

DOPORUČENÍ PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU MNOHOČETNÉHO MYELOMU VYPRACOVANÉ ANGLICKOU HEMATOLOGICKOU SPOLEČNOSTÍ V ROCE U 2001 – VZOR INFORMACE POSKYTUJÍCÍ KOMPLETNÍ OBRAZ SOUČASNÝCH ZNALOSTÍ A OPTIMÁLNÍCH LÉČEBNÝCH POSTUPŮ

(„uverejňeno se souhlasem The UK Myeloma Forum. Tato guidelines byla poprvé publikována v British Journal of Haematology 2001, 115: 522-540“)

GUIDELINES ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF MULTIPLE MYELOMA ELABORATED WITH THE UK MYELOMA FORUM IN 2001. EXAMPLE OF COMPREHENSIVE DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ALGORITHMS

(„published with the permission of The UK Myeloma Forum. The guidelines were first published in British Journal of Haematology 2001, 115: 522-540“)

ADAM Z., VORLÍČEK J.

INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO, PRACOVISTĚ BOHUNICE

Léčbu volíme dle diagnózy, klinického stadia a prognostických faktorů

Každý lékař stojí před otázkou „co považovat pro pacienta v určitém stadiu určité choroby za optimální léčbu“.

Zde musíme říci, že zatím většinou nejsme schopni stanovit optimální léčbu pro konkrétního jedince s maligní chorobou, „ušít ji individuálně na jeho míru, *individual tailoring of the therapy*“ a předpovědět účinek jednotlivých léčebných možností. To snad bude možné v budoucnosti.

V současnosti se samozřejmě snažíme pro konkrétního pacienta zvolit co nejvhodnější léčbu. Nejpřesnějším způsobem, jak toho dosáhnout, je zařazení pacienta do skupiny s určitým klinickým stádiem nemoci a s určitými prognostickými faktory. Pro tyto jednotlivé skupiny (charakterizované přesným stádiem nemoci a případně určitými prognostickými faktory) již víme z klinických studií, co lze považovat za současnou optimální, neboli též standardní léčbu, jaká léčba se testuje v rámci klinických studií a jaká léčba se stala zastaralou, neboli obsoletní. **Termínem zastaralá myslíme fakt, že novější léčebné postupy mají prokazatelně a zásadně lepší výsledky, nikoliv časový faktor nebo možnost.** Obecně lze charakterizovat definici optimální léčby dle schématu č. 1.

Musíme říci, že takhle jednoznačně se obvykle definuje léčba první linie. Léčba druhé linie, která se podává po selhání léčby první linie, se definuje již obtížněji. Přesná pravidla pro léčbu třetí linie při selhání dvou předchozích se již obvykle nestanovují, neboť zde přicházejí do hry další faktory, celkový stav pacienta, tolerance další léčby, takže tyto postupy se individuálně volí pro každou konkrétní situaci.

Na rozdíl od léčby první linie, která bývá definována poměrně přesně, pro léčbu druhé případně třetí linie lze stanovit jen základní linie. To znamená zjistit, zda léčba druhé či třetí linie je spojená s prodloužením života, či se zjevným zlepšením kvality života. U chemosenzitivních nádorů tomu tak bývá, naopak u některých chemorezistentních nádorů se uvádí, při selhání léčby první linie již léčba druhé či třetí linie nepřináší pacientovi další prospěch, viz citovaná léčebná doporučení uváděná v knize *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*, Grada 2002. V rámci léčebného doporučení lze tedy konstatovat, zda léčba druhé či třetí linie je u dané diagnózy vůbec přínosem a pokud ano, tak jaké alternativy připadají v úvahu.

Jaké informace máme k dispozici, abychom stanovili optimální léčbu?

Zavedení počítačů do běžného života před 10 – 20 lety zrychlilo komunikace, zásadně usnadnilo psaní publikací a zřejmě také přispělo k explozivnímu zvýšení počtu odborných medi-

cínských časopisů, kterých je jenom v ČR více než 100. K podobnému nárůstu počtu odborných časopisů dochází v celém světě, a proto je světová lékařská literatura málo přehledná. V časopisech lze nalézt obrovské množství publikací o jednotlivých chorobách a o jejich léčbě. Následující text shrnuje pravidla, jak se v této záplavě publikací orientovat a udřít přehled o těch oblastech, které jsou zásadní pro výkon povolání jednotlivých lékařů.

Pokud se zajímáme dominantně o léčbu nemocí, tak lze jednotlivé publikace v odborných časopisech rozdělit do několika kategorií. V následujícím textu tyto kategorie vyjmenujeme a naznačíme, jak jsou jednotlivé typy informací důležité pro lékaře, který se rozhoduje o tom, jakou léčbu má svému pacientovi poskytnout.

Popisy případů

Popisy případů (*case report*) – informují spíše o raritách, málo frekventních problémech a o jejich řešení. Jejich znalost může pomoci při řešení obdobného raritního případu. Informace o léčbě některých velmi vzácných chorob je někdy nutno posbírat právě z těchto popisů jednotlivých případů. Z hematologie lze jmenovat například Castlemanovu chorobu, POEMS syndrom, Schnitzlerův syndrom, některá histiocytární onemocnění dospělých a podobně. Léčbou těchto chorob se pro celkový malý počet pacientů nezabývají žádné větší klinické studie.

Klinické studie

Klinické studie představují metodu vědeckého poznání, jejíž cílem je zjistit, co je pro určité stadium určité choroby optimální léčbou. Metodika klinických studií je v odborných publikacích velmi podrobně propracována. V následujících řádcích přinášíme jen ty nejzákladnější informace. Klinické studie lze provádět buď retrospektivně nebo prospektivně na kolektivech pacientů, jejichž počet je tak velký, aby vykompenzoval variabilitu individuálního průběhu nemoci. Kolektiv pacientů musí být tak velký, aby dovolil provedení dostatečně přesné statistické analýzy. Nově vyvinuté léky nebo komplexní léčebné postupy, u nichž se z preklinických testů usuzuje na možný přínos pro praxi, musí být srovnány v klinických studiích s nejlepší současnou metodou, které se říká také zlatý standard (*gold standard*), aby se prokázalo, zda jsou či nejsou lepší. Klinické studie, které srovnávají jednotlivé léčebné postupy jsou jedinou možnou cestou, kterou se může ubírat cesta vědeckého pokroku v medicíně. Podnikatelé, kteří vydělávají na léčbě takzvanou „alternativní medicínou“ se tomuto objektivnímu srovnávání pečlivě vyhybají. Pacienti, kteří jsou zařazeni do skupiny s novým testovaným lékem mají naději, že budou první, kteří budou mít z tohoto postupu prospěch.

Účinnost nového léku, nebo léčebného postupu ověřeného v preklinických experimentech musí projít celkem třemi fázemi klinického zkoušení, než se nový lék či nová metoda léčby dostane do masového použití. Tyto tři fáze klinických studií tvoří spojujací článek mezi testováním na buněčných kulturách či zvířetím modelu a standardním léčebným použitím.

Preklinické studie

Před podáním nového léku prvním nemocnému jsou jednotlivé léky testovány na buněčných liniích a dále na zvířecích modelech s cílem získat přibližné informace o účinnosti, toxicitě, maximální tolerované dávce. Chemická, farmakologická, farmakokinetická a toxikologická data jsou nutná k vytvoření základní představy o rizicích nové látky pro pacienta. Na zvířetím modelech se musí získat informace o snášenlivosti, toxicitě a nevhodnějších způsobech podání.

Klinické studie I. fáze

Klinické studie I. fáze mají za cíl informovat o akutní a subakutní toxicitě nově připraveného léku či komplexního léčebného postupu a stanovit maximální tolerované dávky. Tyto studie mají za cíl dále zjistit, jestli jsou nežádoucí účinky předvídatelné, reverzibilní, a tedy zvladatelné. Je nutné, aby v rámci fáze I byl lék testován na pacientech s normální funkcí základních orgánů, kteří mají pravděpodobnost nejméně tříměsíčního přežití, aby bylo možné dokumentovat pomalu nastupující nežádoucí účinky.

Dávky testovaného léku se postupně zvyšují, první dávka odpovídá obvykle 1/10 LD₅₀ pro myši. Pro testování jednotlivých stupňů dávek jsou zapotřebí minimálně tři nemocní. Publikované informace o výsledcích klinických studií I. fáze přinášejí užitek převážně lékařům plánujícím studie II. fáze, které mají za cíl vyhodnotit účinnost určité léčby či léku na vhodném souboru pacientů. Pro lékaře poskytujícího standardní léčbu mimo klinických studií nejsou zásadním přínosem. Výsledky těchto studií obvykle nejsou k dispozici široké lékařské veřejnosti, protože nejsou in extenso publikovány.

Klinické studie II. fáze

Klinické studie II. fáze slouží k ověření léčebného účinku nějakého léku či léčby (kombinací léků nebo lékových forem), nebo nových způsobů aplikace léků. Tyto studie se zpravidla provádějí nerandomizovaně. V případě nové léčebné substancie se provádí testování na takzvaných 10 signálních nádorech (karcinom prsu, tlustého střeva, bronchů, vaječníků, slinivky břišní, ledvin, a dále na akutní myeloidní leukemii, gliomech a melanomu). Pro klinické zkoušky II. fáze není zapotřebí velkého počtu pacientů, je však nutno, aby u všech nemocných bylo možné dobře měřit účinek léčby. Vzhledem k tomu, že ten závisí nejen na typu maligní nemoci, ale také na jejím rozsahu, gradingu, míře předléčenosti atd., je nutné provést pečlivou stratifikaci nemocných dle uvedených kritérií.

Klinické studie fáze II. jsou velmi důležité, neboť dle jejich výsledku je léčebná metoda buď dále testována, nebo naopak zavržená pro malou účinnost nebo toxicitu. Nejnadějnější léčebné metody ověřené klinickým testováním II. fáze by pak měly být vyzkoušeny v rámci klinických studií III. fáze.

Publikované výsledky studií fáze II. jsou sice zásadním orientačním bodem pro další klinický výzkum, nejsou však informací, dle níž by se řídili lékaři poskytující standardní léčbu mimo klinické studie. Články, popisující výsledky klinických studií, jsou zásadní informací pro plánování klinických studií III. Pouze informace o farmakokinetice, která je v rámci studií II. fáze často analyzována, mají obecnou platnost. Informace ze studií II. fáze se někdy zohledňují v onkologii při individuálním plánování léčby v případě rezistence na standardní léčbu, tedy v případech, kdy standardní postupy nedávají nadě-

ji na jakékoliv ovlivnění délky života a lékař se snaží pro pacienta přece jenom něco udělat.

Klinické studie III. fáze

Zatímco klinické studie I. a II. fáze hodnotí nový lék, cílem klinického zkoušení III. fáze je provést srovnání, otestovat nadějnější postupy léčby (ověřené klinickými studiemi II) a porovnat je s takzvanou nejlepší dostupnou standardní léčbou (*best available standard or golden standard*). Tyto studie jsou zásadně prospektivní, randomizované. V kontrolní skupině je buď placebo, pokud není vhodná standardní léčba, nebo nejlepší současná standardní léčba. Vzhledem k tomu, že rozdíly v účinnosti léků obvykle nejsou až tak velké, je zapotřebí provést klinické zkoušení na velmi početných skupinách pacientů, aby nevelké rozdíly v účinnosti standardní a testované metody mohly dosáhnout statistické významnosti. Pacienti musí být takzvaně randomizováni, rozděleni do jednotlivých skupin tak, aby v jednotlivých skupinách byli pacienti se stejným či velmi podobným zastoupením rizikových faktorů (stratifikace nemocných). Tento postup by měl neutralizovat faktory, které by mohly ovlivnit výsledek léčby.

Síla výpovědi je o to větší, čím větší je vyšetřovaný kolektiv a čím kratší je interval od zahájení studie do vyhodnocení výsledků. Z těchto důvodů je nutno klinické testování III. fáze provádět v rámci kooperativních multicentrických studií. Pokud nová testovaná léčba dosáhne lepších úspěchů než současná standardní léčba, má naději stát se novým zlatým standardem.

Publikované výsledky studií III. fáze představují (na rozdíl od I. a II. fáze) pro lékaře poskytujícího léčbu mimo klinických studií důležité informace, dle nichž se může řídit výběr léčby.

Klinické studie IV. fáze

Po provedení těchto studií a po registraci nového léčiva jsou organizovány klinické studie IV. fáze, které mají dále prohloubit poznání žádoucích i nežádoucích účinků nového léku. Tyto studie jsou důležité, neboť umožňují upřesnit informace o frekvenci a typu nežádoucích účinků.

Publikované informace z těchto studií přinášejí informace hlavně o nežádoucích účincích.

Vznik společností pro studium jednotlivých chorob

S nutností zařazovat do klinických studií poměrně velké počty pacientů je spojen další jev pozorovatelný v ekonomicky vyspělých zemích, vznik zájmových skupin s formální strukturou, jejichž cílem je organizace a provádění velkých prospektivních randomizovaných studií fáze III a IV, které mají potenciál natcházet lepší a lepší metody. Takovou vzorovou skupinou je Německá skupina pro studium chronické lymfatické leukemie, nebo Hodgkinovy nemoci, které vytvořily výzkumné protokoly pro všechny fáze a typy pacientů s touto nemocí. Aktivita této skupiny pokrývá všechny německy mluvící země a na její práci se podílejí i některá centra v ČR. Stejně tak jsou vytvořeny skupiny studující léčbu mnohočetného myelomu. V zemích s velkým počtem obyvatel jsou vytvořeny na společném jazykovém základě – Frankofonní skupina pro studium myelomu, Anglická skupina pro studium myelomu ve Velké Británii a v Německu jsou zatím dvě skupiny pro studium mnohočetného myelomu, které však mají společné protokoly.

Země s menším počtem pacientů jsou neúprosnou statistikou nuceny, aby vytvářely společné skupiny, například Nordic Myeloma Group, která vytváří společné protokoly pro Finsko, Švédsko, Norsko a Dánsko. Tyto jednotlivé země nejsou schopny totiž mít samostatné národní studie, neboť nedostatečný počet pacientů by jim nedovolil rychle dosahovat statisticky významných výsledků a závěrů v rámci studií III. a IV. fáze.

A jak to vypadá v ČR? Pokud je autorům známo, tak v roce 2002 probíhá v ČR jedinná národní prospektivní randomizovaná studie, kterou je studie České myelomové skupiny, kte-

rá probíhá ve spolupráci se slovenskými centry. Česká lymfomová skupina má také svoji klinickou studii, která však je jen popisná, není randomizovaná.

Autoři se domnívají, že lékaři České republiky mohou tvořit vlastní výzkumné klinické studie III. fáze jedině pro maligní choroby s velmi vysokou incidencí. V ostatních případech považujeme za vhodnější podílet se na smysluplných multicentrických mezinárodních studiích, které díky podstatně většímu počtu nemocných rychleji a přesněji zodpoví testovanou otázku. Tyto velké mezinárodní studie mají obvykle referenční centra k přehodnocování histologických, zobrazovacích i nejdůležitějších laboratorních vyšetření, aby byla odstraněna variabilita hodnocení jednotlivých nemocnic a také svoje biostatistická centra.

Metaanalýzy klinických studií

Metaanalýzy publikované v zahraničních odborných časopisech představují statistickou analýzu a shrnutí výsledků všech dostupných klinických studií III. fáze, které hledají odpověď na určitou otázku. Zlepšení léčebných výsledků dosažené použitím novějších léčebných metod je mnohdy nevelké. To znamená, že nová metoda prodlouží průměrné přežití řádově o několik týdnů až měsíců. Přitom průměrné přežití při použití starší léčebné metody dosahuje několika let a délka přežití u jednotlivých pacientů kolísá od několika měsíců po více než 10 let. Aby se toto nevelké prodloužení přežití podařilo jednoznačně statisticky prokázat při uvedeném průměrném přežití, je zapotřebí velmi početných souborů nemocných v obou randomizovaných skupinách, aby se vykompenzovala individuální variabilita a vliv náhodného rozdělení pacientů s rozdílnou agresivitou choroby do testovaných skupin. To mnohdy nesplňují ani velké klinické studie III. fáze.

Tím vysvětlujeme, že je možné nalézt studie III. fáze s protichůdnými závěry, jak demonstrujeme v dalším textu na příkladě studií testujících interferon alfa u pacientů s mnohočetným myelomem.

Podobných protichůdných výsledků studií III. fáze lze v odborné literatuře nalézt více a to i při stovkových počtech pacientů v obou randomizovaných skupinách.

To znamená, že známe-li výsledky jedné studie fáze III., stále nemůžeme říci, že víme, co je současná nejlepší standardní léčba. Musíme znát buď výsledky všech studií III. fáze, analyzující určitý problém, nebo alespoň výsledky metaanalýzy studií, které řeší ten stejný problém.

Nutno však připustit, že jednotlivý lékař je schopen takto intenzivně sledovat publikace jen o velmi omezeném počtu diagnóz, neboť takové intenzivní sledování literatury předpokládá neustálé sledování nových publikací v databázi Medline nebo Current Content a získávání těch článků, které se dotýkají sledovaného problému. Metaanalýzy představují pro lékaře cenné shrnutí učitě oblastí, informace z metaanalýz je možno použít při rozhodování o jednotlivých léčebných možnostech.

Přehledné články

Přehledné články (*review*) shrnují informace o určitém problému (nemoci a její léčbě). Jestliže je přehledný článek dobře vytvořen, může být podkladem pro léčbu. Pokud tyto články vycházejí v recenzovaných časopisech, procházejí již kontrolou několika recenzentů, kteří mají garantovat objektivnost informací. Hodně však záleží na osobnosti autora, jak moc si dá záležet na získání všech informací o popisovaném problému.

První dojmy z pohledu na odbornou onkologickou literaturu a obecná pravidla pro hodnocení těchto informací

Při prvním pohledu na literaturu o léčbě maligních chorob naráží lékař na matoucí koktejly mnoholékových kombinací, jejichž aplikace má nejasné výsledky. Onkologická literatura

popisuje mnoho různých kombinací a permutací léčebných cytostatických schémát, kombinovaných případně s radioterapií nebo operační léčbou. Posoudit, který léčebný postup je lepší a který horší, je opravdu někdy nemožné. Při pohledu na tuto záplavu odborné literatury je nutno mít na mysli následující skutečnosti.

