-S IIIB, ISS 2 = indikovaný začiatok liečby.

Tab. 11 Súčasné definície dosiahnutých liečebných odpovedí pri MM podľa IMWG, 2006 a 2011

mCR „ <i>Molecular Remission</i> “	CR + negatívne ASO-PCR (senzitivita 10^{-6}).
iCR „ <i>Immunophenotypic Remission</i> “	sCR + neprítomnosť klonu plazmatických buniek v kostnej dreni pri vyšetrení min. 10^6 bb. Pri použití > 4-farebnej prietokovej cytometrie.
sCR „ <i>stringent CR</i> “	CR + normálny výsledok vyšetrenia FLC v sére a neprítomnosť klonu plazmatických buniek v kostnej dreni podľa imunohistochemie alebo imunofenotypizácie.
CR „ <i>Complete Remission</i> “	Negatívny výsledok imunofixácie séra aj moču a normálny počet plazmatických buniek v kostnej dreni ($\leq 5\%$) a ústup tkanivovej infiltrácie plazmatickými bunkami.
VGPR „ <i>Very Good PR</i> “	$\geq 90\%$ pokles pôvodnej koncentrácie M-Ig v sére a M-Ig v moči < 100 mg za 24 hodín alebo len pozitívny výsledok imunofixácie séra alebo moču pri už negatívnej elektroforéze.
PR „ <i>Partial Remission</i> “	$\geq 50\%$ pokles pôvodnej koncentrácie M-Ig v sére a 50 – 89 % pokles pôvodnej koncentrácie M-Ig v moči alebo M-Ig v moči < 200 mg za 24 hodín a $\geq 50\%$ zlepšenie veľkosti event. plazmocytómu.
MR „ <i>Minimal Remission</i> “	25 – 49 % pokles pôvodnej koncentrácie M-Ig v sére a 50 – 89 % pokles pôvodnej koncentrácie M-Ig v moči a 25 – 49 % zmenšenie veľkosti event. plazmocytómu.
SD „ <i>Stable disease</i> “	Nedosiahnutie kritérií CR, VGPR, PR, MR alebo PD.
PD „ <i>Progressive disease</i> “	$\geq 25\%$ nárast pôvodnej koncentrácie M-Ig, vznik nových kostných ložísk, hyperkalcémia alebo iné známky zhoršovania stavu.

Tab. 12 Súčasné definície liečebných intervalov odporučených pre hodnotenie dosiahnutej liečebnej odpovede podľa IMWG, 2006

PFS „ <i>Progression Free Survival</i> “	Interval od začatia liečby do progresie <i>alebo</i> úmrtia (nielen na MM).
EFS „ <i>Event Free Survival</i> “	Závisí od definície „event“ = pre hodnotenie menej vhodné, ide o obdobu PFS v niektorých štúdiách, PFS je však preferované.
TTP „ <i>Time to Progression</i> “	Interval od začatia liečby do progresie <i>alebo</i> úmrtia na MM (nie z iných príčin).
DFS „ <i>Disease Free Survival</i> “	Interval použiteľný len u chorých, ktorí dosiahli CR = čas od jej dosiahnutia do relapsu ochorenia.
DOR „ <i>Duration of Response</i> “	Interval použiteľný len u chorých, ktorí dosiahli min. PR = čas od jej dosiahnutia do progresie <i>alebo</i> úmrtia na MM (nie z iných príčin).
OS „ <i>Overall Survival</i> “	Kľúčový a zásadný interval od začatia liečby <i>alebo</i> stanovenia diagnózy (záleží na definícii práve robenej analýzy) do úmrtia.

