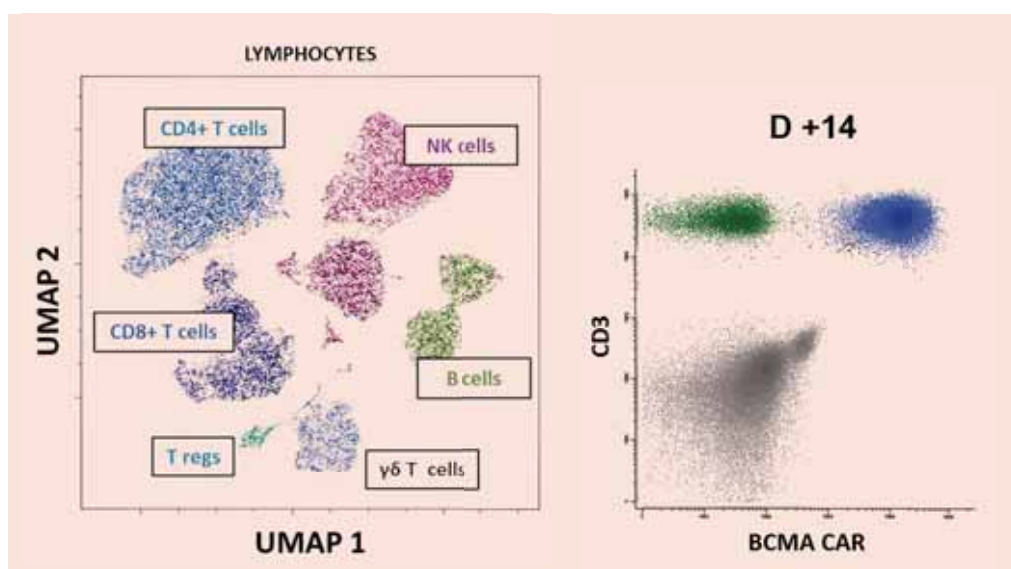


Transfuze a hematologie *časopis*

ČASOPIS SPOLEČNOSTI PRO TRANSFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ, ČESKÉ HEMATOLOGICKÉ
SPOLEČNOSTI A ČESKÉ SPOLEČNOSTI PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU



Časopis je indexován v EMBASe/Excerpta Medica a v EBSCO-Academic Search Complete.

Indexováno a excerptováno v databázi SCOPUS.

Excerptováno v BIBLIOGRAPHIA MEDICA ČECHOSLOVACA.

Vydání časopisu bylo podpořeno Ministerstvem zdravotnictví České republiky.

Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu 2023

Doporučení České myelomové skupiny, Slovenské myelomové skupiny a Myelomové sekce
České hematologické společnosti pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu



Česká hematologická
společnost ČLS JEP



ČSTH
ČESKÁ SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

BLENREP

Pro vhodné pacienty s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem

Jediný schválený konjugát protilátky s cytotoxickou látkou, cílící na BCMA¹

INDIKACE

BLENREP je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří byli již dříve léčeni alespoň čtyřmi typy léčby a jejichž onemocnění je refrakterní vůči alespoň jednomu inhibitoru proteazomu, jedné imunomodulační léčbě a anti-CD38 monoklonální protilátce a kteří během poslední léčby vykazovali progresi onemocnění.¹

Reference: 1. BLENREP (belantamab mafodotinum) Souhrn údajů o přípravku, datum revize textu 05/2023

Zkrácená informace o přípravku. **BLENREP 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8. Podezření na nežádoucí účinky nám prosím hlaste také na cz.safety@gsk.com.

Složení: Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje belantamabum mafodotinum 100 mg. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku belantamabum mafodotinum 50 mg. **Indikace:** BLENREP je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří byli již dříve léčeni alespoň čtyřmi typy léčby a jejichž onemocnění je refrakterní vůči alespoň jednomu inhibitoru proteazomu, jedné imunomodulační léčbě a anti-CD38 monoklonální protilátce, a kteří během poslední léčby vykazovali progresi onemocnění. **Dávkování a způsob podávání:** Doporučená dávka přípravku BLENREP je 2,5 mg/kg podaná jako intravenózní infuze jednou za tři týdny. S léčbou se doporučuje pokračovat až do progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Při výskytu nežádoucích účinků lze léčbu přerušit až do zlepšení, případně snížit dávku na 1,9 mg/kg. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly keratopatie s příznaky změny zrakové ostrosti, rozostřeného vidění a syndromu suchého oka nebo bez nich. Pacienti s anamnézou syndromu suchého oka byli náchylnější k rozvoji změn. Před zahájením

léčby a před zahájením následujících tří cyklů musí být provedeno oční vyšetření. Nutné používat umělé slzy bez konzervačních látek. Nepoužívat kontaktní čočky. Na začátku léčby se musí provést vyšetření celkového krevního obrazu, který se má během léčby monitorovat dle klinické indikace. Pacienti s novými nebo zhoršujícími se nevysvětlitelnými plicními příznaky (např. kašel, dušnost) mají být vyšetřeni, aby se vyloučila možná pneumonitida. V případě podezření na pneumonitidu stupně 3 nebo vyššího má být přípravek BLENREP vysazen. Při výskytu reakce související s infuzí (IRR), dle závažnosti příznaků snižte rychlost infuze nebo infuzi pozastavte. Zahajte vhodnou léčbu a pokud je stav pacienta stabilizovaný, začněte podávat infuzi pomalejší rychlostí. Pokud se vyskytne IRR druhého nebo vyššího stupně, u následných infuzí podejte premedikaci. **Interakce:** S belantamab mafodotinem nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. Nízké riziko interakcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání těhotným a kojícím ženám. V reprodukčním věku třeba vyloučit těhotenství. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Při řízení nebo obsluze strojů třeba postupovat opatrně, protože přípravek

BLENREP může mít vliv na zrak. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky byly keratopatie a trombocytopenie. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly pneumonie, pyrexie a IRR. **Uchovávání:** V chladničce (při 2-8 °C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/20/1474/001. **Datum poslední revize textu:** 05/2023. **Výdej léčivého přípravku:** Je vázán na lékařský předpis. Dosud není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na www.gskkompendum.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s. r. o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz.

Všechny uvedené ochranné známky jsou majetkem jejich příslušných vlastníků.
© 2023 GSK nebo poskytovatel licence.

GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4,
tel.: 222 001 111; e-mail: cz.info@gsk.com, www.gsk.cz

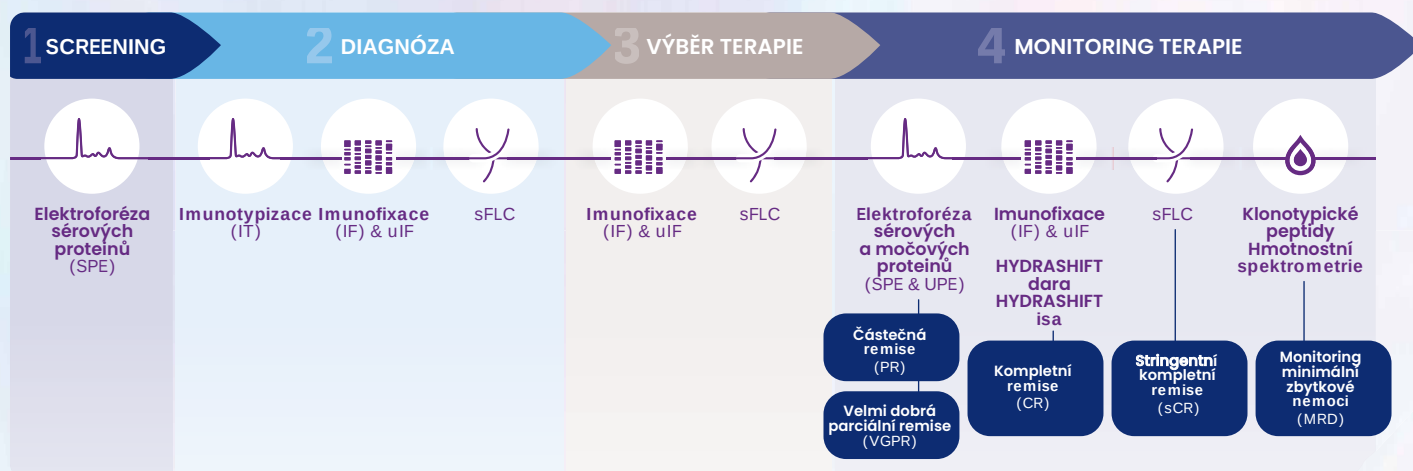
PM-CZ-MMU-JRNA-210001;
09/2023


BLENREP
belantamab
mafodotin
Made for This Moment



Průlomové léky, které mění život pacientů®

**Jediný globální partner,
který pokrývá kontinuální testování
*monoklonálních imunoglobulinů
od prvotní detekce až po MRD***



M-inSight

**Ultra senzitivní,
personalizované
testování MRD z krve**

*Vidí, co ostatní
nemohou*

Technologie hmotnostní spektrometrie klonotypických peptidů.

Detekuje velmi nízké hladiny monoklonálních imunoglobulinů

Více informací na: www.minsight-mrd.com



Obsah

Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu 2023

Doporučení České myelomové skupiny, Slovenské myelómové skupiny a Myelomové sekce České hematologické společnosti pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu

Editorial	2S7
Souhrn doporučení 2023: Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu	2S8
1. Metodické postupy tvorby doporučení	2S25
2. Epidemiologie	2S26
3. Nejčastější projevy nemoci a vyšetření vedoucí k rozpoznání a ke stanovení rozsahu nemoci	2S27
4. Kritéria pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu a jeho klinického stádia, kritéria dalších plazmocelulárních chorob	2S35
5. Kritéria pro hodnocení léčebného efektu a dlouhodobé úspěšnosti léčby	2S40
6. Obecné informace o léčbě mnohočetného myelomu	2S45
7. Léčebné strategie	2S48
8. Léčba mnohočetného myelomu	2S59
9. Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací autologních kmenových buněk	2S98
10. Alogenní transplantace krvetvorných buněk	2S105
11. Udržovací a konsolidační léčba	2S107
12. Léčba nemocných s mnohočetným myelomem a renálním selháním	2S110
13. Vybrané oblasti z komplexní podpůrné léčby mnohočetného myelomu	2S115
14. Léky inhibující osteolýzu u mnohočetného myelomu	2S118
15. Komplexní podpůrná léčba – anémie	2S122
16. Profylaxe tromboembolické nemoci u pacientů s mnohočetným myelomem	2S124
17. Profylaxe infekčních komplikací	2S127
18. Fyzioterapie u nemocných s mnohočetným myelomem	2S130
19. Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) – doporučení pro diagnostiku a sledování	2S132

Revoluce v léčbě mnohočetného myelomu*

MOŽNOST ZMĚNY JE VE VAŠICH RUKÁCH¹



Vysoká činnost^{3,4}

Pro široké spektrum pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří již byli léčeni třemi třídami léčiv** 2-4

ORR
63 %

≥CR
45,5 %

mPFS
pacientů, kteří dosáhli ≥CR⁵
26,9 měsíce

Ve své třídě první bispecifická protilátka proti BCMAxCD3 schopná přesměrování T-lymfocytů pro R/R MM²⁻⁴

Nyní možnost dávkování
jednou za 2 týdny²

Předvídatelný a zvládnutelný bezpečnostní profil^{3,4}

Personalizované dávkování na váhu pacienta v subkutánním podání^{2,3}

BCMA, antigen zrání B-lymfocytů; CD, diferenciální skupina; R/R MM, relabující a refrakterní mnohočetný myelom, ORR, celková míra odpovědi; mPFS, medián přežití bez progresse; ORR, celková míra odpovědi; mPFS, medián přežití bez progresse.

Zkrácená informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Název přípravku a lékové formy:** TECVAYLI 10 mg/ml injekční roztok, TECVAYLI 90 mg/ml injekční roztok. **Lečivá látka:** Teklistamab. **Indikace:** Přípravek indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostali nejmeně tři předchozí terapie zahrnující imunomodulační látku, inhibitor proteazomu a protilátku proti CD38, a při poslední terapii vykázali progresi onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu přípravkem TECVAYLI mají zahajovat a mají na ni dohlížet lékaři se zkušenostmi s léčbou mnohočetného myelomu. Přípravek TECVAYLI se má podávat ve zdravotnickém zařízení s odpovídajícím způsobem proškolenými zdravotníky a příslušným lékařským vybavením, aby bylo možno zvládnout závažné reakce, včetně syndromu z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS) (viz bod 4.4). Před každou dávkou přípravku TECVAYLI podávaném v postupném (step-up) dávkovacím schématu je třeba podat premedikační léčivé přípravky (viz bod 4.4). Přípravek TECVAYLI v step-up dávkovacím schématu se nemá podávat pacientům s aktivní infekcí (viz tabulka 3 a bod 4.4). Doporučené dávkovací schéma přípravku TECVAYLI je uvedeno v tabulce 1. Doporučené dávky přípravku TECVAYLI jsou 1,5 mg/kg subkutánní injekcí (s.c.) každý týden, jimž předchází step-up dávky 0,06 mg/kg a 0,3 mg/kg. U pacientů, kteří dosáhli úplné nebo lepší léčebné odpovědi (kompletní remise CR nebo lepší) do doby nejméně 6 měsíců, lze zvážit sníženou frekvenci dávkování 1,5 mg/kg subkutánně každé dva týdny (viz bod 5.1). Léčbu přípravkem TECVAYLI je nutno zahajovat podle step-up dávkovacího schématu uvedeného v tabulce 1, aby se snížila incidence a závažnost syndromu z uvolnění cytokinů. Kvůli riziku syndromu z uvolnění cytokinů musí být pacienti poučeni, aby setrvali v blízkosti zdravotnického zařízení a aby denně po dobu 48 hodin po podání všech dávek v rámci step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI sledovali známky a příznaky tohoto syndromu (viz bod 4.4). Nedodržení doporučených dávek nebo dávkovacího schématu při zahajování léčby nebo při opětovném zahájení léčby po pozdějších dávkách může vést ke zvýšené četnosti a závažnosti nežádoucích účinků souvisejících s mechanismem účinku, zejména syndromu z uvolnění cytokinů (viz bod 4.4). Pacienti se mají léčit přípravkem TECVAYLI do progresse onemocnění nebo nepříjemné toxicity. V rámci step-up schématu podávání přípravku TECVAYLI (viz tabulka 1) se 1 až 3 hodiny před každou dávkou musí podat následující premedikační léčivé přípravky, aby se snížilo riziko syndromu z uvolnění cytokinů (viz body 4.4 a 4.8). U pediatrické populace nemá přípravek TECVAYLI při léčbě mnohočetného myelomu žádné relevantní použití. Starší osoby (65 let a starší) Uprava dávkování není nutná (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin se úprava dávkování nedoporučuje (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater se úprava dávkování nedoporučuje (viz bod 5.2). Přípravek TECVAYLI je určen pouze k subkutánnímu podání. Více viz SmPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI se může objevit syndrom z uvolnění cytokinů, včetně život ohrožujících a fatálních reakcí. Klinické známky a příznaky CRS mohou zahrnovat, vyčít tím však není omezen, horečku, hypoxii, zimnici, hypotenzi, tachykardii, bolest hlavy a zvýšené jaterní enzymy. Poté, co CRS mohou zahrnovat srdeční dysfunkci, syndrom dechové tísně dospělých, neurologickou toxicitu, selhání ledvin a/nebo jater a diseminovanou intravaskulární koagulaci. Ke snížení rizika CRS je třeba léčbu přípravkem TECVAYLI zahajovat podle step-up dávkovacího schématu. Ke snížení rizika CRS se mají před každou dávkou přípravku TECVAYLI podávat premedikační léčivé přípravky (kortikosteroidy, antihistaminika a antipyretika) (viz bod 4.2). Následující pacienti mají být poučeni, aby setrvali v blízkosti zdravotnického zařízení, a mají být sledováni každý den po dobu 48 hodin: • pokud pacient dostal jakoukoli dávku přípravku TECVAYLI v rámci step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI vyviné ICANS stupně 2 nebo vyššího, nebo u kterých dojde k prvním výskytům ICANS stupně 3, musí být poučeni, aby setrvali v blízkosti zdravotnického zařízení, a mají u nich být denně po dobu 48 hodin sledovány známky a příznaky tohoto syndromu. U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI byly hlášeny závažné, život ohrožující nebo fatální infekce (viz bod 4.8). Během léčby přípravkem TECVAYLI se objevily nové virové infekce nebo došlo k reaktivaci virových infekcí. Během léčby přípravkem TECVAYLI se rovněž objevila progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Před léčbou a během léčby přípravkem TECVAYLI je nutno pacienty sledovat s ohledem na známky a příznaky infekce a příslušně je léčit. Podle pokynů pracoviště je nutno podávat profylaktické antimikrobiální látky. U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI byla hlášena hypogamaglobulinémie (viz bod 4.8). Imunitní odpověď na vakcíny může být během podávání přípravku TECVAYLI snížena. Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem TECVAYLI nebo po ní nebyla hodnocena. Vakcinace živými virovými vakcínami se nedoporučuje nejméně 4 týdny před zahájením léčby, během léčby a nejméně 4 týdny po skončení léčby. U pacientů, kteří dostávali přípravek TECVAYLI, byla hlášena neutropenie a febrilní neutropenie (viz bod 4.8). Více viz SmPC. **Interakce:** S přípravkem TECVAYLI nebyly provedeny žádné studie interakcí. Počáteční uvolnění cytokinů spojené s nasazením léčby přípravkem TECVAYLI může suprimovat enzymy CYP450. Nejvyšší riziko interakce se očekává na období od zahájení step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI do 7 dní po první udržovací dávce nebo během příhody CRS. U pacientů, kteří jsou současně léčeni substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem, se má v tomto období sledovat toxicita nebo koncentrace léčivého přípravku (např. cyklosporinu). Dávka současně podávaného léčivého přípravku se má podle potřeby upravit. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Před zahájením léčby přípravkem TECVAYLI je nutno u žen ve fertilním věku ověřit, zda nejsou těhotné. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a 5 měsíců po poslední dávce přípravku TECVAYLI používat účinnou antikoncepci. O použití teklistamabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje ani údaje získané na zvířatech, aby bylo možno vyhodnotit riziko teklistamabu v těhotenství. Je známo, že lidský IgG prochází po prvním trimestru těhotenství placentou. Proto má teklistamab, což je humanizovaná protilátka založená na IgG4, potenciál být přenesen z matky do vyvíjejícího se plodu. Přípravek TECVAYLI se u těhotných žen nedoporučuje. Přípravek TECVAYLI je spojen s hypogamaglobulinémií, proto je nutno u novorozenců matek léčených přípravkem TECVAYLI zvážit vyšetření hladin imunoglobulinů. Není známo, zda se teklistamab vylučuje do lidského mléka nebo mléka zvířat, zda ovlivňuje kojení nebo tvorbu mléka. Kvůli potenciálu k závažným nežádoucím účinkům přípravku TECVAYLI u kojenců je nutno pacientky poučit, aby během léčby přípravkem TECVAYLI a nejméně tři měsíce po poslední dávce nekojily. O účinku teklistamabu na fertilitu nejsou žádné údaje. Účinky teklistamabu na samci a samiči fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek TECVAYLI má na schopnost řídit a obsluhovat stroje velký vliv. V důsledku potenciálu k ICANS jsou pacienti léčení přípravkem TECVAYLI ohroženi sníženou úrovní vědomí (viz bod 4.8). Pacienti je nutno poučit, aby se během step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI a 48 hodin po jeho dokončení a v případě léčby nástupu jakýchkoli neurologických příznaků vyhlíželi řízení dopravních prostředků a obsluhu těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů (tabulka 1) (viz bod 4.2 a bod 4.4). **Nežádoucí účinky:** U pacientů byly nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně hypogamaglobulinémie (75 %), syndrom z uvolnění cytokinů (72 %), neutropenie (71 %), anémie (55 %), muskuloskeletální bolest (52 %), únava (41 %), trombocytopenie (40 %), reakce v místě injekce (38 %), infekce horních cest dýchacích (37 %), lymfopenie (35 %), průjem (28 %), pneumonie (28 %), nauzea (27 %), bolest hlavy (24 %), kašel (24 %), zácpa (21 %) a bolest (21 %). Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 65 % pacientů, kteří dostávali přípravek TECVAYLI, včetně pneumonie (16 %), COVID-19 (15 %), syndromu z uvolnění cytokinů (8 %), sepse (7 %), pyrexie (5 %), muskuloskeletální bolesti (5 %), akutního poškození ledvin (4,8 %), průjmu (3,0 %), celulitidy (2,4 %), hypoxie (2,4 %), febrilní neutropenie (2,4 %) a encefalopatie (2,4 %). Více viz SmPC. **Předávkování:** Maximální tolerovaná dávka teklistamabu nebyla stanovena. V klinických studiích byly podávány dávky až 6 mg/kg. Při předávkování je nutno pacienta sledovat s ohledem na známky a příznaky nežádoucích účinků, přičemž ihned musí být nasazena příslušná léčba. **Název a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/22/1675/001 (10 mg/ml), EU/1/22/1675/002 (90 mg/ml). **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Doba použitelnosti 18 měsíců. **Velikost balení:** 3 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým odtrhovacím krytem obsahující 30 mg teklistamabu (10 mg/ml). Velikost balení je 1 injekční lahvička. **Datum poslední revize textu:** 16.08.2023 **Výdej a úhrada léčivého přípravku:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Dříve, než začnete přípravek předepisovat, seznáme se s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

SmPC je dostupné na vyžádání na adrese: **Janssen-Cilag s.r.o.**, Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 – Jinonice; tel.: +420 227 012 227; www.janssen.com/czech

* Přípravek TECVAYLI[®] je moderní imunoterapie nové generace pro léčbu mnohočetného myelomu³

** Pacienti, kteří dostali nejmeně tři předchozí terapie zahrnující imunomodulační látku, inhibitor proteazomu a protilátku proti CD38, a při poslední terapii vykázali progresi onemocnění²

+ Roztok připravený k použití pro subkutánní podání²

§ mPFS 11,6 měsíce pro celou populaci^{3,4}

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Je proto důležité hlásit jakékoliv podezření na nežádoucí účinky týkající se přípravku TECVAYLI[®].

1. Kumar S et al. Blood Cancer J 2022; 12:98.

2. Souhrn údajů o přípravku TECVAYLI[®]

3. Moreau P et al. N Engl J Med 2022; 387(6):495–505.

4. Niels WCJ van de Donk et al. Poster ASCO Annual Meeting; June 2–6,

2023; Chicago, IL, USA & Virtual; # 801.

5. Sunder-Plassmann V et al. Expert Opin Pharmacother 2022; doi:

10.1080/14656566.2022.2101362.

Editorial

Milé kolegyně, vážení kolegové,

právě jste otevřeli šestou reedici doporučení „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“. Experti České a Slovenské republiky na diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu pracovali na doporučeních téměř jeden rok. Od roku 2018 došlo k řadě změn, především přibýlo několik nových léků a účinných kombinací. Přesto jsme se snažili rozsah doporučení zkrátit. Děkujeme všem spolupracovníkům, kteří nám pomáhali při přípravě doporučení. Jsme rádi, že jde stále o společná diagnostická a léčebná doporučení platná jak v České republice, tak ve Slovenské republice.

Chápeme, že hematolog či hematooonkolog potřebuje jistá zjednodušení při každodenním rozhodování. Vstupní souhrnná část obsahuje klíčová doporučení a přehledné tabulky, které slouží k tomuto účelu. Těm z vás, kteří chtějí znát důvody pro daná dílčí doporučení, je plně k dispozici příslušná kapitola včetně citované literatury. Pro všechny z vás jsou k dispozici doporučené léčebné protokoly v rámci kapitoly 7. Jsou rovněž ke stažení na webu České myelomové skupiny (www.myeloma.cz).

Za 5 let od minulého vydání doporučení vidíme jasný posun a směřování v léčebné strategii mnohočetného myelomu. I v době moderních a účinných tripletů platí, že pro maximální prospěch pro nemocného je potřeba je použít co nejdříve. Naopak využití takto ekonomicky náročné léčby u pokročilého myelomu má jen limitovaný přínos. Jen u některých kombinací je zjevný synergismus účinku léků a nalezení optimální kombinace s optimálním dávkováním je klíčem k úspěchu. Režim daratumumab s lenalidomidem a dexametazonem je toho správným příkladem. Při nesporném účinku a prodlužující se době do dalšího progresu v případě první a druhé léčebné linie je zjevné, že léčebných linií začne během deseti let života nemocného ubývat. Nebude jich třeba. Pro dopad do rozpočtu je podstatné, že jen jedna třetina nemocných pokračuje v léčbě po 3 letech, třebaže jsou léčby původně indikované až do progresu. Kvalita života nemocných se tak významně v prodlužujícím se okně bez léčby zvyšuje. Moderní imunoterapie (CAR-T lymfocyty a bispecifické protilátky) přináší do léčby mnohočetného myelomu a obecně hematooonkologie novou významnou dynamiku, která je ještě pro stávající doporučení neuchopitelná. Dlouhodobá data zpravidla ještě scházejí. Vlastní zkušenosti jsou nedocenitelné a jsme rádi, že v České republice je pro nemocné otevřena řada klinických studií. Jistě nás čeká několik překvapení, neboť ne všechny nové kombinace jsou automaticky účinnější než stávající standard.

Chtěli bychom upozornit na nutnost respektování jednoduchých ale důležitých věcí – diagnostických kritérií, zápisu diagnózy a správného pojmenování onemocnění. Velmi podstatné je použití správných kritérií pro hodnocení léčby, správné definice relapsu či progresu onemocnění včetně udání všech důležitých informací o léčbě a nežádoucích účincích. Novou kritickou informací je rezistence na podanou léčbu. Jen tak můžeme správně zvolit optimální léčebnou strategii relapsu onemocnění. Je velmi důležité, abychom takto všichni pracovali a spolupracovali, zvláště pak při předávání nemocných z pracoviště na pracoviště.

Doporučení jsou vydávána v době, kdy máme k dispozici vysoce účinné léky, které zásadně prodlužují život našim nemocným. Probíhá optimalizace použití trojkombinací a nejnověji čtyřkombinací. Nově bude zahájena optimalizace moderní imunoterapie. Jde o nekončící proces. Skutečnost reflektují a budou reflektovat i stávající doporučení. Vedle registračních randomizovaných studií uvádí i možnosti vedoucí k optimalizaci použití účinných léků tak, jak jsou dostupná data v rámci světa.

Cíl léčby musí být zaměřen na pacienta. Ve stávajícím světle poznatků a dlouhodobých zkušeností s intenzivními režimy postupně stoupá podíl vyléčení nemocných s mnohočetným myelomem. Dosažení MRD negativity (minimal residual disease – MRD) po první léčebné linii je zásadní. Je šancí na vyléčení, přinejmenším však předpokladem dlouhodobého přežití. Cíle léčby u nemocných s pokročilým onemocněním jsou často více individuální. I dosažení stabilního onemocnění na delší dobu než 6 měsíců může být považováno za dobrý léčebný úspěch. Dlouhodobé přežití nad 10 let se dnes týká již více než poloviny nemocných s mnohočetným myelomem. Možnost použití režimu daratumumab s lenalidomidem a dexametazonem v první linii a posun imunoterapie do 2–4 léčebné linie v kombinovaných režimech významně a pravděpodobně skokově zlepšit přežití nemocných s mnohočetným myelomem.