- Malé nerandomizované studie hlásí výsledky mnohem lepší, než pak vychází v následných randomizovaných velkých studiích, ačkoli je použit stejný léčebný postup. Toto není způsobeno komerčním tlakem, ale všestranné zvýšenou péčí o pacienty ve studii a také jejich výběrem. Tato komplexní intenzivní péče ve velké multicentrické studii již není realizovatelná. Výsledky velkých studií jsou proto zákonitě horší. Příkladem může být vývoj léčby lymfomů v předchozím desetiletí, kdy se objevily četné publikace o léčbě maligních lymfomů takzvanými protokoly 3. generace, které dosahovaly mnohem lepších výsledků než do té doby standardní léčba kombinací CHOP. To vedlo k tomu, že tyto dražší a obtížnější proveditelné léčebné postupy se začaly používat i mimo klinické studie. Velkým překvapením byly pak výsledky prospektivních randomizovaných studií III. fáze, které neprokázaly statisticky významný rozdíl v uvedených postupech, ale více komplikací při použití takzvaných protokolů III. generace, což vedlo k návratu ke standardí chemoterapii CHOP. Přehled vývoje léčby maligních lymfomů lze nalézt v knize Hematologie II, Grada 2001.
- Pro pacienta znamená zahrnutí do jakékoliv studie zintenzivnění kontrol a nakonec i všestranné péče, což je pro něho nepochybně přínosem.
- Výsledky jednoho centra jsou vždy lepší než výsledky multicentrické studie z výše uvedených důvodů.
- Mnohé publikace jsou zakončeny následující větou: *These results are encouraging and warrant further investigation.* Přeloženo do češtiny to znamená: Výsledky jsou povzbuzující a zasluhují dalšího studia. V těchto případech doporučujeme v klidu vyčkat výsledků onoho dalšího studia a dalších publikací.
- Malé studie s pozitivními závěry jsou spíše přijímány k publikaci než malé studie s negativními závěry.
- Pilotní studie s novými léky dosahují často báječných výsledků, které se však později nezdaří reprodukovat.
- Orientaci o účinnosti jednotlivých metod přináší tedy nejvíce velké klinické studie III. fáze. Ale i tyto studie mohou přinést vzájemně protichůdné závěry. Všimněte si počtu pacientů zařazených do studie, studie s malými počty nemocných nemusí přinášet věrohodné informace

Informace z učebnic

Učebnice představují základ pro získání informací o léčbě jednotlivých chorob. Na tomto místě musíme připomenout, že autoři učebnic mají dvě možnosti jak psát o léčbě.

První alternativou je obecně informovat o tom, že pro pacienty s konkrétní diagnózou se používají určité léčebné modality. Ty jsou jenom obecně vyjmenovány, bez specifikování pro jaké stadium, jakou metodu a s jakým efektem ji lze použít. Takto obecně formulovaná informace má výhodu v tom, že díky své nekonkrétnosti a neobsažnosti nemůže rychle zestárnout. Lékař však pro léčebné rozhodnutí si musí opatřit informace pro řešení konkrétních situací z odborných časopisů či jiných zdrojů.

Druhou alternativu představují učebnice, které přesně definují léčebné modality optimální v určitém roce pro konkrétní stadia konkrétních chorob. Tímto konkrétním způsobem je psána i kniha *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*, Grada 2002, která vychází z guidelines pro diagnostiku a léčbu Americké onkologické společnosti (*American Society of Clinical Oncology*) z roku 2000 a doporučení Evropské onkologické společnosti (*European Society of Medical Oncology - ESMO*) z roku 2001. Takto psaná kniha umož-

ní lékaři po několik následujících let stanovovat konkrétní léčbu, ale jen do té doby, než se objeví nové léky a nové postupy. Stárnutí takové knihy probíhá rychle, nicméně po období svojí platnosti může být základem pro rozhodování o způsobu léčby.

V zahraniční literatuře lze najít velmi často po sobě vycházející knihy, které definují optimální postupy platné pro určité roky, například Coon's Current Therapy 2002, W.B. Saunders Company. Ale i tak se občas vloudí i do zahraniční knihy chybičky, při tvorbě nového přepracovaného vydání její autor zapomene z předchozího pozměnit a již zde máme špatné léčebné doporučení.

Obecný problém našich knih je však to, že od jejich napsání do vydání uplyne minimálně 6 měsíců, někdy však rok i více a jejich reedice, pokud k ní vůbec dojde, má příliš dlouhé intervaly.

Léčebná doporučení pro diagnostiku a léčbu – guidelines for diagnosis and therapy

V posledních letech je možné pozorovat explozi těchto guidelineů pro léčbu. Představují informační formu, kterou jsme dříve, před deseti lety, téměř nevěděli. Tato doporučení pro diagnostiku a léčbu jsou tedy relativní novinkou posledních let. Formulování *guidelines* je asi jedinou možnou reakcí na informační explozi a na neustále se vyvíjející názory na léčbu určité choroby. Není totiž v silách jednoho lékaře, aby přečetl všechny publikace s výsledky klinických studií fáze III, které se týkají všech nemocí spadajících do jeho odbornosti. Musíme připustit, že již získání těchto textů je v ČR problémem, neboť výsledky velkých klinických studií fáze III jsou zveřejňovány v zahraničních časopisech a nikoliv v českém odborném písemnictví.

Domníváme se, že význam *guidelines* se bude v dalších letech neustále zvyšovat. Jejich výhodou proti knižním publikacím je, že od jejich vytvoření do jejich zveřejnění v odborném časopise nebo na internetu uplyne krátká doba. Pokud se chcete s *guidelines* seznámit, stačí v databázi Medline zadat dvě klíčová slova, *guidelines* a určitou diagnózu.

Léčebná doporučení – National Cancer Comprehensive Network guidelines

V roce 2000 vydala Americká onkologická společnost (*National Cancer Comprehensive Network – NCCN*) písemnou a elektronickou formu *guidelines* pro většinu onkologických chorob. Tento první CD disk s *guidelines* nás šílili zástupci firmy Bristol Myers Squibb, jimž za tento počín velmi děkujeme. NCCN *guidelines* mají podobnou strukturu jako má přeložené anglické doporučení. Obsahují napřed stručný přehled se všemi zásadními literárními citacemi, a pak je z tohoto přehledu odvozeno doporučení pro léčbu. Pro překlad NCCN *guidelines* jsme nedostali svolení s oddůvodněním, že by v naší odborné literatuře bylo používáno v době, kdy již bude existovat originální nové.

Ve zjednodušené formě lze NCCN doporučení najít v české knize *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob, Grada 2002*. Z NCCN doporučení vychází doporučení pro léčbu v každé kapitole, pokud se však v době korektury textu (jaro 2002) objevily nová fakta o léčbě, jsou v této knize také zohledněny.

V roce 2002 lze již léčebná doporučení NCCN nalézt na internetu (<http://www.nccn.org>). Na první stránce je přehled všech informací. Volně přístupné jsou stránky pro pacienty s informacemi o jednotlivých chorobách, informace o síti odborných pracovišť a doporučený optimální rozsah preventivních protinádorových prohlídek. Vzestup na stránky, kde jsou uvedena léčebná doporučení určená pro lékaře (*Practice Guidelines in Oncology*), vyžaduje po zájemci, aby se napřed elektronicky zaregistroval, vyplnil svoje jméno, pracoviště, e-mailovou adresu a aby si zvolil svoje heslo pro další vstupy. Po takto provedené internetové registraci se na obrazov-

ce objeví seznam téměř všech maligních nemocí a po kliknutí na diagnózu se rozbalí jak text, popisující základní informace, z nichž vycházejí doporučení a následně schematicky nakreslené doporučené postupy vyšetření, léčby a dalšího sledování.

V roce 2002 však již také lze získat nové CD se všemi léčebnými doporučeními opět od zástupců firmy Bristol Myers Squibb.

Léčebná doporučení European Society of Medical Oncology – ESMO

European Society of Medical Oncology začala v roce 2001 vydávat v časopise *Annals of Oncology* takzvaná *Minimum Clinical Recommendation*, neboli minimální léčebná doporučení a v roce 2002 je členové ESMO dostali ve svázané formě. Již v úvodu těchto *guidelines* je uvedeno, že k jejich tvorbě bylo přistoupeno v době, kdy do této organizace byly přijaty nové země ze Střední a Východní Evropy a kdy již existovaly podrobné *guidelines* vytvořené v jednotlivých zemích západní Evropy. Proto se redaktori doporučení ESMO rozhodli neopakovat podrobná *guidelines* dostupná v jednotlivých zemích, nezaměřili se na definování horní hranice nejlepšího standardu, ale zaměřili se na definování dolního limitu a proto nazvali svoje doporučení *Minimum Clinical Recommendation*, neboť doufají, že v tomto rozsahu by měla být léčba proveditelná v rámci všech zemích ESMO.

Léčebná doporučení v jiných zemích

Doporučení pro léčbu jednotlivých chorob jsou vytvářeny odbornými společnostmi ve všech velkých zemích. Například v Německu je lze nalézt na stránce *Deutsche Gesellschaft für Haematologie und Onkologie* (<http://www.dgho.de>), bohužel jen část je volně přístupná, zbytek vyžaduje hesla, jež mají členové této společnosti. Získání členství vyžaduje doporučení dvou členů této společnosti, principiální je možné i pro neobčany Německa. Obdobná rakouská společnost svoje *guidelines* na internetu nemá, velmi pravděpodobně používají německá, neboť nakonec obě německy mluvící společnosti mají každoroční společné odborné edukační sjezdy.

Léčebná doporučení vznikají však i v ČR.

V současnosti dostupná léčebná doporučení vytvořená v ČR lze nalézt na internetové stránce České onkologické společnosti www.linksos.cz a vyšla i jako písemná publikace nakladatelství Galén. Od NCCN a přeloženého anglického originálu se však velmi, ale opravu velmi liší menším objemem informací.

Domníváme se, že tvorba léčebných doporučení a jejich každoroční upravování je jedinou možnou cestou, jak koncentrovat informace nutné pro lékaře, neboť není možné, aby lékař neustále sledoval výsledky všech studií III. a IV. fáze, týkajících se všech chorob, které léčí. Považujeme za vhodné, aby každý lékař měl svoji slohu s léčebnými doporučeními a neustále si ji aktualizoval, jakmile se objeví čerstvější. Tato doporučení formulují, co je léčba *lege artis* a dodržování těchto postupů, případně písemné zdůvodnění, proč se léčba odchyluje od tohoto doporučení, může být důležité v případě právníkem formulované žaloby na špatně zvolenou léčbu. Čeho jiného by se mohla znalecká komise držet, než právě těchto doporučení pro léčbu akceptovaných odbornou společností?

Otázka je, kdo má být autorem a garantem léčebných standardů. V zahraničí jsou léčebná doporučení vytvářena a garantována odbornými lékařskými společnostmi a na jejich vypracovávání se jistě spoluúčastní i plátcí zdravotní péče. Neočekáváme, že u nás by tomu mělo být jinak.

Jak mají vypadat optimální léčebná doporučení?

Dominantním cílem našeho textu je informovat o tom, jak, dle britského a také našeho názoru, vypadá optimální léčebné doporučení. Vybrali jsme si chorobu, jejíž léčba je nám velmi

blízká, abychom mohli posoudit kvalitu tohoto doporučení. Pak jsme požádali autory anglického doporučení o zaslání písemného schválení a předkládáme Vám překlad.

Uvedením překladu tohoto doporučení chceme demonstrovat, že jeho vytvoření není nic jednoduchého, ale na druhé straně, že takto vypracované doporučení je zásadním pomocníkem pro lékaře.

Z prvního odstavce je zřetelně vidět, jak hodně času potřebovali autoři na vytvoření proverze tohoto doporučení pro diskusi v rámci hematologické společnosti a jak dlouho trvalo, než byla vytvořena tato definitivní verze.

Domníváme se, že je v některých případech schůdnější požadovat o schválení překladu kvalitních zahraničních guidelines, vytvářených týmy odborníků a doplnit je komentářem platným pro ČR, než vytvářet vlastní guidelines. Tento postup může zajistit rychlejší šíření kvalitních doporučení, než jejich tvorba v ČR. Je jedno, zda takto upravené *guidelines* nazveme anglické s českým komentářem, nebo pro české *guidelines* vypracované na základě nejlepšího zahraničního doporučení.

Pokud totiž lidé tvořící guidelines nemají dostatek času a literatury, může místo kvalitního guidelines vzniknout stručné, méně přesné až nepřesné doporučení, které nedává dokonalý obraz o stavu vědeckých názorů na léčbu určité nemoci a tedy nedává ani dokonalé instrukce, jak v jednotlivých případech postupovat.

Myslím, že je vhodné také připomenout, že jednotlivé země, v nichž jsou guidelines tvořeny, se také liší:

- podmínkami, které mají autoři pro tvorbu guidelines
- také se ale liší systémem poskytování zdravotní péče, což dále ještě připomeneme.

Rozdíly v zázemí autorů tvořících guidelines

Naše přehledná publikace Interferonu alfa v hematologii a onkologii byla tvořena převážně v USA v Parkland Hospital v Dallasu (kde zemřel Kennedy). V databázi Medline bylo možné okamžitě vyhledat veškeré články týkající se klinické aplikace interferonu alfa a v knihovně byly téměř všechny časopisy, jejichž citace byly uvedeny v rešerši z Medline. Během několika hodin bylo možné opatřit si xerokopie téměř všeho, co o tomto problému bylo publikováno. Články které v knihovně výjimečně nebyly k nalezení, do týdne knihovni služba opatřila, samozřejmě za poplatek. Odborná knihovna v Parkland Hospital měla otevřeno denně od 7 hodin do 24 hodin, pouze v neděli byl její provoz omezen na odpolední hodiny, 12 – 20 hodin. Materiál k přehlédnutí kapitole o eozinofilii pro knihu Hematologie II jsem vyhledával v odborné knihovně AKH (Allgemeines Krankenhaus) ve Vídni, neboť do této knihovny máme z Brna nejlépe. Časopisů zde mají sice také hodně, ale zdaleka ne tak velký počet jako v Dallasu, takže ne vše jsem zde našel. Od knihovny v Dallasu se liší také otevírací dobou, v pracovní dny je otevřena jen do 20 hodin a v sobotu má otevřeno jen do 14 hodin, v neděli mají zavřeno.

Odborná knihovna ve Fakultní nemocnici v Brně prodělala obrovský a rychlý vývoj směrem kupředu, má podstatně větší počet odborných časopisů než tomu bylo před lety, ale s knihovnou ve Vídni a v Dallasu ji v žádném případě nelze srovnávat a to ani počtem odborných časopisů, ani počtem xeroxů, počítačů a ani otevírací dobou.

Tímto srovnáním informačních zdrojů jednotlivých odborných knihoven bychom chtěli podpořit naši ideu, že tvořit guidelines dle principů popsaných v prvním odstavci anglického léčebného doporučení je v České republice stále mnohem obtížnější než v USA, případně v jiných vyspělých průmyslových zemích.

Rozdíly v systému a úrovni poskytování zdravotní péče ve světě

Musíme vycházet z faktu, že již sice máme celosvětově platnou jednotnou klasifikaci chorob a jejich stadií (WHO a TNM klasifikace). Drobné rozdíly v registrovaných přípravcích již nejsou zásadní, *guidelines* uvádějí stejné generické názvy či

dokonce názvy skupinové. Jednotlivé země se však stále liší dostupností různých forem zdravotní péče, což se odráží ve formulacích jejich *guidelines*. Například v Anglii a v USA jsou nemocní méně hospitalizováni než v Rakousku, Německu či Švýcarsku, zato ale Anglie má propracovanější systém péče o doma ležící nemocné.

Překládat guidelines nebo je distribuovat v originále?

Myslíme si, že nakonec není nutné ani jejich překládání, neboť studovat ze zahraniční literatury by mělo být samozřejmé pro všechny lékaře. Je otázka do diskuze, zda by bylo možné používat guidelines v původním znění, v angličtině a případně v němčině.

Proč i v němčině, když angličtina v současné vědě má tu samou úlohu jako latina ve vědě předchozích století? V podstatě proto, že jsou to naši nejbližší sousedé a také proto, že v průmyslově vyspělých zemích existují v podstatě dva systémy organizace nemocniční péče. V Čechách, podobně jako v původním Rakousku-Uhersku, v Rusku apod. existuje systém německý, dle něhož je nemocniční pracoviště vedeno primářem oddělení a jednotlivá oddělení mají stále vedoucí a sekundární lékaře, kteří jsou zaměstnanci nemocnice. Těto, nám vlastní strukturu, odpovídá formulace guidelines v těchto zemích.

V USA a v Anglii existuje však odlišný nemocniční systém, kdy oddělení nemá svého vedoucího lékaře ani primáře a léčbu organizují jednotliví lékaři, kteří za pacientem docházejí. Oddělení má jen stabilní střední zdravotnický personál.

Přebírání zahraničních standardů se však musí dít s doporučením a komentářem odborné společnosti

Závěrem těchto úvah o přínosu zahraničních guidelines však chce zdůraznit, že každé zahraniční guidelines by před jeho šířením mělo být projednáno a schváleno odbornou společností, nejlépe na odborném sjezdu této společnosti a zároveň by měla vzniknout jeho modifikace na naší zemi.

Čím se liší doporučení od kvalitního přehledného článku

Léčebná doporučení rozdělují informace dle jejich výpovědní síly, jsou tvořena kolektivem a hlavně jsou oponována odbornou veřejností, než se objeví v odborném tisku. To znamená mnohastupňovou kontrolu a omezení chyb vytvořených jedním autorem (ať již neúmyslně či s úmyslem).

Tím, že je definována optimální standardní léčba, je také řečeno, co není standardní léčba a co je zbytečným plýtváním peněz. Kvalitní léčebná doporučení tedy také určují, co nelze považovat za standardní léčbu, a tak ve svém důsledku mohou zabráňovat plýtvání. Tento problém je patrný obzvláště u solidních tumorů, kde lze stejného či podobného smutného výsledku dosáhnout různými cytostatiky ale s desetinásobně i více rozdílnými náklady na léčbu.

Domníváme se, že právě proto by zdravotní pojišťovny měly podporovat šíření těchto doporučení pro standardní léčbu a další sledování s podmínkou, že guidelines jsou schváleny odbornou společností a případně odbornou veřejností a jsou prodiskutovány a případně i oponovány zdravotními pojišťovnami.

Mohou být rozdíly v obsahu léčebných doporučení vytvořených v různých zemích?

Odpověď je, že nemohou být zásadní. Principy medicíny založené na důkazech jsou celosvětově jednotné, vycházejí ze stejných publikovaných informací, takže při analýze těchto literárních údajů nemohou být rozdíly v doporučení pro postupy, které jsou podloženy prospektivními randomizovanými studiemi. Rozdíly mohou být pouze v doporučení, týkajících se těch otázek, které nejsou řešeny těmito studiemi, u nichž se vychází ze zkušeností expertů nebo z velmi malých nerandomizovaných studií s nejednotnými výsledky.

Příkladem takových rozdílu je evropské a americké doporučení pro mammografické preventivní prohlídky. Skupina expertů pro provádění preventivních prohlídek v zemích EU doporučila plošné provádění mammografie od 50 let a za před-

mět výzkumu považuje tyto prohlídky ve skupině 40 – 50 letých žen. V USA je mammografická prevence doporučována od 40 let. V obou doporučeních je shoda v tom, že od 50 let tyto prohlídky mají být prováděny, evropští experti však ještě neshledali dostatek důkazů pro plošné doporučení pro skupinu 40 – 50 let a doporučují přínos preventivních prohlídek v této skupině dále zkoumat, zatímco američtí experti dostupná data interpretovali jako dostačující pro toto doporučení. Musíme upozornit, že se jedná o plošné doporučení, v případě genetické zátěže se jednoznačně doporučuje dřívejší zahájení preventivních prohlídek.