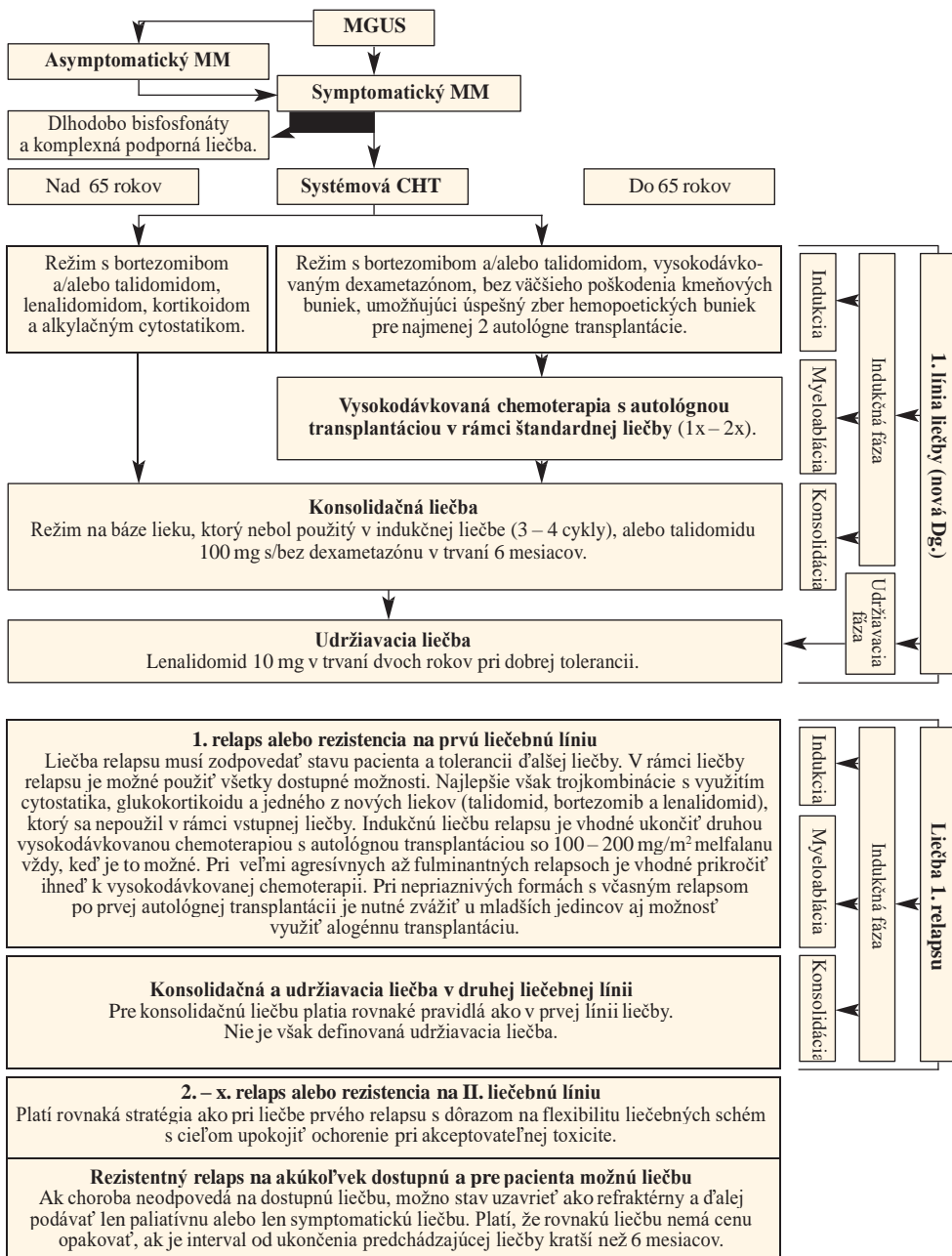
- Sú stanovené kategórie mCR, iCR, sCR, CR, VGPR, PR, MR, SD a PD (Progressive Disease) pre hodnotenie liečebných odpovedí.
- Sú stanovené dlhodobé liečebné intervaly TTP, PFS, EFS, DOR a OS.
- Výhodnotenie liečebnej odpovede sa vyžaduje priebežne. Vždy však pred zmenou liečby a pri ukončení liečby s následnými kontrolami v intervale 1 – 3 mesiace.
- Liečebná odpoveď musí byť zaznamenaná v dokumentácii chorého.
- Pre stanovenie kompletnej remisie (CR) je nevyhnutné urobiť imunofixáciu, len čo M-Ig klesne pod detekčný limit používanej vyšetrovacej metódy.
- Pre stanovenie „stringent CR“ je nevyhnutné stanoviť voľné ľahké reťazce v sére a klonalitu plazmocytov v kostnej dreni.
- Pri novej aktivite ochorenia je nutné dodržať platné kritériá pre relaps či progresiu ochorenia.
- Je vhodné jasne stanoviť najmenej interval TTP, t.j. čas do progresie ochorenia. Ak sa tento nedá použiť, je nutné stanoviť interval PFS.
- Pri oligosekrečných a nesekrečných formách MM je nutný monitoring pomocou stanovenia voľných ľahkých reťazcov v sére. Zásadný význam má však aj opakovanie a vzájomné porovnávanie zobrazovacích metód (obzvlášť magnetickej rezonancie v kombinácii s PET-CT vyšetrením). Nevyhnutné je tu pravidelné opakovanie vyšetrenia kostnej drene.