V neposlední řadě naše léčba musí být racionální a ekonomicky akceptovatelná. Není účelem doporučení řešit ekonomickou stránku léčby. Chceme však zdůraznit, že jsme si vědomi této problematiky, neboť účinné léky dnešní doby jsou mimořádně ekonomicky náročné a tento problém nelze přehlížet. Nepochybně i stávající nastavení však přispívají zásadním způsobem k racionálnímu používání účinných léků. Víme, že již několik let dochází k zásadní kumulaci nemocných s mnohočetným myelomem na hematologických pracovištích, a to právě díky úspěšnosti léčby. Naši nemocní žijí déle, to je dobrá zpráva. Ale dvojnásobný počet nemocných nemůže být ošetřován stále stejně kvalitně stejným počtem lékařů a sester disponujícím stále stejně velkým objemem peněz na ošetření našich nemocných a stále stejně velkým lůžkovým fondem. Otevřeně a opakovaně upozorňujeme na skutečnost, že léčba pro nemocné s mnohočetným myelomem se stala různě dostupnou v různých regionech naší republiky.

Přejeme si, aby všem doporučení dobře sloužila.

za Českou myelomovou skupinu
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.
předseda CMG

za Slovenskú myelómovú skupinu
doc. MUDr. Ľubica Harvanová, PhD.
předseda SMG

Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu

Doporučení České myelomové skupiny a Myelomové sekce České hematologické společnosti pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu

Na vytvoření tohoto doporučení se podíleli členové České myelomové skupiny, myelomové sekce ČHS a Slovenské myelómovej skupiny, myelomové sekce SHaTS v uvedeném pořadí.

Hlavní editor

prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., *Klinika hematatoonkologie LF OU a FN Ostrava*

Hlavní autoři

prof. MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D., MBA, *IV. Interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové*
doc. MUDr. Mgr. Jiří Minařík, Ph.D., *Hemato-onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc*
MUDr. Martin Štork, Ph.D., *Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno a LF MU Brno*
doc. MUDr. Tomáš Jelínek, Ph.D., *Klinika hematatoonkologie LF OU a FN Ostrava*
doc. MUDr. Jakub Radocha, Ph.D., *IV. Interní hematologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové*
MUDr. Alexandra Jungová, Ph.D., *Hematologicko-onkologické oddělení, LF UK a FN Plzeň*
prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D., *Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno*
MUDr. Tereza Popková, *Klinika hematatoonkologie LF OU a FN Ostrava*
MUDr. Jan Straub, I. *Interní klinika – klinika hematologie, 1. LF UK a VFN v Praze*

Spoluautoři

Na vytvoření tohoto doporučení se podíleli spoluautoři uvedení v abecedním pořadí.

Za Českou myelomovou skupinu, myelomovou sekci České hematologické společnosti.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., *Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno*
prof. RNDr. Mgr. Marie Jarošová, CSc., *Centrum molekulární biologie a genetiky, LF MU a FN Brno*
prim. MUDr. Petr Kessler, *Odd. hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov*
prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., *Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno*
MUDr. Viera Sandecká, Ph.D., *Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno*
MUDr. Eva Skácelíková, Ph.D., *Klinika onkologická LF OU a FN Ostrava*
RNDr. Ondřej Souček, Ph.D., *Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové*
Mgr. Pavla Straubová, *Physio-Reko, Rehabilitační centrum v Praze*
MUDr. Michal Sýkora, *Oddělení klinické hematologie, Nemocnice České Budějovice*
Mgr. Tereza Ševčíková, Ph.D., *Klinika hematatoonkologie LF OU a FN Ostrava*
prof. MUDr. Ivan Špička, CSc., I. *Interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze*

Za Slovenskou myelómovú skupinu, myelomovú sekciu SHaTS

MUDr. Emília Flochová, PhD., *Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK a UN, Martin*
doc. MUDr. Ľubica Harvanová, PhD., *Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UNB, Bratislava*
MUDr. Juliana Holasová, *Hematologické oddelenie FNŠP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica*
MUDr. Miriam Ladická, *Klinika onkohematológie NOÚ a LF UK, Bratislava*
MUDr. Natália Štecová, *Klinika hematológie a onkohematológie, UN L. Pasteura a LF UPJŠ, Košice*

Recenzenti

doc. MUDr. Ľubica Harvanová, PhD., *Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UNB, Bratislava*
prof. MUDr. Ivan Špička, CSc., I. *Interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze*

Poděkování

Děkujeme rovněž všem recenzentům jednotlivých kapitol. Děkujeme hlavním recenzentům kompletních doporučení, doc. MUDr. Ľubice Harvanové z Bratislavy a prof. MUDr. Ivanovi Špičkovi z Prahy. Velké poděkování patří Ing. Lence Mrštákové a Mgr. Ing. Veronice Vavrečkové za pomoc při finálních úpravách doporučení. Poděkování rovněž patří Ivetě Mareschové a všem, kteří pomáhali při kontrole a další organizační práci.

Obsah

Úvodní slovo

Autorský kolektiv

Souhrn závěrečných doporučení z jednotlivých kapitol
„Doporučení“

1. Metodické postupy tvorby doporučení
2. Epidemiologie mnohočetného myelomu
3. Nejčastější projevy nemoci a vyšetření vedoucí k rozpoznání a ke stanovení rozsahu nemoci
4. Kritéria pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu a jeho klinického stadia, kritéria dalších plazmocelulárních chorob
5. Kritéria pro hodnocení léčebného efektu a dlouhodobé úspěšnosti léčby
6. Obecné informace o léčbě mnohočetného myelomu
7. Léčebné strategie
8. Léčba mnohočetného myelomu
 - 8.1. Thalidomid
 - 8.2. Lenalidomid
 - 8.3. Pomalidomid
 - 8.4. Bortezomib
 - 8.5. Karfilzomib
 - 8.6. Ixazomib
 - 8.7. Daratumumab

8.8. Elotuzumab

8.9. Isatuximab

8.10. Moderní imunoterapie: CAR-T lymfocyty a bispecifické protilátky

8.11. Alkylační a jiná cytostatika, glukokortikoidy

8.12. Belantamab mafodotin, venetoclax, selinexor a melflufen

9. Vysoko dávkovaná chemoterapie s transplantací autologních kmenových buněk

10. Alogenní transplantace krvetvorných buněk

11. Udržovací a konsolidační léčba

12. Léčba nemocných s mnohočetným myelomem a renálním selháním

13. Vybrané oblasti z komplexní podpůrné léčby mnohočetného myelomu

14. Léky inhibující osteolýzu u mnohočetného myelomu

15. Komplexní podpůrná léčba – anémie

16. Profylaxe tromboembolické nemoci u pacientů s mnohočetným myelomem

17. Profylaxe infekčních komplikací

18. Fyzioterapie u nemocných s mnohočetným myelomem

19. Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS): Doporučení pro diagnostiku a sledování

Souhrn doporučení 2023

Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu

A. DIAGNOSTIKA

Tab. 1. Přehled vyšetření využívaných v rámci diagnostiky pacienta s mnohočetným myelomem. Upraveno a doplněno (dle Kumar, 2016; Munshi, 2017).

Skríningové testy při podezření na myelom – provádí lékař prvního kontaktu	Testy, které mohou potvrdit diagnózu – provádí lékař na hematologickém pracovišti	Testy, které zjišťují velikost myelomové masy a prognózu	Testy pro zjištění poškození tkání a orgánů myelomem	Speciální testy indikované u některých nemocných
krevní obraz, sedimentace erytrocytů	aspirát kostní dřeně vč. průtoková cytometrie, trepanobiopsie	FISH, NGS, stanovení cirkulujících plazmatických buněk (průtoková cytometrie)	imunohistologie kostní dřeně a průtoková cytometrie periferní krve	koncentrace vitamínu B12 a kys. listové při makrocytóze
ionty vč. Ca, kreatinin, urea, kyselina močová, albumin, celková bílkovina	imunofixační vyšetření přítomnosti MIG v séru a moči*, kvantita polyklonálních imunoglobulinů	kvantifikace MIG v séru a moči (aktuálně denzitometrií, do budoucna hmotnostní spektrometrie)	urea, kreatinin, clearance kreatininu, Ca, albumin, LD, CRP	vyšetření viskozity plazmy při známkách hyperviskozity, nezaměňovat s krví nebo séra
elektroforéza séra moči, cílené RTG vyš.	volné lehké řetězce v séru a jejich poměr*	Ca, albumin, LDH, beta2- mikroglobulin	low-dose CT skeletu, cílené CT nebo MR nově PET/CT	PET/CT event. PET/MR a průtoková cytometrie při MRD negativě

* imunofixační vyšetření a stanovení volných lehkých řetězců v séru mohou v závislosti na typu příznaků indikovat i lékaři jiných specializací (např. neurologie nebo nefrologie)

Tab. 2. Doporučené formy zápisu výsledků z průtokové cytometrie.

Příklad zápisu nálezu klonální populace PC při diagnostickém vyšetření:

Nález – populace plazmatických buněk (PC):

20 % celkových PC (PC; % jaderných buněk):

25 % normálních PC (% z PC)

75 % klonálních PC (% z PC) s fenotypem: CD38++, CD138+, CD19–, CD56+, CD27–, CD45–, CD20–, CD117+ (ckappa+)

Příklad zápisu nálezu klonální populace PC při vyšetření MRD:

Nález – populace plazmatických buněk (PC):

0,04 % celkových PC (PC; % jaderných buněk):

0 % normálních PC (% z PC)

100 % klonálních PC (% z PC)

0,04 % klonálních / patologických PC (% z jaderných buněk)

s fenotypem: CD38++, CD138+, CD19–, CD56+, CD27+, CD45+, CD117–, CD20–

MRD pozitivní: 0,04 % (level)

LOD (limit detekce metody): 0,003 %

Příklad zápisu nálezu klonální populace PC při vyšetření CTCs:

Nález – populace plazmatických buněk (PC):

% klonálních cirkulujících PC (CTCs): 0,022 %

absolutní počet klonálních cirkulujících PC (CTCs): 2,3 b / μ l

LOD (limit detekce metody): 0,003 %

Příklad zápisu nálezu antiBCMA CAR T lymfocytů:

Nález – populace anti-BCMA CAR T lymfocytů:

% CAR T lymfocytů z leukocytů: 2,58 %

absolutní počet CAR T lymfocytů: 125 b / μ l

% CAR T lymfocytů z CD4+ T lymfocytů: 12,4 %

% CAR T lymfocytů z CD8+ T lymfocytů: 10,9 %

IRI (poměr CD4+/CD8+ T lymfocytů): 1,28

% CD19+/CD20+ B lymfocytů z leukocytů: 0 %

% NK buněk: 2,5 %

LOD (limit detekce metody): 0,002 %

Tab. 3. Diagnostická kritéria monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) (IMWG, 2003; Rajkumar, 2014).

Všechny uvedené podmínky musí být splněny:

Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru je < 30 g/l.

Počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni < 10 % při cytologickém a event. i histologickém vyšetření (pokud bylo provedeno).

Není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem (kostní ložiska) a další symptomy.

Není jiná B-lymfoproliferativní choroba.

Není přítomna AL-amyloidóza, nebo choroba z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiný typ poškození organismu monoklonálním Ig.

Tab. 4. Diagnostická kritéria monoklonální gamapatie nejasného významu s lehkými řetězci (light chain MGUS) (Rajkumar, 2014).

Všechny uvedené podmínky musí být splněny:

Abnormální FLC poměr (norma 0,26–1,65) s odpovídajícím zvýšením koncentrace příslušného lehkého řetězce.

Nepřítomnost těžkého řetězce imunoglobulinu při imunofixaci.

Počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni < 10 % při cytologickém a event. i histologickém vyšetření (pokud bylo provedeno).

Koncentrace monoklonálního proteinu v moči do 500 mg/24 h.

Není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem (kostní ložiska) a další symptomy.

Není jiná B-lymfoproliferativní choroba.

Není přítomna AL-amyloidóza, nebo choroba z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiný typ poškození organismu monoklonálním Ig.

Tab. 5. Kritéria solitárního kostního (medulárního) plazmocytomu (modifikováno dle IMWG, 2003; Rajkumar, 2014).

Pro diagnózu solitárního kostního plazmocytomu musí být splněny všechny uvedené podmínky:

Biopticky prokázané solitární ložisko, destrukce kosti solitárním ložiskem plazmatických buněk.

RTG skeletu, low-dose CT, případně celotělové MR, PET/CT nebo PET/MR vyšetření nesmí prokazovat další ložiska.

Normální kostní dřev při necíleném odběru, není přítomna infiltrace plazmatickými buňkami.

Není přítomna dysfunkce orgánu či tkáně způsobená myelomem.

Monoklonální imunoglobulin obvykle není přítomen, zcela výjimečně přítomna nízká koncentrace.

Tab. 6. Kritéria solitárního mimokostního (extramedulárního) plazmocytomu (modifikováno dle IMWG, 2003; Rajkumar, 2014).

Pro diagnózu solitárního mimokostního plazmocytomu musí být splněny všechny uvedené podmínky

Biopticky prokázané solitární extramedulární ložisko klonálních plazmatických buněk.

Normální kostní dřev při necíleném odběru, není přítomna infiltrace plazmatickými buňkami.

RTG skeletu, low-dose CT, případně celotělové MR, PET/CT nebo PET/MR vyšetření nesmí prokazovat další ložiska.

Není přítomna dysfunkce orgánu či tkáně způsobená myelomem.

Monoklonální imunoglobulin obvykle není přítomen, zcela výjimečně přítomna nízká koncentrace.

Tab. 7. Kritéria solitárního plazmocytomu s minimálním postižením kostní dřeně (Rajkumar, 2014).

Pro diagnózu musí být splněny všechny uvedené podmínky:

Biopsicky prokázané solitární kostní nebo mimokostní ložisko plazmatických buněk.

RTG skeletu, low-dose CT, případně celotělové MR, PET/CT nebo PET/MR vyšetření nesmí prokazovat další ložiska.

Kostní dřeň s infiltrací plazmatickými buňkami do 10 %.

Není přítomna dysfunkce orgánu či tkáně způsobená myelomem.

Tab. 8. Monoklonální gamapatie s klinickým významem (MGCS): mechanismus vzniku a orgánové postižení (modifikovaná tabulka dle Stern, 2023).

Onemocnění	Postižený orgán	Mechanismus vzniku	Typ M-Ig
scleromyxoedém	kůže	neznámý	IgG
získaná „cutis laxa“	kůže	neznámý	IgG
IgM-asociovaná periferní neuropatie	nervy	autoprotilátky	IgM (anti-MAG)
nemoc chladových aglutininů	erytrocyty	autoprotilátky	IgM
sporadická pozdní nemaligní myopatie	svaly (i srdeční)	neznámý	IgM
smíšená kryoglobulinémie typu 2	vícečetné	imunokomplexy	IgM
POEMS syndrom	vícečetné	účinek cytokinů (VEGF)	LC, IgA
systémová „capillary leak“ syndrom	vícečetné	neznámý	IgG/IgA
MGRS – MG s renálním postižením	ledviny	neznámý	LC, IgG
získaný von Willebrandův syndrom	koagulační systém	autoprotilátky	IgG
Schnitzlerův syndrom	kůže a kosti	neznámý	IgM

Tab. 9. Revidovaná diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (Rajkumar, 2014).

Počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni $\geq 10\%$ nebo biopsicky potvrzený kostní nebo extramedulární plazmocytom¹ a přítomnost jedné nebo více následujících skutečností s myelomem souvisejících (*myeloma defining events – MDE*):

známky poškození orgánů nebo tkání podmíněné proliferací plazmatických buněk, zejména:

- hyperkalcémie: koncentrace sérového Ca o $> 0,25$ mmol/l (1 mg/dl) vyšší než horní limit normálního rozmezí nebo $> 2,75$ mmol/l (11 mg/dl)
- renální insuficience: snížení clearance kreatininu < 40 ml/min (= 0,67 ml/s) nebo koncentrace sérového kreatininu > 177 μ mol/l (2 mg/dl)
- anémie: koncentrace hemoglobinu o > 20 g/l nižší než dolní limit normálního rozmezí nebo < 100 g/l
- kostní postižení: jedno nebo více osteolytických ložisek na RTG skeletu, CT nebo CT/PET²

jedna nebo více z následujících známek maligního procesu:

- zmnožení klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni $\geq 60\%$ ¹
- poměr postižených/nepostiženým volným řetězcům v séru ≥ 100 ³
- > 1 ložisko při vyšetření pomocí MR⁴

¹ klonalita by měla být stanovena pomocí průkazu κ/λ restrikce lehkých řetězců při vyšetření pomocí průtokové cytometrie, imunohistochemie nebo imunofluorescence, počet plazmatických buněk by měl být přednostně stanoven z biopie kostní dřeně; v případě rozdílu v procentuálním zastoupení plazmatických buněk zjištěném v aspirátu a biopsickém vzorku by měla být použita vyšší hodnota

² pokud je počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni $< 10\%$, pak je nutná přítomnost více než jednoho ložiska k odlišení od solitárního plazmocytomu s minimálním postižením kostní dřeně

³ při použití stanovení pomocí metody Freelite® (The Binding Site, Birmingham, UK)

⁴ velikost ložiska musí být minimálně 5 mm

Tab. 10. Revidovaná diagnostická kritéria smoldering (doutnajícího, asymptomatického) mnohočetného myelomu (Rajkumar, 2014).

Pro diagnózu je nutné splnění obou následujících kritérií:

Koncentrace monoklonálního proteinu v séru (IgG nebo IgA) ≥ 30 g/l nebo ≥ 500 mg/24 h v moči a/nebo počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni 10–60 %.

Nepřítomnost výše uvedených skutečností souvisejících s myelomem nebo amyloidóza.

Tab. 11. Mezinárodní prognostický index (ISS) pro mnohočetný myelom (Greipp, 2005).

Klinické stádium	Beta2-mikroglobulin (mg/l)	Albumin (g/l)
I	< 3,5 a současně	≥ 35
II	< 3,5 a současně nebo 3,5–5,5	< 35
III	> 5,5	

Tab. 12. Revidovaný mezinárodní prognostický index (R-ISS) mnohočetného myelomu (Palumbo, 2015).

R-ISS stádium	Kritéria
I	ISS stádium I a standardně riziková cytogenetika při vyšetření iFISH a normální koncentrace LDH
II	nejsou splněna kritéria R-ISS I ani III
III	ISS stádium III a současně vysoce rizikové cytogenetické změny při vyšetření iFISH nebo zvýšené LDH

Vysoce rizikové cytogenetické změny – přítomnost del(17p) a/ nebo translokace t(4;14) a/nebo translokace t(14;16) při iFISH; standardní riziko = nebyla prokázána žádná z uvedených změn.

Tab. 13. Druhá revize mezinárodního prognostického indexu (R2-ISS) MM (D'Agostino, 2022).

R2-ISS stádium	Celkové skóre
I – nízké riziko	0
II – nízké-střední riziko	0,5–1
III – vysoké-střední riziko	1,5–2,5
IV – vysoké riziko	3–5

Skórování rizikových změn:

ISS III – 1,5 bodu

ISS II, del(17p), vysoké LDH, t(4;14) – 1 bod za každou zisk/amplifikace 1q – 0,5 bodu

Tab. 14. Klasifikace monoklonálních gamapatií neurčeného významu (Kyle, 2010).

nízké riziko	M-Ig < 15 g/l, typ IgG a poměr FLC v normě
nízké až střední riziko	1 podmínka nesplněna
vysoké-střední riziko	2 podmínky nesplněny
vysoké riziko	nesplněna žádná podmínka

Poznámka: ve skupině nízkého rizika je pouze 5 % riziko přechodu do obrazu maligní monoklonální gamapatie do 20 let od stanovení diagnózy MGUS, ve skupině vysokého rizika je pak výše tohoto rizika již 58 %!
FLC – volné lehké řetězce

Tab. 15. Riziková stratifikace smoldering MM – 20/20/20 IMWG model (Mateos, 2020).

Identifikovány 3 rizikové faktory se vztahem k progresi do 2 let od diagnózy = kvantita MIG (typu IgG nebo IgA) > 20 g/l, počet klonálních plazmytických buněk v kostní dřeni > 20 % a poměr lehkých řetězců (rFLC) > 20.

Riziko progresu	Počet faktorů	Progrese do 2 let od diagnózy
nízké	0	6,2 %
střední	1	17,9 %
vysoké	2–3	44,2 %

B. ZÁPIS DIAGNÓZY

Správným diagnostickým výstupem je dnes např. následný vzorový zápis:

Smoldering MM IgA-kappa; ISS I, R-ISS I (event. R2-ISS I) datum dg.

= léčba není indikovaná

nebo

Mnohočetný myelom IgG-lambda (poškození ledvin, mnohočetná osteolytická ložiska); ISS III, R-ISS II (event. R2-ISS II) (poz. del 13, translokace neg., del 17 neg., amplifikace 1q21 neg.); 0,52 % CTC (cirkulujících plazmocytů v periferní krvi) datum dg.

= indikováno zahájení léčby.

C. DOPORUČENÍ PRO HODNOCENÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI A DLOUHODOBÝCH INTERVALŮ

Tab. 16. Standardní definice dosažených léčebných odpovědí u MM dle IMWG (Durie, 2006; Rajkumar, 2011 a 2022).

sCR	CR + normální výsledek vyšetření FLC v séru a nepřítomnost klonu plazmatických buněk v kostní dřeni dle imunohistochemie nebo ≤ 4barevné průtokové cytometrie
CR	Negativní výsledek imunofixace séra i moči a normální počet plazmatických buněk v kostní dřeni (≤ 5 %) a ústup tkáňové infiltrace plazmatickými buňkami
VGPR	≥ 90% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a M-Ig v moči < 100 mg za 24 h nebo jen pozitivní výsledek imunofixace séra či moči při již negativní elektroforéze
PR	≥ 50% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a ≥ 90% pokles původní koncentrace M-Ig v moči nebo M-Ig v moči < 200 mg za 24 h a ≥ 50% zmenšení velikosti event. plazmocytomu
MR	25–49% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a 50–89% pokles původní koncentrace M-Ig v moči a 25–49% zmenšení velikosti event. plazmocytomu
SD	nedosažení kritérií CR, VGPR, PR, MR nebo PD
PD	≥ 25% nárůst původní koncentrace M-Ig, vznik nových kostních ložisek, hyperkalcémie nebo jiné známky zhoršování stavu = podrobnější kritéria jsou uvedena dále v textu

CR – kompletní remise (*complete remission*); MR – minimální léčebná odpověď (*minimal remission*); PD – progresse onemocnění (*progressive disease*); PR – částečná remise (*partial remission*); sCR – *stringent CR*; SD – *stable disease*; VGPR – *very good PR*

Tab. 17. Definice minimální reziduální choroby dle IMWG (Kumar, 2016).

Trvající MRD-negativita	MRD negativita při vyšetření kostní dřene (průtoková cytometrie nebo NGS nebo obojí) a při zobrazovacím vyšetření (CT/PET event. MR/PET) trvajícím min. 1 rok
MRD–negativita ověřená průtokovou cytometrií (flow MRD-negativita)	absence fenotypově abnormálních klonálních plazmatických buněk v aspirátu kostní dřene při použití Euroflow nebo obdobného protokolu s minimální citlivostí 1 z 10 ⁵ jaderných buněk
NGS MRD-negativita	absence klonu plazmatických buněk při vyšetření pomocí vyšetření NGS metodou LymphoSIGHT nebo ekvivalentní validovanou metodou s minimální citlivostí 1 z 10 ⁵ jaderných buněk
PET/CT plus MRD-negativita	MRD negativita stanovená pomocí průtokové cytometrie nebo NGS (viz výše) a dále normalizace zobrazení při CT/PET vyšetření

Tab. 18. Definice léčebných intervalů doporučených pro hodnocení dlouhodobého léčebného efektu dle IMWG (Durie, 2006; Kumar, 2016).

PFS	interval od zahájení léčby do progresu nebo úmrtí (nejen na MM)
EFS	závisí na definici „event“ = pro hodnocení méně vhodná, jde o dobu PFS v některých studiích, PFS je ale preferována
TTP	interval od zahájení léčby do progresu nebo úmrtí na MM (ne z jiných příčin)
DFS	interval použitelný jen u nemocných, kteří dosáhli CR = doba od jejího dosažení do relapsu onemocnění
DOR	interval použitelný jen u nemocných, kteří dosáhli min. PR = doba od jejího dosažení do progresu nebo úmrtí na MM (ne z jiných příčin)
OS	klíčový a zásadní interval od zahájení léčby nebo stanovení diagnózy (záleží na definici právě prováděné analýzy) do úmrtí

DFS – přežití bez nemoci (*disease free survival*); DOR – trvání léčebné odpovědi (*duration of response*); EFS – (*event free survival*); OS – celkové přežití (*overall survival*); PFS – přežití bez progresu (*progression free survival*); TTP – doba do relapsu či progresu (*time to progression*)

- Jsou stanoveny kategorie sCR, CR, VGPR, PR, MR, SD, PD a nověji MRD-negativní resp. MRD-pozitivní pro hodnocení léčebné odpovědi (Kumar, 2016).
- Jsou stanoveny dlouhodobé léčebné intervaly TTP, PFS, EFS, DOR a OS.
- Zhodnocení léčebné odpovědi je vyžadováno průběžně. Vždy však před změnou léčby a při ukončení léčby s následnými kontrolami v intervalu 1–3 měsíců.
- Je doporučeno provést hodnocení MRD u všech pacientů s NDMM D+100 po provedení ASCT, dále vždy kdy je ošetřujícím lékařem indikován odběr KD k potvrzení CR. V případě negativity MRD je doporučeno zopakovat toto vyšetření s odstupem 12 měsíců k potvrzení tzv. sustained MRD negativity.
- Léčebná odpověď musí být zaznamenána v dokumentaci nemocného.
- Pro stanovení CR je nezbytné provedení imunofixace jakmile M-Ig klesne pod detekční limit používané vyšetřovací metody.
- Stanovení stringent CR dnes není dle doporučení předsednictva CMG nutné, jako nejlepší dosažená léčebná odpověď bude uváděna CR, která původní kategorii sCR zahrnuje.
- Biochemické stanovení musí být potvrzeno druhým odběrem, což se samozřejmě netýká odběru kostní dřeně, kde je nutný pro zhodnocení aktuálního stavu pouze jeden odběr.
- Při nové aktivitě onemocnění je nutné dodržet platná kritéria pro relaps/progresi onemocnění. Je vhodné stanovit interval TTP, tj. dobu do progresu onemocnění, pokud tento nelze použít, pak stanovit interval PFS a přihlídnout k nim při volbě další léčby.
- U oligosekrečních a nesekrečních forem MM je nutný monitoring pomocí stanovení volných lehkých řetězců v séru. Prozatím nezbytné je zde pravidelné opakování vyšetření kostní dřeně. Zásadní význam má i opakování a vzájemné srovnání zobrazovacích metod (dnes zejména CT/PET event. CT/MR vyšetření).