Pokud by léčebné doporučení specifikovalo léky, mohou se jednotlivé země lišit jejich registrací. V přeloženém anglickém vzorku je však patrné, že toto kvalitní doporučení se vyjadřuje obecně o léčbě a obecně doporučuje v určitých indikacích léky určité skupiny a nechává na ošetřujícím lékaři volbu jednotlivých preparátů.

Ekonomický aspekt – rozdíl mezi nejlepší možnou léčbou a standardním léčebným postupem pro učitou společnost
Existuje ještě další aspekt doporučení pro léčbu, a to je problém ekonomický. Náklady na léčbu jsou exponenciální ve vztahu k dosaženému léčebnému efektu. Zdravotní systém každé společnosti však může na léčbu vynaložit jen tolik peněz, kolik jich od poplatníků a státu získá a je zřejmé, že náklady na léčbu stoupají rychleji, než příjmy do zdravotnictví. Tento zásadní rozpor světového zdravotnictví si vynutí nějaké radikální řešení v následujících letech.

Tři z více možných řešení:

- Společná definice standardní léčby pro učitý stát, vytvořená odbornými společnostmi a zdravotními pojišťovnami. V případě takového řešení bude společnost definovat, které z publikovaných optimálních léčebných postupů bude společnost hradit a které ne, které drahé léky bude platit a které ne, neboli bude definovat standardní léčbu jednotlivých diagnóz a přípustné alternativy pro určitou společnost, která se nemusí kryt s optimální léčbou dostupnou ve světě. Tento postup by byl asi výhodný pro lékaře, nevýhodný pro vedoucí síly společnosti, neboť zdraví občané by se bouřili, že nemají naději na získání optimální léčby. V zemích Střední Evropy takové postupy nejsou běžné. Na druhé straně definici standardního postupu pro určitou společnost by se zamezilo podávání drahých a neúčinných či minimálně účinných léků v určitých situacích. Domníváme se, že takový postup by mohl v budoucnosti zajistit nejracionalnější využívání prostředků určených pro léčbu, byl by dobře kontrolovatelný podstatně lepší cestou, než verze třetí.
- Přesunování hrazení levných diagnostických a léčebných postupů ve prospěch postupů drahých Zdravotní pojišťovny budou omezovat hrazení levnějších a častých léčebných postupů u takzvaných „self-limiting disease“ neboli u chorob, které by měly přijít i bez léčby aniž by ohrozily život (například rýma, nekomplikovaná viróza apod.), aby zbyly peníze na léčbu život ohrožujících chorob v maximálním rozsahu. Nutno říci, že tato cesta znamená neustále proměny. Objevují se stále dražší a dražší léky, které však v hematologii postupně zlepšují léčebné výsledky. Na tomto místě musíme zdůraznit, že mluvíme o krevních maligních chorobách, které patří mezi chemosenzitivní. U chemorezistentních solidních nádorů lze sice také použít nových a tedy mnohem dražších léků, ale zvýšené náklady na léčbu nemusí vždy znamenat prodloužení přežití. U solidních nádorů třeba vždy pečlivě nastudovat, zda nákladnější léčba je opravdu spojena s lepším klinickým efektem.
- Definice rozsahu léčby pacienta finančním rozpočtem pracoviště. Zdravotní pojišťovny a politické strany budou proklamacovat, že zaručují pacientům optimální léčbu, přičemž konkrétnímu lékaři dají limit, do něhož se musí vejít při poskytování léčby. Tento systém je psychicky zatěžující pro

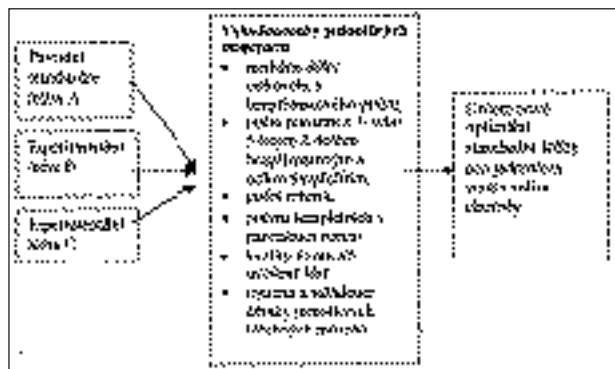
lékaře, neboť ví, že ačkoliv politické vedení společnosti proklamuje optimální léčbu jako v ekonomicky nejvyspělejších zemích, on ji však nemůže poskytnout a neměl by to ani pacientovi říkat. Je otázka, jak by dopadl soudní proces v případě žaloby na lékaře, který určitý lék nepředepsal, neboť již měl vyčerpan měsíční limit a pacientovi doporučil, ať si pro recept přijde příští měsíc, nebo jej ponechal bez určitého, pro pacienta jednoznačně přínosného, ale drahého léku. Tlak lékového paušálu donutí lékaře sledovat náklady na léčbu pacienta. Považujeme však za morálnější stanovit pro naši společnost standardní, ekonomicky zvládnutelné léčebné postupy a ty pak poskytovat v plném rozsahu, než proklamacovat, že poskytneme maximum a přitom maximum z ekonomických důvodů neposkytovat.

Co se týká dále uvedeného doporučení pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu, musíme konstatovat, že veškeré léčebné postupy v tomto doporučení uváděné, jsou v ČR běžně dostupné, běžně prováděné a zcela hrazené zdravotními pojišťovnami, to znamená, že i léčebné přípravky jsou dostupné.

Výzva na závěr úvodní rozvahy:

Níže je doslovný překlad „guidelines“ anglických kolegů, jejich kritérií pro stanovení diagnózy a zahájení léčby u MM, včetně významu a rozhodování pro využití jednotlivých léčebných modalit. Tento text považujeme za vzor a základ pro tvorbu nových standardů léčby mnohočetného myelomu v České republice, neboť naše postupy jsou téměř totožné. K dispozici je stručný komentář a srovnání s našimi standardními postupy v rámci České myelomové skupiny. **Všechny kolegy, kteří léčí pacienty s mnohočetným myelomem vybízíme k diskusi a spoluúčasti na tvorbě nových českých guidelines pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu.** Chtěli bychom je vypracovat na základě *guidelines* Anglické hematologické společnosti a vašich připomínek. V definitivní podobě budou představeny veřejnosti příští rok na Hematologických dnech v Olomouci. Prosíme vás o zaslání poznámek a připomínek na adresu autorů překladu (prof. MUDr. Z. Adam, CSc., e-mail. z.adam@fnbrno.cz nebo fax 05 4719 3603, adresa IHOK FN Brno Jihlavská 20, 629 00). Tyto připomínky budou zapracovány do českých guidelines, které chceme veřejnosti představit na Hematologických dnech v Olomouci v roce 2003. Připomínky musí být samozřejmě podloženy buď organizačními odlišnostmi v ČR nebo citovanými novými klinickými studiemi, nikoliv vlastní „dojmologii“. Děkujeme předem za všechny připomínky.

Schéma 1. Znázornění tvorby léčebného doporučení pro jednotlivá stadia určité choroby. Skupina pacientů A je léčena v rámci prospektivní randomizované studie fáze III. standardním postupem, další skupiny, B a C novými testovanými postupy. Pokud některý z nových postupů dosáhne lepšího efektu dle kritérií uvedených ve schématu než standardní postup, stává se novým zlatým standardem. V posledních letech měly jednotlivá cytostatická léčebná schémata natolik podobné výsledky, že zásadním kritériem pro zvolení optimálního postupu se stává jeho tolerance, neboli kvalita života při léčbě.



DOPORUČENÉ POSTUPY PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU MNOHOČETNÉHO MYELOMU

„Guidelines for diagnosis and management of multiple myeloma of the „Working group of the UK Myeloma Forum on behalf of the British Committee for Standards in Haematology (NCSH). Brit. J. Haematol., 115, 2001, s. 522 – 544.

Zveřejnění překladu bylo písemně schváleno výše uvedenou skupinou.

1. Metodické postupy tvorby doporučení

Práce na vytvoření tohoto dokumentu obsahovala dále uvedené standardní kroky, nutné pro vytvoření kvalitního, odborně podloženého léčebného doporučení, které odpovídá principům medicíny založené na důkazech (evidence based medicine):

1. Získání všech klíčových informací z odborné literatury o diagnostice a léčbě mnohočetného myelomu. To znamenalo vyhledat citace těchto prací v databázi Medline, dále v databázi Cochrane a také na internetu, pak získat kompletní texty těchto dokumentů, podrobně je prostudovat a provést analýzu takto získaných informací.
2. Formulování doporučení pro diagnostiku a léčbu v souladu s informacemi získanými prostudováním veškeré literatury a ve shodě s míněním vedoucích expertů na tuto chorobu.
3. Konzultace vytvořeného dokumentu se zástupci dalších lékařských oborů, kteří se mohou podílet na jednotlivých diagnostických a léčebných postupech.
4. Přizvány byly také společenské organizace a skupiny zastupující nemocné s touto chorobou.
5. Návrh doporučení byl předložen k diskuzi členům Britské hematologické společnosti (BSH) na výročním setkání v roce 2000. Po této vnitřní opozici byly v dokumentu provedeny změny (reakce na připomínky k této první prezentaci).
6. Přehled odborné literatury byl doplněn až k datu 30. 6. 2001.
7. Definitivní verze pro tuto publikaci byla zkompletována 24. 7. 2001.

Tabulka 1. Úroveň důkazu a stupně doporučení používané ve směrnících (guidelines) a principech medicíny založené na důkazech (evidence based medicine).

Úroveň důkazu a její definice	
Ia	Důkaz je získán z metaanalýzy randomizovaných studií.
Ib	Důkaz je získán z výsledku alespoň jedné randomizované studie.
IIa	Důkaz je získán alespoň z jedné dobře formulované ale nerandomizované klinické studie, včetně studií II. fáze a takzvaných „case control study“.
IIb	Důkaz je získán alespoň z jedné, dobře formulované experimentální studie, ale i studií založených na pouhém pozorování.
III	Důkaz je získán z dobře formulované, neexperimentální popisné studie. Do této kategorie jsou zahrnuty také důkazy získané z metaanalýz a z jednotlivých randomizovaných studií, které však byly zveřejněny pouze formou abstraktu a nikoliv jako publikace „in extenso“.
IV	Důkazy založené na mínění skupiny expertů a / nebo na klinické zkušenosti respektovaných autorit.
Stupně doporučení a jejich definice	
A	Doporučení založeno alespoň na jedné randomizované klinické studii, tedy založené na důkazu typu Ia nebo Ib.
B	Doporučení je založeno na dobře vedené studii, která však nemá charakter randomizované studie zkoumající předmět doporučení. Doporučení je tedy založeno na důkazu typu IIa, IIb, III
C	Doporučení založené na mínění kolektivu expertů, tedy na základně důkazu typu IV.

8. Zásadní přepracování je plánováno na rok 2004.
9. Průběžné změny budou prezentovány na webových stránkách „UK Myeloma Forum“.

V současnosti tato skupina připravuje doporučení pro léčbu solitárního plazmocytomu a AL-amyloidózy.

Předložené doporučení bylo vypracováno na základech medicíny založené na důkazech s cílem popsat všechny klíčové oblasti léčby této nemoci.

Informace (důkazy či průkazy), z nichž autoři tohoto doporučení vycházejí, byly rozděleny do několika kategorií, které uvádí tabulka 1. Od úrovně jednotlivých důkazů se odvíjí stupeň doporučení.

Podrobné chemoterapeutické protokoly a dávkování cytostatik dokument neuvádí, neboť tyto podrobnosti by přesahovaly jeho zamýšlený rozsah. Léčebná schémata jsou publikována v citované literatuře a vytváření podrobných protokolů pro podávání citovaných léčebných schémat je věcí každého centra.

2. Epidemiologie a incidence

Mnohočetný myelom je plazmocelulární maligní choroba, její incidence činí ve Velké Británii 4 / 100 000. Medián věku při stanovení diagnózy je 60 – 65 let. Méně než 2 % všech pacientů je ve věku do 40 let. Vyšší incidence této nemoci je v afrikanické skupině obyvatel než u populace kavkazské. Menší na případů mnohočetného myelomu vzniká transformací z monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS), v ostatních případech jde o nově rozpoznané (vzniklé) onemocnění.

3. Klinické projevy, příznaky a základní vyšetření pro potvrzení této choroby

3.1 Nejčastější projevy nemoci

Jednotliví pacienti s mnohočetným myelomem se od sebe výrazně odlišují příznaky nemoci. V době stanovení diagnózy obvykle přicházejí se čtyřmi hlavními symptomy:

1. s bolestmi kostí,
2. s často se opakujícími a (nebo) dlouhodobými infekcemi,
3. s anemií,
4. poškozením funkce ledvin.

U konkrétních pacientů je možné zjistit buď pouze jeden, nebo více příznaků současně.

Někteří nemocní jsou dlouho bez symptomů nemoci a diagnóza je odhalena při náhodném krevním nebo rentgenovém vyšetření. Mnohočetný myelom se může projevovat dalšími, méně častými příznaky, které jsou popsány v odborné literatuře.

3.2 Příznaky a nálezy, které jsou indikací k odeslání pacienta ke specialistovi:

1. Příznaky destrukce kostí:
 - déle trvající, nevysvětlené bolesti páteře, obzvláště pokud jsou spojené se zmenšením výšky postavy,
 - osteoporóza, obzvláště u mužů anebo u premenopauzálních žen,
 - symptomy odpovídající kompresi míchy nebo kompresi kořenů spinálních nervů.
2. Projevy oslabené imunity a (nebo) zhoršené funkce kostní dřeně:
 - opakované, nebo dlouhodobé infekce,
 - anemie, typicky normochromní, případně leukopenie a trombocytopenie.
3. Trvale vysoká hodnota sedimentace erytrocytů, zvýšená viskozita, případně zvýšená koncentrace celkové bílkoviny v plazmě.
4. Zhoršená funkce ledvin.
5. Hyperkalcemie.

3.3 Vyšetření prováděná v rámci primární péče (u praktického neboli obvodního lékaře), která mohou vést k podezření na mnohočetný myelom:

- sedimentace erytrocytů, případně měření viskozity plazmy,
- krevní obraz,
- sérová hladina urey, kreatininu a elektrolytů,
- sérová hladina kalcia,
- elektroforéza bílkovin séra,
- kvantitativní vyšetření imunoglobulinů v séru,
- vyšetření přítomnosti lehkých řetězců v moči (Bence Jonesovy bílkoviny),
- standardní rentgenové vyšetření kostí, především axiálního skeletu,
- radionuklidové vyšetření není obvykle přínosné pro stanovení této diagnózy

4. Optimální organizace léčby pacienta s mnohočetným myelomem – definice centra, které může tyto pacienty léčit
Hematolog nebo onkolog, který je schváleným členem onkologické sítě (*approved Cancer Network*) v soulasu s dokumenty *UK National Health Service* by měl řídit léčbu tohoto pacienta.

Účinná a vysoce odborná léčba této choroby vyžaduje spolupráci lékařů mnoha specializací, neboli multidisciplinární tým, jehož členové znají všechny problémy spojené s léčbou této choroby.

Centrum, které léčí tuto chorobu, musí mít k dispozici následující specializace v rámci svojí nemocnice, nebo v rámci blízké sousední nemocnice:

- hematologická/onkologická sestra
- klinická patologie,
- radiodiagnostika,
- lékárna vydávající cytostatika
- hemodialyzační jednotka, schopná nabídnout akutní hemodialýzu,
- klinická onkologie
- neurochirurgie,
- ortopedie,
- akreditované transplantační centrum,
- lékaři a sestry provádějící paliativní léčbu,
- fyzioterapeut, rehabilitace,
- administrativní podpora pro registraci případů, audit a klinické výzkumné protokoly,
- sociální služby,
- písemné informace o nemoci pro pacienta a informace o vhodných internetových zdrojích informace pro pacienty.
- Centrum, kde jsou tyto pacienti léčeni, musí mít splněné standardy pro 1. úroveň léčebné péče (*British Committee for Standards in Haematology Clinical haematology Task Force, 1995*)
- Pokud léčba obsahuje autologní transplantaci kostní dřeně, musí být provedena v centru akreditovaném společností *European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)* vybaveném pro poskytování 3. úrovně léčebné péče, jak je definováno v dokumentu *British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force*.

Poznámka autorů překladu: ve vyjmenovaných odbornostech není radioterapie, radioterapie je zahrnuta v odbornosti klinická onkologie.

5. Vyšetření vedoucí ke stanovení diagnózy

Pacienti s mnohočetným myelomem mívají typické příznaky: bolesti kostí, zhoršení funkce ledvin, anemii, případně časté infekce, jak již bylo dříve řečeno.