Hodnotenie novej aktivity ochorenia

Tab. 13 Hodnotenie novej aktivity ochorenia a hodnoty parametrov vyžadované pre stanovenie relapsu či progresie MM

Stav ochorenia	Definícia:
Relaps ochorenia	Nová aktivita ochorenia po liečbe u chorých, u ktorých sa predchádzajúcou liečbou dosiahla najmenej kompletná remisia ochorenia (nutná je negatívna imunofixácia).
Progresia ochorenia	Nová aktivita ochorenia po liečbe v prípade, že maximálna liečebná odpoveď bola horšia než kompletná remisia, ale lepšia než minimálna liečebná odpoveď (pokles o 25 % od pôvodných hodnôt). Ako progresiu označujeme aj stav vyžadujúci liečbu predtým neliečenej asymptomatickej formy ochorenia.
Refraktérny myelóm	Ochorenie nereagujúce na liečbu alebo ochorenie progredujúce v priebehu 60 dní od poslednej liečby. Ako nereagujúce ochorenie pritom môžeme označiť aj stav, keď dôjde k progresii ochorenia pri liečbe. Refraktérny myelóm má 2 kategórie: Relabujúci a refraktérny myelóm (liečba relapsu či progresie) alebo primárne refraktérny v prípade primoliečby.
Progresia ochorenia	<p>Vzostup koncentrácie M-Ig v sére o 25 % vstupnej hodnoty v prípade neliečeného ochorenia, respektíve najnižšej dosiahnutej hodnoty po liečbe. Minimálne však musí ísť o nárast koncentrácie M-Ig o 5 g/l.</p> <p>Pri hodnotení koncentrácie ľahkých reťazcov pri B-J type MM v zbere moču/24 hod. je za progresiu ochorenia považovaný 25 % nárast vstupnej hodnoty v prípade neliečeného ochorenia, respektíve o najnižšie dosiahnuté hodnoty po liečbe. Minimálne však musí ísť o nárast koncentrácie o viac ako 200 mg/24 hod.</p> <p>Mimo nárast koncentrácie M-Ig môže byť progresia či relaps ochorenia či zväčšenia pôvodného osteolytického ložiska alebo plazmocytómu mäkkých tkanív o viac ako 50 % (minimálne 1 cm). O progresii ochorenia môže svedčiť aj novo vzniknutá hyperkalcémia (viac ako 2,65 mmol/l), pokles koncentrácie hemoglobínu o 20 g/l alebo vzostup sérovej koncentrácie kreatinínu na viac ako 177 µmol/l, ktoré sa nedajú vysvetliť inak ako aktivitou základného ochorenia. V tejto súvislosti sa niekedy používa pojem tzv. klinického relapsu ochorenia.</p> <p>Pri oligosekrečnej, respektíve nesekrečnej forme MM je hodnotenie zložité. Tu môžeme pre sledovanie aktivity ochorenia využiť stanovenie voľných reťazcov v sére, kedy je pre stanovenie progresie nutný absolútny nárast o viac ako 100 mg/l. Pri podozrení na možný relaps alebo progresiu ochorenia je pri týchto typoch MM potrebné častejšie robiť vyšetrenie kostnej drene, kedy stanovenie novej aktivity umožňuje preukázanie minimálne 10 % infiltrácie kostnej drene myelómovými plazmocytmi. Novú aktivitu ochorenia môže rovnako zachytiť celotelová magnetická rezonancia alebo PET/CT, dôležité pre porovnanie je však vyšetrenie uskutočnené po ukončení predchádzajúcej liečby.</p>

Tab. 14 Všeobecný liečebný algoritmus liečby chorých s mnohopočetným myelómom



Tab. 15 Prehľad odporúčaných liečebných režimov

Nová Dg.	Indukcia	Myeloablácia	Konsolidácia	Udržiavacia liečba
Junior	CTD, CVD, BDD, VTD	MEL 200 mg/m ² 1 – 2x	VTD (CTD, CVD)	R – 10 mg (T – 100 mg)
Senior	VMP, MPT, CVD, CTD, VTP, BP	MEL 100 mg/m ²	VTD (CTP, CVP)	R – 10 mg (T – 100 mg)
Prvý relaps	Indukcia	Myeloablácia	Konsolidácia	Udržiavacia liečba
Junior	CTD, CVD, BDD, MPT, CAD, VMP, RMP, RCD, VTD, RCP, RD, RP, BP	MEL 100 mg/m ² 1 – 2x	VTD (CTD, CVD)	–
Senior	CTD, CVD, BDD, MPT, CAD, VMP, RMP, RCD, RAD, RP, BP	MEL 100 mg/m ²	VTP (CTD, CVD)	–
2. relaps – rovnako ako prvý relaps bez konsolidácie				