Tab. 19. Přehled doporučených léčebných režimů.

Nová dg.	Indukce	Myeloablace	Konsolidace (není doporučena)	Udržovací léčba
Vhodní k AT*	VRD, VTD, CVD, Dara-VTD	MEL 200 mg/m ² 1–2×	–	R 10 mg
Nevhodní k AT	VMP, VRD, VTD, CVD, RD,	MEL 100 mg/m ²		R 10 mg
1.–2. relaps	Indukce	Myeloablace	Konsolidace	Udržovací léčba
Vhodní k AT	Dara-RD, Dara-VD, KRD, Ixa-RD, VRD, Dara-KD, Isa-KD, KD, RD, VTD, CVD, VMP, CTD	MEL 200 mg/m ² 1–2×	–	–
Nevhodní k AT	Dara-RD, Dara-VD, KRD, Ixa-RD, VRD, Dara-KD, Isa-KD, KD, RD, VTD, CVD, VMP, CTD	MEL 100mg/m ²	–	–
≥ 3. relaps	Indukce	Myeloablace	Konsolidace	Udržovací léčba
	Stejně režimy jako v 1.–2. relapsu + V-PD, daratumumab, Isa-PD, venetoclax, belamtamab, bispecifické protilátky, CAR-T (paragraf 16, dle aktuální úhrady a dostupnosti)	MEL 100–200 mg/m ²	–	–

*AT – autologní transplantace

Doporučení pro diagnostiku a léčbu vysoce prognosticky rizikové skupiny („high-risk“) nemocných s mnohočetným myelomem

- Pro identifikaci podskupiny nemocných s vysokým rizikem pro krátké celkové přežití (tzv. *high-risk* MM) je vhodné vstupně vyšetřit na myelomových buňkách všechny dostupné rizikové translokace IgH (t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), zisk (1q21) a stanovit, zda jde o hyperdiploidní karyotyp. Za nezbytné minimum lze považovat (t(4;14), t(14;16) a del(17p) a zisk (1q21). (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia)
- *Ultra-high-risk* skupinu identifikují komplexní změny karyotypu.
- Změny se v čase vyvíjejí, proto je vhodné vyhodnotit tyto změny i před léčbou relapsu onemocnění.
- U *high-risk* podskupiny nemocných s MM by neměly být používány dvojkombinace léků, naopak by měly být použity nejméně nejúčinnější dostupné trojkombinace. Toto platí pro novou diagnózu i relaps onemocnění. (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia)
- V primoléčbě při přítomnosti t(4;14) by měl být součástí léčebné strategie bortezomib a v indikovaných případech tandemová autologní transplantace. (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia)

D. LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Doporučení pro léčbu thalidomidem

- Thalidomid je lékem u MM, který je dnes nahrazen účinnějšími a lépe snášenými léky ze stejné skupiny imunomodulačních léků v kombinovaných režimech (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Jeho stávající využití je velmi limitované.
- Je indikován v primoléčbě i relapsu onemocnění v kombinovaných režimech (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po dobu léčby (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Polyneuropatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem thalidomidu. Časná redukce dávky a zastavení léčby jsou vhodným opatřením. Rozvoj polyneuropatie do stupně dva by měl být signálem k zastavení léčby, existují-li jiné dostupné léčebné možnosti (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Thalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržet přesně stanovený bezpečnostní program daný regulačními úřady (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

Doporučení pro léčbu lenalidomidem

- Lenalidomid je vysoce účinný lék u MM. Je indikován k léčbě relapsu i k léčbě nově diagnostikovaného onemocnění nejmeně v kombinaci s dexametazonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia); je indikován k udržovací léčbě po provedení autologní transplantace (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Kombinované režimy na bázi lenalidomidu s přidáním nového léku s biologickým mechanismem účinku prokázaly u předlčených nemocných (karfilzomib, daratumumab, elotuzumab, ixazomib) i u nově diagnostikovaného onemocnění (bortezomib) zásadní zlepšení léčebného účinku i prognózy. Trojkombinace léků mají vyšší účinnost než dvojkombinace Len/Dex (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Dle doporučení myelomové sekce ČHS by měly být proto kombinované režimy upřednostňovány.
- Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po celou dobu léčby a použití růstových faktorů v případě myelosuprese. (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Před zahájením léčby lenalidomidem je doporučeno vyšetřit nemocného na přítomnost hepatitidy B. V případě pozitivního nálezu a rovněž u nemocných s předcházející infekcí v anamnéze je doporučeno realizovat monitorování příslušných antigenů a případně zvážit vhodnou profylaxi (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Kombinace lenalidomidu s perorálním melfalanem u pacientů s NDMM je relativně kontraindikovaná, neboť zvyšuje riziko vzniku sekundárních primárních malignit (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Lenalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržovat Program prevence početí (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

Doporučení pro léčbu pomalidomidem

- Pomalidomid je v kombinaci nejmeně s dexametazonem indikován k léčbě dospělých pacientů s RRMM, kteří absolvovali alespoň jedno předchozí léčebné schéma zahrnující lenalidomid (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Kombinované režimy na bázi pomalidomidu s přidáním nového léku s biologickým mechanismem účinku (bortezomib, daratumumab, isatuximab, elotuzumab) prokázaly u předlčených zásadní zlepšení léčebného účinku i prognózy. Trojkombinace léků mají vyšší účinnost než dvojkombinace Pom/Dex (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Dle doporučení myelomové sekce ČHS by měly být proto kombinované režimy upřednostňovány.
- Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po celou dobu léčby a použití růstových faktorů v případě myelosuprese (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Před zahájením léčby pomalidomidem je doporučeno vyšetřit nemocného na přítomnost hepatitidy B. V případě pozitivního nálezu a rovněž u nemocných s předcházející infekcí v anamnéze je doporučeno realizovat monitorování příslušných antigenů a případně zvážit vhodnou profylaxi (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Pomalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržovat Program prevence početí (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

Doporučení pro léčbu bortezomibem

- Bortezomib je účinný lék u MM. Je indikován v primoléčbě i relapsu onemocnění, ve vstupní indukční a konsolidační části indukční fáze léčby u všech nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Kombinované režimy na bázi bortezomibu s glukokortikoidem a imunomodulační látkou (zvláště režim VRD) lze považovat za účinné, dostupné a dobře tolerované režimy nemocnými v primoléčbě. Jde současně o účinné režimy v relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib pro primoléčbu).
- Kombinované režimy na bázi bortezomibu s glukokortikoidem a alkylační látkou (melfalan, cyklofosfamid) patří mezi účinné režimy v primoléčbě, ale v roce 2023 již nejde o léčbu první volby (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Bortezomib v kombinovaném režimu je doporučen jako u nemocných s renálním selháním, u kterých může být použit bez nutnosti redukce dávky (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Bortezomib částečně překonává negativní prognostický vliv tzv. nepříznivých chromozomálních aberací, zvláště translokací IgH a může být proto jedním z léků u těchto nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Bortezomib nezvyšuje riziko tromboembolické nemoci. U nemocných s anamnézou či vysokým rizikem tromboembolické nemoci je jeho aplikace upřednostněna (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Mezi klíčová profylaktická opatření patří použití acykloviru v dávce nejmeně 200–400 mg 1× denně.
- Neuropatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem bortezomibu. Subkutánní aplikace, časná redukce dávky nebo prodloužení intervalů mezi dávkami na 1× týdně a případně časná zastavení léčby jsou vhodným opatřením. Rozvoj poly-

neuropatie do stupně dva by měl být signálem k zastavení léčby, existují-li jiné dostupné léčebné možnosti (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

Doporučení pro léčbu karfilzomibem

- Karfilzomib je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM po nejméně 1 léčebné linii v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo v kombinaci s dexametazonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Karfilzomib je indikován k léčbě dospělých pacientů s RRMM po nejméně 1 léčebné linii v kombinaci s anti-CD38 monoklonální protilátkou a dexametazonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- U pacientů je doporučena profylaxe herpetických infekcí (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Při použití karfilzomibu je doporučeno aktivně řešit problematiku hypertenze a hypervolemie vstupně i v průběhu léčby, neboť se mohou podílet na vzniku srdečního selhání u predisponovaných jedinců a starších nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

Doporučení pro léčbu ixazomibem

- Ixazomib je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabovaným a refrakterním MM po 1–3 léčebných liniích v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- U pacientů je doporučena profylaxe herpetických infekcí (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Ixazomib v kombinovaném režimu Ixa/Len/Dex významně zlepšuje výstupy u prognosticky nepříznivé skupiny nemocných (tzv. vysoké riziko na základě definice chromozomálních abnormalit vč. skupiny nemocných s amplifikací 1q21) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Ixazomib je vhodnou alternativou k bortezomibu v léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným MM s lenalidomidem a dexametazonem (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III).

Doporučení pro léčbu daratumumabem

- Daratumumab v monoterapii je indikován u pacientů s relabovaným a refrakterním MM, kteří absolvovali léčbu obsahující, jak proteasomový inhibitor, tak imunomodulační látku, a u kterých došlo k progresi onemocnění při poslední léčbě (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIA).
- Daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo bortezomibem a dexamethasonem nebo pomalidomidem a dexamethasonem nebo karfilzomibem a dexamethasonem je indikován u pacientů s MM, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí léčebnou linii (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem je indikován u pacientů s nově diagnostikovaným MM, nevhodných k autologní transplantaci hemopoetických buněk (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Daratumumab v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib) nebo v kombinaci s bortezomibem, lenalidomidem a dexamethasonem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb) je indikován u pacientů s nově diagnostikovaným MM vedených k autologní transplantaci hemopoetických buněk.
- Vzhledem k interferenci daratumumabu v rámci předtransfuzního vyšetření je doporučeno provést vstupní imunohepatologická vyšetření ještě před zahájením léčby, a tak dopředu zajistit dostupnost antigenně kompatibilních erytrocytových transfuzních přípravků (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Je doporučena profylaxe pomocí antivirotik v rámci prevence reaktivity herpes zoster a to po dobu léčby a minimálně ještě 3 měsíce po ukončení léčby (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

Doporučení pro léčbu elotuzumabem

- Elotuzumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je indikován u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali 1–3 předchozí léčebné linie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Elotuzumab v kombinaci s pomalidomidem a dexametazonem je indikován u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali 2–4 předchozí léčebné linie obsahující lenalidomid a inhibitor proteasomu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).
- Elotuzumab lze bezpečně podávat u pacientů s mnohočetným myelomem a renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).

Doporučení pro léčbu isatuximabem

- Isatuximab v kombinaci s pomalidomidem a dexametazonem nebo karfilzomibem a dexamethasonem je indikován u pacientů s MM, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí léčebnou linii a jsou předléčení a/nebo refrakterní na lenalidomid (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- IRRs jsou typickým a nejčastějším nežádoucím účinkem spojeným s podáním isatuximabu. K doporučení aplikovat premedikaci v podobě kortikoidů, antihistaminik a paracetamolu 30–60 min před podáním isatuximabu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Vzhledem k interferenci isatuximabu v rámci předtransfuzního vyšetření je doporučeno provést vstupní imunohematologická vyšetření ještě před zahájením léčby, a tak dopředu zajistit dostupnost antigenně kompatibilních erytrocytových transfuzních přípravků (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Je doporučena profylaxe pomocí antivirotik v rámci prevence reaktivace herpes zoster a to po dobu léčby a minimálně ještě 3 měsíce po ukončení léčby (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

Doporučení pro léčbu CAR-T lymfocyty a bispecifickými protilátkami

- Léčba CAR-T lymfocyty (Ide-cel nebo Cilta-cel) je indikována u pacientů s RMMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby obsahující imunomodulační léky, proteasomové inhibitory a anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).
- Léčba teclistamabem je indikována u pacientů s RMMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby obsahující imunomodulační léky, proteasomové inhibitory a anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).
- Elranatamab je indikován u pacientů s RMMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby obsahující imunomodulační léky, proteasomové inhibitory a anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).
- Talquetamab je indikován u pacientů s RMMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby obsahující imunomodulační léky, proteasomové inhibitory, anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).

Doporučení pro léčbu alkylačními a jinými cytostatiky, glukokortikoidy

- Léčba vysokými dávkami dexametazonu v monoterapii je vhodná pro iniciační léčbu pacientů, u nichž je jiná léčba kontraindikována, to znamená u pacientů s těžkou pancytopenií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IIa). Neprodleně, jak to stav nemocného umožní, by měl být režim doplněn na standardně používanou léčebnou kombinaci. Tato léčba je vhodná i pro pacienty s renální insuficiencí, nelze-li použít jiný silnější režim (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Kombinace melfalanu s prednisonem nebo kombinace cyklofosfamidu či bendamustinu s nejméně glukokortikoidy dnes nejsou optimální léčebnou volbou v primoléčbě ani v relapsu onemocnění. Možným využitím kombinace cyklofosfamidu s prednisonem je paliativní léčba. Opatrnosti je třeba při podávání pacientům s renální insuficiencí u melfalanu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

Doporučení pro léčbu belantamabem mafodotinem, venetoclaxem, selinexorem a melflufenem

- Léčba belantamabem mafodotinem, venetoclaxem, selinexorem, melflufenem je indikována u pacientů s RMMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby obsahující imunomodulační léky, proteasomové inhibitory a anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby. Jejich použití je možné individuálně zvážit, pokud nejsou dostupné účinnější léky (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).
- Při léčbě venetoclaxem je potřeba důrazně uplatnit dostupná profylaktická opatření při zvýšeném riziku infekčních komplikací (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).
- Při léčbě belantamabem mafodotinem je potřeba spolupráce s oftalmologem při významné frekvenci oční toxicity. Její monitorování a následná úprava dávek a frekvence použití léku jsou nezbytná opatření (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).
- Melflufen by neměl být použitý u nemocných s předchozím využitím myeloablativní dávky melfalanu (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).

Doporučení pro léčbu vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací kmenových buněk

- Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk (AT) by měla být součástí primární léčebné strategie u pacienta s nově diagnostikovaným onemocněním ve věku do 70 let či vhodného biologického věku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Optimálním předtransplantačním režimem je melfalan 200 mg/m² (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Opakovaná (tandemová) AT může být použita jako konsolidace u nemocných s cílem dosáhnout maximální léčebné odpovědi a dlouhodobého trvání remise a je doporučována ke zvážení u vysoce rizikových pacientů (vysoké cytogenetické riziko) a u nemocných s nedostatečnou léčebnou odpovědí (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Pacienti starší 70 let v dobrém celkovém stavu mohou být také vhodnými kandidáty pro tento postup s možností využití melfalanu v dávce 100–200 mg/m² (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). V rozhodnutí o způsobu léčby musí být zvážena všechna možná rizika a přínosy tohoto postupu u konkrétního pacienta (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Vysokodávkovaná chemoterapie u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance < 50 ml/min) je proveditelná, ale vyžaduje vždy redukci dávky melfalanu a měla by být prováděna pouze ve specializovaných centrech (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Retransplantace v relapsu u nemocných s MM je možnou efektivní léčebnou strategií, zvláště pokud je použita v kombinaci s reindukcí zahrnující nové cílené léky (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

Doporučení pro léčbu alogenní transplantací krvetvorných buněk

- Alogenní transplantace má omezenou roli v terapii MM, a to především z důvodů značné toxicity kombinované etiologie a také malého množství pacientů s myelomem, kterým lze tuto léčebnou alternativu nabídnout (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Alogenní transplantace by měly být prováděny u nemocných s MM nejlépe v rámci klinických studií, v primoléčbě výhradně v rámci klinických studií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Za možné kandidáty lze považovat nemocné ve věku do 55 let s HLA identickým sourozencem, kteří nejsou rezistentní na indukční léčbu před provedením alogenní transplantace. Pacient však musí být plně obeznámen s možnými riziky tohoto postupu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Za možnou indikaci v dnešní době lze považovat časný první senzitivní relaps onemocnění u vysoce rizikových nemocných, za optimální léčebný postup využití kombinace auto-alo transplantace s použitím RIC režimů (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

Doporučení pro udržovací léčbu mnohočetného myelomu

- Lenalidomid je doposud nejúčinnějším lékem v UL MM (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- UL lenalidomidem je doporučena v dávce 10 mg denně (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Délka UL je doporučena až do relapsu či progresu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Optimální délka podávání UL lenalidomidem není doposud známa. U nemocných v kompletní remisi s MRD negativitou je podávání léku déle než 3 roky diskutabilní s ohledem na průměrnou délku UL v klinických studiích a bezpečnost podávání (doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Jakákoliv nová udržovací či konsolidační léčba měla probíhat výhradně v rámci klinických studií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

Doporučení pro léčbu nemocných s MM a renálním selháním

- Základní podmínkou pro úspěšnou záchranu funkcí ledvin je hlavně časná diagnostika a použití známých standardních opatření, jako jsou dostatečná hydratace a obrat tekutin s měřením centrálního žilního tlaku, řešení minerální dysbalance, zvláště pak rychlé dosažení normokalcémie, pokud se na renálním selhání podílí hyperkalcémie.
- Pro iniciační léčbu MM u pacientů s poškozenou funkcí ledvin se doporučuje režim s rychlým nástupem účinku, s dobrou tolerancí, a především s vysokou šancí na léčebnou odpověď s využitím plné dávky léku. Důležité je však především zahájit léčbu rychle, ať už je použit jakýkoliv léčebný režim (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Nezbytná je důsledná monitorace nežádoucích účinků, vstupní redukce dávek dle doporučení a včasné snížení dávky či následně vysazení léků při zvýšené toxicitě (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Je nezbytná opatrnost při používání nesteroidních antiflogistik a úprava dávek řady léků, např. derivátů morfinu a bisfosfonátů (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).

- Při rozvaze o vysokodávkované chemoterapii je nutno zvážit potenciální přínos a podstatně vyšší počet komplikací, než je obvyklé u pacientů s normální funkcí ledvin. Nefrotický syndrom s hypoalbuminemií je dalším rizikovým faktorem pro léčbu vysokodávkovaným melfalanem. Proto by vysokodávkovaná chemoterapie u pacientů s poškozenou funkcí ledvin, případě s nefrotickým syndromem a hypoalbuminemií, měla být prováděna jen v centrech s dostatkem zkušeností se zvládáním závažných potransplantačních situací (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

E. VYBRANÁ DOPORUČENÍ PRO KOMPLEXNÍ PODPŮRNOU LÉČBU MNOHOČETNÉHO MYELOMU

- Radioterapie je standardní léčebnou metodou pro solitární plazmocytom i extramedulární plazmocytom (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Adjuvantní chemoterapie není doporučena u solitárního plazmocytomu po provedení radioterapie nebo chirurgickém zákroku z důvodu nedostatečného množství dat k vyhodnocení účinnosti postupu. Výjimkou je stále aktivní ložisko po radioterapii zhodnocené PET/CT (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Konzultace a případná stabilizace problematických osteolytických fraktur je nezbytnou součástí komplexní péče. Akutní neurologické příznaky vyžadují rovněž akutní konzultaci a zpravidla i akutní odstranění příčiny (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Pacienti se vzniklou PN by měli mít redukovanou dávku léku, při stupni > 2 nebo progredující PN by se měla neurotoxická léčba vysadit (stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV).
- Pacientům s neuropatickou bolestí by se měla nasadit léčba blokátory iontových kanálů, SNRI nebo opiáty (stupeň doporučení A, úroveň důkazů Ib).
- Povrchová neuropatická bolest může být léčena náplastmi s lokálním 5% lidokainem (stupeň doporučení A, úroveň důkazů Ib).

Doporučení pro léčbu inhibující osteolýzu u mnohočetného myelomu

- Bisfosfonáty jsou indikovány u nemocných s nově diagnostikovaným, resp. relabujícím/refrakterním MM bez ohledu na to, zda je vyšetřovacími prokázáno kostní postižení (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).
- Denosumab je indikován u nemocných s nově diagnostikovaným, resp. relabujícím/refrakterním MM, u kterých je zobrazovacími metodami prokázáno kostní postižení (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Bisfosfonáty jsou indikovány v léčbě hyperkalcémie způsobené mnohočetným myelomem (stupeň A). Denosumab může být podáván u nemocných s hyperkalcémií způsobené MM, zejména při rezistenci na bisfosfonáty (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).
- U pacientů, kteří dosáhli kompletní remisi nebo velmi dobrou parciální remisi, by léčba bisfosfonáty měla trvat nejméně 1 rok od dosažení této odpovědi, ale neměla by přesáhnout 2 roky od dosažení této odpovědi (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III).
- Pokud není dosaženo velmi dobré parciální remise, může být podávání bisfosfonátů dlouhodobé (stupeň doporučení D, úroveň důkazu IV).
- Denosumab je doporučeno podávat dlouhodobě, pokud se nerozvine významná toxicita. V případě dosažení dlouhodobé léčebné odpovědi (velmi dobrá parciální remise nebo kompletní remise trvající déle než 2 roky) je možné zvážit prodloužení intervalu mezi aplikacemi nebo jeho vysazení (stupeň doporučení D, úroveň důkazu IVa).
- Pokud nastane laboratorní relaps MM u nemocných, kteří ukončili terapii bisfosfonátem nebo denosumabem, je doporučeno tuto léčbu opět zahájit (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).
- V případě významné renální insuficience je nutné upravit dávkování bisfosfonátů, event. je vysadit (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Denosumab může být preferován před bisfosfonáty u nemocných s MM a renální insuficiencí (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).
- Před nasazením i během léčby bisfosfonáty nebo denosumabem je nutné dodržovat preventivní opatření snižující riziko ONJ.
- V případě plánované extrakce zubu je doporučeno vysadit denosumab 30 dní před výkonem a bisfosfonáty přibližně 3 měsíce před výkonem. Antiresorbční léčbu je možné opět zahájit až po úplném zhojení rány, u bisfosfonátů nejlépe 3 měsíce po výkonu (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III). Stomatochirurgické zákroky (vč. neodkladných extrakcí zubů) u pacientů užívající antiresorbční terapii se doporučuje provádět s antibiotickou profylaxií.

Doporučení pro léčbu anémie

- U každého pacienta s anémií je třeba standardně provést diferenciální diagnostiku příčiny anémie.
- Pokud není nalezena jiná příčina anémie a anémie odpovídá anémii chronických chorob při MM, je v případě klinických příznaků (obvykle při hodnotách hemoglobinu nižších než 100 g/l) možné zvážit léčbu humánním rekombinantním erythropoetinem.
- Léčebný test s preparátem stimulujícím erytropoézu je na zvážení u všech nemocných s MM a symptomatickou anémií. Indikace musí korespondovat s obecnými indikacemi pro léčbu erythropoetinem vydanými Českou hematologickou společností (stupeň doporučení A úroveň důkazu 1b).
- Erythropoetin je indikován k léčbě anémie u pacientů s myelomem a chronickým renálním selháním (stupeň doporučení A úroveň důkazu 1b).

Doporučený postup pro profylaxi trombotických komplikací u pacientů s mnohočetným myelomem

- U pacientů s MM, kteří jsou hospitalizováni pro komplikace interního i chirurgického charakteru, je indikována profylaxe TEN profylaktickou dávkou LMWH odpovídající 40 mg enoxaparinu 1× denně.
- U pacientů bez rizikových faktorů TEN*, kteří jsou léčeni režimy neobsahujícími IMiDy ani kombinaci antracyklinu s vysoko dávkovaným dexametazonem, není nutná žádná farmakologická tromboprofylaxe, doporučena jsou jen režimová opatření (mobilizace, cvičení, řádná hydratace, kompresní punčochy) a zvážení nejméně zatěžující profylaxe první 3–4 měsíce léčby (úroveň důkazu IV, stupeň doporučení C).
- U všech ostatních pacientů je doporučena farmakologická tromboprofylaxe. Je u nich možné použít LMWH v profylaktické dávce (enoxaparin 40 mg, bemiparin 3 500 j, dalteparin 5 000 j, nadroparin u osob s hmotností do 50 kg 0,3 ml, u osob s hmotností 50–69 kg 0,4 ml, u osob s hmotností nad 70 kg 0,6 ml – vše 1× denně) nebo apixaban v dávce 2× denně 2,5 mg nebo rivaroxaban v dávce 10 mg 1× denně.
- U pacientů bez dalších rizikových faktorů TEN* lze po dosažení parciální remise považovat za srovnatelně účinný postup ASA 100 mg denně (úroveň důkazu Ib, stupeň doporučení A pro 1. linii léčby, úroveň důkazu IV, stupeň doporučení C pro další linie léčby).
- U pacientů s velmi vysokým rizikem (TEN v anamnéze, nově diagnostikovaný MM léčený kombinací IMiDu nejméně s pulsním dexametazonem) je možné podat intermediární dávku LMWH (nadroparin, enoxaparin, dalteparin) 100 IU/kg 1× denně (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).
- U pacientů bez dalších rizikových faktorů TEN* léčených pro relaps MM IMiDy v kombinaci s nízkou dávkou kortikoidů nebo v monoterapii je možné od počátku podávat ASA místo LMWH.
- U pacientů léčených warfarinem nebo některým z přímých orálních antikoagulancií (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) z jiné indikace je možné tuto léčbu ponechat, neboť lze předpokládat dostatečný tromboprofylaktický efekt těchto léků během léčby MM.
- Při léčbě warfarinem je třeba častěji kontrolovat INR, při léčbě přímými orálními antikoagulancií je třeba kontrolovat renální funkce a respektovat jejich kontraindikaci při renální insuficienci podle SPC. U pacientů s renální insuficiencí je bezpečná léčba apixabanem 2× denně 2,5 mg.
- Za rizikové faktory TEN jsou považovány: upoutání na lůžko, imobilizace končetiny, fraktura pánve nebo femuru, akutní infekce, srdeční selhání NYHA III–IV, paréza nebo plegie končetiny, zavedený centrální žilní katétr, nadváha a obezita, známá vrozená nebo získaná trombofilní laboratorní odchylka, další aktivní nádorové onemocnění, současná léčba estrogeny, léčba erythropoetinem nebo jeho deriváty, věk nad 80 let.

Doporučení pro profylaxi infekčních komplikací

- Profylaxe bakteriálních infekcí je doporučena na základě posouzení individuálního rizika (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III).
- Profylaxe proti herpetickým virům je doporučena všem pacientům léčeným PI, anti-CD38 protilátkami a po veškeré CAR-T terapii a terapii bispecifickými protilátkami (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Profylaxe pneumocystové pneumonie je doporučena na základě individuálního rizika a pro všechny pacienty po CAR-T terapii a terapii bispecifickými protilátkami (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Očkování neživými vakcínami je doporučeno všem pacientům (stupeň doporučení A, úroveň důkazu II).