Na myelom je však také nutno myslet u pacientů s neočekávanou či novou bolestí v zádech, při zmenšování tělesné výšky a dalších projevech osteoporózy, nebo také při opakovaných infekcích. Asymptomatictí nemocní mohou být odhaleni při rutinním laboratorním vyšetření prováděném z jiných důvodů. Při podezření na mnohočetný myelom jsou indikována následující vyšetření, prováděná v akreditovaných laboratořích:

- krevní obraz,
- urea, kreatinin, Ca, Na, K, Cl, P,

- albumin,
 - celková bílkovina,
 - kyselina močová,
 - elektroforéza séra a zahuštěné moče následovaná provedením imunofixace,
 - imunofixaci je nutno provést u pacientů, u nichž je elektroforéza negativní a je podezření na tuto chorobu,
 - kvantitativní stanovení monoklonálního imunoglobulinu,
 - kvantitativní stanovení lehkých řetězců v moči, buď v náhodném vzorku moče se vztažením na koncentraci kreatininu v tomto vzorku, nebo měřené ve vzorku moče sebraného přesně za 24 hodin,
 - kvantitativní vyšetření polyklonálních (neizotypických) imunoglobulinů,
 - kreatininová clearance, měřená nebo vypočítaná,
 - viskozita plazmy,
 - standardní rentgenové snímky skeletu, včetně laterálních a předozadních projekcí krční, hrudní a bederní páteře, lebky, hrudníku, pánve a femorů.
 - radionuklidové vyšetření technecium-pyrofosfátem není většinou přínosné.
 - magnetická rezonance je esenciální pro nemocné s podezřením na kompresi míchy nebo kořenů míšních nervů, případně pro nemocné s bolestí zad a nejasným výsledkem rentgenového vyšetření.
 - počítačová tomografie není běžně indikována, je však přínosná pro zobrazení extramedulárního rozsahu choroby,
 - aspirát kostní dřeně,
 - biopsie lopaty kosti kýčelní a vyšetřování klonality v histologickém vzorku (kappa nebo lambda restrikce) u vybraných pacientů,
 - beta-2 mikroglobulin (jen v případě neporušené funkce ledvin), LD a C-reaktivní protein jsou prognostickými znaky. Vzorek kostní dřeně je vhodné odeslat k cytogenetickému vyšetření, pokud je to možné.
- Ačkoliv rutinní cytogenetika jen vzácně poskytne přínosné diagnostické nebo prognostické informace, interfázová cytogenetika používající *in situ* hybridizaci (FISH) identifikuje abnormality u většiny nemocných. Nejčastější translokací je 14q a částečná delec chromozomu 13. Kompletní, nebo partiální delec chromozomu 13 je silným nepříznivým prognostickým parametrem (*Desikan 2000, Konigsberg, 2000, Zojer, 2000, Facon, 2001*). Cytogenetické abnormality jsou proto užitečné pro rozhodování o typu léčby.
- Diagnóza je obvykle potvrzena přítomností paraproteinu v séru a (nebo) v moči nebo lytickými ložisky ve skeletu spolu s více než 10 % plazmatických buněk v kostní dřeni. (*Greip, 1992*). Paraprotein může být také přítomen u monoklonální gamapatie nejasného významu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*), AL-amyloidózy, u B-buněčných ne Hodgkinských lymfomů (včetně Waldenströmovy makroglobulinemie a chronické B-lymfatické leukemie) a také u chorob pojiva.
- Kritéria pro rozlišení monoklonální gamapatie od mnohočetného myelomu demonstruje tabulka 2. I přes tato kritéria však často nelze rozhodnout, zda se jedná o mnohočetný myelom, nebo o nemaligní monoklonální gamatii nejasného významu. Pokud diagnóza není po prvním komplexním vyšetření jasná, je lepší nechat diagnózu neuzavřenou a pacienty kontrolovat ve 3 – 6 měsíčních intervalech.
- U pacientů, u nichž vyšetření splňuje kritéria mnohočetného myelomu, ale kteří jsou bez příznaků nemoci, nebo mají nevelké stabilní postižení po dobu sledování, je choroba nazývána indolentním nebo též doutnajícím myelomem (*Greip, 1992, Malpas, 1998*). Rozlišení mezi těmito dvěma termíny nemá praktický užitek vzhledem k zásadní otázce: „léčit či neléčit?“ Nové prognostické rozdělení „*staging system*“ a klinické klasifikace MGUS a mnohočetného myelomu jsou připravovány mezinárodní skupinou. Předpokládá se, že toto nové doporučení bude k dispozici v roce 2002 a bude inkorporováno do první revize těchto britských „*guidelines*“.

[illegible]

56 KLINICKÁ ONKOLOGIE SUPLEMENT 2002

[illegible][illegible]

Podmínkou efektu erythropoetinu je dostatek volného železa pro stavbu hemoglobinu. U onkologických pacientů však dochází často k funkčnímu nedostatku železa při těžko dostupném zásobách Fe uskladněného ve formě hemosiderinu. V těchto případech nitrožilní (nikoliv perorální) substituce může zlepšit výsledek léčby. Stanovení funkčního nedostatku železa je však metodicky obtížné. Proto při podezření na funkční nedostatek železa se doporučuje doplnit léčbu erythropoetinem o nitrožilní aplikaci železa.

8. Volba úvodní chemoterapie

V současnosti musí lékař a pacient volit mezi následujícími možnostmi:

1. monoterapie melfalanem nebo cyklofosfamidem, doplněná případně o prednison,
2. kombinovaná chemoterapie s dominantním postavením alkylačních cytostatik,
3. chemoterapeutické postupy s vysokou dávkou glukokortikoidů, obsahující dále antracyklin a případně vikristin. Nejznámější režim z této skupiny je VAD (vinkristin, adriamycin, dexametazon). Po tomto režimu lze provést sběr kmenových hemopoetických buněk z periferní krve a následující vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací.

Volba úvodní léčby závisí na více faktorech (věk, celková fyzická zdatnost, splnění podmínek pro podstoupení vysokodávkované chemoterapie). Pokud je to jen možné, má se upřednostnit léčba pacienta v rámci dostupných klinických studií.

8.1 Melfalan s nebo bez prednisonu

Pokud se melfalan podává v dávce 6–8 mg/m² s prednisonem v dávce 40–60 mg/den po 4–7 dní ve 4–6 týdenních intervalech, tak koncentrace monoklonálního imunoglobulinu klesá na hodnoty < 50 % předléčebné koncentrace (kritérium partiální remise) přibližně u 50 % pacientů (*Alexanian, 1969, Mellstedt, 1977*). Léčebná odpověď (pokles koncentrace monoklonálního imunoglobulinu) nastupuje pomalu, maximální léčebné odpovědi je dosaženo až po několika měsících léčby. Kompletní remise bývá při této léčbě dosažena jen výjimečně. Většina pacientů se dostane do stabilní fáze zvané „plato“, které je definována stabilními koncentracemi monoklonálního imunoglobulinu, nezávislostí na transfuzích a minimálními příznaky nemoci. Tato „plato“ fáze trvá průměrně 18–24 měsíců, pak se obnovuje aktivita nemoci, neboli nemoc relabuje. Mediány délky přežití při této léčbě v jednotlivých studiích kolísají mezi 2 až 4 roky (*Bergsagel, 1995*). Pokračování podávání chemoterapie po dosažení fáze plato neprodlouží její trvání a neprodlužuje ani celkové přežití (*Belch, 1988*).

Ve studii, která testovala účinek prednisonu přidaného k melfalanu, bylo zjištěno, že prednison zvyšuje počet léčebných odpovědí (*Alexanian, 1969*), a proto je alkeran velmi často podáván společně s prednisonem. Naproti tomu výsledky další prospektivní studie srovnávající léčbu melfalanem versus melfalanem s prednisonem jsou protichůdné. Ve dvou studiích *Medical Research Council* nebyl prokázán přínos prednisonu přidaného k melfalanu nebo ke kombinované chemoterapii ABCM (adriamycin, BCNU, cyklofosfamid, melfalan) (*MRC, 1980, Olojhungbe, 1996*).

Melfalan je podáván po 4 dny, denní dávka se v jednotlivých studiích pohybuje od 7 do 12 mg/m². Intervaly mezi těmito cykly jsou 3–4 týdny. (*Myeloma Trialist Collaborative Group, 1998*).

Vstřebávání melfalanu se u jednotlivých pacientů velmi liší i při dodržení zásady podání léku minimálně 30 minut před snídaní, a proto bylo doporučeno dávku perorálního melfalanu postupně zvyšovat tak, aby mezi cykly chemoterapie docházelo ke znatelnému poklesu počtu bílých krvinek (k myelosupresi). Pokles počtu leukocytů je považován za indikátor vstřebání dostatečně účinné dávky (*Bergsagel, 1995*). Nicméně není zřejmé, zda toto individuální upravování (zvyšování) dávky při malém snížení počtu leukocytů mezi cykly chemoterapie je pro nemocné opravdu přínosem, neboť v další studii byly projevy hematologické toxicity stejné jak u pacientů reagujících na léčbu, tak u pacientů nereagujících na léčbu (*Fernberg, 1990*).

Melfalan a prednison jsou obvykle dobře tolerovány, alopecie je při této léčbě vzácná. Podávání těchto léků provází maximálně mírná nevolnost. Léčebná odpověď nastupuje však při této léčbě pomalu, což je nevýhodou pro pacienty s agresivní chorobou. Metanalýza publikovaných klinických studií, srovnávající

návazících léčbu melfalanem s prednisonem s výsledky polychemoterapeutických protokolů, neprokázala statisticky významný rozdíl v délce přežití mezi jednotlivými klasickými chemoterapeutickými postupy, rozdíl byl však v rychlosti nástupu léčebné odpovědi. Ten byl jednoznačně rychlejší u polychemoterapeutických protokolů, což je přínosem pro pacienty s agresivní chorobou a pro pacienty trpící závažnými a nepříjemnými projevy této choroby, neboť rychlost ústupu těchto příznaků souvisí s rychlostí nástupu léčebné odpovědi.

Melfalan by neměl být podáván pacientům, u nichž se zvažuje provedení vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací krevetvorných buněk. Toxické poškození kmenových buněk je kumulativní a může zhoršit následný sběr kmenových krevetvorných buněk (*Tricot, 1995, Demirer, 1996, Clark 1998*).

Poznámka autorů překladu: Alternativní vyjádření dávky melfalanu používané nestorem myelomu, profesorem Kylllem a také německými autory je: „Celková dávka na jeden cyklus je 1–1,5 mg/kg rozdělená do 4–7 dnů a dále upravovaná dle hematologické tolerance“.

DOPORUČENÍ PRO PODÁVÁNÍ MELFALAN DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- Melfalan s nebo bez prednisonu je možno použít pro iniciální léčbu pacientů, u nichž není plánován sběr kmenových hemopoetických buněk (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1a).
- Počet neutrofilů před zahájením léčby by měl být > 1 · 10⁹/l a počet trombocytů > 75 · 10⁹/l. Dávku je nutno upravit, pokud se po léčbě objeví závažná myelotoxická (stupeň doporučení B, úroveň důkazu 1b).
- Léčba by se měla podávat do dosažení fáze plato, (paraprotein stabilní po 3 měsíce), pak by měla být ukončena (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b).
- Opatrnost je nutná u pacientů s renální insuficiencí.
- Průkaz přínosu steroidů ve standardních dávkách je sporný. Je proto vhodné prednison vypustit u pacientů s nebezpečím závažných nežádoucích účinků glukokortikoidů (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b).

Poznámka autorů překladu: U nás místo prednisonu používáme prednison, který je farmakodynamicky ekvivalentní.

8.2 Cyklofosfamid s nebo bez prednisonu

V randomizovaných studiích bylo prokázáno, že cyklofosfamid dosahuje podobných výsledků jako melfalan, a to jak v počtu léčebných odpovědí tak i v délce přežití (*MRC, 1971, 1980*). Běžným režimem je opakované nitrožilní nebo perorální podávání cyklofosfamidu v týdenních intervalech s opakovanou jednorázovou perorální dávkou prednisonem podávanou vždy následující den po nitrožilní injekci. Zhodnocení účinnosti této léčby je možné nejméně až po 6–8 týdnech (*Brandes, 1987*). Podávání cyklofosfamidu jednou týdně je méně myelotoxické než léčba melfalanem, takže tento režim byl použit pro léčbu nemocných s cytopenií v rámci V. MRC protokolu (*MacLennan, 1992*). Nejsou však dostupné randomizované studie srovnávající aplikace cyklofosfamidu 1x týdně s léčbou melfalanem a prednisonem. Z klinických studií MRC IV a V se jeví, že oba tyto léčebné postupy mají stejný účinek. Nejsou také žádné studie hodnotící vliv přidání prednisonu k cyklofosfamidu.

DOPORUČENÍ PRO PODÁVÁNÍ CYKLOFOSFAMIDU V MONOTERAPII DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- Cyklofosfamid je vhodný pro pacienty, kteří by byli směřováni k léčbě melfalanem a prednisonem, ale jejich počet neutrofilů nebo trombocytů je pod hladinou výše uvedenou (stupeň doporučení A, úroveň důkazu 1b)
- Je doporučeno podávat cyklofosfamid jedenkrát týdně v dávkách používaných v MRC léčebných protokolech. (stupeň doporučení B, úroveň důkazu 1a).
- Léčba by měla pokračovat až do dosažení fáze plato a pak ukončena.
- Opatrnost je vhodná při podávání cyklofosfamidu pacientům s renální insuficiencí.

Poznámka autorů překladu: Další alternativou pro pacienty s nízkými počty neutrofilů a trombocytů, je podávání cyklofosfamidu denně v dávce 100 mg spolu s prednisonem (10–20 mg) až do dosažení maximální léčebné odpovědi (*Weerd, 2001*).

8.3 Polychemoterapeutické režimy založené na alkylačních cytostaticích

V předchozích 50 letech byly testovány různé polychemoterapeutické režimy s cílem najít režim výrazně lepší než je „zlatý standard“ melfalan a prednison. Tyto režimy obvykle obsahují cyklofosfamid a melfalan a dále ještě minimálně jedno, nebo více dalších cytostatik (například vinkristin, adriamycin, prednison, BCNU nebo CCNU). Tyto léčebné postupy vyžadují nitrožilní podávání a častější návštěvy nemocnice. Jsou také více toxické, to znamená, že ve větší míře způsobují nevolnost, zvracení, alopecii, kardiotoxické projevy, infekce). A podobně jako samotný melfalan, mohou také zhoršit či znemožnit sběr kmenových hemopoetických buněk (*Tricot, 1995, Demirer, 1996, Clark, 1998*).

Bylo provedeno více než 20 randomizovaných studií, v nichž byly srovnávány výsledky polychemoterapeutických postupů s výsledky dosaženými perorálním podáváním melfalanu a prednisonu (*Myeloma Trialists Collaborative Group, 1998*). Polychemoterapeutické postupy dosahovaly v mnohých z těchto studií vyšší počet léčebných odpovědí než perorální léčba melfalanem a prednisonem, počet kompletních remisí se pohyboval kolem 10 %. Statisticky významné prodloužení přežití bylo dosaženo polychemoterapeutickými režimy jen ve dvou studiích. První z nich byla studie *South-West Oncology Group (SWOG)* používající polychemoterapie VMCP/VBAP versus melfalan a prednison (*Salmon, 1983*). Tento pozitivní výsledek nebyl ale potvrzen v další studii. (*Osterborg, 1989, Boccadoro, 1991*).

Druhým úspěšným byl polychemoterapeutickým režimem použitý v rámci MRC-V studie. Skupina pacientů léčená režimem ABCM měla statisticky významně ($p < 0,0001$) delší medián přežití (32 měsíců) než pacienti ve skupině léčené prednisonem a melfalanem, kde medián činil jen 24 měsíců (*MacLennan, 1992*).

Autoři metaanalýzy protokolů 6633 pacientů obsažených 27 randomizovaných studií konstatovali, že polychemoterapie nemá za následek signifikantní prodloužení přežití jak v celé skupině analyzovaných pacientů, tak v jednotlivých prognostických podskupinách (úroveň důkazu Ia)

Je však pravda, že studie MRC-V nebyla začleněna do této metaanalýzy. Autoři *guidelines* však uvádějí, že je nepravděpodobné, aby účinnost chemoterapie ABCM se zásadním způsobem lišila od účinnosti ostatních režimů (například VMCP/VBAP (*Kelly, 1998*).

DOPORUČENÍ PRO PODÁNÍ POLYCHEMOTERAPEUTICKÝCH REŽIMŮ S DOMINANTNÍM POSTAVENÍM ALKYLACNÍCH CYTOSTATIK DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- Kombinovaná chemoterapie nepřináší jednoznačný prospěch před monoterapií melfalanem a prednisonem (úroveň důkazu Ia), ale je možné ji použít pro pacienty, u nichž se neplánuje vysokodávkovaná chemoterapie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Pokud je v plánu použit polychemoterapeutický režim, doporučuje se režim ABCM (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Možný přínos polychemoterapie musí vždy převážet její nežádoucí účinky obzvláště u pacientů nad 65 let.
- Léčba se má ukončit až po dosažení fáze platu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Opatrnosti je třeba při podávání těchto režimů pacientům s renální poškozením.

Poznámka autorů překladu

Domníváme se, že není vhodné stavět na roveň vedle sebe polychemoterapeutické režimy s monoterapií melfalanem, aniž by podtrhlo, že rychlejší nástup účinku polychemoterapeutických režimů je spojen s rychlejším ústupem příznaků nemoci a tedy s rychlejším zlepšením kvality života. Ačkoliv metaanalýza neuvádí statisticky významné rozdíly v přežití, agresivnější léčebné postupy jednoznačně preferujeme u pacientů s příznaky hyperviskozity, s mnohočetnými bolestivými kostními ložisky, se zhoršováním funkce ledvin a dalšími nepříjemnými příznaky této nemoci. Domníváme se, že pro obnovení co nejlepší kvality života je u pacientů se závažnými příznaky nutno co nejrychleji zabrzdit aktivitu nemoci a tedy co nejrychleji přibrzdit poškození těla pacienta touto chorobou. V současně probíhajících protokolech se sleduje nejen účinnost léčby, ale i její vliv na kvalitu života pacienta, aby

při stejné účinnosti se mohla upřednostnit léčba mající za následek lepší kvalitu života. V dobách, kdy tyto studie probíhaly, však ještě nebylo sledování kvality života odpovídajícími dotazníky zavedeno. Na základě vlastních zkušeností doporučujeme proto polychemoterapeutické protokoly pro pacienty s četnými závažnými (a také nepřijemnými) příznaky nemoci, kteří jsou ale jinak ve stavu, kdy se dá předpokládat přiměřená tolerance těchto režimů. Perorální léčbu vyhrazuje pro pacienty s nevelkými symptomy, u nichž předpokládáme, že výsledky agresivnější chemoterapie by nevyvážily komplikace touto léčbou způsobené.

8.4 Polychemoterapeutické režimy s dominantním postavením glukokortikosteroidů – VAD a podobné režimy

Chemoterapeutický režim VAD obsahuje vinkristin, adriamycin a dexametazon. Cytostatika jsou podávána první 4 dny v kontinuální infuzi (*Barlogie, 1984*). U pacientů s nově diagnostikovanou chorobou dosahuje tato léčba 60 – 80 % léčebných odpovědí a počet kompletních remisí se pohybuje mezi 10 – 25 % (*Samson, 1989, Alexanian, 1990, Abrahamson, 1996*). Maximální léčebné odpovědi je touto léčbou dosaženo v relativně krátkém intervalu, v 90 % případů již po 2 cyklech. Režim VAD nezpůsobuje závažné poškození kmenových krvetvorných buněk, což jej předurčuje pro léčebné postupy obsahující sběr kmenových hemopoetických buněk s následující vysokodávkovou chemoterapií a autologní transplantací těchto buněk.

Režim VAD je také vhodný pro pacienty s renální insuficiencí, neboť není nefrotoxický a jeho toxicita se nezvyšuje při renálním selhání (*Aitchinson, 1990*). Nevýhodou tohoto režimu je nutnost centrálního katetru a vyšší frekvence nežádoucích účinků glukokortikoidů. Remise však nejsou dlouhodobé a samotný režim VAD nedosahuje delšího mediánu přežití než jiné polychemoterapeutické režimy nebo léčba melfalanem a prednisonem.

V režimu VAMP a C-VAMP je vysoká dávka dexametazonu nahrazena nitrožilním podáním metylprednisolonu se snahou snížit nežádoucí účinky dexametazonu. Režim C-VAMP obsahuje navíc cyklofosfamid podávaný v týdenních intervalech. Randomizované studie srovnávající VAD, VAMP a C-VAMP nebyly nikdy provedeny. Počet léčebných odpovědí a kompletních remisí se však zdá být podobný (*Gore, 1989, Raje, 1997*).