Tab. 16 Liečebný algoritmus pre chorých s MM nad 65 rokov podľa rizikových faktorov (modifikácia podľa Palumbo, NEJM 2011)

Dávka úrovne 0	Dávka úrovne 1	Dávka úrovne 2
Lenalidomid 25 mg/den deň 1 – 21/4 týždne	15 mg/den deň 1 – 21/4 týždne	10 mg/den deň 1 – 21/4 týždne
Talidomid 100 mg/den	50 mg/den	50 mg každý druhý deň
Bortezomib 1,3 mg/m ² deň 1, 8, 15, 22/5 týždňov	1,0 mg/m ² deň 1, 8, 15, 22/5 týždňov	1,3 mg/m ² deň 1, 15/4 týždne
Melfalan 0,2 mg/kg/deň deň 1 – 4/5 týždňov	0,15 mg/kg/deň deň 1 – 4/5 týždňov	0,10 mg/kg/deň deň 1 – 4/5 týždňov
Prednizón 2 mg/kg/deň deň 1 – 4/5 týždňov	1,5 mg/kg/deň deň 1 – 4/5 týždňov	1 mg/kg/deň deň 1 – 4/5 týždňov

Rizikové faktory sú: mierna, stredná alebo vysoká slabosť či chatrnosť vyžadujúca pomoc v bežnom živote, v praxi aj zhoršený status performance; ďalšie interné ochorenia (porucha funkcie niektorého z dôležitých orgánov – srdce, obličky, pľúca, pečeň, iné).

Dávka úrovne 0 je štandardnou dávkou pre bežných chorých bez rizikových faktorov;

Dávka úrovne 1 je vstupnou dávkou pre chorých s jedným rizikovým faktorom;

Dávka úrovne 2 je vstupnou dávkou pre chorých s jedným rizikovým faktorom a nežiaducimi účinkami liečby stupňov 3 – 4 okrem hematologických.

Tab. 17a Úprava dávok lenalidomidu pri trombocytopénii

Ak počet trombocytov	Odporúčená liečba
po prvý raz klesne na $< 30 \times 10^9/l$	prerušenie liečby lenalidomidom
vráti sa na $\geq 30 \times 10^9/l$	pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni 1
pri každom následnom poklese pod $30 \times 10^9/l$	prerušenie liečby lenalidomidom
vráti sa na $\geq 30 \times 10^9/l$	pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni 2 alebo 3) jedenkrát denne; nepodávajte menej ako 5 mg/deň

Tab. 17b Úprava dávok lenalidomidu pri neutropénii

Ak počet neutrofilov	Odporúčená liečba
po prvý raz klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	prerušenie liečby lenalidomidom
vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ (keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou)	pokračovanie liečby počiatočnou dávkou lenalidomidu jedenkrát denne
vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ (keď sú pozorované aj iné hematologické toxicity závislé od dávky okrem neutropénie)	pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni 1 jedenkrát denne
pri každom následnom poklese pod $< 0,5 \times 10^9/l$	prerušenie liečby lenalidomidom
vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni 1, 2 alebo 3) jedenkrát denne; nepodávajte menej ako 5 mg/deň

Tab. 17c Kroky pri znižovaní dávky

Začiatková dávka	25 mg
Dávka na úrovni 1	15 mg
Dávka na úrovni 2	10 mg
Dávka na úrovni 3	5 mg

Tab. 17d Úprava dávok lenalidomidu pri poruche funkcie obličiek

Funkcia obličiek (klírens kreatinínu – CLcr)	Úprava dávky
Stredná porucha funkcie obličiek ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)	10 mg jedenkrát denne
Ťažká porucha funkcie obličiek ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, nevyžaduje dialýzu)	15 mg každý druhý deň
Konečné štádium ochorenia obličiek (End Stage Renal Disease, ESRD) $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, vyžaduje dialýzu)	5 mg jedenkrát denne, v deň dialýzy sa má dávka podať po dialýze

Tab. 18 Odporúčania pre profylaxiu trombotických komplikácií

Stanovenie súhrnného rizika trombózy na základe rizikovosti liečebného režimu, prítomnosti faktorov zvyšujúcich riziko a anamnézy prekonanej tromboembolickej príhody. Potom:

Vysoký stupeň rizika:	<ul style="list-style-type: none"> • Základné opatrenie: LMWH 100 IU/kg 1x denne* (stupeň odporúčania B, úroveň dôkazu IIa) alebo vyššia profylaktická dávka LMWH podľa SPC (stupeň odporúčania B, úroveň dôkazu IIa), (Clexane 40 mg, Zibor 3 500 j, Fragmin 5 000 j, Fraxiparine u osôb s hmotnosťou do 50 kg 0,3 ml, u osôb s hmotnosťou 50 – 69 kg 0,4 ml, u osôb s hmotnosťou nad 70 kg 0,6 ml – všetko 1x denne). • Pacienti s umelou chlopňou: ponechať warfarín, kontroly INR à 14 dní, pri nemožnosti dosiahnuť stabilné INR previesť na LMWH 100 UI/kg 2x denne*.
Stredný stupeň rizika:	<ul style="list-style-type: none"> • Základné opatrenie: LMWH vo vyššej profylaktickej dávke podľa SPC (pozri vyššie) stupeň odporúčania B, úroveň dôkazu III pre 1. líniu liečby, stupeň C, úroveň dôkazu IV pre ďalšie línie liečby. • Za adekvátny postup je možné považovať ASA 100 mg denne alebo warfarín v terapeutickej dávke (stupeň odporúčania A, úroveň dôkazu Ib pre 1. líniu liečby, stupeň odporúčania C, úroveň dôkazu IV pre ďalšie línie liečby), najmä ak pacient tieto lieky užíva v inej indikácii. • Pacienti s umelou chlopňou: ponechať warfarín, kontroly INR à 7 – 14 dní, pri nemožnosti dosiahnuť stabilné INR previesť na LMWH 100 UI/kg 2x denne*.
Nízky stupeň rizika:	<ul style="list-style-type: none"> • Základné opatrenie: len fyzikálne opatrenia (mobilizácia, cvičenie, pravidelná hydratácia, elastické pančuchy) (stupeň odporúčania C, úroveň dôkazu IV). • U pacientov so súčasnou indikáciou ASA alebo warfarínu tieto lieky ponechať. • Pacienti s umelou chlopňou: ponechať warfarín, kontroly INR à 7 – 14 dní, pri nemožnosti dosiahnuť stabilné INR previesť na LMWH 100 UI/kg 2x denne*.

*Uvedené dávkovanie LMWH platí pre nadroparín, enoxaparín a dalteparín.

- Anamnéza prekonanej tromboembolickej príhody by mala byť dôvodom pre voľbu režimu s bortezumibom v prvej línii liečby.
- Pred začatím podávania LMWH je treba urobiť vyšetrenie krvného obrazu a základné koagulačné vyšetrenie. Odporúča sa nepodávať LMWH z dôvodu profylaxie u pacientov s počtom trombocytov nižším než $30 \times 10^9/l$, hladinou fibrinogénu nižšou než 1,0 g/l a predĺžením APTT ($APTT R \geq 1,5$). V prvých 14 dňoch je treba kontrolovať počet trombocytov pre vylúčenie heparinom indukovanej trombocytopenie. U pacientov s významnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je

treba hladinu LMWH kontrolovať vyšetrením aktivity anti Xa (odber 3 – 4 hod. od podávania LMWH, odporúčaná aktivita pre profylaxiu 0,20 – 0,40 aXa/ml.)

- Pri liečbe s ASA je potrebné si uvedomiť významné zvýšenie rizika krácavých prejavov u pacientov s trombocytopeniou, najmä pokles počtu trombocytov pod $30 \times 10^9/l$.
- Pri liečbe warfarínom si treba uvedomiť zvýšenie jeho účinnosti pri infekčných komplikáciách alebo pri znížení príjmu potravy a riziko liekových interakcií, najmä s azolovými antimykotikami, kotrimoxazolom, karbamazepínom a niektorými antibiotikami.

Tab. 19 Odporúčania pre prevenciu vzniku osteonekrózy u pacientov s mnohopočetným myelómom pri súčasnej liečbe s bisfosfonátmi obsahujúcimi dusík