Doporučené fyzioterapeutické metody u MM pacientů s postižením osového skeletu

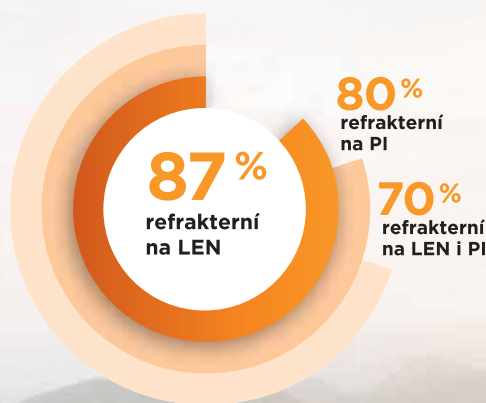
- **Doporučené:** individuální léčebná tělesná výchova (LTV) – škola zad, posílení hlubokého stabilizačního systému vč. dechových cvičení v domácím prostředí,
- měkké techniky, fasciální techniky (jemné), techniky a metodiky na neurofyzilogickém podkladě, reflexní masáž bez tlaku, vodoléčba – cvičení v bazénu, končetinové vířivé koupele, pravidelná fyzická aktivita a cvičení, v individuálních případech elektroterapie, lokální krátkodobá termoterapie.
- **Nedoporučené fyzioterapeutické metody:** klasické masáže (velký tlak),
- akupresura, manipulační techniky s nárazem, mobilizační a trakční techniky,
- celotělové horké koupele a zábaly, rázová vlna, elektroterapie v místě aktivního nádoru.
- **Doporučené léčebné fyzioterapeutické metody u polyneuropatie:** střídavé šlapací koupele dolních končetin (Kneipův chodník), vířivé koupele – končetinové, lymfoterapie (manuální dle indikace lékaře), rašelinový zábal – pouze lokální, reflexní terapie plosky nohy, elektrostimulace (dle indikace RHB lékaře).

Doporučení pro diagnostiku a sledování pacientů s MGUS

- Po vyloučení jiného typu monoklonální gamapatie musí být pro stanovení diagnózy MGUS splněna kritéria dle IMWG z roku 2018 (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Optimálním diagnostickým výstupem je zápis obsahující: typ M-proteinu, určení rizika transformace s doporučenou frekvencí sledování (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Doporučený panel vyšetření v rámci sledování zahrnuje: krevní obraz, základní biochemické vyšetření zahrnující stanovení sérových koncentrací urey, kreatinu, vápníku, celkové bílkoviny, C-reaktivního proteinu, beta2-mikroglobulinu, albuminu, laktátdehydrogenázy, jaterních enzymů, glukózy, dále kvantitativní stanovení imunoglobulinů a FLC v séru vč. stanovení jejich poměru, elektroforézu, případně imunofixaci séra a moči, proteinurii. Vyšetření kostní dřeně je doporučeno u IgG MGUS v případě sérového M-proteinu ≥ 15 g/l a u všech IgA a IgM typů MGUS. Zobrazovací vyšetření není běžně doporučováno u pacientů s M-proteinem typu IgG ≤ 15 g/l a při M-proteinu typu IgA ≤ 10 g/l bez kostních bolestí. U všech ostatních pacientů je vhodné provedení low-dose CT, případně celotělového MRI, PET/CT či PET/MRI vyšetření (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Frekvence sledování v prvním roce upřesňuje dynamiku MGUS (interval 3–6 měsíců). Kontrolní vyšetření od druhého roku sledování z jsou v intervalech od 3 do 36 měsíců v závislosti na míře rizika transformace (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

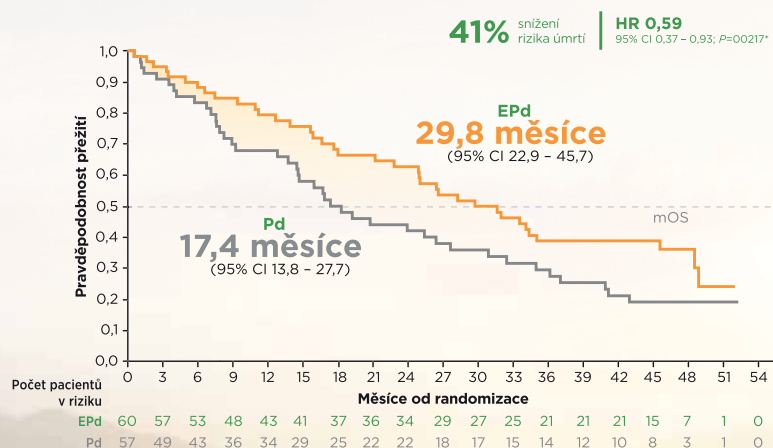
DELŠÍ ŽIVOT PRO VAŠE PACIENTY

**Prokazatelně účinná
kombinace pro pacienty
refrakterní na lenalidomid i PI^{1,2}**



Rok života navíc pro Vaše pacienty²

Režim EPd prokazatelně zlepšuje OS oproti režimu Pd²



EPd = elotuzumab, pomalidomid, dexametazon; PI = inhibitor proteazomu; LEN = lenalidomid; Pd = pomalidomid, dexametazon; OS = Overall Survival (celkové přežití).

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV PŘÍPRAVKU: EMPLICITI 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **EMPLICITI 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.** **SLOŽENÍ:** Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje elotuzumabum 300 mg nebo 400 mg. **FARMAKOTERAPEUTICKÁ SKUPINA:** cytostatika; monoklonální protilátky. **ATC KÓD:** L01FX08. **INDIKACE:** V kombinaci s lenalidomidem a dexametasonem k léčbě mnohočetného myelomu u dospělých po nejméně jedné předchozí terapii. V kombinaci s pomalidomidem a dexametasonem k léčbě dospělých s relabující a refrakterní formou mnohočetného myelomu po alespoň dvou předchozích terapiích zahrnujících lenalidomid a inhibitor proteazomu a po progresi během poslední terapie. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Emplaciti je určen pouze k i.v. podání. Délka léčebného cyklu je 28 dní a léčba má pokračovat do progresu nebo do výskytu nepříjemné toxicity. **Podávání s lenalidomidem a dexametasonem:** Doporučená dávka Emplaciti je 10 mg/kg i.v. 1x týdně během prvních 2 léčebných cyklů a poté 1x za 2 týdny. Doporučená dávka lenalidomidu je 25 mg p.o. 1x denně 1.-21. den cyklu, nejméně 2 hod po infuzi přípravku Emplaciti, je-li podáván týž den. Podávání dexametasonu: v den, kdy je podán Emplaciti, musí být podán dexametason 28 mg p.o. 1x denně v rozmezí 3 až 24 hod před Emplaciti plus 8 mg i.v. v rozmezí 45 až 90 min před Emplaciti v příslušné dny cyklu. V den, kdy Emplaciti není podáván, ale je naplánována dávka dexametasonu, musí být dexametason podán p.o. v dávce 40 mg. **Podávání s pomalidomidem a dexametasonem:** Doporučená dávka Emplaciti je 10 mg/kg i.v. 1x týdně během prvních 2 léčebných cyklů a poté 20 mg/kg vždy 1. den každého následujícího cyklu. Doporučená dávka pomalidomidu je 4 mg p.o. 1x denně 1.-21. den cyklu, nejméně 2 hod po infuzi přípravku Emplaciti, je-li podáván týž den. Podávání dexametasonu: v den, kdy je podán Emplaciti, se podává pacientům ≤ 75 let dexametason 28 mg p.o. 1x denně v rozmezí 3 až 24 hod před Emplaciti plus 8 mg i.v. v rozmezí 45 až 90 min před Emplaciti v příslušné dny cyklu. V den, kdy Emplaciti není podáván, ale je naplánována dávka dexametasonu, podává se dexametason p.o. v dávce 40 mg ≤ 75 let a 20 mg pacientům > 75 let. Podrobné informace k dávkování a způsobu podání viz Souhrn údajů o přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Před zahájením léčby je třeba se seznámit se souhrny údajů pro léčivé přípravky použité v kombinaci. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Reakce na infuzi. Před infuzí přípravku Emplaciti musí být podána premedikace sestávající z dexametasonu, H1 blokátoru, H2 blokátoru a paracetamolu. Výskyt reakcí na infuzi byl mnohem vyšší u pacientů, kteří nebyli premedikováni. Přípravek Emplaciti se používá v kombinaci s dalšími léčivými přípravky; proto se na kombinovanou terapii vztahují podmínky použití platné pro tyto léčivé přípravky. Četnost výskytu infekcí. Vyšší výskyt dalších primárních malignit. Pro podrobnější informace viz Souhrn údajů o přípravku. **INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY A JINÉ FORMY INTERAKCE:** Studie farmakokinetických interakcí nebyly provedeny. Pro podrobnější informace viz Souhrn údajů o přípravku. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Přípravek nemají užívat ženy, které mohou otěhotnět a mají používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti musí používat účinnou antikoncepci, a to během léčby a ještě 180 dnů po ní, pokud je jejich partnerka těhotná nebo ve fertilním věku a ne užívá účinnou antikoncepci. Elotuzumab se podává v kombinaci s lenalidomidem nebo pomalidomidem, které jsou během těhotenství kontraindikovány. Není známo, zda se elotuzumab vylučuje do mateřského mléka. Elotuzumab se podává v kombinaci s lenalidomidem nebo pomalidomidem, kojení tak má být kvůli jejich užívání ukončeno. Před zahájením léčby je nutné se seznámit se souhrny údajů o přípravku pro všechny léčivé přípravky použité v kombinaci s přípravkem Emplaciti. Viz Souhrn údajů o přípravku. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Většina nežádoucích účinků byla mírného až středně závažného stupně (stupeň 1 nebo 2). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který se může vyskytnout, je pneumonie. Nejčastějšími nežádoucimi účinky (vyskytující se u > 10 % pacientů) byly reakce spojené s infuzí, průjem, herpes zoster, nazofaryngitida, kašel, pneumonie, infekce horních cest dýchacích, lymfopenie a snížená hmotnost. Pro další informace viz Souhrn údajů o přípravku. **VELIKOST BALENÍ:** injekční lahvička **UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (2° C - 8° C). **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/16/1088/001-002. **DATUM REGISTRACE:** 11. 5. 2016. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 06/2023.

Výdej přípravku EMPLICITI je vázán na lékařský předpis. Dříve než předepíšete tento lék, přečtěte si prosím úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v kombinaci s pomalidomidem a dexametasonem k léčbě dospělých pacientů s relabující a refrakterní formou mnohočetného myelomu, kteří podstoupili alespoň dvě předchozí terapie zahrnující lenalidomid a inhibitor proteazomu, kteří nejsou vhodní pro léčbu kombinací karfilzomib + dexametason, a jejichž onemocnění progredovalo během poslední terapie.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu> nebo jsou dostupné na adrese Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, tel: +420 221 016 111.

POUZE PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Reference: 1. Emplaciti (elotuzumab). Souhrn údajů o přípravku. 2. Dimopoulos et al. Elotuzumab plus pomalidomide/ dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: final overall survival from the phase 2 ELOQUENT-3 trial. Presented at: 18th International Myeloma Workshop; September 8-11, 2021; Vienna, Austria. Poster P-193.

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o. | Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 | tel.: 221 016 111 | e-mail: bms.czech@bms.com | www.bms.com/cz

Bristol Myers Squibb™

689-CZ-2300004

Emplaciti®
(elotuzumab)

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 soulase 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. Návrh prvního vydání byl předložen k diskuzi členům České myelomové skupiny v září 2002. Klíčové části již šestého vydání *guidelines* 2023 byly představeny v dubnu 2023 v Mikulově. Návrh byl předložen k diskuzi mezi květnem a srpnem 2023. Po této vnitřní oponentuře byly v dokumentu provedeny opakované změny a finální úpravy se schválením finální verze předsednictva CMG a SMS na začátku října 2023. Ve stejném termínu bylo vyžádáno doporučení a schválení předsednictvem ČHS.

5. Průběžné změny budou prezentovány na webových stránkách „České myelomové skupiny“.

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 standardních kategorií, které uvádí tab. 1.1. 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. Vytváření podrobných protokolů pro podávání citovaných léčebných schémat je věcí každého centra. Jsou však doporučeny základní algoritmy léčby a základní kombinované protokoly s využitím nových léků.

Tab. 1.1. Úroveň důkazu a stupně doporučení používané ve směrnících (guidelines) a principech medicíny založené na důkazech (evidence based medicine).

Úroveň důkazu a jeho 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, vč. studií fáze II 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 <i>in extenso</i> .
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.

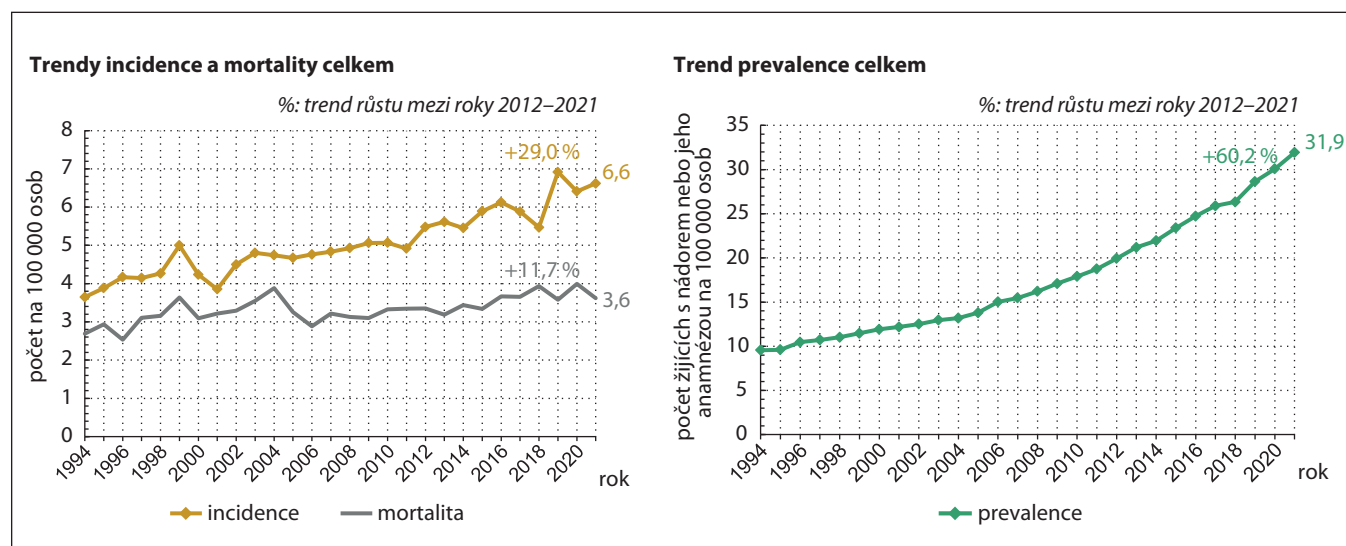
2. Epidemiologie

V epidemiologii mnohočetného myelomu (MM) v rámci České republiky došlo v posledních 40 letech k podstatným změnám. Podle poslední analýzy dat z Národního onkologického registru incidence MM vzrostla ze 4,8 v roce 2014 na 6,6/100 000 obyvatel ročně v roce 2021, což znamená absolutní nárůst z 504 nových případů za rok 2014 na 665 nových případů v roce 2021. Mezi lety 2012 a 2021 tak byl zaznamenán trend růstu incidence MM v české populaci o 29 %. Významný a trvalý nárůst přitom lze pozorovat již od roku 1980, kdy byla uváděna incidence 2,3 nových případů na 100 000 obyvatel ročně. Ve vztahu k prevalenci MM v České republice je podstatný jen minimální nárůst mortality na současných 3,6 úmrtí v souvislosti s MM na 100 000 obyvatel ročně, což znamená trend v nárůstu mortality o 11,7 % mezi lety 2012 a 2021. V roce 2014 byla uváděna prevalence 1 982 nemocných,

respektive 18,8/100 000 obyvatel, při aktuální analýze byla v roce 2021 zjištěna prevalence 31,9/100 000 obyvatel. Prevalence tak v České republice narostla mezi lety 2012 až 2021 o 60,2 % (graf 2.1). I v prevalenci tak lze pozorovat od roku 1990 podobný trend jako u incidence se vzestupem z 6,3 na 18,8 v roce 2014 a následně na 31,9 žijících nemocných s MM na 100 000 obyvatel v roce 2021 (Malúšková, 2017; Národní onkologický registr, 2023). Důvodem výrazného nárůstu prevalence pacientů s MM v české populaci je kromě jeho narůstající incidence zejména významné zlepšení výsledků léčby, ke kterému od přelomu tisíciletí u MM došlo.

Nadále platí, že o něco častěji onemocní MM muži (z celkem 665 pacientů diagnostikovaných v roce 2021 bylo 355 mužů a 310 žen, tj. cca 1,15 : 1). Medián věku při stanovení diagnózy je aktuálně 69 let pro muže a 71 let

pro ženy. Méně než 1 % všech nemocných je ve věku do 40 let a 17 % nemocných je v době diagnózy mladších 60 let (Národní onkologický registr, 2023). Obecně platí, že vyšší incidence této nemoci je v afro-karibské skupině obyvatel než u populace kavkazské, u mužů je toto onemocnění dokonce až 3× častější. Menšina případů MM je diagnostikována na podkladě předchozího sledování monoklonální gamapatie nejasného významu (*monoclonal gammopathy of unknown (undetermined) significance – MGUS*), v ostatních případech jde o nově rozpoznané (vzniklé) onemocnění (Hájek, 2007). Nicméně již bylo prokázáno, že každému MM předchází vždy různě dlouhá fáze MGUS (Landgren, 2009). Proto také je jednoznačně doporučeno dlouhodobé sledování pacientů s MGUS, která představuje prekancerózu MM, aby tak bylo možné zahájení léčby v případě potřeby co nejdříve.



Graf 2.1. Trend v epidemiologii mnohočetného myelomu v České republice (aktuální analýza dat z Národního onkologického registru z roku 2023).

3. Nejčastější projevy nemoci a vyšetření vedoucí k rozpoznání a ke stanovení rozsahu nemoci

3.1. NEJČASTĚJŠÍ PROJEVY NEMOCI, KTERÉ JSOU INDIKACÍ K DALŠÍMU VYŠETŘENÍ

Mnohočetný myelom se nejčastěji ohlašuje bolestmi kostí, příznaky zhoršené funkce ledvin, anémií, případně častými a závažnými infekcemi. Na možnost MM je nutno pomyslet u osob s neočekávanou či novou bolestí v zádech, která spontánně neustupuje, při snižování tělesné výšky a dalších známkách akcelero- vané osteoporózy. Vzácnějšími prvními příznaky je hyperviskozita nebo poruchy koagulace, ať už ve smyslu hypo- či hyperkoagulace. MM se může projevovat i dalšími, méně obvyklými příznaky, které jsou podrobně popsány v odborné literatuře. Někteří nemocní mohou být dlouho bez projevů nemoci a diagnóza je nezdídkou odhalena při náhodném vyšetření krve nebo rentgenovém vyšetření, indikovaném z jiného důvodu.

Pro přehlednost shrneme příznaky MM do 5 bodů, každý z nich je důvodem k vyšetření s cílem potvrdit či nepotvrdit tuto nemoc. U jednotlivého pacienta může být přítomen pouze jeden, ale většinou i více příznaků současně (Adam, 2006).

1. Příznaky destrukce kostí:

- déle trvající, nevysvětlené bolesti páteře, obzvláště pokud jsou spojené se zmenšením tělesné výšky, nebo bolesti jiných kostí;
- osteoporóza, obzvláště u mužů anebo u premenopauzálních žen (tj. akcelero- vaná);
- symptomy odpovídající kompresi míchy nebo kompresi kořenů míšních nervů.

2. Projevy oslabené imunity a (nebo) zhoršené funkce kostní dřeně:

- opakované, nebo dlouhodobé infekce;

- anémie, typicky normochromní se sklonem k makrocytóze, případně spojená s leukopenií a trombocytopenií.

3. Trvale vysoká hodnota sedimentace erytrocytů, zvýšená viskozita plazmy, případně zvýšená koncentrace celkové bílkoviny v séru.

4. Zhoršená funkce ledvin.

5. Hyperkalcémie.

3.2. VYŠETŘENÍ, KTERÁ BY MĚL PROVÉST OBVODNÍ (PRAKTICKÝ) LÉKAŘ U NEMOCNÝCH S PODEZŘENÍM NA MM

- Rentgenové vyšetření skeletu cílené na bolestivou lokalizaci (vždy před odesláním nemocného k rehabilitaci, či aplikaci obstríků, či jiné empirické léčby). Pokud rentgenový snímek neobjasní bolest a příznaky trvají déle než měsíc, zvážit dle dalších okolností odeslání na pracoviště, která mohou indikovat vyšetření MR či CT skeletu, případně PET/CT event. PET/MR.
- Sedimentace erytrocytů (velmi vysoká sedimentace u nemocných s MM souvisí s přítomností monoklonálního imunoglobulinu, ale nemusí být zvýšena u nemocných s oligo- a nesecernující formou MM).
- Kompletní krevní obraz (anémie, případně trombocytopenie, ale i neutropenie mohou být projevem myelomu).
- Hladina celkové bílkoviny a albuminu v séru (vysoká koncentrace celkové bílkoviny signalizuje myelom, nízký albumin signalizuje obecně patologický proces).
- Hladina urey, kreatininu, a elektrolytů vč. kalcia v séru (zhoršení funkce ledvin signalizuje mimo jiné možnou myelomovou ledvinu, hyperkal-

cémie signalizuje vysoce agresivní myelom s mnohočetným postižením skeletu).

- Běžná elektroforéza bílkovin séra (detekuje monoklonální imunoglobulin ve vyšších koncentracích = spolehlivě nad 1 g/l).

- Kvantitativní vyšetření imunoglobulinů v séru (izolované zvýšení jednoho typu imunoglobulinu se současným snížením ostatních typů dalších označované jako imunoparéza signalizuje možnost myelomu).

- Vyšetření přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu, nejčastěji pouze lehkých řetězců v moči (Bence-Jonesovy bílkoviny) pomocí běžné elektroforézy.

- Pokud jsou přítomny příznaky a některé z vyšetření potvrdí podezření na MM, musí být nemocný co nejdříve odeslán na specializované pracoviště, které má možnost toto podezření potvrdit.

3.3. ROZSAH VYŠETŘENÍ PROVÁDĚNÝCH NA SPECIALIZOVANÝCH PRACOVÍŠTÍCH S CÍLEM POTVRDIT MM, STANOVIT KLINICKÉ STÁDIUM ONEMOCNĚNÍ A JEHO PROGNÓZU

Kompletní vyšetření, které provede specializované pracoviště s cílem potvrdit nebo vyloučit MM, by mělo obsahovat následující informace z akreditovaných laboratoří:

3.3.1. Hematologická vyšetření

- Kompletní krevní obraz vč. manuálního diferenciálního rozpočtu;
- základní koagulační vyšetření doplněné případně o speciální vyšetření na hyperkoagulaci resp. hypokoagulaci.

3.3.2. Základní biochemická vyšetření

- Urea, kreatinin, kyselina močová, Ca, ionizované Ca, Na, K, Cl, P, bilirubin, jaterní enzymy, glykémie, CRP a LDH;
- sérová koncentrace celkové bílkoviny a albuminu;
- kvantitativní proteinurie ze sběru moči za 24 h;
- kreatininová clearance (měřená nebo vypočítaná);
- NTproBNP a troponin (k vyloučení současné AL amyloidózy srdce).

3.3.3. Speciální vyšetření bílkovin

- Elektroforéza séra a zahuštěné moči následovaná provedením imunofixace; imunofixaci je nutno provést vždy u pacientů, u nichž je podezření na tuto chorobu a elektroforéza jak séra, tak i moči je negativní (Maisnar, 2012);
- kvantitativní denzitometrické stanovení monoklonálního imunoglobulinu;
- kvantitativní stanovení koncentrace volných lehkých řetězců v séru vč. stanovení κ/λ indexu;
- kvantitativní stanovení polyklonálních (neizotypických) imunoglobulinů;
- kvantitativní stanovení koncentrace beta2-mikroglobulinu v séru, kdy při interpretaci výsledku je nutno vždy přihlídnout k funkci ledvin (Tichý, 2006).

3.3.4. Zobrazovací vyšetření

- Při podezření na MM stále patří do standardního vyšetření prováděného lékařem prvního kontaktu rentgenové vyšetření bolestivé oblasti. Pro celkové vyšetření skeletu je již od roku 2015 jako vstupní vyšetření u MM využíváno celotělové nízkodávkové CT (*low-dose CT*) (Hillengass, 2017; Terpos, 2015).
- Vyšetření pomocí MR je esenciální pro nemocné s podezřením na kompresi míchy nebo kořenů míšních nervů, případně pro nemocné s bolestí zad a nejednoznačným výsledkem radiografického vyšetření, MR má potenciál informovat o patologické infiltraci kostní dřeně i mimo kostní propagaci (Mysliveček 2006; Walker, 2007). CT je

vhodná v cílených indikacích vyplývajících z klinického podezření nebo rentgenového nálezu, CT znázorňuje kostní strukturu nejpřesněji, oproti MR však nerozpozná tak dobře měkkotkáňovou infiltraci v kosti.

- PET/CT – radionuklidové vyšetření pomocí pozitronové emisní tomografie v kombinaci s CT vyšetřením je dnes již považováno za jedno ze standardních vyšetření u MM. Lze jej s výhodou využít zvláště k detekci extramedulárních ložisek, k monitorování nemoci, kde to není možné jinou metodou (např. nesekreční myelom s magnetickým kovem v těle ztěžujícím MR vyšetření), a nově je doporučeno provedení PET/CT za účelem vyloučení MRD (minimální reziduální choroba) (Caers, 2018; Kumar, 2016; Terpos, 2015; Zamagni, 2011). Ve stejné indikaci lze použít i vyšetření PET/MR (Heidemeier, 2022; Gariani, 2018; Mesguich, 2020; Havel, 2023).
- Radionuklidové vyšetření pomocí technecia sestamibi (MIBI) je využíváno v detekci kostních i mimo kostních ložisek dnes již spíše výjimečně, pokud má pracoviště dostatečné zkušenosti v interpretaci jeho výsledků, principem vyšetření je vychytávání radionuklidu v myelomových mitochondriích, kdy míra kumulace souvisí s rozsahem nádorové infiltrace (Mysliveček, 2006).
- CAVE! Klasické radionuklidové vyšetření skeletu technecium difosfátem není pro diagnózu MM přínosné, neboť na rozdíl od karcinomů se tato látka v myelomových osteolytických ložiscích pravidelně nevychytává.