V nerandomizované studii srovnávající VAMP a C-VAMP dosahoval režim C-VAMP vyšší počet kompletních remisí (24%) ve srovnání s režimem VAMP (8%). Autoři těchto studií se domnívají, že přidání alkylačního cytostatik, cyklofosfamid, více působí na nezralé proliferující myelomové buňky, zatímco adriamycin, vinkristin a metylprednisolon působí hlavně na vyzrálé myelomové buňky (*Raje, 1997*).

Počet kompletních remisí dosažených režimem VAD kolísá v různých nerandomizovaných studiích od 7 % do 28 % (*Samson, 1989, Abrahamson, 1996*).

Perorální idarubicin a dexametazon

Zavedením perorální formy idarubicinu do rutinní praxe vedlo k sestavení režimů, v nichž byl adriamycin nahrazen idarubicinem (*Zavedos*). V režimu Ž-Dex je *Zavedos* podáván po 4 dny spolu s vysokými dávkami dexametazonu. Ve studiích I/II fáze bylo touto terapií dosaženo léčebné odpovědi u 80 % pacientů a kompletní remise u 7 % (*Cook 1996*). Interval nutný k dosažení maximální léčebné odpovědi se neliší od režimu VAD. Sběr kmenových buněk nebyl touto léčbou poškozen (*Cook 1997*). Zatím nejsou data o dlouhodobém efektu této léčby.

Na základě současných znalostí nelze rozhodnout, který z uvedených režimů je vhodnější. Lze pouze konstatovat, že režim idarubicin + dexametazon je alternativou režimu VAD před sběrem kmenových krvetvorných buněk. Tento režim obchází rizika spojená s kanylací centrálních žil nutnou pro kontinuální aplikaci režimu VAD. Randomizované testování těchto dvou režimů je v běhu. Na rozdíl od režimu VAD je doporučována opatrnost u pacientů s renální insuficiencí.

DOPORUČENÍ PRO REŽIM VAD A JEMU PODOBNÉ REŽIMY DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- Režim VAD a jemu podobné postupy jsou doporučovány pro indukční chemoterapii před sběrem kmenových krevetvorných buněk pro vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- VAD je vhodným režimem pro pacienty s renální selháním a dále pro pacienty, u nichž je žádoucí rychle zabrzdit aktivitu nemoci (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).

Poznámka překladatelů:

Klasickou formou aplikace režimu VAD jsou kontinuální nitrožilní infuze do centrální žíly. K podání cytostatika v kontinuální infuzi vedla představa, že málo proliferující buňky budou více zasaženy čtyřdenní kontinuální plazmatickou hladinou cytostatika než krátkodobou, byť vyšší hladinou téhož cytostatika. Bersagel uváděl, že takto podané cytostatikum je více účinné než při bolusovém podávání. Po prvním publikovaném úspěchu tohoto režimu vznikly četné další studie potvrzující vysokou účinnost tohoto léčebného postupu.

Režim VAD však lze aplikovat formou krátké, třicetiminutové infuze do periferní žíly bez většího rizika flebitidy. Účinnost čtyř krátkých infuzí nebyla a pravděpodobně již nikdy nebude srovnávána v prospektivní randomizované studii s kontinuální aplikací do centrální žíly. Adriamycin nelze podat do periferní žíly ve formě dlouhodobé či kontinuální infuze, neboť v periferních žilách vyvolává kontinuální infuze pravidelně flebitidu a případně nekrózu.

Výsledky studie hodnotící účinnost režimu VAD podané krátkých infuzí v nerandomizované skupině se zásadně neliší od účinnosti režimu VAD podané v kontinuálních infuzích.

Nevýhodou aplikace do periferní žíly je možné podráždění periferní žíly (proto musí jít o rychlou aplikaci a ne o pomalou) a nekrózy kůže i podkoží při paravenózním úniku, které vyžadují někdy dokonce ošetření plastickým chirurgem.

Idarubicin má nespornou výhodu v perorální aplikaci. V České republice je běžnější režim VID nebo CID (vinkristin nebo cyklofosfamid a dále idarubicin, dexametazon) než režim Z-Dex). Zatím nepublikované srovnání režimu VID s režimem VAD bylo diskutováno na setkání *German Myeloma Group* v Heildebergu, 2001. V léčebném efektu nebylo statisticky významného rozdílu, režim VID však způsoboval podstatně vyšší myelotoxicitu. Proto se členové *German Myeloma Group* dohodli na snížení dávky v prvním cyklu o 2 mg/m² a původní, plnou dávku podávají jen pacientům s excelentní hematologickou tolerancí prvního redukováného režimu VID.

8.5 Vysoké dávky dexametazonu

Dexametazon je neúčinnější komponentou režimu VAD. To vyplývá ze srovnání výsledků léčby rezistentních forem samotným dexametazonem, nebo režimem VAD (*Alexanian, 1986*). V nerandomizovaných studiích dosáhl dexametazon léčebné odpovědi u 43 % nově léčených nemocných (*Alexanian, 1992*). Nástup účinku byl rychlý a incidence vážných komplikací byla jen 4%, zatímco ve skupině s chemoterapií VAD byla 27 %. Pacienti s léčebnou odpovědí pak dostali udržovací léčbu interferonem alfa. Sledování těchto pacientů nebylo provedeno dosti důsledně pro přesné vyhodnocení, celkové přežití však bylo obdobné v obou skupinách.

Podání samotného vysokodávkovaného dexametazonu v rámci úvodní terapie má výhodu v jednoduchosti, nepřítomnosti myelotoxicity. Není nutná změna dávky při renální insuficienci a nástup léčebné odpovědi je poměrně rychlý. Doporučeným schématem je podávání 40 mg dexametazonu 4 dny po sobě ve dvoutýdenních intervalech tak dlouho, dokud se nedostaví léčebná odpověď a pak redukce na čtyřtýdenní intervaly.

DOPORUČENÍ PRO VYSOKÉ DÁVKY DEXAMETAZONU DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- Vysokodávkovaný dexametazon je doporučován pro iniciační léčbu pacientů, u nichž je cytostatická léčba kontraindikována, to znamená u pacientů s těžkou pancytopenií, nebo u pacientů vyžadujících extenzivní místní radioterapii. (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IVa).
- Tato léčba je také vhodná pro pacienty s renální insuficiencí (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

Poznámka autorů překlada

Alternativou dexametazonu v monoterapii jsou vysoké dávky metylprednisolon (1000 – 1500 mg), viz přehled glukokortikoidových režimů uvedených v knize Adam a kol.: *Mnohočetný myelom* a další monoklonální gamapatie, Masarykova univerzita, 1999.

8.6 Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací autologních kmenových buněk

V posledním desetiletí se výrazně zvýšilo používání této léčebné alternativy s cílem prodloužit přežití. Tato léčba obvykle obsahuje vysokou dávku melfalanu s nebo bez další alkylační látky a s nebo bez radioterapie. Vysokodávkovaná chemoterapie je obvykle podávána po dostatečné cytoredukci režimem VAD nebo podobnými režimy. Kmenové buňky z periferní krve jsou sbírány po takzvané stimulační nebo též mobilizační chemoterapii a podání leukocytárních růstových faktorů. V četných studiích fáze II bylo prokázáno, že vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací je účinná v různých fázích této nemoci (*Lokhorst, 1999, SanMiguel, 1999*). Pokud je tato léčba použita v první linii, tak počet kompletních remisí kolísá od 24 do 75 % a medián přežití při této léčbě dosahuje 4 – 5 let. Nejde však o kurativní léčebný postup, neboť nemoc relabuje u > 90 % pacientů. Mortalita spojená s vysokodávkovanou chemoterapií je obvykle menší než 5 %. V odborné literatuře byla formou článku publikována pouze jedna prospektivní randomizovaná studie, srovnávající standardní terapii s vysokodávkovanou chemoterapií (*Attal, 1996*). Dvěсті pacientů mladších 60 let bylo randomizováno do dvou skupin. Po 5 letech od zahájení léčby bylo bez příznaků nemoci 28 % léčených vysokodávkovanou chemoterapií jen a 10 % léčených standardní chemoterapií. Po pěti letech bylo naživu 52 % pacientů po vysokodávkované chemoterapii a 12 % po klasické chemoterapii (p = 0.03).

Randomizovaná studie, srovnávající účinek transplantace provedené buď ihned po dosažení první remise, nebo až při prvním relapsu, neprokázala rozdíl v celkovém přežití. Prokázala však delší trvání první remise a tedy lepší kvalitu života pacientů při použití této léčebné modality ihned zpočátku léčby (*Fermand, 1998*).

Srovnání výsledků vysokodávkované chemoterapie s historickou kontrolní skupinou pacientů provedla *Nordic Myeloma Study Group*. Prokázala také lepší výsledky vysokodávkované chemoterapie. Medián přežití při klasické chemoterapii byl 44 měsíců, ale medián přežití při vysokodávkované chemoterapii nebyl v době publikace ještě dosažen, což znamená, že bude delší než 44 měsíců (*Lenhoff, 2000*), což je v souhlase s přehledem dalších publikovaných údajů (*Johnson, 1998*).

Většina center podává vysokou dávku melfalanu (200 mg/m²) v monoterapii. Některá centra přidávají k chemoterapii i celotělové ozáření. Dostupné údaje však ukazují, že celotělové ozáření jen zvyšuje toxicitu léčby, ale nezlepšuje její výsledky (*Lokhorst, 1999*).

Čištění (purging) odseparovaných kmenových buněk monoklonálními protilátkami (pozitivní nebo negativní selekce) snižují kontaminaci nádorovými buňkami. Tyto postupy jsou však nákladné a v současnosti nejsou žádné důkazy, že by tento „purging“ dosahoval lepších celkových výsledků (*Morineau, 2000, Steward, 2001*) zatímco riziko potransplantačních infekcí je po takto modifikované transplantaci zvýšené (*Goldschmidt, 2000*).

V současnosti není také dostatečného průkazu přednosti tandemové transplantace. Průběžná analýza *French Intergruope Francophone du Myelome (IFM 94)* srovnávající jeden se dvěma cykly vysokodávkované chemoterapie konstatovala přínos tandemové transplantace v některých podskupinách nemocných, ale v délce celkového přežití všech pacientů nebylo statisticky významného rozdílu (*Attal, 2000*). Předběžné údaje z podobných studií, probíhajících v Itálii a v Holandsku, neprokazují lepší výsledky dvou po sobě opakovaných vysokodávkovaných chemoterapií (tandemové transplantace) (*Tosi, 1999, and unpublished observations*).

V současnosti není klinických údajů, které by podporovaly provádění tandemové vysokodávkované chemoterapie mimo klinických studií.

Hodnocení nákladů a efektivity standardní a vysokodávkované chemoterapie na nerandomizovaném podkladě bylo pro-

vedeno ve Skandinávii (*Nordic Myeloma Study Group, Gulbrandsen, 2001*). Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací vedla ke statisticky významnému prodloužení přežití z 44 na 62 měsíců, se získáním 1,2 na kvalitu přepočteného roku života (*quality-adjusted life years = QALY*). Náklady na kvalitu adjusted life years byly stanoveny na 27 000 dolarů. Podobná studie proběhla ve Velké Británii, kde však prokázala jen marginální přínos 0,7 roku *quality-adjusted life years*, což bylo spojeno se vzrůstem nákladů o 15 000 liber (*Samson, 2001*).

DOPORUČENÍ PRO VYSOKODÁVKOVANOU CHEMOTERAPII S AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACÍ DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací by měla být součástí primární léčebné strategie u pacienta s nově diagnostikovaným onemocněním ve věku < 60 let (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Pacienti ve věku 60 – 70 let v dobrém celkovém stavu (performance status) mohou být také vhodnými kandidáty pro tento postup (*Badros, 1999, Sirohi, 2000*), ale pro tuto věkovou skupinu zatím chybí průkaz lepšího efektu této léčby ve srovnání se standardní chemoterapií.
- V rozhodnutí o způsobu léčby musí být zvažena všechna možná rizika a přínosy tohoto postupu u konkrétního pacienta. Pokud lze, měla by být vysokodávkovaná chemoterapie této skupině pacientů podávána v rámci klinických studií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Není žádných klinických údajů, které by doporučovaly podávat tuto léčbu pacientům starším 70 let, pro něž melfalan a prednison zůstává standardní chemoterapií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Optimálním předtransplantačním režimem je melfalan 200 mg/m², bez celotělového ozáření (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Opakovaná (tandemová) vysokodávkovaná chemoterapie by měla být používána jen v rámci klinických studií (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- V současnosti dostupné metody čištění transplantátu (purging) nejsou přínosné a proto nejsou doporučovány (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Vysokodávkovaná chemoterapie u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance < 50 ml/min) je proveditelná, ale měla by být prováděna pouze ve specializovaných centrech (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

8.7 Alogenní transplantace krvetvorných buněk

Význam alogenní transplantace pro pacienty s mnohočetným myelomem je sporný pro poměrně vysokou úmrtnost na komplikace alogenní transplantace a významný počet relapsů choroby po transplantaci. Transplantační mortalita je vyšší u mužů než u žen a dále stoupá, pokud se k alogenní transplantaci přikročí ne v rámci iniciační léčby, ale později v průběhu nemoci (*Gahrton, 1996*). Srovnání pacientů registrovaných organizací *European Bone Marrow Transplant - EBMT* ukázalo, že celkové přežití pacientů léčených alogenní transplantací bylo statisticky významně kratší než u pacientů léčených vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krvetvorných buněk (*Bjorkstrand, 1996*). Nejčerstvější údaje z EBMT však dokumentují pokles transplantační mortality. Časná mortalita se snížila z 38 % (před rokem 1994) na 21 % (po roku 1994 do roku 2000) (*Gahrton, 2001*). Toto zlepšení pravděpodobně odráží lepší výběr pacientů a časně provedení alogenní transplantace. Pacienti, kteří jsou transplantováni v rámci iniciační léčby po dosažení remise indukční chemoterapií, mají 60% naději na dosažení kompletní remise a jedna třetina těchto pacientů se dostane do molekulární remise s velmi malým rizikem relapsu nemoci (*Corradini, 1999*). Potenciální přínos tohoto postupu může opravňovat podstoupení vyššího rizika u mladých nemocných, obzvláště u žen. Pacienti s relabující nebo perzistující chorobou po alogenní transplantaci mají naději, že podání lymfocytů od původního dárce kostní dřeně (*Donor Lymphocyte Infusion - DLI*) povede k léčebné odpovědi (*Lokhorst, 2000, MacKinnon, 2000, Salama, 2000, Kroger, 2001*). Pokud je provedena transplantace krvetvorných buněk od nepřibuzného, HLA identického dárce, je transplantační mortalita vyšší než při použití krvetvorné tkáně od sourozence. Alogenní transplantace od nepřibuzného dárce by měla být stá-

le považována za experimentální a měla by být prováděna jen v centrech akreditovaných na provádění alogenních transplantací od nepřibuzných dárců.

V posledních letech jsou používány nemyeloablativní alogenní postupy, zvané těž „minialogenní“, které mají nižší toxicitu a transplantační mortalitu (*Graddock, 2000, Kottaridis, 2000, Badros, 2001, McSweeney, 2001*). Tyto postupy mohou zvýšit počet pacientů vhodných pro alogenní přístup. Doposud by však měly být považovány za experimentální a měly by být prováděny jen v akreditovaných transplantačních centrech.

DOPORUČENÍ PRO ALOGENNÍ TRANSPLANTACI DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- Pacienti ve věku do 50 let mohou být považováni za kandidáty pro alogenní transplantaci. Pacient však musí být v diskuzi plně obeznámen s riziky tohoto postupu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Infuze lymfocytů od dárce alogenní krevní tkáně by se měla vždy zvážit v případě relapsu nebo perzistující nemoci po alogenní transplantaci (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb). Tato léčba by se měla převážně provádět v rámci klinických studií.
- Transplantace krvetvorné tkáně by měla být prováděna v centrech akreditovaných organizací EBMT s dostatečnou zkušeností v těchto postupech. Data z těchto center by měla být prospektivně převáděna do mezinárodní databáze EBMT (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Nemyeloablativní alogenní přístup je v současnosti považován za experimentální a měl by být prováděn proto v rámci klinických studií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

9. Interferon alfa

Interferony představují skupinu cytokinů produkovaných leukocyty, fibroblasty a T-lymfocyty, které mají antiproliferativní aktivitu namířenou proti virům a lidským nádorovým buňkám. Léčebný účinek interferonu alfa byl testován u pacientů s mnohočetným myelomem ve fázi indukční léčby, ve fázi platu, po vysokodávkované chemoterapii, v relapsu nemoci a v případech nemoci refrakterní na chemoterapii. Interferon byl používán jak v monoterapii, tak v rámci kombinované léčby. Většina studií používala rekombinantní interferon alfa. Mezi preparáty interferonu alfa-2a a alfa-2b nebyly prokázány klinicky významné rozdíly.

9.1 Indukční léčba

Interferon alfa nemůže být doporučen pro monoterapii. Léčebné odpovědi jsou nižší než při jiných postupech (*Peest, 1996*). Interferon alfa byl kombinován se standardní indukční chemoterapií ve větším počtu studií. Jednoznačný přínos této kombinace nebyl prokázán (*Cooper, 1993*), nebo byl sporný (*Avvisati, 1995*). V metaanalýze provedené skupinou *Myeloma Trialists' Collaborative Group, 2001* byla vyhodnocena individuální data od 2469 pacientů ve 12 studiích, testujících přínos interferonu alfa pro indukční léčbu. Počet kompletních léčebných odpovědí 17 % versus 14 % ($P = 0,08$) a kompletních + parciálních remisí 58 % versus 53, % ($P = 0,01$) byl lehce vyšší ve skupinách s indukční léčbou doplněnou o interferon alfa. Medián bezpříznakového přežití byl prodloužen o 6 měsíců při použití interferonu alfa ($P = 0,0003$), ale medián celkové přežití byl prodlouženo jen o 2 měsíce a tento rozdíl nebyl statisticky významný.

Jiná metaanalýza, které vycházela z publikovaných celkových dat a ne z individuálních dat jednotlivých pacientů, prokázala podobné výsledky, prodloužení bezpříznakového přežití o 5 měsíců a celkového přežití o 3 měsíce (*Fritz, Ludwig, 2000*). Velká randomizovaná studie *Nordic Myeloma Group* neprokázala prodloužení přežití interferonovou léčbou podávanou v rámci indukční i udržovací léčby (*Wisloff, 1996*). Tato studie také prokázala statisticky významné snížení kvality života během prvního roku léčby interferonem alfa.

9.2 Udržovací léčba

Mnoho studií testoval účinek interferonu alfa podávaného v rámci udržovací léčby po ukončení indukční chemoterapie

(Mandelli, 1990, Browman, 1995, Westin, 1995, Joshua, 1997, Drayson, 1998) a nebo po vysokodávkové chemoterapii (Cunningham, 1998, Bjorkstrand, 2001). V metaanalýze byly vyhodnoceny individuální údaje od 1543 pacientů zahrnutých do 12 klinických studií. (Myeloma Trialists Collaborative Group, 2001). Bezpříznakové přežití bylo opět statisticky významně prodlouženo aplikací interferonu alfa ($P = 0,00001$), medián bezpříznakového přežití byl prodloužen o 6 měsíců a medián celkového přežití byl prodloužen o 7 měsíců.