Pacienti	<ul style="list-style-type: none"> • Je nevyhnutné informovať chorých o možnosti vzniku osteonekrózy čeľuste (ONČ) pri liečbe s bisfosfonátmi obsahujúcimi dusík. • Pred začatím liečby je nevyhnutné urobiť panoramatickú snímku čeľuste, stomatologické vyšetrenie s výhľadom na 2 – 3 roky a prípadnú sanáciu fokusu infekcie či problémových zubov. • Vhodné je chorých informovať o nutnosti zvýšenej hygieny ústnej dutiny. • Chorý musí byť poučený, že má vždy okamžite informovať lekára o akomkoľvek zákroku zubára v ústnej dutine, obzvlášť o stomatochirurgickom zákroku (najčastejšie vytrhnutie zuba). • Pred každým podaním bisfosfonátu obsahujúceho dusík sa zdravotnícky personál musí presvedčiť, že chorý nemal robený stomatochirurgický zákrok alebo zákrok nie je plánovaný. Lekár alebo zdravotná sestra by mali každému chorému pred každou infúziou či predpisom bisfosfonátu obsahujúceho dusík položiť jednoduchú otázku: „Neboli ste u zubára, neboli vás niektorý zub?“ (stupeň odporúčenia C, úroveň dôkazov IV).
Stomatochirurgický zákrok	<ul style="list-style-type: none"> • Stomatochirurgický zákrok (jednoduché vytrhnutie zuba) sa odporúča robiť s antibiotickou profylaxiou (napríklad Augmentin či Amoksiklav à 1 g – 2 tablety 2 hodiny pred samotným zákrokom a potom 2 x 1 g à 12 hod. po dobu 10 – 14 dní). Pri alergii na penicilíny možno použiť napr. Rovamycin 1 – 0 – 1 à 3 M.I.U. (stupeň odporúčenia B, úroveň dôkazov III). • Po 14 dňoch sa odporúča urobiť kontrolné stomatologické vyšetrenie. Ak rana nie je zahojená do 14 dní, je vhodné urobiť mikrobiologické vyšetrenie, prípadne zmenu antibiotika (stupeň odporúčenia B, úroveň dôkazov III). • Je vhodná zvýšená starostlivosť o hygienu ústnej dutiny [napríklad 3 – 4x denne medzi jedlami kloktať chlórhexidínom (Corsodyl) do zahojenia rany] (stupeň odporúčenia C, úroveň dôkazov IV). • Odporúča sa plánovaný zákrok robiť s určitým odstupom od poslednej infúzie bisfosfonátu obsahujúceho dusík. Dĺžka tohto obdobia nie je presne určená. Zo skúseností z nášho preventívneho programu vyplýva, že dva mesiace bolo dostatočne dlhé obdobie (stupeň odporúčenia B, úroveň dôkazov III). • Odporúča sa bisfosfonáty obsahujúce dusík znovu začať podávať po úplnom zahojení rany. Rovnako ani tu nie je presne stanovená dĺžka tohto obdobia, dva mesiace je dostatočne dlhé obdobie (stupeň odporúčenia B, úroveň dôkazov III).

Tab. 20 Prehľad odporúčaných liečebných režimov JUNIOR a SENIOR (obsahuje len vybrané odporúčené režimy).

CTD JUNIOR			
Cyklofosamid	500 mg/m ²	i. v.	deň 1. a 15.
	625 mg/m ²	p. o.	
Talidomid	200 mg/deň	p. o.	kontinuálne
Dexametazón	40 mg/deň	p. o.	deň 1.–4. a 15. – 18.
CTD SENIOR			
Cyklofosamid	50 mg	p. o.	kontinuálne
Talidomid	100 mg/deň	p. o.	kontinuálne
Dexametazón	20 mg/deň	p. o.	deň 1.–4. a 15. – 18.
CVD JUNIOR			
Cyklofosamid	500 mg/m ²	i. v.	deň 1. a 15.
	625 mg/m ²	p. o.	
Velcade	1,3 mg/m ²	i. v. bolus/s.c.	deň 1., 4., 8., 15.
Dexametazón	40 mg/deň	p. o.	deň 1.–4. a 15. – 18.
CVD SENIOR			
Cyklofosamid	50 mg	p. o.	kontinuálne
Velcade	1,3 mg/m ²	i. v. bolus/s.c.	deň 1., 8., 15.
Dexametazón	20 mg/deň	p. o.	deň 1.–4. a 15. – 18.
CVD w (weekly)			
Cyklofosamid	50 mg	p. o.	kontinuálne
Velcade	1,3 mg/m ²	i. v. bolus/s.c.	deň 1., 8., 15., 22
Dexametazón	20 mg/deň	p. o.	deň 1.–4. a 15. – 18.
MPT JUNIOR			
Alkeran tablety	9 mg/m ² /deň	p. o.	deň 1. – 4.
Prednizón	2 mg/kg/deň	p. o.	deň 1. – 4.
Talidomid	200 mg/deň	p. o.	kontinuálne
MPT SENIOR			
Alkeran tablety	6 mg/m ² /deň	p. o.	deň 1. – 4.
Prednizón	2 mg/kg/deň	p. o.	deň 1. – 4.
Talidomid	100 mg/deň	p. o.	kontinuálne
VMP JUNIOR			
Velcade	1,3 mg/m ²	i. v. bolus/s.c.	deň 1., 4., 8., 15.
Alkeran	9 mg/m ² /deň	p. o.	deň 1. – 4.
Prednizón	2 mg/kg/deň	p. o.	deň 1. – 4.