3.3.5. Morfologická a další vyšetření kostní dřeně

- Aspirát kostní dřeně – výsledný počet plazmocytů (%) závisí na velikosti příměsi periferní krve (lze odhadnout z počtu neutrofilů), relativní počty plazmocytů (%) v myelogramu jsou pravidelně nižší než počty plazmocytů v histologickém preparátu. Vzhledem k diagnostickému významu průkazu přítomnosti klonu myelomových plazmocytů v kostní dřeni je vhodné prove-

dení nátěru k mikroskopickému hodnocení infiltrace z prvního náběru kostní dřeně, který se současně odešle k vyšetření pomocí průtokové cytometrie.

- Cytogenetické vyšetření metodou FISH případně sekvenováním nové generace (next generation sequencing – NGS) cílené na průkaz přítomnosti klíčových genetických změn ovlivňujících individuální prognózu nemocného.
- Biopsie lopaty kosti kyčelní s histologickým vyšetřením počtu plazmatických buněk a jejich klonality (kappa nebo lambda restrikce). Biopsie by měla být provedena vždy, je-li podezření na MM a přitom v myelogramu nejsou splněna kritéria nemoci (u hraničních stavů). Výhodou trepanobiopsie je možnost odběru dostatečného množství materiálu k dalším vyšetřením, která přinášejí informace o prognóze. V rámci histologie kostní dřeně můžeme prokázat i event. přítomnost amyloidu.

V případě, že lékař zjistí některý z výše uvedených symptomů, které by mohly odpovídat MM, měl by provést skrínin-
gové vyšetření, a pokud je některý výsledek z nich patologický, pokračovat dalšími vyšetřeními, které mají potenciál potvrdit diagnózu, zjistit rozsah nemoci a poškození organismu touto nemocí (Ščudla, 2006). Přehled vyšetření, která zodpovídají jednotlivé otázky, uvádí tab. 3.1.

3.3.6. Cytogenetické vyšetření

MM je klinicky a geneticky heterogenním onemocněním. Někteří pacienti přežívají více než 10 let, zatímco jiní rychle progredují a celkové přežití je méně jak 2 roky. Tento rozdíl je způsoben řadou faktorů, mezi nimiž významnou roli hrají genetické aberace, které vedou ke změně biologického chování myelomových buněk (Robiou du Pont, 2017). Cytogenetické změny jsou u MM rekurentní a mohou být rozděleny na změny primární, spojené se vznikem onemocnění, a změny sekundární, které mají vztah k progresi onemocnění. Primárními změnami jsou translokace zahrnující gen pro těžký řetězec imunoglobulinu.

Tab. 3.1. Přehled vyšetření využívaných v rámci diagnostiky pacienta s mnohočetným myelomem. Upraveno a doplněno (dle Kumar, 2016; Munshi, 2017).

Skríningové testy při podezření na myelom – provádí lékař prvního kontaktu	Testy, které mohou potvrdit diagnózu – provádí lékař na hematologickém pracovišti	Testy, které zjišťují velikost myelomové masy a prognózu	Testy pro zjištění poškození tkání a orgánů myelomem	Speciální testy indikované u některých nemocných
krevní obraz, sedimentace erytrocytů	aspirát kostní dřeně vč. průtoková cytometrie, trepanobiopsie	FISH, NGS, stanovení cirkulujících plazmatických buněk (průtoková cytometrie)	imunohistologie kostní dřeně a průtoková cytometrie periferní krve	koncentrace vitamínu B12 a kys. listové při makrocytóze
ionty vč. Ca, kreatinin, urea, kyselina močová, albumin, celková bílkovina	imunofixační vyšetření přítomnosti MIG v séru a moči*, kvantita polyklonálních imunoglobulinů	kvantifikace MIG v séru a moči (aktuálně denzitometrií, do budoucna hmotnostní spektrometrie)	urea, kreatinin, clearance kreatininu, Ca, albumin, LD, CRP	vyšetření viskozity plazmy při známkách hyperviskozity, nezaměřovat s krví nebo séra
elektroforéza séra moči, cílené RTG vyš.	volné lehké řetězce v séru a jejich poměr*	Ca, albumin, LDH, beta2- mikroglobulin	low-dose CT skeletu, cílené CT nebo MR nově PET/CT	PET/CT event. PET/MR a průtoková cytometrie při MRD negativitě

* imunofixační vyšetření a stanovení volných lehkých řetězců v séru mohou v závislosti na typu příznaků indikovat i lékaři jiných specializací (např. neurologie nebo nefrologie)

linu (IgH) a početní změny chromozomů – hyperdiploidie (Kuehl, 2012).

U MM je základní metodou určování chromozomových změn metoda fluorescenční in situ hybridizace (FISH) na interfázních buňkách. Těmi mohou být separované CD138+ buňky kostní dřeně nebo plazmatické buňky identifikované barvením cytoplazmatického imunoglobulinu v kombinaci s metodou FISH (clg FISH). Pro určení nebalancovaných změn v nádorovém genomu se využívá metoda arrayCGH. Na základě genetických studií bylo prokázáno, že hyperdiploidní MM se vyskytuje v 45–55 % a je spojen s dobrou prognózou (Corre, 2021; Rajkumar, 2022). Hyperdiploidie představují zisky celých lichých chromozomů sady, především chromozomů 3, 5, 7, 9, 11, 15 a 21. I v této samotné podskupině existuje heterogenita, kdy trisomie chromozomů 3 a 5 zlepšuje prognózu, zatímco trisomie 21 má na prognózu negativní vliv (tab. 3.2) (Corre, 2021; Rajkumar, 2022). Ve skupině nemocných s translokacemi byla prokázána nepříznivá prognóza pro translokace t(4;14), t(14;16) a t(14;20) (tab. 3.2). Tyto nálezy společně s nálezy sekundárních změn jako je delece del(17p), zisk/amplifikace 1q nebo mutace P53 představují vysoce rizikovou podskupinu MM

(*high-risk multiple myeloma*). Také další změny, jako delece 1p32, může jako přídatná změna u t(4;14) zhoršit prognózu (Corre, 2021), proto je její klinický význam nezanedbatelný. Delece 17p se u nově diagnostikovaných MM vyskytuje v 8–11 % (Dimopoulos, 2021; Wiedmeier-Nutor, 2022) a tato delece má klinický význam především při vyšším procentuálním nálezu, avšak pevná hranice pro klinickou relevanci nebyla stanovena. S prognosticky nepříznivým významem je spojena bialelická inaktivace TP53 např. mutací a delecí.

Do rizikové podskupiny dále patří společný nález jakýchkoliv dvou aberací z podskupiny „high risk“ a onemocnění je označeno „double-hit“ myelom a v případě nálezu tří nepříznivých genetických změn pak hovoříme o „triple-hit“ myelomu (Rajkumar, 2022; Dimopoulos, 2021). Mnohem častěji, než se předpokládalo, se vyskytují u MM komplexní změny a chromotrypsii, které jsou spojené s nepříznivou prognózou (Vorina, 2020).

Současné rutinní vyšetření nemocných s MM metodou FISH zahrnují vyšetření vysoce rizikových aberací nepříznivého prognostického dopadu: t(4;14), t(4;16), t(14;20), zisk 1q/delece 1p a delece 17p (Rajkumar, 2022).

V případě relapsu onemocnění se frekvence a typy chromozomových, resp. genových aberací mohou vyvíjet a měnit. Proto je vhodné zjistit aktuální stav před léčbou relapsu. Platí obecná zásada, že při použití každého nového léku či nové kombinace léků musí být stávající prognostické markery znovu validovány a musí být potvrzena jejich prognostická síla v nových podmínkách.

3.3.7. Sekvenování nové generace (next generation sequencing)

Další genetické změny lze dnes sledovat pomocí metod molekulární biologie. Velmi účinným nástrojem se stalo NGS, které umožní analyzovat celý nádorový genom. Lze vytvořit komplexní sekvenční panely, které umožní detekci nejen mutací v klíkových genech, ale detekovat i jednonukleotidové záměny (SNV) a krátké inserce či delece v DNA, variabilitu v počtu kopií genů (*copy number variation* – CNV). Metodou NGS můžeme zmapovat diverzitu přestaveb genu pro těžké i lehké řetězce imunoglobulinů v populaci buněk (Bolli, 2014; Walker, 2018). Lze přesně určit sekvenci a množství klonálních imunoglobulinů. Stanovení přesné sekvence a množství klonálních imunoglobulinů lze následně využít pro sledování léčebné odpovědi,

Tab. 3.2. Primární a sekundární změny u MM a doporučení pro vyšetření (modifikováno dle Rajkumar, 2022).

Primární změny				
Subtyp MM	Chromozomy/geny	Prognóza	Přibližná frekvence (%)	Požadavek vyšetření FISH/arrayCGH
Hyperdiploidní MM	trisomie lichých chromozomů kromě chromozomů 1, 13 a 21	příznivá	45	doporučené
IgH translokační MM				
t(4;14)(p16;q32)	NSD2	nepříznivá	10	povinné
t(14;16)(q32;q23)	C-MAF	nepříznivá	4	povinné
t(14;20)(q32;q12)	MAFB	nepříznivá	< 1	povinné
t(11;14)(q13;q32)	CCND1(cyklin D1)	příznivá	20	povinné z důvodů volby terapie
t(6;14)(p21;q32)	CCND3 (cyklin D3)	příznivá	1–2	doporučené
jiné IgH translokace, další cytogenetické změny, normální nález		neurčená	5	
Sekundární změny				
Amp/zisk(1q)	CKS1B	nepříznivá	30–40	povinné
Del(1p)	CDKN2C	nepříznivá	~10	doporučené
Del(17p)	TP53	nepříznivá	8–11	povinné
delece/monosomie 13q	RB1, DIS3, MIR15A/MIR16	neurčená	~45	doporučené
MYC aberace	MYC	nepříznivá	~25–50	doporučené
komplexní karyotyp a chromotrypse		nepříznivá	19–36	doporučené

resp. monitorování minimální reziduální nemoci.

Pro MM je typické, že postupně přibývá známých a klinicky relevantních genomických změn. Nedávno byly popsány jako nové rizikové markery bi-alelické změny v genech v TP53 nebo DIS3 (mutace nebo delece druhé alely) (Walker, 2019; Boyle, 2020). Stratifikace rizika pomocí genomických markerů může být aplikována také na asymptomatické stavy – MGUS a a doutnající myelom (SMM). Bylo prokázáno, že IGH translokace, mutace v genech NRAS, KRAS a FAM46C, stejně jako translokace MYC nebo abnormality na 8q24, mohou definovat skupinu pacientů s vysokým rizikem, kteří mají tendenci rychle progredovat do myelomu a to nezávisle na současných rizikových faktorech Mezinárodní skupiny pro mnohočetný myelom (IMWG) (Bustoros, 2020).

V České republice je pro vyšetření mnohočetného myelomu experimen-

tálně používán NGS panel LYNX (Navrkalová, 2021), který byl původně navržen všeobecně pro lymfoidní malignity. Jeho současná verze je upravena a doplněna pro použití u monoklonálních gamapatií.

V literatuře byly popsány a validovány nejméně dva cílené panely specificky pro MM (Sudha, 2022; Bolli, 2016). Na jejich základě je možné vytvořit diagnostický panel, který bude zahrnovat prognosticky a biologicky relevantní geny a genomické oblasti. Pro zvýšení účinnosti sekvenování by měl být panel navržen jako dvě sady hybridizačních sond: jedna pro časté translokace MM a druhá pro informace o mutacích a CNAs (copy number alteration) (tab. 3.3 A). Dále by mělo být navrženo několik set dalších SNP v různých oblastech genomu (tab. 3.3 B) pro detekci CNV, velkých delecí a amplifikací a pro identifikaci hyperdiploidie. Soubor sond pro translokace by měl pokrýt přibližně 1,7 Mb genomu

a zahrnovat segmenty V, D a J, stejně jako celou konstantní oblast. Pro detekci translokací MYC by měly být sondy navrženy jak upstream, tak downstream od genu MYC (od CASC19 po LINC00824) (tab. 3.3 C). Oblast NGS se neustále vyvíjí a reaguje na nejnovější poznatky o patogenezi MM a onkogenezi obecně. Je pravděpodobné, že komplexnost panelů se bude vyvíjet a doplňovat o další doplňkové geny jako např. obecné nádorové drivery (Sudha, 2022).

Bioinformatické hodnocení změn by mělo být provedeno podle dostupných vědeckých publikací nebo pomocí komerčních programů. Vyšetření NGS je doporučeno provést u nově diagnostikovaných nemocných s MM, zvláště v kombinaci se standardním FISH vyšetřením. V případě relapsu onemocnění se frekvence a typy chromozomových, resp. genových aberací mohou vyvíjet a měnit. Proto je vhodné zjistit aktuální stav před léčbou relapsu.

3.3.8. Imunofenotypizace

Diagnostika monoklonálních gamapatií

Průtoková cytometrie hraje zásadní roli ve stanovení množství, fenotypu a zejména klonality plazmatických buněk (PC) ať už v kostní dřeni (KD) či v jiných biologických materiálech. Panel protilátek, pomocí kterého provádí cytometrická laboratoř vyšetření, by měl vždy zahrnovat základní znaky pro detekci PC a stanovení základních fenotypových charakteristik – CD45, CD38, CD138, CD19, CD56 a CD27 (tab. 3.4), vhodné je doplnit i expresi znaků CD81 a CD117 (Flores-Montero, 2017; Jelinek, 2017). Možné je doplnit i vyšetření dalších molekul, které konkretizují fenotyp patologické populace a mohou mít vztah k prognóze choroby (CD28, CD44, CD20, CD200). Je zcela nezbytné, aby panel pro diagnostiku i stanovení minimální reziduální choroby (MRD) zahrnoval i protilátky proti lehkým řetězcům kappa a lambda, jejichž exprese musí být detekována v cytoplasmě PC, nikoliv na jejich povrchu. Tyto protilátky slouží ke spolehlivému průkazu klonality PC a pomáhají tak odlišit klonální charakter PC od nálezů polyklonální populace PC např. při infekčních stavech. Zejména pro monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) je typický výskyt více fenotypově odlišných populací PC, přičemž klonální charakter obvykle vykazují jen některé. Aby nedošlo k přehlédnutí klonální populace na polyklonálním pozadí je proto vždy nutné posuzovat klonalitu pro každou fenotypově odlišnou populaci odděleně. Analýze klonality tak musí předcházet analýza fenotypu. Celkový počet PC a poměr klonálních a polyklonálních PC v rámci PC je navíc důležitým prognostickým faktorem (Burgos, 2023).

Vzorek zaslaný pro imunofenotypizační vyšetření by měl být ošetřen anti-koagulačním činidlem EDTA. Odebraný vzorek by měl být co nejrychleji dopraven do příslušné laboratoře bez výrazných teplotních výkyvů a do 24–48 h od odběru zpracován.

Tab. 3.3. Pro genetické vyšetření pomocí NGS cíleného panelu (upraveno dle Sudha, 2022 a Bolli, 2016).

A) Geny (MM/MM/ALA drivery, faktory resistance a cíle pro imunoterapii)

KRAS	TGDS	BTG1	XBP1	TNFRSF17
NRAS	SNX7	PSMD1	IGLL5	SLAMF7
BRAF	RASA2	BIRC3	TCL1A	GPRC5D
TP53	USP29	CDKN1B	TRAF2	FcRH5
FAM46C	SF3B1	DUSP2	HIST1H1E	CD38
NF1	ARID2	IDH1	BCL7A	EZH2
CYLD	PIK3CA	IDH2	PABPC1	ITGB7
NFKBIA	RAG2	IGF1R	PRKD2	MYC
TRAF3	KDM6A	IKZF1	FUBP1	CXCR4
CCND1	CD79A	MAF	ACTG1	UBR
CDKN2C	SETD2	MAFB	KMT2B	CKS1B
PTEN	CRBN	MYD88	KLHL6	RARA
NFKB1	ATM	NR3C1	PRDM1	CD40
CDK4	NFKB2	PIM1	RPS3A	MAP3K14
DIS3	CUL4B	PIM3	HIST1H1D	CDKN2A
SP140	FGFR3	PSMB8	RBX1	CDKN2B
ROBO1	CARD11	PTPN11	DDB1	LTBR
FAT3	STAT3	RB1	PSMB5	TACI
EGR1	BIRC2	SHC1	PSMB9	PDL1
PEG3	IL6ST	TLR4	PSMG2	IL6R
LTB	IRF4	MAX	PSMC6	TNFAIP3

B) CNV pro detekce velkých delecí a amplifikací

Sondy v polymorfních oblastech celého lidského genomu v rozestupech cca 5–8 Mb. Přibližně 1000 sond.

C) Translokace pro detekci přestaveb imunoglobulinů a genu MYC

IGH	chromozom 14 (exonické oblasti genu)
IGK + IGL	chromozom 2 + chromozom 22 (exonické oblasti genů)
MYC	chromozom 8 (koordináty 8:128 219 629 – 129 440 162)

Hodnocení minimální reziduální nemoci (MRD)

Spolu s technikou NGS je průtoková cytometrie dle Mezinárodní myelomové pracovní skupiny (IMWG) ustanovena jako vhodná metoda pro detekci MRD. Nález bez průkazu klonálních PC v KD je označován jako stav flow MRD-negativity. Při vyšetření MRD pomocí průtokové cytometrie by mělo být postupováno podle zásad tzv. next generation flow, které definovalo evropské cytometrické konsorcium EuroFlow. Citlivost vyšetření by měla dosáhnout minimální

hladiny 10^{-5} , ovšem ideálně 10^{-6} . V rámci jednoho měření by tak měly být pro analýzu získány řádově miliony jaderných buněk, ideálně 10 milionů dle doporučení EuroFlow (Kumar, 2016). Pro stanovení MRD by měl být použit první aspirát KD, aby byl získán co nekvalitnější vzorek s minimální kontaminací periferní krví. Nezbytnou součástí výsledkového reportu musí být hladina MRD vyjádřená jako % klonálních reziduálních PC z jaderných buněk KD (tzv. level); a v případě negativního výsledku tzv. limit detekce metody (LOD), definován jako

Tab. 3.4. Doporučené kombinace molekul pro diagnostiku a monitoraci monoklonálních gamapatií.**Kombinace znaků vhodné pro diagnostiku monoklonálních gamapatií dle Euroflow:**

zkumavka	PB	PO	FITC	PE	PerCP-Cy5.5	PE-Cy	APC	APC-C750
1.	CD45	CD138	CD38	CD56	β2mikroglobulin	CD19	Igκ	Igλ
	PB	PO	FITC	PE	PerCPCy5.5	PECy	APC	APC-H7
2.	CD45	CD138	CD38	CD28	CD27	CD19	CD117	CD81

Kombinace znaků vhodné pro stanovení MRD dle Euroflow:

zkumavka	PB	PO	FITC	PE	PerCP-Cy5.5	PE-Cy	APC	APC-C750
1.	CD138	CD27	CD38	CD56	CD45	CD19	CD117	CD81
2.	CD138	CD27	CD38	CD56	CD45	CD19	Igκ	Igλ

Kombinace znaků vhodná pro detekci anti-BCMA CAR-T lymfocytů

zkumavka	PB	PO	FITC	PE	PerCPCy5.5	PECy	APC	APC-Cy
	CD20	CD45	CD16+CD56	BCMA	CD4	CD19	CD3	CD8

APC – Allophycocyanine; APC C750 – Allophycocyanine-Cyanine 750; FITC – Fluorescein isothiocyanate; PB – Pacific blue; PE – Phycoerythrin; PE-Cy7 – Phycoerythrin-Cyanine 7; PO – Pacific orange; PerCP-Cy5.5 – Peridinin-Chlorophyll-cyanine 5.5;

Tab. 3.5. Doporučené formy zápisu výsledků z průtokové cytometrie.**Příklad zápisu nálezu klonální populace PC při diagnostickém vyšetření:**

Nález – populace plazmatických buněk (PC):

20 % celkových PC (PC; % jaderných buněk):

25 % normálních PC (% z PC)

75 % klonálních PC (% z PC) s fenotypem: CD38++, CD138+, CD19–, CD56+, CD27–, CD45–, CD20–, CD117+ (ckappa+)

Příklad zápisu nálezu klonální populace PC při vyšetření MRD:

Nález – populace plazmatických buněk (PC):

0,04 % celkových PC (PC; % jaderných buněk):

0 % normálních PC (% z PC)

100 % klonálních PC (% z PC)

0,04 % klonálních / patologických PC (% z jaderných buněk)

s fenotypem: CD38++, CD138+, CD19–, CD56+, CD27+, CD45+, CD117–, CD20–

MRD pozitivní: 0,04 % (level)

LOD (limit detekce metody): 0,003 %

Příklad zápisu nálezu klonální populace PC při vyšetření CTCs:

Nález – populace plazmatických buněk (PC):

% klonálních cirkulujících PC (CTCs): 0,022 %

absolutní počet klonálních cirkulujících PC (CTCs): 2,3 b / μl

LOD (limit detekce metody): 0,003 %

Příklad zápisu nálezu antiBCMA CAR T lymfocytů:

Nález – populace anti-BCMA CAR T lymfocytů:

% CAR T lymfocytů z leukocytů: 2,58 %

absolutní počet CAR T lymfocytů: 125 b / μl

% CAR T lymfocytů z CD4+ T lymfocytů: 12,4 %

% CAR T lymfocytů z CD8+ T lymfocytů: 10,9 %

IRI (poměr CD4+/CD8+ T lymfocytů): 1,28

% CD19+/CD20+ B lymfocytů z leukocytů: 0 %

% NK buněk: 2,5 %

LOD (limit detekce metody): 0,002 %

20/počet jaderných buněk × 100 (vyjádřeno v %). Důležitou výhodou průtokové cytometrie při stanovení MRD oproti NGS je možnost hodnocení kvality vzorku KD a event. kontaminace vzorku periferní krví. Zhodnocení kvality vzorku by tak mělo být nedílnou součástí výsledkového reportu (Puig, 2021).

Stále se ujasňuje optimální frekvence vyšetření MRD v rámci monitorování nemocných s MM v rutinní klinické praxi. Zásadním limitujícím faktorem je nezbytnost odběru kostní dřeně. V rámci České republiky je doporučeno provést hodnocení MRD u všech pacientů s nově diagnostikovaným MM, v den + 100 po provedení ASCT, dále vždy, kdy je ošetřujícím lékařem indikován odběr KD k potvrzení kompletní remise (CR). V případě negativity MRD je doporučeno zopakovat toto vyšetření s odstupem 12 měsíců k potvrzení tzv. sustained MRD negativity, dle oficiálních IMWG MRD kritérií (Kumar, 2016). Rovněž je doporučeno využít obecně nejprve jakoukoliv ověřenou metodu vyšetřující periferní krev (např. stanovení cirkulujících nádorových plazmatických buněk nebo NGS, atd.), které při nižší citlivosti jsou-li pozitivní jednoznačně znamenají pozitivitu MRD a tudíž není třeba odběr kostní dřeně.

Cirkulující nádorové plazmatické buňky (CTCs)

Vysoce senzitivní průtokovou cytometrii je možné využít i pro stanovení klonálních PC cirkulujících v periferní krvi (CTCs), přičemž množství CTCs je zásadním nezávislým prognostickým faktorem u monoklonálních gamapatií (Jelinek, 2023; Garcés, 2022; Sanoja-Flores, 2018). I v tomto případě je doporučeno naměřit co nejvyšší počet buněk. Relativní (%) i absolutní počet CTCs je nutné udávat z CD45+ leukocytů, přičemž v případě neprokázání CTCs je nutné definovat LOD.

Stanovení CTCs je indikováno u všech pacientů s nově diagnostikovaným MM, doutnajícím MM, MGUS a AL amyloidózou, rovněž u pacientů s relapsem MM v rámci restagingu nemoci.

Zápis výsledků imunofenotypizačního vyšetření

Závěrem každého laboratorního vyšetření je informovat lékaře o jeho výsledku. Laboratorní report by měl přinést stručné a jasné informace o počtu a normalitě PC a měl by umožnit i jednoduché zadání výsledku vyšetření do registru monoklonálních gamapatií (RMG) pro potřeby dalších analýz. Pracovní skupina průtokové cytometrie při České myelomové skupině (CMG) tak doporučila formu, v jaké by měly být reporty pro jednotlivé typy vyšetření prezentovány (tab. 3.5). V rámci diagnostiky by měl výsledek obsahovat vždy informaci o celkovém relativním zastoupení všech PC ve vzorku, a relativním zastoupení klonálních PC a polyklonálních PC v rámci populace PC. Rovněž by měl být uveden fenotyp patologické klonální populace PC. Samozřejmostí je uvedení panelu vyšetřených molekul.

Výsledek vyšetření zaměřeného na MRD musí obsahovat i informaci o LOD, a u pozitivních nálezů i již zmíněný level, tedy hladinu zastoupení MRD. Výsledek vyšetření KD bez ohledu na jeho zaměření (diagnostika, MRD) by měl obsahovat i informaci o kvalitě vzorku. Tuto kvalitu může pomoci odhadnout celková

buněčnost vzorku, absence prekurzorů červené řady, prekurzorů B lymfocytů, nezralých forem granulocytů či mastocytů (Puig, 2021).

Monitorace anti-BCMA CAR-T lymfocytů

Průtoková cytometrie hraje důležitou roli i v rámci monitorace moderní buněčné terapie – tzv. CAR-T lymfocytů. V rámci monitorace anti-BCMA CAR-T lymfocytů je doporučen 8 barevný panel vyvinutý v rámci konsorcia České společnosti pro analytickou cytometrii (ČSAC), obsahující kombinaci lyofilizovaných protilátek (CD16/CD56, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD45 – Exbio, Praha, ČR) a detekci BCMA CAR (Acrobiosystems, Newark, USA). Je doporučeno provádět monitoraci anti-BCMA CAR-T lymfocytů v periferní krvi den 7, 14, 21 po podání preparátu, následně měsíc 1, 2, 3, 6, 9, 12. V případě opakované negativity (2x negativní) je doporučeno zanechat sledování. Ve výsledkovém reportu musí být absolutní počet CAR-T lymfocytů / μ l. a v případě neprokázání přítomnosti CAR-T lymfocytů i LOD. Dále je doporučeno sledovat zastoupení NK buněk, T a B lymfocytů v periferní krvi ve stejných časových bodech plus navíc před zahájením lymfodeplece a den –1 před podáním CAR-T lymfocytů.

Literatura

1. Adam Z, Bednařík J, Neubauer J, et al. Doporučení pro časně rozpoznání postižení skeletu maligním procesem a pro časnou diagnostiku mnohočetného myelomu. Vnitř Lék. 2006;52:9–31.
2. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. Nat Commun. 2014;5:2997.
3. Bolli N, Li Y, Sathiseelan V, Raine K, et al. A DNA target-enrichment approach to detect mutations, copy number changes and immunoglobulin translocations in multiple myeloma. Blood Cancer J. 2016;2;6(9):e467.
4. Boyle EM, Ashby C, Tytarenko RG, et al. Clin BRAF and DIS3 mutations associate with adverse outcome in a long-term follow-up of patients with multiple myeloma. Cancer Res. 2020;15;26(10):2422–2432.
5. Burgos L, Tamariz-Amador L-E, Puig N, et al. Definition and clinical significance of the monoclonal gammopathy of undetermined sig-

nificance-like phenotype in patients with monoclonal gammopathies. J Clin Oncol. 2023;41(16):3019–3031.