Podobné výsledky byly získány v metaanalýze publikovaných dat (Ludwig, 2000), medián bezpříznakového přežití byl prodloužen o 4 měsíce a medián celkového přežití o 7 měsíců. Retrospektivní analýza typu „case-control“ z EBMT prokázala také statisticky významné prodloužení bezpříznakového i celkového přežití u pacientů s udržovací léčbou interferonem alfa ve srovnání s pacienty bez této udržovací léčby. Tyto údaje však nebyly získány na základě randomizace a je tedy možné zkreslení výběrem pacientů do obou skupin (Bjorkstrand, 2001).

Publikovaná data neukazují na statisticky významně lepší odpověď nebo delší přežití v žádné podskupině pacientů. Klinické studie obvykle dokumentují větší prodloužení intervalu bezpříznakového přežití než intervalu celkového přežití, z čehož by vyplývalo, že přežití po relapsu je u pacientů s předchozí udržovací léčbou interferonem alfa kratší než u pacientů bez udržovací léčby.

Dávky interferonu alfa se v jednotlivých studiích lišily, ale bylo prokázáno, že dávky vyšší než 3 miliony jednotek 3x týdně nepřinášely další prospěch. Nejsou žádné údaje o optimálním trvání udržovací léčby.

9.3 Relabující nemoc, nebo nemoc refrakterní na podanou léčbu

Interferon alfa má určitou aktivitu v případech primárně refrakterní nemoci nebo u relabující nemoci. Nicméně, počet léčebných odpovědí je malý a nejsou dostatečné klinické zkušenosti pro doporučení tohoto postupu.

Vedlejší účinky interferonu alfa

U většiny pacientů léčených interferonem alfa se objevují nežádoucí účinky této léčby. Asi u jedné třetiny pacientů se jedná o závažné nežádoucí účinky. Flu-like příznaky jsou běžné během několika hodin po aplikaci této látky a obvykle se vytráčí během 2 – 3 týdnů léčby. Tyto nežádoucí účinky reagují na paracetamol, který se má užívat vždy po podkožní aplikaci interferonu alfa. Celková slabost, deprese jsou známé účinky dlouhodobého podávání interferonu alfa a měly by vymizet po přerušení jeho podávání. Přibližně u 20 – 25 % pacientů se v průběhu léčby prokáže intolerance interferonu alfa.

Shrnutí uvedených informací o interferonu alfa

Interferon alfa má svoji roli v léčbě mnohočetného myelomu. Malé, ale statisticky významné prodloužení bezpříznakového a celkového přežití až o 6 měsíců bylo potvrzeno oběma metaanalýzami. Nejzřetelněji byl tento efekt pozorován u pacientů dostávajících interferon alfa rámci udržovací léčby po klasické nebo vysokodávkované chemoterapii.

Dle publikovaných informací se zdá, že pouze u 5 – 10 % pacientů dochází k zásadnímu prodloužení života vlivem interferonu alfa (Blade, Estere, 2000). Potenciální přínos interferonu se musí vždy zvažovat vždy spolu s jeho nežádoucími účinky a náklady.

Takzvaná „cost utility analysis“ uvádí náklady 50 000 – 100 000 dolarů na dosažení takzvaného „quality-adjusted life year gained“ (Wisloff, 1999).

Nejsou dostupná jednoznačné údaje umožňující identifikovat pacienty s pravděpodobným významným přínosem interferonu alfa, ani údaje umožňující definovat optimální dávku a délku léčby.

DOPORUČENÍ PRO PODÁVÁNÍ INTERFERONU ALFA DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- Interferonová terapie není indikována během indukční fáze (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Interferon je účinný, pokud se podává jako udržovací léčba během plato fáze po klasické nebo vysokodávkované chemoterapii (úroveň průkazu Ia) ale s nepříznivým přepočtem na takzvaný „quality adjusted life year“.
- Není dostatek údajů pro doporučení vhodné délky udržovací terapie.
- Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky interferonu alfa, které snižují kvalitu života pacienta, je nutné velice pečlivě zvažovat, zda dále pokračovat v podávání interferonu, nebo tuto udržovací léčbu raději ukončit. Lékař musí neustále při této udržovací léčbě přemýšlet nad tím, co je pro pacienta skutečně větším přínosem (stupeň doporučení C, úroveň průkazu IV).

Poznámka autorů překladu

Lékaři, podávající interferon alfa musí být obeznámeni se všemi možnými, častými i vzácnými závažnými nežádoucími účinky interferonu alfa, neboť jedině ten lékař, který je zná, je může rozpoznat. Podrobný přehled nežádoucích účinků interferonu alfa je uveden v knize Vorlíček a kol.: Praktická onkologie, Grada 2000.

10. Bisfosfonáty

Bolesti kostí, hyperkalcemie a patologické fraktury jsou hlavní příčinou morbiditu a mortality této skupiny pacientů. V prospektivních randomizovaných studiích byl prokázán statisticky významný přínos klodronatu a pamidronatu (Delmas, 1982, Lahtinen, 1992, Berenson, 1996, 1998, McCloskey, 1998). Dlouhodobé podávání bisfosfonátů snižuje kostní morbiditu a zlepšuje kvalitu života, snižuje spotřebu analgetik a snižuje frekvenci analgetické radioterapie.

Srovnání účinku perorální formy klodronatu proti placebo bylo provedeno ve třech randomizovaných studiích.

Delmas (1982) první popsal zmenšení intenzity bolesti kostí a zpomalení progresu osteolytických ložisek.

V rámci finské studie byli pacienti randomizováni do skupiny dostávající klodronat v dávce 2400 mg denně nebo do skupiny dostávající placebo (Lahtinen, 1992, Laakso, 1994). Pod vlivem klodronatu poklesly veškeré biochemické ukazatele aktivity osteolýzy. Počet nových osteolytických ložisek se zmenšil o 50 %. V počtu vertebálních a nevertebálních fraktur však mezi oběma skupinami nebylo statisticky významného rozdílu.

V anglické studii obsahující 536 pacientů však již byl prokázán účinek klodronatu i na tyto parametry. Počet vertebálních a nevertebálních fraktur byl ve skupině s klodronatem (1600 mg denně p.o.) statisticky významně nižší. Patologické fraktury obratlů vznikly během sledování jen u 38 % pacientů užívajících klodronat, zatímco ve skupině užívajících placebo postihly 55 % nemocných ($P = 0,01$).

Patologické mimoobratlové fraktury postihly jen 6,8 % pacientů pravidelně užívajících klodronat, zatímco ve skupině užívající placebo postihly 13,2 % nemocných, ($P = 0,04$) (McCloskey, 1998).

Ve skupině nemocných pravidelně užívajících klodronat byl také nižší úbytek těchto pacientů, byl snížen počet hyperkalcemických epizod a také intenzita analgetické léčby byla nižší.

Ve skupině nemocných s klodronatem byl po 24 měsících od zahájení léčby jednoznačně nižší počet pacientů, kteří udávali bolest páteře a jejich fyzická zdatnost byla vyšší než u pacientů bez klodronatu.

Analýza podskupin jak ve finské studii, tak v anglické studii jednoznačně prokázala, že klodronat měl přínos u pacientů, kteří při zahájení jeho podávání neměli výraznou osteolytickou aktivitu.

V anglické studii dokonce podskupina pacientů bez zjevných osteolytických ložisek při zahájení léčby vykazovala největší přínos klodronatu. Tento fakt podporuje zahájení léčby bisfosfonáty ihned v počátku této nemoci, kdy ještě osteolytické projevy nejsou zřetelné.

Podobně účinný jako klodronat je také pamidronat (Berenson, 1996 a 1998). V této studii (392 pacientů) byli pacienti ran-

domizování do skupiny s pamidronatem (90 mg v i.v. infuzi 1x měsíčně) nebo s placebem. Ve studii se prokázalo, že léčba pamidronatem vede ke statisticky významnému snížení incidence bolesti kostí a ke snížení užívání analgetik. Dále bylo prokázáno, že pacienti léčení pamidronatem mají méně kostních příhod, a tedy že se v průběhu času a choroby jejich fyzická zdatnost (performance status) zhoršila méně než u pacientů s placebem.

Při analyzování podskupin této studie se prokázalo, že u pacientů dostávajících chemoterapii pro první relaps nemoci se vlivem podávání pamidronatu dokonce prodloužilo jejich přežití.

V písemnictví nejsou doposud randomizované studie srovnávající různé dávky kloridronatu nebo srovnávající kloridronat s pamidronatem u mnohočetného myelomu. Perorální forma pamidronatu není účinná (Brincker, 1998).

Perorální etidronat není u pacientů s mnohočetným myelomem účinný a může způsobit demineralizaci (Belch, 1991). K dispozici nejsou žádné údaje o účinnosti perorálních forem jiných bisfosfonátů u mnohočetného myelomu.

Zolendronat je nový účinný preparát ze skupiny bisfosfonátů. Podává se nitrožilně v krátké desetiminutové infuzi, zatímco pamidronat se má podávat v devadesátiminutové infuzi. V současnosti je jeho účinnost vyhodnocována klinickými studiemi. Při léčbě hyperkalcemie způsobené maligní osteolýzou je zolendronat pravděpodobně účinnější než pamidronat (Major, 2001). Zatím je k dispozici jen jedna studie srovnávající účinek zolendronatu a pamidronatu u pacientů s mnohočetným myelomem anebo karcinomem prsu. Počet kostních příhod byl v obou skupinách stejný (Berenson, 2001).

Ekonomická hodnocení efektivnosti dlouhodobého podávání bisfosfonátů se v různých zemích liší. Ve Finsku podávání kloridronatu nezvýšilo celkové náklady na léčbu. Náklady na kloridronat byly vykompenzovány nižšími náklady na léčbu kostních komplikací a hyperkalcemických příhod, takže se nelišily náklady na léčbu pacientů dostávajících placebo nebo kloridronat (Laakso, 1994).

Naproti tomu ve Velké Británii se celkové náklady na léčbu ve skupině dostávající kloridronat zvýšily o 17 % proti celkovým nákladům na léčbu skupiny dostávající placebo (Bruce, 1999).

Formální údaje o ovlivnění kvality života bisfosfonáty nejsou uváděny v žádné studii, ale průkazné snížení četnosti a intenzity kostních bolestí stejně jako kostních příhod jistě znamená, že tato léčba zlepšuje kvalitu života.

DOPORUČENÍ PRO PODÁVÁNÍ BISFOSFONÁTY DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- Dlouhodobé léčebné podávání bisfosfonátů je doporučováno všem pacientům s mnohočetným myelomem, kteří vyžadují léčbu nemoci, nezávisle na tom, zda jsou nebo nejsou zřetelná osteolytická ložiska (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Za účinnou léčbu lze považovat jak perorální formu kloridronatu v denní dávce minimálně 1600 mg, nebo ekvivalentní dávkování dle použité lékové formy, nebo pravidelné nitrožilní aplikace pamidronatu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Výběr preparátu závisí na preferenci pacienta a lékaře.
- Etidronat by neměl být podáván (Grade A doporučení, úroveň důkazu Ib).
- Opatrnost je nutná při středním a závažném selhání ledvin.

Poznámka autorů překladu

Pro léčbu maligní osteolýzy lze případně použít nitrožilní formu zolendronatu. U ibandronatu zatím není ujasněná optimální dávka a intervaly pro dlouhodobé podávání. Další dva preparáty ze skupiny bisfosfonátů, alendronat (Fosamax) a risedronat, jsou registrované a tedy i indikované pouze pro léčbu osteoporózy, jejíž příčinou není maligní onemocnění, kdy obecně stačí nižší účinnost než u maligní osteolýzy.

Pro srovnání – dostatečný efekt při léčbě osteoporózy vykazovalo podávání 400 – 800 mg kloridronatu denně, zatímco pro léčbu maligní osteolýzy se používá 1600 – 2400 mg denně. Pacientům s mnohočetným myelomem by proto neměly být podávány preparáty typu alendronatu nebo risedronatu v dávkách určených pro léčbu osteoporózy neboť to není *lege artis*. Dávky vhodné pro léčbu maligní osteolýzy nejsou u těchto dvou přípravků definovány.

11. Léčení relabujících, nebo refrakterní nemoci

11.1 Primární refrakterní choroba

Randomizované studie nepřinášejí dostatek informací pro stanovení optimálního postupu. Choroba, která nereaguje na léčbu alkylačními cytostatiky, může zareagovat na režim VAD nebo režim podobný (Barlogie, 1984). Mladší pacienti, jejichž nemoc dostatečně nereagovala na chemoterapii VAD, mohou dosáhnout léčebné odpovědi po podání vysokodávkovaného melfalanu s podporou autologní transplantace (Rajkumar, 1999, Vescio, 1999).

U většiny pacientů v této kategorii bude však snaha o ovlivnění této nemoci neúspěšná, což nakonec je již zakotvené v definici primární refrakterní nemoci. Léčba těchto nemocných se proto musí soustředit na symptomatickou léčbu a udržení maximálně možné kvality života těchto pacientů.

11.2 Relabujících / progredujících choroba

Vzhledem k tomu, že k relapsu nemoci dojde téměř u všech pacientů, musí se léčebné postupy pro léčbu relapsu zahrnovat do celkové strategie léčby. Cílem léčby je dosáhnout remise nemoci, zmírnit její příznaky, zlepšit kvalitu života a prodloužit její. Časný relaps nemoci je spojen s nepříznivou prognózou a obvykle nedostatečně reaguje na jakoukoliv terapii. Pacienti, jejichž choroba relabuje po delší remisi (fázi platu) mají větší pravděpodobnost na dosažení ústupu nemoci po obnovení chemoterapie. V současnosti lze volit z více nových a experimentálních léčebných postupů.

Současné možnosti zahrnují:

- žádnou další cytostatiku léčbu,
- melfalan s nebo bez prednisonu,
- cyklofosamid podávaný 1x týdně,
- polychemoterapeutické režimy
- VAD a jemu podobné režimy s nebo bez preparátů majících za cíl ovlivnit buněčnou rezistenci (např. PSC 833)
- perorální idarubicin v monoterapii nebo v kombinaci,
- vysoké dávky dexametazonu
- vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací krevtvořných buněk
- thalidomid

● velkoobjemovou radioterapii typu „hemibody irradiation“
Pokud iniciální léčba melfalanem a prednisonem vedla k dlouhodobější remisi, dosahuje opakované podání melfalanu a prednisonu druhé remise v 50 % případů (Belch, 1988). U pacientů, jejichž nemoc relabuje po chemoterapii založené na alkylačních cytostaticích, může být další léčebné odpovědi docíleno chemoterapií VAD či podobným režimem (Barlogie, 1984), anebo také chemoterapií založenou na idarubicinu (Cook, 1996, Parameswaran, 2000). Vysokodávkovaná chemoterapie je další z alternativ řešení relapsu nemoci, a to jak u pacientů, kteří dříve byli léčeni jen klasickou chemoterapií, tak u pacientů, kteří již mají jeden cyklus vysokodávkované chemoterapie za sebou. Pravděpodobnost úspěchu vysokodávkované chemoterapie při relapsu, který následuje po předchozí vysokodávkované chemoterapii, se zvyšuje u pacientů s nízkým beta-2 mikroglobulinem, s pouze jednou předcházející transplantací a s relativně pozdním relapsem (Trikot, 1995, Mehta, 1998, Lokhorst, 1999).

Samotné glukokortikosteroidy mohou být úspěšné při léčbě prvního ale i následujících relapsů, nebo u pacientů, u nichž je podání cytostatik kontraindikováno (Alexanian, 1990).

V posledních letech byla prokázána schopnost thalidomidu docílit léčebné odpovědi nejméně u 30 % relabujících nebo primárně rezistentních forem mnohočetného myelomu (Singhal, 1999, Juliusson, 2000, Barlogie, 2001). Vyšší počet léčebných odpovědí byl pozorován při kombinaci thalidomidu s dexametazonem (Dimopoulos, 2001, Palumbo 2001).

Studie vyhodnocující účinek podání thalidomidu v počátečních fázích choroby jsou v běhu a s jejich výsledky budeme seznámeni až za několik let.

Velkoobjemová radioterapie (*hemibody irradiation*) je používána pro pacienty s výraznými difúzními kostními bolestmi, jejichž choroba je rezistentní jak na cytostatika, tak na glukokortikosteroidy (Singer, 1989). Nevýhodou této alternativy je dlouhodobý myelosupresivní účinek.

DOPORUČENÍ PRO LÉČBU PRIMÁRNÍ REFRAKTERNÍ, NEBO RELABUJÍCÍ NEMOCI DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- Nejvhodnější léčebný postup pro léčbu relapsu musí být stanoven na individuálním základě a zohledňovat délku intervalu do relapsu, věk pacienta, předchozí léčbu a další klinicky významné okolnosti.
- Pacientům, u nichž dojde k relapsu po dostatečně dlouhém trvání remise, je možno podat melfalan a prednison, nebo jiný polychemoterapeutický režim (viz přehled uvedený výše) s cílem docílit další remise (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Pokud je to možné, je vhodné léčit nemocné s relabující chorobou v rámci nějaké klinické studie.
- Zásadní pro léčbu těchto nemocných je dobrá podpůrná léčba.

12. Léčba pacientů se selháním funkce ledvin

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 ihned 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).

Mírný vzestup kreatininu v séru vždy znamená podstatné zhoršení funkce ledvin. Pokud je závažné postižení ledvin zjištěno při prvním stanovení diagnózy, měla by následovat intenzivní léčba mající za cíl upravit časnou formu poškození ledvin a zabránit vzniku trvalého poškození jejich funkce (Winearls, 1995). Pacient, u něhož je vysloveno podezření na mnohočetný myelom a má známky poškození ledvin, vyžaduje okamžité dokončení diagnózy a zahájení léčby.

Patogeneze myelomové nefropatie je vícefaktoriální. Imunoglobuliny, hlavně jejich lehké řetězce, mohou poškodit ledvinu přímo tím, že poškozují proximální tubulus a vytvářejí odlítkové válcové ve sběrných kanálcích (*cast nephropathy*). Další faktory, které se podílejí na poškození ledvin, jsou: dehydratace, hyperkalcemie, hyperurikemie, infekce a nefrotoxické léky jako například nesteroidní antiflogistika a antibiotika. V méně častých případech se objevují jiné histologické formy poškození ledvin, například amyloidóza ledvin, poškození ledvin depozity lehkých řetězců ve formě neamyloidových hmot (*light chain deposition disease*), poškození podobná glomerulonefritidě nebo infiltrace plazmatickými buňkami (Clark, 1999).

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 odborníky na hematologii i na nefrologii.