Liečebné režimy

VMP SENIOR			
Velcade	1,3 mg/m ²	i. v. bolus/s.c.	deň 1., 8., 15.
Alkeran	6 mg/m ² /deň	p.o.	deň 1. – 4.
Prednizón	2 mg/kg/deň	p.o.	deň 1. – 4.
VMP w (weekly)			
Velcade	1,3 mg/m ²	i. v. bolus/s.c.	deň 1., 8., 15., 22.
Alkeran	6 – 9 mg/m ² /deň	p.o.	deň 1. – 4.
Prednizón	2 mg/kg/deň	p.o.	deň 1. – 4.
BDD vhodný pri renálnom zlyhaní – intenzívny			
Velcade	1,3 mg/m ²	i. v. bolus/s.c.	deň 1., 4., 8., 11.
Doxorubicín	9 mg/m ² /deň	i. v.	deň 1., 4., 8., 11.
Dexametazón	40 mg/deň	p.o.	deň 1.–4. a 15. – 18.
alebo	40 mg/deň	i. v.	deň 1., 4., 8., 11.
VTD w (weekly)			
Velcade	1,0 – 1,3 mg/m ²	i. v. bolus/s.c.	deň 1., 8., 15., 22.
Talidomid	100 mg/deň	p.o.	kontinuálne
Dexametazón	20 mg/deň	p.o.	deň 1.–4. a 15. – 18.
CAD JUNIOR			
Cyklofosamid	500 mg/m ²	i. v.	deň 1. a 15.
	625 mg/m ²	p.o.	
Doxorubicín	9 mg/m ² /deň	i. v.	deň 1. – 4.
Dexametazón	40 mg/deň	p.o.	deň 1.–4. a 15. – 18.
CAD SENIOR			
Cyklofosamid	50 mg	p.o.	kontinuálne
Doxorubicín	9 mg/m ² /deň	i. v.	deň 1.–4.
Dexametazón	20 mg/deň	p.o.	deň 1.–4. a 15. – 18.
RMP JUNIOR			
Revlimid	25 mg/deň	p.o.	deň 1. – 21.
Alkeran	6 mg/m ² /deň	p.o.	deň 1. – 4.
Prednizón	2 mg/kg/deň	p.o.	deň 1. – 4.
RMP SENIOR			
Revlimid	10 – 15 mg/deň	p.o.	deň 1. – 21.
Alkeran	4 mg/m ² /deň	p.o.	deň 1. – 4.
Prednizón	1 – 2 mg/kg/deň	p.o.	deň 1. – 4.

Liečebné režimy

RCD JUNIOR			
Revlimid	25 mg/deň	p.o.	deň 1. – 21.
Cyklofosamid	500 mg/m ² (625 mg/m ² p.o.)	i.v. p.o.)	deň 1. a 15.
Dexametazón	40 mg/deň	p.o.	deň 1.–4. a 15. – 18.
RCD SENIOR			
Revlimid	10 – 25 mg/deň	p.o.	deň 1. – 21.
Cyklofosamid	50 mg	p.o.	kontinuálne
Dexametazón	20 mg/deň	p.o.	deň 1.–4. a 15. – 18.
RAD JUNIOR			
Revlimid	25 mg/deň	p.o.	deň 1. – 21.
Adriamycin	18 mg/m ² /deň	i.v.	deň 1.
Dexametazón	40 mg/deň	p.o.	deň 1.–4. a 15. – 18.
RAD SENIOR			
Revlimid	10 mg/deň	p.o.	deň 1. – 21.
Adriamycin	18 mg/m ² /deň	i.v.	deň 1.
Dexametazón	20 mg/deň	p.o.	deň 1.–4. a 15. – 18.
RCP JUNIOR			
Revlimid	25 mg/deň	p.o.	deň 1. – 21.
Cyklofosamid	50 mg	p.o.	kontinuálne
Prednizón	20 mg	p.o.	každý druhý deň
RP JUNIOR			
Revlimid	25 mg/deň	p.o.	deň 1. – 21.
Prednizón	2 mg/kg/deň	p.o.	deň 1. – 4.
RP SENIOR			
Revlimid	15 mg/deň	p.o.	deň 1. – 21.
Prednizón	2 mg/kg/deň	p.o.	deň 1. – 4.
Režim s bendamustínom – nahradzujúci inú alkylačnú látku			
Velcade	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/s.c.	deň 1., 4., 8., 15.
Bendamustín	70 mg/m ² /deň	i.v.	deň 1., 8.
Dexametazón	20 – 40 mg	p.o.	deň 1.–4. a 15. – 18.
R – udržiavacia liečba štúdie			
Revlimid	10 mg/deň	p.o.	deň 1. – 21.