6. Bustoros M, Sklavenitis-Pistofidis R, Park J, et al. Genomic profiling of smoldering multiple myeloma identifies patients at a high risk of disease progression. J Clin Oncol. 2020;20;38(21):2380–2389.
7. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. Haematologica. 2018;103(11):1772–1784.
8. Corre J, Munshi NC, Avet-Loiseau H. Risk factors in multiple myeloma: is it time for a revision? Blood. 2021;137:16–19.
9. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(3):309–322.
10. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, et al. Next generation flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. Leukemia. 2017;31(10):2094–2103.
11. Garcés J-J, Cedena M-T, Puig N, et al. Circulating tumor cells for the staging of patients with newly diagnosed transplant-eligible multiple myeloma. J Clin Oncol. 2022;40:3151–3161.
12. Gariani J, Westerland O, Natas S, et al. Comparison of whole body magnetic resonance imaging (WBMRI) to whole body computed tomography (WBCT) or 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography/CT (18F-FDG PET/CT) in patients with myeloma: Systematic review of diagnostic performance. Crit Rev Oncol Hematol. 2018; 124:66–72.
13. Hájek R, Mužík J, Maisnar V, et al. Mnohočetný myelom. MKN klasifikace a Národní onkologický registr České republiky. Klin Onkol. 2007;20(Suppl.1):147–151.
14. Havel M, Jelínek T, Pour L, et al. Standardizace PET/CT u pacientů s mnohočetným myelomem – Společné doporučení České myelomové skupiny a České společnosti nukleární medicíny. Transfuzie Hematol Dnes. 2023;2:148–152.
15. Heidemeier A, Schloetelburg W, Thurner A, et al. Multi-parametric whole-body MRI evaluation discerns vital from non-vital multiple myeloma lesions as validated by 18F-FDG and 11C-methionine PET/CT. Eur J Radiol. 2022;155:110493.
16. Hillengass J, Mouloupoulos LA, Delorme S, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. Blood Cancer J. 2017;7(8):e599.
17. Jelinek T, Bezdekova R, Zatopkova M, et al. Current applications of multiparameter flow cytometry in plasma cell disorders. Blood Cancer J. 2017;7(10):e617.
18. Jelinek T, Bezdekova R, Zihala D, et al. More than 2% of circulating tumor plasma cells defines plasma cell leukemia-like multiple myeloma. J Clin Oncol. 2023;41:1383–1392.

19. Kuehl WM, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3456–3463.
20. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328–e346.
21. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 2009;113(22):5412–5417.
22. Maisnar V, Tichý M. Monoklonální imunoglobuliny – výskyt, význam a možnosti jejich průkazu. 1.vyd. Nucleus HK, Hradec Králové 2012, 125s.
23. Malúšková D, Svobodová I, Kučerová M, et al. Epidemiologie mnohočetného myelomu v České republice. *Klin Onkol.* 2017;30:35–42.
24. Mesguich C, Hulin C, Latrabe V, et al. Prospective comparison of 18-FDG PET/CT and whole-body diffusion-weighted MRI in the assessment of multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2020;99(12):2869–2880.
25. Mysliveček M, Bačovský J, Nekula J, et al. Scintigrafie pomocí 99mTc-MIBI v diagnostice mnohočetného myelomu: senzitivní ukazatel biologické aktivity a rozsahu choroby. *Nukl Med.* 2003;220–230.
26. Mysliveček M, Nekula J, Bačovský J. Zobrazovací metody v diagnostice a sledování mnohočetného myelomu. *Vnitř Lek.* 2006;52 Suppl 2:46–54.
27. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(1):28–35.
28. Národní onkologický registr, aktuální analýza z roku 2023, nepublikováno.
29. Navrkalova V, Plevova K, Hynst J, et al. Lymphoid NeXt-generation sequencing (LYNX) panel: a comprehensive capture-based sequencing tool for the analysis of prognostic and predictive markers in lymphoid malignancies. *J Molec Diagnostics.* 2021;23(8):959–974.
30. Puig N, Flores-Montero J, Burgos L, et al. Reference values to assess hemodilution and warn of potential false-negative minimal residual disease results in myeloma. *Cancers.* 2021;13:4924.
31. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97(8):1086–1107.
32. Robiou du Pont S, Cleyne A, Fontan C, et al. Genomics of multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2017;35(9):963–967.
33. Sanoja-Flores L, Flores-Montero J, Garcés JJ, et al. Next generation flow for minimally-invasive blood characterization of MGUS and multiple myeloma at diagnosis based on circulating tumor plasma cells (CTPC). *Blood Cancer J.* 2018;8:117.
34. Sudha P, Ahsan A, Ashby C, et al. Myeloma genome project panel is a comprehensive targeted genomics panel for molecular profiling of patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2022;28(13):2854–2864.
35. Ščudla V. Diagnostický význam a úskalí hodnocení roztěrového preparátu kostní dřeně u mnohočetného myelomu. *Vnitř Lek.* 2006;52: 55–65.
36. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015;100(10): 1254–1266.
37. Tichý M, Maisnar V. Laboratorní průkaz monoklonálních imunoglobulinů. *Vnitřní Lék.* 2006;52:41–45.
38. Voronina N, Wong JKL, Hubschmann D, et al. The landscape of chromothripsis across adult cancer types. *Nat Comm.* 2020;11:2320.
39. Walker BA. Whole exome sequencing in multiple myeloma to identify somatic single nucleotide variants and key translocations involving immunoglobulin loci and MYC. *Methods Mol Biol.* 2018;1792:71–95.
40. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. A high-risk, double-hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia.* 2019;33:159–170.
41. Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol.* 2007;25(9):1121–1128.
42. Wallington-Beddoe C, Mynott R. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2021;14:151.
43. Wiedmeier-Nutor JE, Bergsagel BL. Review of multiple myeloma genetics including effects on prognosis, response to treatment, and diagnostic workup. *Life.* 2022;12:812.
44. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood.* 2011;118(23):5989–5995.

4. Kritéria pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu a jeho klinického stádia, kritéria dalších plazmocelulárních chorob

4.1. STANOVENÍ DIAGNÓZY

Základní charakteristikou MM nadále zůstává přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig; dříve paraprotein, M-protein) v séru, který však již není podmínkou pro stanovení diagnózy. Jeho přítomnost je totiž typická i pro relativně benigní jednotku tzv. monoklonální gamapatie nejistého významu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance* – MGUS) a novější, dále v textu popsanou jednotku monoklonální gamapatie s klinickým významem (*monoclonal gammopathy of cli-*

nical significance – MGCS), vyskytuje se ale i u dalších závažných maligních chorob: AL-amyloidózy, u B-buněčných ne Hodgkinských lymfomů (vč. Waldenströmovy makroglobulinemie a chronické B-lymfatické leukemie), a někdy i u nemaligních chorob, např. systémových onemocnění pojiva a chronických zánětlivých stavů. Vzhledem ke společnému původu plazmatických buněk u MGUS, která každé onemocnění MM předchází, bylo nutné vytvořit diagnostická kritéria, jejichž cílem je arbitrární odlišení MM od ostatních monoklonálních gamapatií.

V roce 2003 International Myeloma Working Group (IMWG 2003) poprvé definovala kritéria MM a současně i MGUS (tab. 4.1 a 4.2), solitárního kostního (medulárního) či mimokostního (extramedulárního) plazmocytomu (tab. 4.3 a 4.4). V roce 2014 přibyla ještě kategorie solitárního plazmocytomu s minimálním postižením kostní dřeni (tab. 4.5). Tato kritéria již nejsou založena pouze na celkovém počtu plazmocytů, ale vyžadují pro stanovení příslušné diagnózy i průkaz klonality na základně kappa, resp. lambda restrikce. Základním diagnostickým kri-

Tab. 4.1. Diagnostická kritéria monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS) (IMWG, 2003; Rajkumar, 2014).

Všechny uvedené podmínky musí být splněny:

Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru je < 30 g/l.

Počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni < 10 % při cytologickém a event. i histologickém vyšetření (pokud bylo provedeno).

Není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem (kostní ložiska) a další symptomy.

Není jiná B-lymfoproliferativní choroba.

Není přítomna AL-amyloidóza, nebo choroba z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiný typ poškození organismu monoklonálním Ig.

Tab. 4.2. Diagnostická kritéria monoklonální gamapatie nejistého významu s lehkými řetězci (light chain MGUS) (Rajkumar, 2014).

Všechny uvedené podmínky musí být splněny:

Abnormální FLC poměr (norma 0,26–1,65) s odpovídajícím zvýšením koncentrace příslušného lehkého řetězce.

Nepřítomnost těžkého řetězce imunoglobulinu při imunofixaci.

Počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni < 10 % při cytologickém a event. i histologickém vyšetření (pokud bylo provedeno).

Koncentrace monoklonálního proteinu v moči do 500 mg/24 h.

Není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem (kostní ložiska) a další symptomy.

Není jiná B-lymfoproliferativní choroba.

Není přítomna AL-amyloidóza, nebo choroba z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiný typ poškození organismu monoklonálním Ig.

Tab. 4.3. Kritéria solitárního kostního (medulárního) plazmocyтому (modifikováno dle IMWG, 2003; Rajkumar, 2014).

Pro diagnózu solitárního kostního plazmocyтому musí být splněny všechny uvedené podmínky:

Biopticky prokázané solitární ložisko, destrukce kosti solitárním ložiskem plazmatických buněk.

RTG skeletu, low-dose CT, případně celotělové MR, PET/CT nebo PET/MR vyšetření nesmí prokazovat další ložiska.

Normální kostní dřev při necíleném odběru, není přítomna infiltrace plazmatickými buňkami.

Není přítomna dysfunkce orgánu či tkáně způsobená myelomem.

Monoklonální imunoglobulin obvykle není přítomen, zcela výjimečně přítomna nízká koncentrace.

Tab. 4.4. Kritéria solitárního mimokostního (extramedulárního) plazmocyтому (modifikováno dle IMWG, 2003; Rajkumar, 2014).

Pro diagnózu solitárního mimokostního plazmocyтому musí být splněny všechny uvedené podmínky:

Biopticky prokázané solitární extramedulární ložisko klonálních plazmatických buněk.

Normální kostní dřev při necíleném odběru, není přítomna infiltrace plazmatickými buňkami.

RTG skeletu, low-dose CT, případně celotělové MR, PET/CT nebo PET/MR vyšetření nesmí prokazovat další ložiska.

Není přítomna dysfunkce orgánu či tkáně způsobená myelomem.

Monoklonální imunoglobulin obvykle není přítomen, zcela výjimečně přítomna nízká koncentrace.

Tab. 4.5. Kritéria solitárního plazmocyтому s minimálním postižením kostní dřevě (Rajkumar, 2014).

Pro diagnózu musí být splněny všechny uvedené podmínky:

Biopticky prokázané solitární kostní nebo mimokostní ložisko plazmatických buněk.

RTG skeletu, low-dose CT, případně celotělové MR, PET/CT nebo PET/MR vyšetření nesmí prokazovat další ložiska.

Kostní dřev s infiltrací plazmatickými buňkami do 10 %.

Není přítomna dysfunkce orgánu či tkáně způsobená myelomem.

Tab 4.6. Monoklonální gamapatie s klinickým významem (MGCS): mechanismus vzniku a orgánové postižení (modifikovaná tabulka dle Stern, 2023).

Onemocnění	Postižený orgán	Mechanismus vzniku	Typ M-Ig
scleromyxoedém	kůže	neznámý	IgG
získaná „cutis laxa“	kůže	neznámý	IgG
IgM-asociovaná periferní neuropatie	nervy	autoprotilátky	IgM (anti-MAG)
nemoc chladových aglutininů	erytrocyty	autoprotilátky	IgM
sporadická pozdní nemaligní myopatie	svaly (i srdeční)	neznámý	IgM
smíšená kryoglobulinémie typu 2	vícečetné	imunokomplexy	IgM
POEMS syndrom	vícečetné	účinek cytokinů (VEGF)	LC, IgA
systémová „capillary leak“ syndrom	vícečetné	neznámý	IgG/IgA
MGRS – MG s renálním postižením	ledviny	neznámý	LC, IgG
získaný von Willebrandův syndrom	koagulační systém	autoprotilátky	IgG
Schnitzlerův syndrom	kůže a kosti	neznámý	IgM

tériem pro stanovení diagnózy MM je tak podle aktuálně platných kritérií přítomnost více než 10 % klonálních myelomových plazmatických buněk v kostní dřevě

nebo histologické potvrzení plazmocyтому ve vzorku odebrané tkáně.

Na základě výsledků analýz zabývajících se přítomností cirkulujících my-

elomových buněk, které prokázaly shodnou prognózu plazmocelulární leukémie a MM s přítomností více než 2 % cirkulujících myelomových buněk, se

Tab. 4.7. Revidovaná diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (Rajkumar, 2014).

Počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni $\geq 10\%$ nebo biopsicky potvrzený kostní nebo extramedulární plazmocytem¹ a přítomnost jedné nebo více následujících skutečností s myelomem souvisejících (*myeloma defining events – MDE*):

známky poškození orgánů nebo tkání podmíněné proliferací plazmatických buněk, zejména:

- hyperkalcémie: koncentrace sérového Ca o $> 0,25$ mmol/l (1 mg/dl) vyšší než horní limit normálního rozmezí nebo $> 2,75$ mmol/l (11 mg/dl)
- renální insuficience: snížení clearance kreatininu < 40 ml/min (= 0,67 ml/s) nebo koncentrace sérového kreatininu > 177 μ mol/l (2 mg/dl)
- anémie: koncentrace hemoglobinu o > 20 g/l nižší než dolní limit normálního rozmezí nebo < 100 g/l
- kostní postižení: jedno nebo více osteolytických ložisek na RTG skeletu, CT nebo CT/PET²

jedna nebo více z následujících známek maligního procesu:

- zmnožení klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni $\geq 60\%$ ¹
- poměr postižených/nepostižených volným řetězcům v séru ≥ 100 ³
- > 1 ložisko při vyšetření pomocí MR⁴

¹ klonalita by měla být stanovena pomocí průkazu κ/λ restrikce lehkých řetězců při vyšetření pomocí průtokové cytometrie, imunohistochemie nebo imunofluorescence, počet plazmatických buněk by měl být přednostně stanoven z biopsie kostní dřene; v případě rozdílu v procentuálním zastoupení plazmatických buněk zjištěném v aspirátu a biopsickém vzorku by měla být použita vyšší hodnota

² pokud je počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni $< 10\%$, pak je nutná přítomnost více než jednoho ložiska k odlišení od solitárního plazmocyтому s minimálním postižením kostní dřene

³ při použití stanovení pomocí metody Freelite© (The Binding Site, Birmingham, UK)

⁴ velikost ložiska musí být minimálně 5 mm

předsednictvo České myelomové skupiny rozhodlo pojem plazmocelulární leukemie již dále nepoužívat. Nemocní s více než 2 % cirkulujících myelomových buněk patří vždy prognosticky do kategorie *high risk*, respektive do kategorie s nejhorším prognostickým rizikem tzv. *ultra-high risk* (Jelínek, 2023). Původní definice plazmocelulární leukémie byla stanovena arbitrárně před téměř 50 lety (Kyle, 1974). Ani nejnovější definice z roku 2021, která posunula hranici na 5 %, neřeší situaci uspokojivě s respektem k biologii nemoci, a jde jen o úpravu arbitrární hranice mezi myelomem a plazmocelulární leukemií z 20 % na 5 % (Fernández de Larrea, 2021). Nejnovější analýzy, na kterých se v rámci validací podílela i CMG, poskytují dostatečnou vědeckou obhajobu pro zrušení arbitrárně stanovené diagnózy plazmocelulární leukemie. Upřednostněno je stanovení cirkulujících nádorových buněk, resp. nádorových plazmocyტů pomocí průtokové cytometrie, jako silného prognostického parametru u MM (Bertamini, 2022; Garcés, 2020; Garcés, 2022; Jelínek 2023).

Jako nová kategorie v rámci monoklonálních gamapatií byla v roce 2018 po-

psána výše zmíněná MGCS, tj. monoklonální gamapatie s klinickým významem. Jak vyplývá z přehledné tab. 4.6, existují různé typy MGCS s rozdílnými mechanismy vzniku a s tím souvisejícím poškozením různých orgánů. V tomto případě se tak již nejedná o benigní onemocnění. Po stanovení diagnózy, což není často vzhledem k nespecifické symptomatologii vůbec snadné, je dle typu MGCS nutné zahájení často specifické léčby. Tato problematika ale již nepatří do guidelineů MM a věnují se jí publikace zaměřené konkrétně na diagnostiku a léčbu této nově popsané jednotky (Ferland, 2018; Dispenzieri, 2020; Stern 2023).

4.2. STANOVENÍ DIAGNÓZY DOUTNAJÍCÍHO SMOLDERING MYELOMU (DŘÍVE ASYMPTOMATICKÉHO) A MM (DŘÍVE SYMPTOMATICKÉ FORMY ONEMOCNĚNÍ)

V roce 2014 vydala Mezinárodní myelomová pracovní skupina (IMWG) aktualizovaná kritéria pro stanovení diagnózy MM (Rajkumar, 2014). Úpravu do té doby platných kritérií z roku 2003 si vyžádaly zejména další pokroky v léčbě MM, dále

průkaz přínosu nových zobrazovacích technik u MM a snaha zabránit poškození organismu v rámci asymptomatické fáze onemocnění po identifikaci nových rizikových faktorů. V následujícím textu shrneme změny, ke kterým došlo, nová kritéria jsou potom přehledně uvedena v tab. 4.7.

Ke změnám došlo již v názvosloví, když symptomatický MM nahradil pojem mnohočetný myelom a asymptomatický MM se vrátil k původnímu názvu doutnající (*smoldering*) mnohočetný myelom. V rámci dosud platných CRAB kritérií bylo doplněno k dosavadnímu posouzení renální insuficience pomocí koncentrace sérového kreatininu ještě stanovení kreatininové clearance. Tu je možné stanovit jak klasickým měřením, tak pomocí validovaného výpočtu. Ze stejného důvodu byla nově do diagnostických kritérií zařazena možnost průkazu kostního postižení pomocí moderních metod, kromě dosud standardního RTG zobrazení lze dnes využít CT, PET/CT i MRI. V rámci sledování nemocných se *smoldering* (asymptomatickým) MM byly nově identifikovány 3 rizikové faktory, tzv. biomarkery malignity, jejichž identifikace znamená

Tab. 4.8. Revidovaná diagnostická kritéria smoldering (doutnajícího, asymptomatického) mnohočetného myelomu (Rajkumar, 2014).

Pro diagnózu je nutné splnění obou následujících kritérií:

Koncentrace monoklonálního proteinu v séru (IgG nebo IgA) ≥ 30 g/l nebo ≥ 500 mg/24 h v moči a/nebo počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni 10–60 %.

Nepřítomnost výše uvedených skutečností souvisejících s myelomem nebo amyloidóza.

Tab. 4.9. Mezinárodní prognostický index (ISS) pro mnohočetný myelom (Greipp, 2005).

Klinické stádium	Beta2-mikroglobulin (mg/l)	Albumin (g/l)
I	< 3,5 a současně	≥ 35
II	< 3,5 a současně nebo 3,5–5,5	< 35
III	> 5,5	

Tab. 4.10. Revidovaný mezinárodní prognostický index (R-ISS) mnohočetného myelomu (Palumbo, 2015).

R-ISS stádium	Kritéria
I	ISS stádium I a standardně riziková cytogenetika při vyšetření iFISH a normální koncentrace LDH
II	nejsou splněna kritéria R-ISS I ani III
III	ISS stádium III a současně vysoce rizikové cytogenetické změny při vyšetření iFISH nebo zvýšené LDH

Vysoce rizikové cytogenetické změny – přítomnost del(17p) a/nebo translokace t(4;14) a/nebo translokace t(14;16) při iFISH; standardní riziko = nebyla prokázána žádná z uvedených změn.

Tab. 4.11. Druhá revize mezinárodního prognostického indexu (R2-ISS) MM (D'Agostino, 2022).

R2-ISS stádium	Celkové skóre
I – nízké riziko	0
II – nízké-střední riziko	0,5–1
III – vysoké-střední riziko	1,5–2,5
IV – vysoké riziko	3–5

Skórování rizikových změn:

ISS III – 1,5 bodu

ISS II, del(17p), vysoké LDH, t(4;14) – 1 bod za každou

zisk/amplifikace 1q – 0,5 bodu

buňkami v kostní dřeni, s poměrem postižených/nepostižených volných řetězců v séru ≥ 100 a více než jedním ložiskem skeletu větším než 5 mm při vyšetření pomocí MR i přes absenci kritérií CRAB. Novým diagnostickým kritériím MM byla přizpůsobena i kritéria jeho smoldering formy (tab. 4.8). Původní kritéria CRAB a nové biomarkery malignity jsou označovány společným pojmem myeloma defining events (MDE).

4.3. MEZINÁRODNÍ PROGNOSTICKÉ STÁŽOVACÍ SYSTÉMY MGUS, SMM A MM

V roce 2003 vešel v platnost jednoduchý prognostický systém mnohočetného myelomu ISS (*International Staging System*), využívající pouze dvou laboratorních ukazatelů, sérových koncentrací albuminu a beta₂-mikroglobulinu, stanovených v době diagnózy (Greipp, 2005). Tento systém má přes svou jednoduchost lepší prognostický význam u nemocných léčených jak konvenční léčbou, tak i novými léky či autologní transplantací křevetvorných buněk než původní složitý klasifikační systém Durieho a Salmona zavedený již v roce 1975, který se proto rozhodlo předsednictvo CMG již dále nepoužívat.

Prognostický systém ISS byl v roce 2015 rozšířen o koncentraci LDH a přítomnost rizikových cytogenetických změn na nový prognostický model R-ISS, jehož používání je nově doporučeno namísto původního modelu. Nicméně i ten pro svou jednoduchost zůstává v platnosti. Aktuálně existuje již i druhá revize (R2-ISS), která je však složitější pro klinické použití, přitom přináší jen další rizikovou genetickou změnu, kterou je delece 1q. Přehled aktuálně doporučených

pro nemocné riziko časně progresu do symptomatické formy onemocnění a jejich přítomnost tak dnes opravňuje lékaře k zahájení léčby. Zde se významně prosadily výsledky randomizované studie španělských autorů, které prokázaly prodloužení celkového přežití při

časném zahájení léčby u nemocných se smoldering MM a vedly tak k opravě léčby nemocných s vysoce rizikovým smoldering MM (Mateos, 2013). Za nemocné s MM indikované k léčbě jsou proto nově považováni jedinci s infiltrační ≥ 60 % klonálními plazmatickými

prognostických kritérií u MM vč. původního modelu a jeho první i druhé revidované verze přehledně shrnují tab. 4.9, 4.10 a 4.11 (Palumbo, 2015; D'Agostino, 2022).

Prognostický systém je využíván i u pacientů s MGUS. Jeho stanovení na základě 3 použitých kritérií je velmi jednoduché, s nepochybným přínosem pro sledování jedinců s MGUS. Dovoluje nám na základě jednoduchých parametrů zvolit vhodný režim sledování dle stanoveného rizika progresu do MM, viz tab. 4.12 (Kyle, 2010).

Nejnověji byly zavedeny dva stážovací systémy i do diagnostiky *smoldering* MM. Zde uvádíme jen ten jednodušší z nich, který je podle nás vhodnější pro klinické využití. Jedná se o prognostický systém založený na 3 parametrech, jejichž výše se odráží i v jeho názvu 20–20–20. Byl připraven španělskými autory a jeho výpovědní hodnota je velmi dobrá, viz tab. 4.13 (Mateos, 2020).

4.4. SPRÁVNÝ A ÚPLNÝ ZÁPIS VSTUPNÍ DIAGNÓZY MM

Správným diagnostickým výstupem je dnes např. následný vzorový zápis:

Smoldering MM IgA-kappa; ISS I, R-ISS I (event. R2-ISS I) datum dg.
= léčba není indikovaná;

nebo:

Mnohočetný myelom IgG-lambda (poškození ledvin, mnohočetná osteolytická ložiska); ISS III, R-ISS II (event. R2-ISS II) (poz. del 13, translokace neg., del 17 neg., amplifikace 1q21 neg.); 0,52 % CTC (cirkulujících plazmocytů v periferní krvi) datum dg.
= indikováno zahájení léčby.

Literatura

1. Bertamini L, Oliva S, Rota-Scalabrini D, et al. High levels of circulating tumor plasma cells as a key hallmark of aggressive disease in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2022;40:3120–3131.
2. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: A European Myeloma Network (EMN)

Tab. 4.12. Klasifikace monoklonálních gamapatií neurčeného významu (Kyle, 2010).

nízké riziko	M-Ig < 15 g/l, typ IgG a poměr FLC v normě
nízké až střední riziko	1 podmínka nesplněna
vysoké–střední riziko	2 podmínky nesplněny
vysoké riziko	nesplněna žádná podmínka

Poznámka: ve skupině nízkého rizika je pouze 5 % riziko přechodu do obrazu maligní monoklonální gamapatie do 20 let od stanovení diagnózy MGUS, ve skupině vysokého rizika je pak výše tohoto rizika již 58 %!
FLC – volné lehké řetězce

Tab. 4.13. Riziková stratifikace smoldering MM – 20/20/20 IMWG model (Mateos, 2020).

Identifikovány 3 rizikové faktory se vztahem k progresi do 2 let od diagnózy = kvantita MIG (typu IgG nebo IgA) > 20 g/l, počet klonálních plazmytických buněk v kostní dřeni > 20 % a poměr lehkých řetězců (rFLC) > 20.

Riziko progresu	Počet faktorů	Progrese do 2 let od diagnózy
nízké	0	6,2 %
střední	1	17,9 %
vysoké	2–3	44,2 %

report within the HARMONY project. *J Clin Oncol.* 2022;40(29):3406–3418.

3. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathy of clinical significance. *Hematology* 2020. ASH Education Program:380–388.

4. Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer J.* 2021;11(12):192.

5. Femand J-P, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with clinical significance. *Blood.* 2018;132(14):1478–1485.

6. Garcés J-J, Simicek M, Vicari M, et al. Transcriptional profiling of circulating tumor cells in multiple myeloma: A new model to understand disease dissemination. *Leukemia.* 2020;34:589–603.

7. Garcés J-J, Cedena M-T, Puig N, et al. Circulating tumor cells for the staging of patients with newly diagnosed transplant-eligible multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2022;40:3151–3161.

8. Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23:3412–3420.

9. Jelinek T, Bezdekova R, Zihala D, et al. More than 2% of circulating tumor plasma cells defines plasma cell leukemia-like multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2023;41(7):1383–1392.

10. Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. *Arch Intern Med.* 1974;133:813–818.

11. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined signifi-

cance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia.* 2010;24:1121–1127.

12. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2013;369:438–447.

13. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J.* 2020;10(10):102.

14. NCCN guidelines Multiple Myeloma, version 1. 2012.

15. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33:2863–2869.

16. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538–e548.

17. Stern S, Chaudhuri S, Drayson M, et al. Investigation and management of the monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 2023;202(4):734–744.

18. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121:749–757.

5. Kritéria pro hodnocení léčebného efektu a dlouhodobé úspěšnosti léčby

Díky účinnějším lékům a rutinně prováděné vysokodávkové léčbě s podporou autologního štěpu periferních kmenových buněk u nemocných až do 70 let věku se výsledky léčby nemocných s MM nadále zlepšují. V primoléčbě je dosahováno více než 90% léčebné odpovědi, nejúčinnějšími režimy lze dnes dosáhnout kompletní remise dokonce u více než 70 % nemocných. Proto dnes stále více nabývá na významu sledování MRD, tedy minimální zbytkové choroby. I v rámci jejího hodnocení je nutné používání jednotných kritérií, které by mělo vést do budoucna k snadnějšímu srovnávání výsledků léčby stále účinnější léčby používané při léčbě mnohočetného myelomu (Kumar, 2016; Caers, 2018).

5.1. ZMĚNY KRITÉRIÍ PRO HODNOCENÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI U MM

V tab. 5.1 je uveden současný přehled doporučených definicí léčebných odpovědí. Důležitou skutečností je fakt, že u nemocných s přítomností měřitelného množství monoklonálního imunoglo-

bulinu (M-Ig) v séru nebo v moči v době stanovení diagnózy se definice kompletní (CR) a parciální remise (PR) i progresu onemocnění (PD) neliší od dřívějších kritérií, což umožňuje zachování potřebné kontinuity hodnocení. S popisem dosažených léčebných odpovědí souvisí i pojmy celkové léčebné odpovědi (overall response rate – ORR) zahrnující nemocné s dosažením nejméně parciální remise a klinicky významná odpověď (*clinical benefit ratio* – CBR), do které patří dále i nemocní, kteří dosáhli jen minimální léčebné odpovědi.

V tabulce stále figuruje kategorie tzv. stringent kompletní remise, a to z důvodu, že ji uvádí i aktuální IMWG doporučení a nadále je používána v rámci klinických studií. Nicméně Česká myelomová skupina se vzhledem k nejednotnosti jejího stanovení, kdy se v současné době již čtyřbarevná průtoková cytometrie prakticky nepoužívá, a ověřenému významu stanovení minimální zbytkové nemoci pomocí next generation průtokové cytometrie, rozhodla tuto léčebnou odpověď dále nepoužívat a jako

nejlepší dosaženou standardní odpověď uvádět CR. Je to celkem logické i z důvodu, že v případě sCR využívané normalizace lehkých řetězců se jedná pouze o hodnocení produktu klonální plazmatické populace, jehož stanovení významně nezvyšuje statistickou významnost dosaženého poklesu nádorové populace prokazaného pomocí průtokové cytometrie, která je dnes standardním vyšetřením při sledování MRD (Raducha, 2016).

Vyšetření volných lehkých řetězců v séru má tak dnes při hodnocení léčebné odpovědi význam hlavně u nemocných s neměřitelným M-Ig, u nichž bylo nutné zavedení citlivější metodiky umožňující vzájemné srovnání dosažených výsledků léčby (např. nemocní s oligosekreční formou MM nebo AL-amyloidózou) (Bradwell, 2001). Toto vyšetření je dále nutné i k vyloučení tzv. light chain escape, kdy se u části nemocných může nově tvořit v rámci relapsu namísto původní kompletní molekuly M-Ig pouze lehký řetězec imunoglobulinu, který by tak mohl uniknout pozor-

Tab. 5.1. Standardní definice dosažených léčebných odpovědí u MM dle IMWG (Durie, 2006; Rajkumar, 2011 a 2022).

sCR	CR + normální výsledek vyšetření FLC v séru a nepřítomnost klonu plazmatických buněk v kostní dřeni dle imunohistochemie nebo ≤ 4barevné průtokové cytometrie
CR	Negativní výsledek imunofixace séra i moči a normální počet plazmatických buněk v kostní dřeni (≤ 5 %) a ústup tkáňové infiltrace plazmatickými buňkami
VGPR	≥ 90% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a M-Ig v moči < 100 mg za 24 h nebo jen pozitivní výsledek imunofixace séra či moči při již negativní elektroforéze
PR	≥ 50% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a ≥ 90% pokles původní koncentrace M-Ig v moči nebo M-Ig v moči < 200 mg za 24 h a ≥ 50% zmenšení velikosti event. plazmocyтому
MR	25–49% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a 50–89% pokles původní koncentrace M-Ig v moči a 25–49% zmenšení velikosti event. plazmocyтому
SD	nedosažení kritérií CR, VGPR, PR, MR nebo PD
PD	≥ 25% nárůst původní koncentrace M-Ig, vznik nových kostních ložisek, hyperkalcémie nebo jiné známky zhoršování stavu = podrobnější kritéria jsou uvedena dále v textu

CR – kompletní remise (*complete remission*); MR – minimální léčebná odpověď (*minimal remission*); PD – progresu onemocnění (*progressive disease*); PR – částečná remise (*partial remission*); sCR – stringent CR; SD – stable disease; VGPR – very good PR

Tab. 5.2. Definice minimální reziduální choroby dle IMWG (Kumar, 2016).

Trvající MRD-negativita	MRD negativita při vyšetření kostní dřeně (průtoková cytometrie nebo NGS nebo obojí) a při zobrazovacím vyšetření (CT/PET event. MR/PET) trvajících min. 1 rok
MRD-negativita ověřená průtokovou cytometrií (flow MRD-negativita)	absence fenotypově abnormálních klonálních plazmatických buněk v aspirátu kostní dřeně při použití Euroflow nebo obdobného protokolu s minimální citlivostí 1 z 10 ⁵ jaderných buněk
NGS MRD-negativita	absence klonu plazmatických buněk při vyšetření pomocí vyšetření NGS metodou LymphoSIGHT nebo ekvivalentní validovanou metodou s minimální citlivostí 1 z 10 ⁵ jaderných buněk
PET/CT plus MRD-negativita	MRD negativita stanovená pomocí průtokové cytometrie nebo NGS (viz výše) a dále normalizace zobrazení při CT/PET vyšetření

Tab. 5.3. Definice léčebných intervalů doporučených pro hodnocení dlouhodobého léčebného efektu dle IMWG (Durie, 2006; Kumar, 2016).

PFS	interval od zahájení léčby do progresu nebo úmrtí (nejen na MM)
EFS	závisí na definici „event“ = pro hodnocení méně vhodná, jde o dobu PFS v některých studiích, PFS je ale preferována
TTP	interval od zahájení léčby do progresu nebo úmrtí na MM (ne z jiných příčin)
DFS	interval použitelný jen u nemocných, kteří dosáhli CR = doba od jejího dosažení do relapsu onemocnění
DOR	interval použitelný jen u nemocných, kteří dosáhli min. PR = doba od jejího dosažení do progresu nebo úmrtí na MM (ne z jiných příčin)
OS	klíčový a zásadní interval od zahájení léčby nebo stanovení diagnózy (záleží na definici právě prováděné analýzy) do úmrtí

DFS – přežití bez nemoci (*disease free survival*); DOR – trvání léčebné odpovědi (*duration of response*); EFS – (*event free survival*); OS – celkové přežití (*overall survival*); PFS – přežití bez progresu (*progression free survival*); TTP – doba do relapsu či progresu (*time to progression*)

nosti v rámci sledování pouze pomocí denzitometrického stanovení. Do budoucna by nám v této indikaci mohla významně pomoci hmotností spektrometrie, jejíž použití v diagnostice MM se začíná v současnosti ověřovat.

Minimální léčebná odpověď (MR) byla v minulosti přechodně z kritérií pro hodnocení léčebné odpovědi vyřazena. Při nové revizi však došlo k jejímu opětovnému zařazení, protože zejména v případě refrakterního onemocnění, resp. velmi předléčených nemocných může i dosažení alespoň MR znamenat jistou léčebnou odpověď, která bude mít pro nemocného klinický přínos (Anderson, 2007).

Dnes již standardně používanými kategoriemi při hodnocení léčebné odpovědi u MM jsou pozitivní, resp. negativní MRD. Jejich kritéria byla poprvé zveřejněna v roce 2011 s tím, že při jejich stanovení je možné využít metod průtokové cytometrie nebo molekulární genetiky (Rajkumar, 2011; Flores-

-Montero, 2017). Zatímco první z nich vyžaduje ke stanovení kvalitní průtokovou cytometru a zkušený personál a je vyhodnotitelná v krátkém čase u většiny nemocných, molekulární vyhodnocení je zatím metodicky náročné a nejde provést bez přítomnosti vstupního vzorku (Jelínek, 2017). V roce 2016 byla kritéria minimální reziduální choroby dále upřesněna (tab. 5.2) a stala se tak nedílnou součástí hodnocení léčebné odpovědi u MM (Kumar, 2016).

Do budoucna tedy bude nutné v rámci sledování MRD v praxi rozšířit běžně používané diagnostické postupy, kdy zatím nejvíce používanou metodou je průtoková cytometrie, dále i o vyhodnocení extramedulárního postižení pomocí nových zobrazovacích technik, která budou mít jistě vliv i na další léčebný postup. Zde se jedná obdobně jako u lymfomů zejména o PET/CT resp. PET/MR vyšetření, která mají výhodu v zobrazení pouze aktivních ložisek (Heidemeier, 2022; Mesguish, 2020; Zamagni 2011).

5.2. DEFINICE LÉČEBNÝCH INTERVALŮ DOPORUČENÝCH PRO HODNOCENÍ DLOUHODOBÉHO LÉČEBNÉHO EFEKTU

V tab. 5.3 jsou v přehledu uvedeny všechny klíčové intervaly a jejich zkratky. Doporučujeme je používat pro vyjádření dlouhodobého přežití i u našich nemocných v původní anglické verzi ve snaze o vyloučení záměny. Pro běžnou praxi doporučujeme používat celkové přežití (*overall survival* – OS); dobu do relapsu či progresu (*time to progression* – TTP). V případě, že nemocný zemřel z jiného důvodu než na MM, je nutné uvedení intervalu přežití bez progresu (*progression free survival* – PFS), neboť TTP nelze vypočítat (viz tab. 5.3). Velmi užitečný interval je trvání léčebné odpovědi (*duration of response* – DOR), který se počítá od dosažení parciální remise po další aktivitu onemocnění. Je jisté, že v budoucnosti přibudou další intervaly, které by

měly ještě lépe vystihnout přínos určitého typu léčby. Zvláštní důraz bude kladen na intervaly vystihující dobu bez nutnosti léčby onemocnění a tím zátěže pro nemocného. Z nich lze považovat za velmi věrohodný interval treatment free interval (TFI) definovaný jako doba od ukončení léčby do zahájení léčby další. Podobně v některých nových klinických studiích je možné nalézt interval time to next therapy (TNT) definovaný jako doba od zahájení léčby do zahájení léčby následného relapsu.

Dnes jsou stále častěji v rámci primárního cíle klinických studií nahrazovány uvedené intervaly pro hodnocení dlouhodobého léčebného efektu stanovením dosažené negativity minimální reziduální choroby. Důvodem jsou neustále se zlepšující výsledky léčby mnohočetného myelomu, což z praktického hlediska vyřazuje z hodnocení dříve standardně využívané parametry PFS a OS. K tomu, aby je sledování dosažené MRD negativity mohlo nahradit, bylo samozřejmě nutné prokázat její přímou souvislost s dříve používanými parametry (Munshi, 2017; Bertamini, 2021).

5.3. STANOVENÍ RELAPSU NEBO PROGRESE ONEMOCNĚNÍ

V rámci nových IMWG kritérií z roku 2016 byla revidována i kritéria relapsu, resp. progresse onemocnění u MM (Durie, 2006; Kumar, 2016; Kyle, 2010).

5.3.1. Definice relapsu a progresse onemocnění u mnohočetného myelomu

Oba výrazy označují aktivitu onemocnění. Základní rozdíl mezi těmito dvěma kategoriemi je ten, že jako relaps onemocnění označujeme novou aktivitu onemocnění po léčbě u nemocných, u kterých bylo předchozí léčbou dosaženo nejméně kompletní remise onemocnění (nutná je negativní imunofixace). Progrese onemocnění znamená novou aktivitu onemocnění po léčbě v případě, že maximální léčebná odpověď byla horší než kompletní remise, ale lepší než mi-

nimální léčebná odpověď (pokles o 25 % od původních hodnot). Jako progresi označujeme i stav vyžadující léčbu dříve neléčené tzv. smoldering (dříve asymptomatické) formy onemocnění.

Logicky, v souvislosti s již dříve uvedenými skutečnostmi, byla nově zavedena kategorie relapsu onemocnění z MRD negativity. Ta je definována naplněním jedné nebo současně více následujících možností: ztráta MRD negativity a/nebo znovu se objevení M-Ig v séru nebo moči a/nebo vzestup klonálních myelomových buněk v kostní dřeni nad 5 % a/nebo jakékoliv jiné známky progresse (nová lytická ložiska, hyperkalcémie aj.) (Dimopoulos, 2021).

Důležité je na tomto místě zmínit rozdíl mezi dvěma dnes často používanými pojmy, kterými jsou laboratorní relaps/progrese a klinický relaps/progrese onemocnění. V případě laboratorního relapsu/progrese jde o relaps/progresi onemocnění, které ještě nesplňují kritéria klinického relapsu, kterými jsou projevy CRAB symptomatologie nebo vzestup koncentrace původního monoklonálního imunoglobulinu o 25 %, minimálně však o 5 g/l, a to s nebo i bez současné CRAB symptomatologie.

Refrakterní myelom je definován jako onemocnění nereagující na léčbu nebo onemocnění progredující během 60 dnů od poslední léčby. Jako nereagující onemocnění přitom můžeme označit i stav, kdy pacient nedosáhne ani minimální léčebné odpovědi nebo stav, kdy dojde k progresi onemocnění v průběhu léčby. Refrakterní myelom má dvě kategorie: Relabující a refrakterní myelom (léčba relapsu či progresse) nebo primárně refrakterní v případě primoléčby (Rajkumar, 2011).

V současnosti jsou velmi často onemocnění označována jako triple-refractory, quad-refractory či penta-refractory. Vede se diskuze, zda by se u každého nemocného nemělo přesně vyznačit, na které léky či kombinace je nemocný refrakterní. Skutečností je, že při dominanci trojkombinací a čtyřkombinací v léčbě může nemocný být refrakterní na např. lenalidomid a daratumumab již po

vstupní léčbě (Scheid, 2023). Pro dobrou orientaci je doporučeno jednoznačnou rezistenci uvádět. Někteří experti však upozorňují, že refrakternost může být dynamický jev a nemocný nemusí být na daný lék po vložení dalších dvou léčebných linií již rezistentní. Proto je vhodnější v této souvislosti hovořit o triple-, quad- či penta-exposed pacientech.

5.3.2. Hodnoty M-Ig a lehkých řetězců vyžadované ke stanovení relapsu či progresse MM

O progresi onemocnění hovoříme v případě vzestupu koncentrace M-Ig v séru o 25 % vstupní hodnoty v případě neléčeného onemocnění, respektive nejnižší dosažené a potvrzené hodnoty po léčbě. Minimálně musí však jít o nárůst koncentrace M-Ig o 5 g/l.

Při hodnocení koncentrace lehkých řetězců u B-J typu MM ve sběru moči/24 h je za progresi onemocnění považován 25% nárůst vstupní hodnoty v případě neléčeného onemocnění, resp. nejnižší dosažené hodnoty po léčbě. Minimálně však musí jít o nárůst koncentrace o více než 200 mg/24 h.

5.3.3. Jiné parametry vyžadované ke stanovení relapsu či progresse MM

Mimo nárůst koncentrace M-Ig může být relaps či progresse onemocnění stanoven i na základě vzniku nového či zvětšení původního osteolytického ložiska nebo plazmocytomu měkkých tkání o více než 50 % (minimálně o 1 cm). O progresi onemocnění může svědčit i nově vzniklá hyperkalcémie (více než 2,75 mmol/l), pokles koncentrace hemoglobinu o 20 g/l nebo vzestup sérové koncentrace kreatininu na více než 177 μmol/l, které nelze vysvětlit jinak než aktivitou základního onemocnění (Rajkumar, 2011, 2022). V této souvislosti je někdy používán pojem tzv. klinického relapsu onemocnění.

5.3.4. Stanovení relapsu či progresse u oligosekrečních forem MM

Obtížné je hodnocení relapsu/progrese u oligosekreční, případně nesekreční

formy MM. Zde můžeme pro sledování aktivity onemocnění využít stanovení volných lehkých řetězců v séru, kdy je pro stanovení progresu nutný absolutní nárůst o více než 100 mg/l. Při podezření na možný relaps/progresi onemocnění je u těchto typů MM nutné provádět častěji vyšetření kostní dřeně, kdy stanovení nové aktivity umožňuje průkaz minimálně 10 % infiltrace kostní dřeně myelomovými plazmocytami. Novou aktivitu onemocnění může zachytit rovněž celotělová MR, PET/CT nebo PET/MR vyšetření, které jsou v případě čistě nesekreční formy jedinými možnostmi hodnocení, důležité je však mít pro srovnání vyšetření provedené po ukončení předchozí léčby (Heidemeier, 2022; Mesguish, 2020; Zamagni 2011).

5.4. POUŽÍVÁNÍ HODNOTÍCÍCH INTERVALŮ A HODNOCENÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI V PRAXI

Doporučeno je hodnotit léčebnou odpověď průběžně v průběhu léčby. Zcela nezbytné je její zhodnocení před změnou léčby a po jejím ukončení.

Při relapsu či progresi onemocnění je nutné stanovit interval TTP, který je důležitý pro další rozhodovací proces a volbu následné léčby. Opakování stejné léčby není vhodné, je-li interval TTP kratší než 12 měsíců. Naopak je vhodné, je-li tento interval delší než 2 roky.

5.5. PROBLEMATIKA HODNOCENÍ AKTIVITY ONEMOCNĚNÍ

Problém arbitrárního stanovení nové aktivity onemocnění s nutností následného informování nemocného o novém relapsu/progresi jsou u MM vzhledem k jeho charakteristickému průběhu řešeny často. Je základní povinností lékaře správně stanovit datum nové aktivity onemocnění, od něhož se potom odvíjí i hodnocení léčebných intervalů a případná volba léčebného režimu. Uměním lékaře je vyčkat s léčbou na správnou dobu, tj. na dobu, kdy to již příznaky jasně vyžadují, ale vždy dříve než by mohlo vzniknout závažné poškození or-

ganizmu nemocného novou aktivitou MM. Známký laboratorního relapsu tedy nemusí být samy o sobě důvodem pro zahájení léčby. Je psychologickou a sociální dovedností lékaře netraumatizovat nemocného zprávou o nové aktivitě onemocnění, když se s léčbou bude vyčkávat možná i roky. Samozřejmě i zde existují výjimečné situace, kam patří zejména nemocní se závažnou klinickou symptomatologií vyjádřenou v době stanovení diagnózy, zejména nemocní s Bence-Jones formou MM provázenou renální insuficiencí, resp. nemocní s extenzivním osteolytickým postižením skeletu. Zde bychom se zahájením další linie léčby v případě prokázaného relapsu/progresu onemocnění neměli dlouho otálet.

5.6. DOPORUČENÍ PRO HODNOCENÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI A DLOUHODOBÝCH INTERVALŮ

Od roku 2011 je platné nové mezinárodní hodnocení léčebných odpovědí a dlouhodobých léčebných intervalů, jehož autorem je IMWG. Tato mezinárodně uznávaná kritéria jsou i součástí nových guidelines pro diagnostiku a léčbu MM v ČR (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV platí pro všechny níže uvedené doporučení).

- Jsou stanoveny kategorie sCR, CR, VGPR, PR, MR, SD, PD a nověji MRD-negativní resp. MRD-pozitivní pro hodnocení léčebné odpovědi (Kumar, 2016).
- Jsou stanoveny dlouhodobé léčebné intervaly TTP, PFS, EFS, DOR a OS.
- Zhodnocení léčebné odpovědi je vyžadováno průběžně. Vždy však před změnou léčby a při ukončení léčby s následnými kontrolami v intervalu 1–3 měsíců.
- Je doporučeno provést hodnocení MRD u všech pacientů s NDMM D+100 po provedení ASCT, dále vždy kdy je ošetřujícím lékařem indikován odběr KD k potvrzení CR. V případě negativity MRD je doporučeno zo-

pakovat toto vyšetření s odstupem 12 měsíců k potvrzení tzv. sustained MRD negativity.

- **Léčebná odpověď musí být zaznamenána v dokumentaci nemocného.**
- **Pro stanovení CR je nezbytné provedení imunofixace jakmile M-Ig klesne pod detekční limit používané vyšetřovací metody.**
- **Stanovení stringent CR dnes není dle doporučení předsednictva CMG nutné, jako nejlepší dosažená léčebná odpověď bude uváděna CR, která původní kategorii sCR zahrnuje.**
- **Biochemické stanovení musí být potvrzeno druhým odběrem, což se samozřejmě netýká odběru kostní dřeně, kde je nutný pro zhodnocení aktuálního stavu pouze jeden odběr.**
- **Při nové aktivitě onemocnění je nutné dodržet platná kritéria pro relaps/progresi onemocnění. Je vhodné stanovit interval TTP, tj. dobu do progresu onemocnění, pokud tento nelze použít, pak stanovit interval PFS a přihlídnout k nim při volbě další léčby.**
- **U oligosekrečních a nesekrečních forem MM je nutný monitoring pomocí stanovení volných lehkých řetězců v séru. Prozatím nezbytné je zde pravidelné opakování vyšetření kostní dřeně. Zásadní význam má i opakování a vzájemné srovnání zobrazovacích metod (dnes zejména CT/PET event. CT/MR vyšetření).**

Literatura

1. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, et al. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*. 2007;22:231–239.
2. Bertamini L, D'Agostino M, Gay F. MRD Assessment in multiple myeloma: progress and challenges. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021;16(2):162–171.
3. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem*. 2001;47:673–680.
4. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica*. 2018;103(11):1772–1784.

5. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):309–322.
6. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20:1467–1473.
7. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, et al. Next generation flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia*. 2017;31(10):2094–2103.
8. Heidemeier A, Schloetelburg W, Thurner A, et al. Multi-parametric whole-body MRI evaluation discerns vital from non-vital multiple myeloma lesions as validated by 18F-FDG and 11C-methionine PET/CT. *Eur J Radiol*. 2022;155:110493.
9. Jelinek T, Bezdekova R, Zatopkova M, et al. 2017. Current applications of multiparameter flow cytometry in plasma cell disorders. *Blood Cancer J*. 2017; 7(10):e617.
10. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328–e346.
11. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24:1121–1127.
12. Mesguich C., Hulin C, Latrabe V, et al. Prospective comparison of 18-FDG PET/CT and whole-body diffusion-weighted MRI in the assessment of multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2020;99(12):2869–2880.
13. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(1):28–35.
14. Radocha J, Pour L, Pika T, et al. Multicenter patient-based evidence of the role of free light chain ratio normalization in multiple myeloma disease relapse. *Eur J Haematol*. 2016;96(2):119–127.
15. Rajkumar SV. Harousseau J-L, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117:4691–4695.
16. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97(8):1086–1107.
17. Scheid C. Refractory multiple myeloma: Count refractory drugs, not lines of treatment! *Br J Haematol*. 2023;202(1):16–17.
18. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood*. 2011;118(23):5989–5995.

6. Obecné informace o léčbě mnohočetného myelomu

6.1. ÚVOD

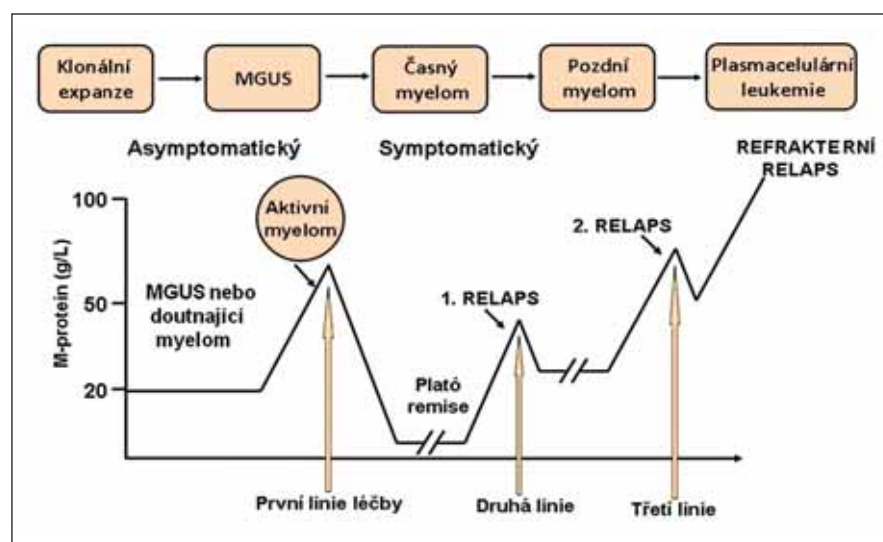
Mnohočetný myelom (MM) je krevní nádorové onemocnění, u kterého se v posledních letech výrazně zlepšuje dlouhodobé přežití. Je k dispozici řada nových léčebných kombinací uplatňujících se již v časném relapsu onemocnění, kdy je nově možno dosáhnout i MRD negativity. V první dekádě tohoto století byly zavedeny tři účinné léky do běžné klinické praxe: bortezomib, thalidomid a lenalidomid (Kumar, 2008). V druhé dekádě tvořil bortezomib a především lenalidomid v kombinaci s dexametazonem (Bd a Rd) základ velmi účinných režimů v relapsu onemocnění s přidáním nového léku do trojkombinace: karfilzomibu, ixazomibu, daratumumabu, elotuzumabu a následně i isatuximabu. Platí přitom, že trojkombinace postavené na základu Rd dosahují lepších výsledků než ty se základem Bd. Trojkombinace bez imunomodulačních léků (daratumumab nebo isatuximab s karfilzomibem a dexametazonem) jsou nezbytné zvláště pro léčbu nemocných refrakterních na lenalidomid. Máme i první průkazy o významném přínosu čtyřkombinace (Gay, 2017; Mateos, 2017). Ve třetí dekádě se přesunují nejmodernější trojkombinace do primoléčby. Současně se neuvěřitelně rychle klinicky testují a regulačně schvalují ve zrychleném režimu nejmodernější imunoterapeutické léky (CAR-T, bispecifické protilátky), což ale odráží jejich mimořádnou účinnost u pokročilých nádorů. Jejich klinické testování v časném relapsu a primoléčbě v různých trojkombinacích intenzivně probíhá. Díky rozšíření nových režimů v relapsu onemocnění dojde nepochybně na konci této dekády k dalšímu skokovému prodloužení celkového přežití pacientů s mnohočetným myelomem, a především lze očekávat zásadní zvýšení nemocných, kteří budou vyléčeni.