12.1 Iničiální 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). V některých případech může být přínosem bikarbonát podaný v takové dávce, aby se pH moče pohybovalo kolem 7. Je optimální, pokud tato rehydratace a zvětšování intravaskulárního objemu je kontrolováno měřením centrálního žilního tlaku.

Důležité je vyhnout se podávání nefrotoxických léků, například nesteroidních antiflogistik. Vhodné je zjistit, zda pacient neužívá některá volně prodejná analgetika obsahující tyto látky. Případně infekce je nutno léčit agresivně, obvykle nitrožilním podáváním antibiotik.

Pokud je přítomna hyperkalcemie, je nutno ji korigovat bisfosfonáty. Ledviny jsou jediným orgánem, kterým jsou bis-

fosfonáty vylučovány. Z farmakokinetických studií vyplývá, není nutno redukovat dávku pamidronatu u pacientů se středním a těžkým selháním ledvin (glomerulární filtrace mezi 10 – 20 ml/min). V případech glomerulární filtrace pod 10 ml/min se doporučuje upravit dávku pamidronatu dle kalcemie. Pokud je kalcemie nad 4,0 mmol/l, doporučuje se podat 60 ml pamidronatu. Pokud je kalcemie pod 4,0 mmol/l, doporučuje se podat 30 mg pamidronatu. Alternativním řešením u tak závažného selhání ledvin a hyperkalcemie je opakované podání 30 mg pamidronatu ve 24-hodinových intervalech.

Dávku klodronatu je doporučeno redukovat na 50 % v případě mírné až střední renální insuficience (glomerulární filtrace 50 – 10 ml/min). Za kontraindikované je považováno podávání klodronatu při glomerulární filtrace pod 10 ml/min. (ABPI, 1999, Bunn, 1999).

Pokud se při uvedeném léčbě nezlepší funkce ledvin do 48 hodin, je vhodné konzultovat nefrologa.

Provedení biopsie ledviny je vhodné, ale není nezbytné. Výsledek biopsického vyšetření pomůže odhadnout další vývoj, může identifikovat případy s akutní tabulární nekrózou, která se obvykle časem upraví, dále případy s ukládáním lehkých řetězců v amyloidové nebo neamyloidové formě (které obvykle reagují jedine na potlačení aktivity základní nemoci) a odlítkovou nefropatii (cast nephropathy), které se může zlepšit při prudkém zmenšení koncentrace lehkých řetězců v plazmě. Plazmaferéza by teoreticky měla přinést prospěch pacientům s odlítkovou nefropatií, ale protože důkazy z jediných dvou randomizovaných studií jsou protichůdné, měla by se plazmaferéza u těchto pacientů provádět v rámci klinických studií (Zucchelli, 1988, Johnson, 1990).

Dialýza se považuje za indikovanou u pacientů, u nichž výše uvedené léčebné metody nedosáhnou úspěchu.

Poznámka autorů překladu

V literatuře lze nalézt i jiná doporučení pro úpravu dávek klodronatu při renální insuficienci. Při hyperkalcemii se podává klodronat v dávce 1500 mg v infuzi trvající dle firemního doporučení nejméně 3–4 hodiny. Renální insuficience je důvodem k redukcí dávky. Finští autoři doporučují při clearanci 50 – 80 ml/min. podávat 75 – 100 % doporučené dávky, při clearanci 12 – 50 ml/min. podávat 50 – 75 % doporučené dávky, při clearanci pod 12 ml/min. jen 50 % doporučené dávky (Saha, 1994 a 1998). Knižní publikace předního odborníka na bisfosfonáty, Herberta Fleische z roku 2000 toto dávkování potvrzuje.

Anglicko-německá pracovní skupina, zkoumající tuto otázku konstatovala snižující se renální vylučování klodronatu souběžně s klesající clearancí kreatininu, ale nepozorovali zásadní prodloužení plazmatického poločasu klodronatu, neboť ten závisí nejen na rychlosti clearance klodronatu ledvinami, ale také na rychlosti vychytání klodronatu na hydroxyapatit (na nerenální clearanci). Autoři svoje doporučení uzavřeli slovy: „při renální insuficienci je vhodné snížit celkovou dávku klodronatu“, nespécifikují však o kolik. Dále uvádějí: „vzhledem ke krátkému poločasu i při renální insuficienci není nutno prodloužovat interval mezi jednotlivými dávkami (O'Rourke, 1994).

Autoři překladu se drží již roky doporučení finských autorů, to znamená, při závažné insuficienci podají 50 % normální dávky a ne méně. Tuto dávku však nepodávají ve 4 hodinové infuzi, ale ve 24 hodinové kontinuální infuzi. To proto, že jiné farmakokinetické analýzy uvádějí, že nežádoucí nefrotoxické účinky bisfosfonátů závisí výšce maximální plazmatické kladiny a ne na celkové dávce. Vzhledem k tomu, že plazmatický poločas klodronatu je jen 2 hodiny, může rozložení podání dávky do delšího intervalu (24 hodin) výrazně zmenšit maximální plazmatickou hladinu a tedy i nežádoucí účinky.

Dále je nutno ještě dodat, že klodronat přechází do dialyzátu při hemodialýze, ale nikoliv při peritoneální dialýze (Saha, 1994 a 1998).

Co se týká pamidronatu, původní firemní materiály doporučovaly redukcii při renální insuficienci, čas však přinesl poznání, že tato redukce není nutná, ale opět jako u klodronatu se doporučuje podstatné prodloužení doby, po kterou tato infuze kape (Fleisch, 1991 a 2000). Autoři překladu proto v případě závažné renální insuficience podávají normální dávku pamidronatu formou kontinuální 24 hodinové infuze.

12.2 Výběr chemoterapeutického režimu

V případě renální insuficience je cílem léčby rychle snížit tvorbu monoklonálního imunoglobulinu (monoklonálních lehkých řetězců), jak výše uvedeno. Při výběru léčebného postupu je nutno respektovat rozdíly farmakokinetiky jednotlivých léků u pacientů s normální a poškozenou funkcí ledvin.

Melfalan

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 snížit iniciační dávku na 50 % pokud glomerulární filtrace poklesne pod 50 ml/min. a vytitrovat ji dle míry myelotoxicity v následujících léčebných cyklech. Melfalan nemá být používán v případech s glomerulární filtrací nižší než 30 ml/minutu.

Cyklofosfamid

Metabolity cyklofosfamidů jsou vylučovány močí. Pokud glomerulární filtrace klesne na hodnoty 10 – 50 ml/min, je doporučováno zmenšit dávku o 25 %. V případě poklesu glomerulární filtrace pod 10 ml/min, je doporučována 50% snížení dávky.

Poznámka autorů překladu

V literatuře lze nalézt více analýz farmakokinetiky melfalanu. V obsáhlém přehledném článku (*Kinzl, 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 dle míry myelotoxicity. Snížení dávky o 30 % doporučují pouze při nitrožilním podání vyšších dávek.

Abychom dokreslili nejednotnost zpráv o farmakokinetice jednotlivých léků a fakt, že se nelze vždy jednoznačně spolehnout na jednu informaci z odborného časopisu, tak připomeneme, že autoři z Arkansasu ve své první zprávě tvrdili, že nejsou rozdíly ve farmakokinetice vysokých dávek melfalanu u pacientů s a bez renální insuficience. Podávali stejné předtransplantační dávky melfalanu i pacientům s renální insuficíencí a první publikaci uvedli, že není rozdílu v toleranci této léčby. Toto tvrzení bylo však jinými autory popřeno a v dalších publikacích již i autoři z Arkansasu přispustili závažnější toxické projevy při podání neredukované dávky melfalanu této skupině nemocných a v dalších letech pak podávali u pacientů s renální insuficíencí ne 200, ale 140 mg/m² v rámci předtransplantačního režimu (*Badros, 2001*).

Autoři farmakologických studií u pacientů s normálními funkcemi ledvin popsali až desetinásobné rozdíly v ploše pod křivkou plazmatické koncentrace melfalanu v čase (area under curve) při aplikaci stejné dávky různým pacientům, způsobené rozdíly v metabolismu mezi jednotlivými pacienty.

V citovaném přehledném článku o změnách dávkování při renální insuficienci se na rozdíl od přeloženého anglického doporučení neobjevuje nutnost redukovat dávku cyklofosfamidů při renální insuficienci. Přehled publikovaných dat o vysokodávkované chemoterapii u pacientů s renální insuficíencí lze nalézt v monografii o mnohočetném myelomu (*Adam, 1999*).

Vinkristin, adriamycin a dexametazon

Tyto tři léky nepotřebují upravovat dávky dle 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*), neboť je lze podat ihned a není třeba čekat na zavedení centrálního žilního katetru jako v případě vinkristinu a adriamycinu.

Idarubicin

Toxicita idarubicinu se zvyšuje při porušení funkce ledvin, neboť jeden z aktivních metabolitů, idarubicinol, je vylučován právě močí. Většina dostupných dat byla získána u pacientů s koncentrací kreatininu do 200 µg/l, takže není možné vyřknout doporučení jak upravovat dávky idarubicinu v případě závažnějšího poškození funkce ledvin.

DOPORUČENÍ PRO VOLBU CHEMOTERAPIE PŘI INSUFICIENCI LEDVIN DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- Pro iniciační léčbu mnohočetného myelomu u pacientů s poškozenou funkcí ledvin se doporučuje režim VAD nebo samotný dexametazon (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Samotný dexametazon je možno podat okamžitě po stanovení diagnózy, aniž by byla ujasněna další strategie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

Zásadní body léčebného postupu při insuficienci ledvin:

- opatrnost při používání nesteroidních antiflogistik,
- opatrnost při podávání opiátů, neboť v případě renální insuficience se rychle akumulují a dochází ke spavosti, zmatenosti a případně může dojít ke snížení aktivity dýchacího centra,
- bolesti kostí se doporučují řešit časnou radioterapií,
- nutno zvážit redukci dávek bisfosfonátů dle stavu funkce ledvin,
- pacienti s chronickou nedostatečností ledvin a anemií by měli být léčeni rekombinantním erytropoetinem.

Následující kroky

Peritoneální dialýza je stejně účinná jako hemodialýza. Transplantace ledviny je volbou jen pro velmi malou skupinu pacientů s velmi dobrou prognózou, u nichž bylo dosaženo velmi výrazné léčebné odpovědi chemoterapií. (*Humphrey, 1975, Walker, 1983*).

Co se týká dalšího léčebného postupu, vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací je možné provést i u pacientů se střední až těžkou renální insuficíencí. Z dostupných údajů vyplývá, že riziko vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací je podstatně vyšší, než u pacientů s normální funkcí ledvin. Proto tento postup by měl být prováděn jen v centrech s dostatkem zkušeností se zvládáním těchto problémů.

13. Informování pacienta a jeho podpora

Vhodné informování pacienta je základem pro získání jeho souhlasu s další léčbou a je také předpokladem dobré spolupráce.

Je důležité, aby pacient i jeho rodina (nejbližší) pochopili, že ačkoliv léčba není kurativní, povede ke zmírnění nebo k odstranění příznaků nemoci, prodlouží délku jeho života a zlepší jeho kvalitu. Pozitivní stránky léčby je nutno zdůraznit. Pacienti s mnohočetným myelomem by měli být informováni o možných podporách ze strany společnosti.

Kostní komplikace mohou způsobit dlouhodobé poškození pacienta a omezit jeho schopnost vrátit se k původní práci. Indukční léčba obsahující klasickou chemoterapii, případně zakončenou vysokodávkovanou chemoterapií, také obvykle znemožňuje normální pracovní aktivitu. Pacienti se proto často dostávají nejen do zdravotních, ale i socioekonomických problémů a potřebují pomoc.

DOPORUČENÍ PRO KOMUNIKACI S PACIENTEM DLE ANGLICKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

- Diagnózu je třeba pacientovi sdělit v důstojném prostředí s minimálním zpožděním. Nejistota obvykle stresuje pacienta a jeho rodinu ještě více. Diagnózu sdělte pacientovi v klidném nerušeném prostředí, optimálně v přítomnosti nejbližších příbuzných a v přítomnosti speciální sestry.
- Pacientům a jejich příbuzným je třeba dopřát času a zodpovědět jim jejich otázky, obvykle za několik hodin až dní po sdělení diagnózy.
- Po ukončení podávání informací se doporučuje předat pacientovi a jeho rodině písemnou informaci o průběhu a o léčbě této choroby, které je psaná tak, aby byla pochopitelná pro pacienta a jeho rodinu. Tato psaná informace by měla vést obvykle k jeho příbuzné k adresám informačních služeb (CancerBACUP, the IMF UK Leukemia research Fund).
- Pacienti by měli být informováni o jménech hlavních odborníků týmu, který se o pacienta stará.
- Plán léčby je nutno sdělit pacientovi pro něj pochopitelným způsobem a měl být stručně zapsán v dokumentaci pacienta, aby ostatní lékaři z dokumentace pochopili tento plán.
- Pacienti by měli být upozorněni na neregulované množství informací dostupných přes internet a měli by být upozorněni na vhodné stránky pro ně.
- Pacientovi by mělo být umožněno, aby se seznámil s více než s jedním názorem (názorem jednoho lékaře či jednoho centra) na jeho další léčbu.

The myeloma forum guidelines working group

Dr Alastair Smith, (Chairman) Southampton University Hospital, NHS Trust.
Dr. Judith Behrens, St. Helier Hospital NHS Trust, Carshalton, Surrey,
Dr. Mark Drayson, University of Birmingham,
Dr. Neil Iggo, Brighton Healthcare NHS Trust,
Dr. Graham Jackson, Royal Victoria Infirmary, New Castle upon Tyne,
Ms. Julia Liddi, CancerBACUP UK,
Mr. Eric Low, International Myeloma Foundation, UK,
Dr. Atul Mehta, Royal Free Hospital London,

Dr. Steve Schey, Guys and St Thomas NHS Trust, London,
Dr. Charles Singer, Royal United Hospital, NHS Trust, Bath,
Dr. Richard Soutar, Western Infirmary, Glasgow,
Dr. Diana Samson, Faculty of Medicine, Imperial College, London,
Chairman UK Myeloma forum.

UK myeloma forum je registrovaná organizace v Anglii., Adresa na jejich webové stránky je <http://www.ukmf.org.uk> a poštovní adresa je Clinical Trials Office, Department of Haematology, 4th floor Guy's Tower, Guy's Hospital, St Thomas Street, London, SE1 9RT

Literatura

(v důsledku doslovného překladu není v textu literatura číslována)

- ABPI (1999) Compendium of Data Sheets and Summaries of Product Characteristics, 1999-2000 Edition. Datapharm Publications Ltd. London, pp. 212 and 969.
- Abrahamson, G. M., Bird, J. M., Newland, A. C., et al.: A randomized study of VAD therapy with either concurrent or maintenance interferon in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 94, 1996, 659-664.
- Adam, Z., Hájek, R., Mayer, J. et al.: Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Brno, Masarykova univerzita 1999.
- Aitchison, R. G., Reilly, L. A. G., Morgan, A. G. et al.: Vincristine, adriamycin and high dose steroids in myeloma complicated by renal failure. *Brit. J. Cancer*, 61, 1990, 765-766.
- Alexanian, R., Barlogie, B. & Dixon, D. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Annals of Internal Medicine*, 105, 1986, 8-11.
- Alexanian, R., Barlogie, B. & Dixon, D.: Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch. Int. Med.*, 150, 1990, 1693-1695.
- Alexanian, R., Barlogie, B. & Tucker, S.: VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Amer. J. Hemat.*, 33, 1990, 86-89.
- Alexanian, R., Dimopoulos, M. A., Delasalle, K. et al.: Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood*, 80, 1992, 887-890.
- Alexanian, R., Haut, A., Khan, A. U. et al.: Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *J. Amer. Med. Ass.*, 208, 1969, 1680-1685.
- Attal, M., Harousseau, J. L., Facon, T. et al.: Single vs. double transplantation in myeloma: a prospective randomized trial of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood*, 96, 2000, 557a.
- Attal, M., Harousseau, J. L., Stoppa, A. M. et al.: A prospective randomized trial of autologous transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 335, 1996, 91-97.
- Avvisati, G., Petrucci, M. T. & Mandelli, E. (1995) The role of biotherapies (interleukin, interferons and erythropoietin) in multiple myeloma. *Baillieres Clinical Haematology*, 8, 1995, 815-829.
- Badros, A., Barlogie, B., Siegel, E. et al.: Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 2001, 114, s. 822 - 829.
- Badros, A., Zangari, M., Desikan, R. et al.: Feasibility and efficacy of melphalan-based high dose therapy (Mel-HDT) with autologous peripheral blood stem cell support for patients with multiple myeloma aged > 70 years. *Blood*, 94, 1999, 578a.
- Badros, A., Barlogie, B., Morris, C. et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allo-transplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood*, 97, 2001, 2574-2579.
- Barlogie, B., Desikan, R., Eddlemon, P. et al.: Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood*, 98, 2001, 492-494.
- Barlogie, B., Smith, L., Alexanian, R.: Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N. Engl. J. Med.*, 310, 1984, 1353-1356.
- Belch, A. R., Bergsagel, D. E., Wilson, K. et al.: Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 9, 1991, 1397-1402.
- Belch, A., Shelley, W., Bergsagel, D. et al.: A randomized trial of maintenance vs. no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients. *Brit. J. Cancer*, 57, 1988, 94-99.
- Berenson, J. R., Lichtenstein, A., Porter, L. et al.: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 334, 1996, 488-493.
- Berenson, J. R., Rosen, L. S., Howell, A. et al.: Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer*, 91, 2001, 1191-1200.
- Berenson, J. R., Lichtenstein, A., Porter, L. et al.: Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998, 593-602.
- Bergsagel, D. E.: The role of chemotherapy in the treatment of multiple myeloma. *Baillieres Clinical Haematology*, 8, 1995, 783-794.