Všetky cykly majú režim à 28 dní. Dávky glukokortikoidov môžu byť upravené podľa vstupného stavu a tolerance pacienta (napr. schéma s podávaním 1x týždenne).

Mnohopočetný myelóm

REVLIMID® + DEXAMETAZÓN

poskytuje dlhodobú kontrolu pri použití v 2. línii
v porovnaní s ďalšími líniami (Stadtmauer E.A.*)

REVLIMID® + DEXAMETAZÓN POSKYTUJE ÚČINNÚ KONTROLU V 2. LÍNII

„Liečba kombináciou lenalidomidu + dexametazón vedie k významnému predĺženiu času do progresie, celkového prežívania a lepšej kvalite odpovede pri použití pri prvom relapse, v porovnaní s neskorším použitím.

*Stadtmauer E.A., et al. EHJ 2009; 82:426–432.

Názov lieku: Revlimid 5/10/15/25 mg tvrdé kapsuly. **Zloženie lieku:** Každá kapsula obsahuje 5/10/15/25 mg lenalidomidu. **Lieková forma:** Tvrdá kapsula. **Indikácie:** Revlimid v kombinácii s dexametazónom je indikovaný na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom (MM), ktorí sa predtým podrobili najmenej jednej terapii. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Liečba sa musí začať a sledovať pod dohľadom lekárov skúsených v oblasti liečby MM. Odporúčaná začiatočná dávka je 25 mg lenalidomidu perorálne raz denne v 1. a 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov. Odporúčaná dávka dexametazónu je 40 mg perorálne raz denne v 1., 4., 9., 12. a 17., 20. deň každého 28-dňového cyklu počas prvých 4 cyklov terapie a potom 40 mg denne v 1., 4. deň každých 28 dní. **Kontraindikácie:** Gravidné ženy, ženy, ktoré môžu otehotnieť, pokiaľ nie sú splnené všetky podmienky Programu prevencie gravidity. **Precitlivosť** na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Lenalidomid je „štruktúrne príbuzný“ talidomidom. Talidomid spôsobuje závažné život ohrozujúce vrodené chyby. Ak sa lenalidomid užíva počas gravidity, u ľudí sa očakáva teratogénny účinok lenalidomidu. Podmienky Programu prevencie gravidity musia byť splnené u všetkých pacientok aj pacientov. Lenalidomid sa vyľučuje obličkami. Je dôležité upraviť dávku u pacientov s poruchou funkcie obličiek, aby sa predišlo plazmatickým hladinám, ktoré môžu zvýšiť riziko hematologických vedľajších účinkov alebo hepatotoxicity. Odporúča sa sledovanie funkcie pečene, predovšetkým v prípade prekročenej alebo súbežnej vírusovej infekcie pečene alebo keď sa lenalidomid kombinuje s liekmi, u ktorých je známa súvislosť s dysfunkciou pečene. **Liekové a iné interakcie:** Erytropoetické látky alebo iné látky, ktoré môžu zvýšiť riziko trombózy, sa majú používať opatrne. Počas liečby lenalidomidom sa odporúča sledovať koncentrácie digoxínu a warfarínu. **Neliatuce účinky:** U pacientov s MM je kombinovaná liečba lenalidomidom s dexametazónom spojená so zvýšeným rizikom trombózy hlbokých ťíl a pľúcnej embólie. U pacientov so známymi rizikovými faktormi bol zaznamenaný infarkt myokardu. Profylaktické antitrombotiká sa odporúčajú najmä u pacientov s ťažkými rizikovými faktormi. Kombinovaná liečba lenalidomidom s dexametazónom sa spája s vyšším vskytom neutropénie 4. stupňa a trombocytopénie 3. a 4. stupňa. Hlásili sa prípady alergických reakcií/reakcií precitlivenosti, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxického epidermálneho nekrolýzu. **Držitelia rozhodnutia o registrácii:** Celgene Europe Limited, 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Veľká Britáния. **Registračné číslo:** EU/1/07/391/001-004. **Dátum revízie textu:** 01/2013, **Dátum prípravy:** 01/2013, pre viac informácií pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku na www.sukl.sk. **V ďalšom lieku je viazaný na lekárske predpis s obmedzením predpisovania.**



Kontakt:
Celgene, s.r.o.
Prievozská 4B, 821 09 Bratislava
tel.: +421 232 63 80 00
fax: +421 232 78 40 00
www.celgene.com


Revlimid®
(lenalidomide)
Dlhodobá kontrola.
Posúvame život ďalej.

SKREV/2013/12