- Björkstrand, B. B., Ljungman, P., Svensson, H. et al.: Allogeneic bone marrow transplantation vs. autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*, 88, 1996, 4711-4718.
- Björkstrand, B. B., Svensson, H., Goldschmidt, H. et al.: Alpha-interferon maintenance treatment is associated with improved survival after high-dose treatment and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a retrospective registry study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.*, 27, 2001, 511-515.
- Blade, J., Esteve, J. Viewpoint on the impact of interferon in the treatment of multiple myeloma: benefit for a small proportion of patients. *Medical Oncology*, 17, 2000, 77-84.
- Boccadoro, M., Marmont, E., Tribalto, M. et al.: Multiple myeloma: VMCP/VBAP alternating combination chemo-therapy is not superior to melphalan and prednisolone even in high-risk patients. *J. Clin. Oncol.*, 9, 1991, 444-448.
- Brandes, L. J., Israels, L. G.: Weekly low-dose cyclophosphamide and alternate-day prednisone: an effective low toxicity regimen for advanced myeloma. *European Journal of Haematology*, 39, 1987, 362-368.
- Brincker, H., Westin, J., Abildgaard, N. et al.: Failure of oral pamidronate to reduce skeletal morbidity in multiple myeloma: a double blind placebo controlled trial. Danish-Swedish Co-operative Group. *Brit. J. Haematol.*, 101, 1998, 280-286.
- British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force (1995) Guidelines on the provision of facilities for the care of adult patients with haematological malignancies (including leukaemia and lymphoma and severe bone marrow failure). *Clinical Laboratory Haematology*, 17, 1995, 3-10.
- Browman, G. P., Bergsagel, D., Siceri, D. et al.: Randomized trial of interferon maintenance in multiple myeloma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.*, 13, 1995, 2354-2360.
- Bruce, N. J., McCloskey, E. V., Kanis, J. A. et al.: Economic impact of using clodronate in the management of patients with multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 704, 1999, 358-364.
- Bunn, R. & Ashley, C. (eds) The Renal Drug Handbook Radcliffe. Medical Press, Oxford, 1999, pp. 96 and 270.
- Cameron, J. S.: European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 14, 1999, 61-65.
- Clark, A. D., Shetty, A., Soutar, R.: Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Reviews*, 13, 1999, 79-90.
- Clark, R. E., Brammer, C. G. Previous treatment predicts the efficiency of blood progenitor cell mobilisation: validation of a chemotherapy scoring system. *Bone Marrow Transplant.*, 22, 1998, 859-863.
- Cook, G., Marinaki, P., Farrell, C. et al.: Peripheral blood progenitor cell mobilisation in patients with multiple myeloma following oral idarubicin and dexamethasone (Z-Dex) induction therapy. *Leukaemia*, 11, 1997, S35-S40.
- Cook, G., Sharp, R. A., Tansey, E. et al.: A phase I/II trial of Z-Dex (oral idarubicin and dexamethasone), an oral equivalent of VAD, as initial therapy at diagnosis or progression in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 93, 1996, 931-934.
- Cooper, R. B., Dear, K., McIntyre, O. R. et al.: Randomized trial comparing melphalan/prednisolone with or without interferon alfa-2b in newly diagnosed patients with myeloma: a Cancer and Leukaemia Group B study. *J. Clin. Oncol.*, 11, 1993, 1551-1560.
- Corradini, P., Voena, C., Tarella, C. et al.: Molecular and clinical remissions in multiple myeloma: role of autologous and allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *Journal of Clinical Oncology*, 17, 1999, 208-215.
- Craddock, C., Bardy, P., Kreiter, S. et al.: Johnston, R., Apperley, J., Marks, D., Huber, C., Kolbe, K., Goulding, R., Lawler, M., Goldman, J., Hughes, T. & Derigs, G. (2000) Short report: engraftment of T-cell-depleted allogeneic haematopoietic stem cells using a reduced intensity conditioning regimen. *Brit. J. Haematol.*, 111, 2000, 797 - 800.
- Cunningham, D., Powles, R., Malpas, J. et al.: A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Brit. J. Haematol.*, 102, 1998, 495-502.

- Dammacco, F., Castoldi, G., Rodger, S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 2001, 172-179.
- Delmas, P. D., Charhon, S., Chapuy, E. et al.: Long term effects of dichloromethylene diphosphate (Cl2MDP) on skeletal lesions in multiple myeloma. *Metabolism Bone Disease Related Research*, 4, 1982, 163-168.
- Demetri, G., Kris, M., Wade, J. et al.: Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumour type: results from a prospective community oncology study. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998, 3412-3425.
- Demirer, T., Buckner, C. D., Gooley, T. et al.: Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.*, 17, 1996, 937-941.
- Desikan, R., Barlogie, B., Sawyer, J. et al.: Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood*, 95, 2000, 4008-4010.
- Dimopoulos, M. A., Mouloupoulos, A., Smith, T. et al.: Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *Amer. J. Med.*, 94, 1993, 57-61.
- Dimopoulos, M. A., Zervas, K., Kouvatseas, G., et al.: Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann. Oncol.*, 12, 2001, 991-995.
- Drayson, M. T., Chapman, C. E., Dunn, J. A. et al.: MRC trial of alfa2b-interferon maintenance therapy in first plateau phase of multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 101, 1998, 195-202.
- Facon, T., Avet-Loiseau, H., Guillermin, G. Et al.: Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy *Blood*, 97, 2001, 1566-1571.
- Fermand, J. P., Ravaud, E., Chevret, S. et al.: High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*, 92, 1998, 3131-3136.
- Fernberg, J. O., Johansson, B., Lewensohn, R. et al.: Oral dosage of melphalan and response to treatment in multiple myeloma. *Eur. J. Cancer*, 26, 1990, 393-396.
- Flaisch, H.: Bisphosphonates in bone disease. New York, Boston, Academic press, 2000, 212 s.
- Fleisch, H.: Bisphosphonates, pharmacology and use in the treatment of tumor induced hypercalcaemia in metastatic bone disease. *Drugs*, 41, 6, 1991, s. 919 - 944.
- Fritz, E., Ludwig, H.: Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomized trials among 3948 patients. *Ann. Oncol.*, 11, 2000, 1427-1436.
- Gahrton, G., Svensson, H., Cavo, M. et al. for the European Group for Blood and Marrow Transplantation: Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed and 1994-98 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Brit. J. Haematol.*, 2001, 209-216.
- Gahrton, G.: Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 92, 1996, 251-254.
- Ganeval, D., Rabian, C., Guerin, V. et al.: Treatment of multiple myeloma with renal involvement. *Advances Nephrology Necker Hospital*, 21, 1992, 347- 370.
- Glaspy, J., Bukowski, R., Steinberg, D. et al.: Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes of patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *Procrit Study group. J. Clin. Oncol.*, 15, 1997, 1218-1234.
- Goldschmidt, H., Bouko, Y., Bourhis, J.-H. et al.: CD34+ selected PBPC results in an increased effective risk without prolongation of event-free survival in newly diagnosed myeloma: a randomized study from the EBMT. *Blood*, 96, 2000, 558a.
- Gore, M. E., Selby, P. J., Viner, C. et al.: Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet*, 2, 1989, 879-882.
- Greipp, P. R. Advances in the diagnosis and management of myeloma. *Semin. Hematol.*, 29, 1992, 24-45.
- Gulbrandsen, N., Wisloff, F., Nord, E. et al.: Cost-utility analysis of high-dose melphalan with autologous blood stem cell support vs. melphalan plus prednisone in patients younger than 60 years with multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.*, 50, 2001, 95-102.
- Health Service Circular: Better blood transfusion. HSC 1998/ 224, www document. URL: <http://tap.ccta.gov.uk/doh/coin4.nsf/Circulars>.
- Hjorth, M., Hellquist, L., Holmberg, E. et al.: Initial vs. deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I - a randomized study Myeloma Group of Western Sweden. *Eur. J. Haematol.*, 50, 1993, 95-102.
- Humphrey, R. L., Wright, J. R., Zachary, J. B. et al.: Renal transplantation in multiple myeloma. *Ann. Intern. Medicine*, 83, 1975, 651-653.
- Chapel, H. M., Lee, M., Hargreaves, Pamphilon, D. H. et al.: Randomized trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase myeloma patients. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet*, 343, 1994, 1059-1063.
- Johnson, P. W., Simmet, S. J., Sweetenham, J. W. et al.: Bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for malignancy Health Technologies Assessment, 2, 1998, 1-187.
- Johnson, W. J., Kyle, R. A., Pineda, A. A. et al.: Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy *Arch. Intern. Med.*, 150, 1990, 863-869.
- Joshua, D. E., Penny, R., Matthews, J. P. et al.: Australian Leukaemia Study Group Myeloma II: a randomized trial of intensive combination chemotherapy with or without interferon in patients with myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 97, 1997, 38 - 45.
- Juliusson, G., Celsing, F., Turesson, I. et al.: Frequent good partial remissions with thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 109, 2000, 89-96.
- Kelly, K., Durie, B., MacLennan, I. C. M.: Prognostic factors and staging system for myeloma: comparisons between the MRC studies in the United Kingdom and the Southwest Oncology Group studies in the United States. *Hematological Oncology*, 6, 1998, 182-185.
- Kintzel, P. E., Dorr, R. T.: Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat. Rew.*, 21, 1995, s. 33 - 64.
- Konigsberg, R., Zojer, N., Ackermann, J. et al.: Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 18, 2000, 804 - 812.
- Kottaridis, P. D., Milligan, D. W., Chopra, R. et al.: In vivo CAMPATH-1H prevents graft-vs.-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood*, 96, 2000, 2419-2425.
- Kroger, N., Kruger, W., Renges, H. et al.: Donor lymphocyte infusion enhances remission status in patients with persistent disease after allografting for multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 112, 2001, 421-423.
- Laakso, M., Lahtinen, R., Virkkunen, E. et al.: Subgroup and cost-benefit analysis of the Finnish multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group. *Brit. J. Haematol.*, 87, 1994, 735-739.
- Lahtinen, R., Laakso, M., Palva, L. et al.: Randomized placebo controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet*, 340, 1992, 1049-1052.
- Lenhoff, S., Hjorth, M., Holmberg, E. et al.: Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population based study *Blood*, 95, 2000, 7-11.
- Lokhorst, H. M., Schattenberg, A., Cornelissen, J. J. et al.: Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J. Clin. Oncol.*, 18, 2000, 3031-3037.
- Lokhorst, H. M., Sonneveld, E., Verdonck, L.F. Intensive treatment for multiple myeloma: where do we stand? *British Journal of Haematology*, 106, 1999, 18-27.
- MacKinnon, S.: Who may benefit from donor leucocyte infusions after allogeneic stem cell transplantation? *Brit. J. Haematol.*, 110, 2000, 12-17.
- MacLennan, I. C. M., Chapman, C., Dunn, J. et al.: Combined chemotherapy with ABCM vs. melphalan for treat-ment of myelomatosis. *Lancet*, 339, 1992, 200-205.
- MacLennan, I. C., Cooper, E. H., Chapman, C. E. et al.: Renal failure in myelomatosis. *Eur. J. Haematol.*, 43, 1989, 60-65.
- Major, P., Lortholary, A., Hon, J., Abdi, E. et al.: Mills, G., Menssen, H.D., Yunus, F., Bell, R., Body, J., Quebe-Fehling, E. et al.: Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcaemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J. Clin. Oncol.*, 19, 2001, 558-567.
- Malpas, J. S.: Clinical presentation and management. In: *Myeloma Biology and Management* (ed. by J.S. Malpas et al), 2nd edn, pp187-209. Oxford Medical Publications, Oxford, 1998.
- Mandelli, F., Avvisati, G., Amadori, S. et al.: Maintenance treatment with recombinant-alpha-2b interferon in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy *N. Engl. J. Med.*, 332, 1990, 1430-1434.
- Mariette, X., Zagdanski, A. M., Guermazi, A. et al.: Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 104, 1999, 723-729.
- McCloskey E. V., MacLennan, I. C., Drayson, M. T. et al.: A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Brit. J. of Haematol.*, 100, 1998, 317-325.
- McSweeney P. A., Niederwieser, D., Shizuru, J. A. et al.: Hematopoietic cell transplanta-tion in older patients with hematologic malignancies. replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-vs.-tumor effects. *Blood*, 2001, 3390-3400.
- Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults: Analysis and management of renal failure in 4th MRC Myelomatosis trial. *Brit. Med. J.*, 288, 1984, 1411-1416.
- Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults. Report on the second myelomatosis trial after five years of follow-up. *Brit. J. Cancer*, 42, 1980, 813-822.
- Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults: Myelomatosis: comparison of melphalan and cyclophosphamide therapy *Brit. Med. J.*, 1, 1971, 640-641.
- Mehta, J., Tricot, G., Jagannath, S. et al.: Salvage autologous or allogeneic transplantation refractory to or relapsing after a first line autograft. *Bone Marrow Transplant.*, 21, 1998, 887-898.
- Mellstedt, H., Bjorkholm, M., Holm, G.: Intermittent melphalan and prednisolone therapy in plasma cell myeloma. *Acta Medica Scandinavica*, 202, 1977, 5-9.
- Morineau, N., Tang, X. W., Moreau, P. et al.: Lack of benefit of CD34+ cell selected over non-selected peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: results of a single center study. *Leukemia*, 14, 2000, 1815-1820.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group: Combination chemotherapy vs. melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998, 3832-3842.

- Myeloma Trialists' Collaborative Group: Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and, 4012 patients. *Brit. J. Haematol.*, 113, 2001, 1020-1034.
- O'Rourke, N., McCloskey, E. V., Neugebauer, G. et al.: Renal and nonrenal clearance of clodronate in patients with malignancy and renal impairment. *Drugs Invest.*, 7, 1994, 1, s. 26 - 33
- Olojohungbe, A. B., Dunn, J. A., Drayson, M. T. et al.: Prednisolone added to the ABCM as treatment for multiple myeloma increases serological responses but not overall survival or the number of stable clinical responses. *Brit. J. Haematol.*, 9, 1996, 77.
- Osterborg, A., Ahre, A., Björkholm, M. et al.: Alternating combination chemotherapy (VMCP/VBAP) is not superior to melphalan/prednisone in the treatment of multiple myeloma patients stage III - A randomized study from the MGCS. *Eur. J. Haematol.*, 43, 1989, 54-62.
- Osterborg, A., Boogaerts, M. A., Cimino, R. et al.: Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anaemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 87, 1996, 2675-2682.
- 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.*, 25, 1989, 899-903.
- Palumbo, A., Giaccone, L., Bertola, A. et al.: Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica*, 86, 2001, 399-403.
- Parameswaran, R., Giles, C., Boots, M. et al.: CCNU (lomustine) idarubicin and dexamethasone (CIDEX): an effective oral regimen for the treatment of refractory or relapsed myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 109, 2000, 571-575.
- Peest, D., Blade, J., Harousseau, J. L.: Cytokine therapy in multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 94, 1996, 425-432.
- Raje, N., Powles, R., Kulkarni, S. et al.: A comparison of vincristine and doxorubicin infusional chemotherapy with methylprednisolone (VAMP) with the addition of weekly cyclophosphamide (C-VAMP) as induction treatment followed by autografting in previously untreated myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 97, 1997, 153-160.
- Rajkumar, S. V., Fonseca, R., Lacy, M. Q. et al.: Autologous stem cell transplantation for relapsed and primary refractory myeloma. *Bone Marrow Transplant.*, 23, 1999, 1267-1272.
- Riccardi, A., Mora, O., Tinelli, C. et al.: Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study. *Brit. J. Cancer*, 82, 2000, 1254-1260.
- Saha, H. H. T., Castren-Kortekangas, P., Ojanen, S. et al.: Pharmacokinetics of clodronate in renal failure. *J. Bone Mineral Research*, 9, 1994, 12, s. 1953 - 1958.
- Saha, H.H.T.: Pharmacology of clodronate in peritoneal dialysis patients. *Periton. Dialysis. Int.*, 18, 1998, 2, s.204 - 209.
- Salama, M., Nevill, T., Marcellus, D. et al.: Donor leukocyte infusions for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 26, 2000, 1179-1184.
- Salmon, S. E., Haut, A., Bonnet, J. D. et al. Alternating combination chemotherapy and levamisole improve survival in multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.*, 1, 1983, 453-461.
- Sampson, F. C., Beard, S. M., Scott, F. Cost-effectiveness of high-dose therapy in first-line treatment of advanced multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.* 113, 2001, 1015-1019.
- Samson, D., Gaminara, E., Newland, A. et al.: Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first-line therapy for multiple myeloma. *Lancet*, 2, 1989, 882-885.
- San Miguel, J. F., Blade, C. Garcia-Sanz, R.: Treatment of multiple myeloma. *Haematologica*, 84, 1999, 36-58.
- Singer, C. R., Tobias, J. S., Giles, F. et al.: Hemibody irradiation. An effective second-line therapy in drug-resistant multiple myeloma. *Cancer*, 15, 1989, 2446-2451.
- Singhal, S., Mehta, J., Desikan, R. et al.: Ayers, D., Roberson, P., Eddlemon, P., Munshi, N., Anaissie, E., Wilson, C.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N.Engl. J. Med.*, 341, 1999, 1565-1571.
- Sirohi, B., Powles, R., Treleaven, J. et al.: The role of autologous transplantation in patients with multiple myeloma aged 65 years and over. *Bone Marrow Transplant.*, 25, 2000, 533-539.
- Stewart, A. K., Vescio, R., Schiller, G. et al.: Purging of autologous peripheral blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.*, 19, 2001, 3771-3779.
- Tosi, P., Cavo, M., Zamagni, R. S. et al.: Multicentric randomized clinical trial comparing single vs double autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an interim analysis. *Blood*, 94, 1999, 715a.
- Tricot, G., Jagannath, S., Vesole, D. et al.: Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood*, 85, 1995, 588-596.
- Tricot, G., Jagannath, S., Vesole, D. H. et al.: Relapse of multiple myeloma after autologous trans-plantation: survival after salvage therapy *Bone Marrow Transplant.*, 16, 1995(b), 7-11.
- Vescio, R., Schiller, G., Stewart, A. K. et al.: High-dose melphalan with autotransplantation for refractory multiple myeloma: results of a Southwest Oncology Group phase II trial. *J. Clin.Oncol.*, 17, 1999, 2173-2179.
- Walker, E., Bear, R.A.: Renal transplantation in light chain myeloma. *Amer. J. Nephrol.*, 3, 1983, 34-37.
- Weber, D.M., Dimopoulos, M. A., Mouloupoulos, L. A. et al.: Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Brit. J. Haematol.*, 97, 1997, 810-814.
- Weerd, O. van de Donk, N., Veth, G. et al.: Continuous low-dose cyclophosphamide - prednisone is effective and well tolerated in patients with advanced multiple myeloma. *Netherlads J. Med.*, 2001;59: 50 - 56.
- Westin, J., Rodger, S., Turesson, I. et al.: Interferon alfa-2b vs. no maintenance therapy during the plateau phase in multiple myeloma: a randomized study. *Brit. J. Haematol.*, 89, 1995, 561-568.
- Winearls, C. G. Acute myeloma kidney. *Kidney International*. 48, 1995, 1347-1361.
- Wisloff, F., Gulbrandsen, N., Nord, E.: Therapeutic options in the treatment of multiple myeloma: pharmacoeconomic and quality of life considerations. *Pharmacoeconomics*, 16, 1999, 329-341.
- Wisloff, F., Hjorth, M., Kaasa, S. et al.: Effect of interferon on the health-related quality of life of multiple myeloma patients: results of a Nordic randomized trial comparing melphalan-prednisolone to melphalan-prednisolone + alpha-interferon. The Nordic Myeloma Study Group. *Brit. Journal Haematol.*, 94, 1996, 324-332.
- Zojer, N., Konigsberg, R., Ackermann, J. et al.: Deletion of 13q14 remains an independent prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridisation. *Blood*, 95, 2000, 1925-1930.
- Zucchelli, P., Pasquali, S., Cagnoli, L. et al.: Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney International*, 33, 1988, 1175-1180.