V roce 2012 jsme v doporučeních napsali, že možnost vyléčení MM je téma, o kterém se začíná hovořit, a že jde o zásadní průlom v názírání na toto nádorové onemocnění (Hájek, 2012). V roce 2018 při reedici doporučení jsme poskytli náš kvalifikovaný odhad potenciálního vyléčení – 20 %, respektive 30–40 % z nemocných podstupujících intenzivní sekvenční léčbu (Barlogie 2014). Zkušenosti s trojkombinacemi po zavedení anti-CD38 protilátky do reálné praxe jsou mimořádně dobré. Dnes o vyléčitelnosti MM většina hematologů nepochybuje. Jakmile se moderní režimy přesunou do primoléčby, dojde k významnému zvýšení počtu vyléčených nemocných s MM. O tom svědčí vysoký počet hlubokých kompletních remisí ve studiích vč. vysokého počtu MRD negativity (až 70–80 % při senzitivitě 10⁻⁶ při použití intenzivní léčby). Role MRD negativity nabývá na významu a myelomová komunita vyvíjí velké úsilí, aby se

tento parametr stal primárním cílem klinických studií (Munshi, 2017). Bohužel se to však ještě nestalo přes 5leté úsilí. Je téměř jisté, že moderní imunoterapie posune tyto výsledky skokově dál, jen musíme být trpěliví.

6.2. SOUČÁSTI LÉČEBNÉ STRATEGIE

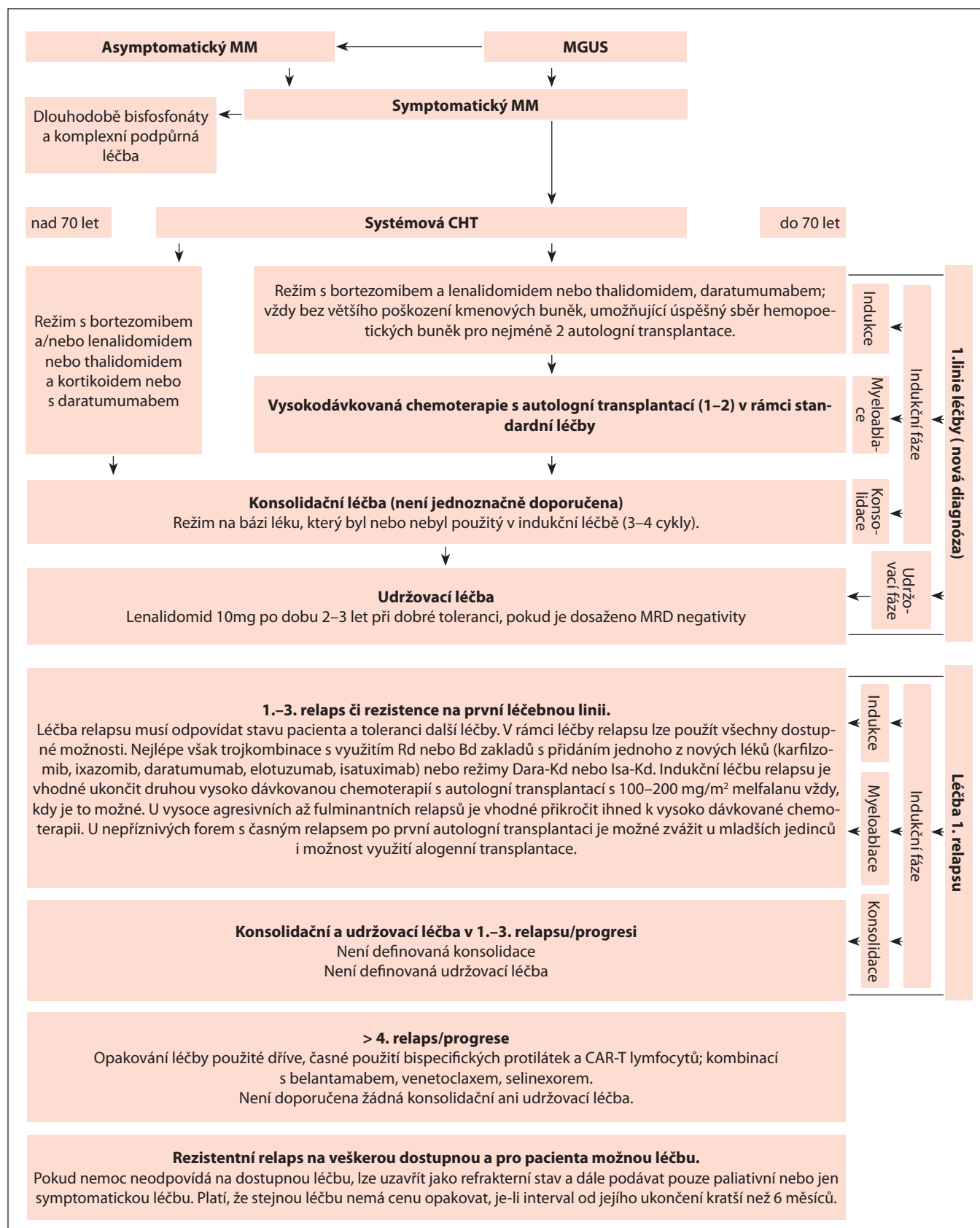
Během posledních 4 let došlo k optimalizaci postavení myeloablativní léčby u MM. Správnou strategií současnosti je využívat kombinované intenzivní léčebné strategie, ve kterých má autologní transplantace stále své důležité místo, a to u nemocných do 70 let nebo vhodného biologického věku. V současnosti jsou další nové léky testovány v klinických studiích fáze I–III. Některé léky či kombinace mají překvapivé a v hematologii zcela nové a vážné nežádoucí účinky. Z logiky věci vyplývá, že je optimalizace použití léků nekončící proces, který v různém rozsahu čeká



Obr. 6.1. Schéma léčby mnohočetného myelomu.

Délka remisí závisí dominantně na míře agresivity nemoci, ale také na zvolené léčbě. Relaps onemocnění během kratšího intervalu než 12 měsíců je považován za vysoce nepříznivý prognostický faktor.

MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu.



Obr. 6.2. Základní algoritmus léčby mnohočetného myelomu od roku 2018.

Bd – bortezomib, dexamethason; Dara – daratumumab; CHT – chemoterapie; Kd – karfilzomib, dexametazon; MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu; MM – mnohočetný myelom; MPT – melfalan, prednison, thalidomid; MRD – minimální reziduální nemoc; Rd – lenalidomid, dexamethason; VMP – bortezomib, melfalan, prednison

každý nový účinný lék. Dlouhodobé vedlejší účinky mohou zásadně ovlivnit kvalitu života nemocných po úspěšné léčbě a toto téma přirozeně nabývá na významu s tím, jak se prodlužuje celkové přežití u MM. Zásadní problémy s neuropatii z první dekády jsou dnes významně menší, neboť nové léky tuto toxicitu zpravidla nemají. Schematicky je průběh onemocnění znázorněn na obr. 6.1.

Při rozhodování o léčbě je nutno plánovat léčbu komplexně, tedy jak léčbu protinádorovou, tak i podpůrnou a při zahajování iniciační léčby již přemýšlet nad tím, jak budeme postupovat při relapsu nemoci, jaké léky zvolíme a zda si volbou iniciační léčby nezablokujeme další kroky v budoucnosti. Platí, že autologní transplantace je základní součástí léčby vždy, kdy je to možné. Léčebná strategie dnes zahrnuje správnou a optimální volbu léčebných postupů u jedince, kterými by se mělo zvládnout celkem 5–7 aktivit onemocnění v období deseti let od zahájení léčby, bude-li to nutné.

U nově diagnostikovaných nemocných dnešní nejmodernější léčebné strategie používají vždy, pokud to jen jde, maximální možnou intenzivní léčbu s cílem dosažení lepší než konvenční (biochemické) kompletní remise (CR) s vymizením paraproteinu potvrzeným negativní imunofixací. Zbytkovou nádorovou nemoc (minimal residual disease; MRD) dnes stanovujeme pomocí průtokové cytometrie, případně pomocí sekvenování nové generace. U obou byl jednoznačně prokázán prognostický význam (Munshi, 2017).

Moderní protokoly používají intenzivní indukční sekvenční kombinované léčebné strategie, které zahrnují: komplexní indukční léčbu a udržovací léčbu.

Komplexní indukční léčba zahrnuje:

- 1) vstupní indukční léčbu (2–6 cyklů kombinované léčby),
- 2) myeloablativní léčbu (1–2 autologní transplantace),
- 3) konsolidační léčbu (3–4 cykly kombinované léčby jiné než ve vstupní části indukce).
- 4) Udržovací léčbu lenalidomidem a případně kombinacemi léků, která by měla udržet navozenou remisi díky pravděpodobnému imunomodulačnímu efektu (Ludwig, 2012).

Cíle léčby u 1.–3. relapsu mohou být díky novým možnostem významně ambicióznější než před 6 lety. Dosažení jen parciální remise by dnes mělo spíše vést ke změně režimu v 1.–3. relapsu než k pokračování léčby. U nemocných s pokročilým onemocněním jsou často cíle mnohem skromnější, postup je velmi individuální, a i dosažení stabilního onemocnění na delší dobu než 4–6 měsíců může být považováno za významný léčebný úspěch. Dlouhodobé přežití nad 10 let se dnes týká téměř poloviny nemocných s mnohočetným myelomem a je následkem možného využití nových účinných léků, které můžeme nemocným nabídnout v relapsu onemocnění (obr. 6.2) (Moreau, 2017).

6.3. ZÁVĚR

V roce 2023 je mnohočetný myelom vyčísitelný za příznivých prognostických

podmínek při stanovení diagnózy a při použití komplexní intenzivní vstupní léčby vč. udržovací léčby. Mnohočetný myelom v relapsu či progresi onemocnění zpravidla není stávajícími léčebnými možnostmi vyléčitelný. Naše dostupné léčebné možnosti jsou však takové, že dokážeme zklidnit dalších 5–7 aktivit onemocnění. To je hlavním důvodem skutečnosti, že dnes asi 40 % nemocných podstupujících intenzivní léčbu žije déle než 10 let od stanovení diagnózy.

Literatura

1. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, et al. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood*. 2014;124:3043–3051.
2. Gay F, Scalabrini DR, Belotti A, et al. A randomized study of carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone induction in newly diagnosed myeloma patients eligible for transplant. High efficacy in high- and standard-risk patients. *Blood*. 2017;130:4541.
3. Hájek R, Adam Z, Ščudla V, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transfúze Hematol Dnes*. 2012;(Suppl 1):1–60.
4. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111:2516–2020.
5. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2012;119:3003–3015.
6. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378(6):518–528.
7. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28:52–61.
8. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3:28–35.

7. Léčebné strategie

7.1. VÝCHOZÍ POZNATKY PRO LÉČEBNÉ STRATEGIE

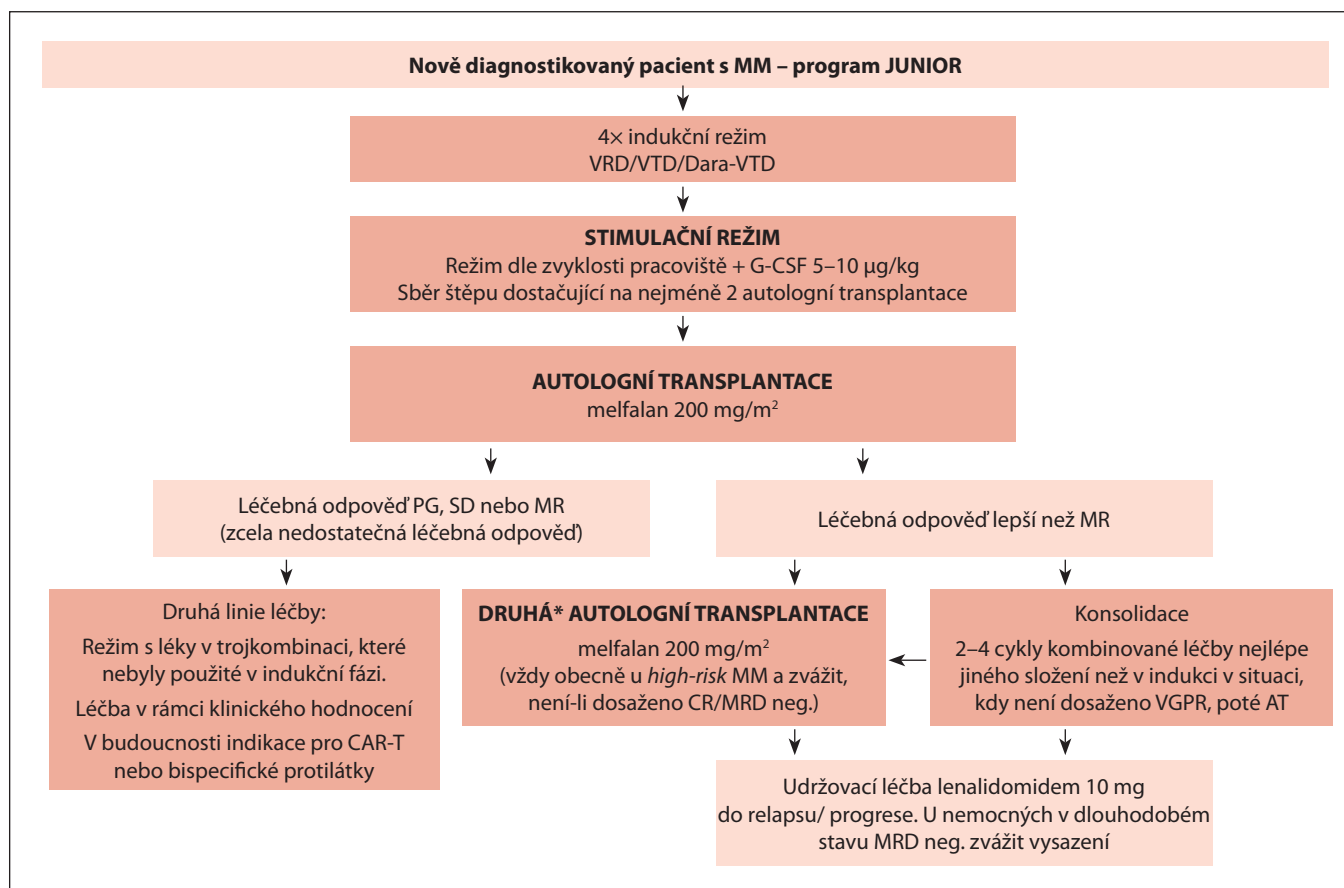
Naše léčebná strategie se v průběhu minulých 4 let částečně obohatila doplněním několika nových léčebných kombinací v oblasti relapsu MM. Stále však čekáme na účinné kombinace pro nemocné refrakterní na lenalidomid. Bohužel v roce 2023 čekáme i na úhradu nejúčinnějších režimů používaných v relapsu u nemocných refrakterních na lenalidomid a nejúčinnějších režimů u nově diagnostikovaných nemocných. Jde přitom o zásadní přínos pro nemocného, neboť nejlepší kombinované režimy v primoléčbě mají medián doby do pro-

grese až 5 let! Jen když budou nejlepší léčebné postupy používány celoplošně, můžeme pozorovat další zásadní zlepšování prognózy nemocných s MM v ČR.

Cílem u nově diagnostikovaných nemocných je dosažení dlouhodobé CR a to nejlépe s negativitou MRD. I v 1.–2. relapsu onemocnění je cílem využít potenciál nových kombinací k navození co nejlepší léčebné odpovědi, která se projeví významným prodloužením doby do další progresse. Zcela revoluční léčba pomocí CAR-T a bispecifických protilátek je doposud nehrzená a v doporučeních je jí věnováno jen limitované místo. Je nepochybné, že do vydání nových dpo-

ručení za 4–5 let dojde k zásadnímu pokroku právě díky této léčbě, se kterou má většina hematologických center již několikaleté zkušenosti v rámci klinických studií.

Doporučení pro podskupinu nemocných s vysokým rizikem definovaným na základě chromozomálních abnormalit se nemění. Režimy by měly obsahovat vždy proteasomový inhibitor, jde-li o rizikové translokace chromozomu t(4;14), t(14;16), t(14;20) (Sonneveld, 2016). Tandemová autologní transplantace je standardem (podívejte na algoritmus 7.1). Vždy, když to lze, by měla být použita trojkombinace nejúčinnějších dostupných léků.



Obr. 7.1. Léčba mnohočetného myelomu (MM) pro pacienty vhodné k autologní transplantaci – primoléčba.

*Jak autologní transplantace, tak konsolidace jsou možné možnosti volby dalšího postupu, je-li cílem dosažení hluboké remise (kompletní remise a stavu MRD negativity (citlivost 10⁻⁵) potvrzenou průtokovou cytometrií nebo NGS. CR – kompletní remise; Dara – daratumumab; G-CSF – granulocytární kolonie stimulující růstový faktor; MM – mnohočetný myelom; MR – minimální léčebná odpověď; MRD – Minimální zbytková nemoc; NGS – sekvenování nové generace; PG – progresse; SD – stabilní onemocnění; VRD – bortezomib, lenalidomid, dexamethason; VTD – bortezomib, thalidomid, dexamethason

Naše stávající léčebné strategie vycházejí z řady vědeckých a výzkumných poznatků, z nichž při nezbytném zjednodušení lze uvést tyto následující:

A) **Každému MM předchází stav prekancerózy**, tzv. monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) (Landgren, 2009). Stav od objevení se prvního klonálního plazmocytu přes MGUS, MM, refrakterní MM až po plazmocelulární leukemii na sebe navzájem navazují a u jednoho nemocného je lze považovat za jedno onemocnění měnící se v čase.

Do které fáze se vstupní klonální plazmocyt vyvine právě u daného nemocného, závisí na řadě vnitřních a vnějších faktorů, tím nejvýznamnějším je zpravidla časový faktor, resp. doba provedení vstupního vyšetření.

B) **Existuje řada podtypů mnohočetného myelomu**, onemocnění je silně heterogenní. S tím souvisí i různá prognóza nemocných s MM. Všechny z dostupných klasifikací (na základě ISS či R-ISS, jen cytogenetického nálezu, genového expresního profilu a nejnověji cirkulujících myelomových buněk apod.) umožňují obecně rozdělit nemocné na nemocné s vysokým, nízkým a případně středním rizikem pro dlouhodobé přežití. Bohužel však žádná z klasifikací není natolik specifická, aby jednoznačně předurčovala léčebný úspěch a prognózu u daného nemocného (Fonseca, 2009; Munshi, 2011; Shaughnessy, 2007; Palumbo, 2015; Jelínek, 2023).

C) **Na základě klonální teorie a doložených důkazů existuje u většiny nemocných s MM již vstupně při stanovení diagnózy více klonů plazmocytů** s rozdílnými charakteristikami vč. senzitivity na léčbu. Jejich poměr se u daného nemocného mění v čase a v závislosti na léčbě. Nové klony pravděpodobně mohou vznikat i v průběhu léčby (Keats, 2012). Toto zjištění je v souladu s významnými úspěchy léčby s trojkombinací léků vč. vyléčení u nemocných léčených inten-

zivními sekvenčními léčebnými postupy sestávajícími se z nejúčinnějších léků.

D) **Rezistence na daný lék nemusí být absolutní**. Z výše uvedené klonální teorie vyplývá, že jestliže je onemocnění rezistentní na určitý lék např. při první progresi onemocnění, neznamená to automaticky, že ve čtvrté progresi onemocnění bude rovněž na daný lék rezistentní. V té době může, ale nemusí být v kostní dřeni již přítomný v převaze klon senzitivní na lék nad klonem dříve rezistentním. V případě, že nejsou k dispozici jiné léčebné možnosti, je vhodné odzkoušet senzitivitu na dříve použité léky.

E) **Existují metody (průtoková cytometrie, sekvenování nové geny) umožňující vyhodnocení zbytkového nádorové onemocnění se senzitivitou až 10^{-6}** . Současně je nepochybné, že dosažení dlouhodobé MRD negativity je nezávislým prognostickým faktorem pro nemocné s novou diagnózou i relapsem onemocnění, přičemž tento stav lze dosáhnout u významné části nemocných s novou diagnózou, ale nově i u části nemocných v relapsu onemocnění (Landgren, 2016; Paiva, 2015; Munshi, 2017).

F) **Efektivita režimů složených ze tří léků (dva nové plus dexametazon) a nejnověji ze čtyř léků (tři nové léky plus dexametazon) je v relapsu MM mimořádná**. Tyto režimy jsou zkoušené v primoléčbě (Mateos, 2018), záhy nahradí stávající standardy, možná s výjimkou režimu daratumumab-lenalidomid-dexametazon.

G) **Je zjevné, že tu stále bude skupiny vysoce rizikových nemocných (asi 20 %) s časově limitovanou prognózou**, u které budeme především používat experimentální léčbu až do nalezení účinné.

7.2. LÉČEBNÁ STRATEGIE A LÉČEBNÉ LINIE

První léčebná linie, primoléčba, je léčba nové diagnózy. Druhá léčebná linie je

léčba prvního relapsu či progresu. Jedna léčebná linie může zahrnovat indukční fázi a udržovací fázi léčby. U nemocných vhodných k provedení autologní transplantace je doplněna o myeloablativní léčbu s podporou periferních krvetvorných kmenových buněk. Součástí jedné linie může být případně konsolidační léčba, zvláště v klinických studiích. Udržovací léčba je definovaná zpravidla dle klinických studií až do relapsu či progresu onemocnění nebo je z různých důvodů (např. bezpečnost) stanovena maximální délka udržovací léčby. Je zásadní správné stanovení linie léčby. Změna léčebné strategie z nějakého důvodu (rezistence, nedostatečná účinnost, rozhodnutí nemocného, ...) znamená vždy změnu léčebné linie.

7.3. ZÁKLADNÍ KAMENY LÉČEBNÉ STRATEGIE

A) **Kombinovaná léčba** – Od začátku éry nových léků se snažíme používat kombinace léků. Lze pozorovat jednoznačný trend – významné omezení používání melfalanu, ale i cyklofosfamidů a talidomidu. Kombinace (VMP, MPT, CTD, CVD) nejsou v roce 2023 první volbou v 1.–3. léčebné linii, neboť jsou dostupné účinnější a více bezpečné trojkombinace. Na základě stávajících poznatků a *evidence based medicine* dat je zřejmé, že kombinace imudomodulačních látek s proteasomovým inhibítorem je obecně výhodná z pohledu účinnosti i nežádoucích účinků, a to u nemocných vhodných i nevhodných pro provedení autologní transplantace, tedy v našich protokolech u juniorů i seniorů. **Režim bortezomib-lenalidomid-dexametazon je jedním z účinných režimů dostupných v současnosti, který by měl být využíván především v primoléčbě** (Attal, 2017; Durie, 2017). Za zcela revoluční lze z novějších trojkombinací označit především režim daratumumab-lenalidomid-dexametazon, jehož účinnost je jak v relapsu, tak v primoléčbě oproti ostatním režimům zásadně a skokově

lepší (Facon, 2019; Dimopoulos, 2023). U předléčených nemocných s lenalidomidem jsou v relapsu vysoce účinné režimy s daratumumabem nebo isatuximabem v kombinaci s karfilzomibem a dexametazonem (viz příslušné kapitoly 8.7 a 8.9).

B) Dosažení maximální léčebné odpovědi jako první průběžný cíl léčebné strategie

– Stanovení MRD negativity se senzitivitou až 10^{-6} je dnes dostupné. Dosažení kompletní remise (CR) bylo vždy prognosticky významným faktorem (Barlogie, 2006). Nejnověji se prognosticky z nemocných dosahujících kompletní remise vyčleňují ti nemocní, kteří dosáhnou po léčbě negativní MRD a tento stav je dlouhodobý. Tito nemocní mají významně lepší prognózu nezávislou na použité léčbě (Munshi, 2017). Rozdíl je klinicky velmi významný. Jde dnes o již nezpochybnitelný prognostický parametr a cíl léčby! Ověření MRD negativity je vhodné doplnit nejlépe PET/CT vyšetřením k vyloučení aktivních fokálních ložisek (Kumar, 2016).

C) Existují i nemocní s indolentním myelomem, kteří nemusí být intenzivně léčeni – Existuje podskupina nemocných s profilem „like MGUS“ podle výsledku průtokové cytometrie (asi 5–7 %), která nikdy nedosáhne ani biochemické CR a přesto to neznamená špatnou prognózu (Paiva, 2013). Tyto nemocné lze najít mezi skupinou nemocných s pomalou reakcí na podanou léčbu a nízkým prognostickým rizikem. Je pravděpodobné, že u nich dochází k „vrácení“ onemocnění do stavu podobného v MGUS fázi. S jistou zbytkovou hladinou M-Ig ve fázi plató žijí ti nemocní dlouhodobě bez nové aktivity onemocnění. Pro jejich prognózu není rozhodující dosažení CR (Burgos, 2023). Naopak by bylo chybou za každou cenu nemocné léčit a snažit se dosáhnout CR pomocí rychlého střídání léků. Určení takového typu nemocného je dnes možné pomocí průtokové cytometrie. Pomůckou při rozhodování

zda jde o takový indolentní typ MM v klinické praxi, je stanovení nízkého rizika onemocnění pomocí ISS a FISH, velmi pozvolný pokles M-Ig při vstupní indukci, rovněž tak následně velmi pozvolný vzestup při progresi a již zmiňovaná nemožnost dosáhnout kompletní remise. Klíčové je, že po zastavení léčby je dlouhodobě hladina M-Ig v plató fázi.

D) Limitovaná konsolidační léčba

– Pro jednoznačné doporučení konsolidační léčby v primoléčbě schází jednoznačně přesvědčivé údaje, třebaže je řada pozitivních analýz svědčících pro použití konsolidace. Dostupná data však nejsou tak silná a jednoznačná ve srovnání např. s udržovací léčbou lenalidomidem (Moreau, 2017; Sonneveld, 2016). Obecně má konsolidační léčba smysl tam, kde je cílem dále zlepšit léčebnou odpověď a optimálně dosáhnout hluboké remise. Obecně by měla mít konsolidace jiné složení léků než vlastní indukční léčba, což bude preferovaná strategie dalších let díky dostupnosti většího počtu léků. U nemocných vhodných k autologní transplantaci, je možností, která by měla být využita tam, kde po první autologní transplantaci není dosaženo kompletní remise, respektive MRD negativity.

E) Udržovací léčba – Lenalidomid 10mg (21 dnů v 28denním cyklu) je doporučovaná udržovací léčbou u všech nemocných po provedení autologní transplantace (Attal, 2012 a 2017; McCarthy, 2012; Palumbo, 2012; Holstein, 2017). Výstupy ze studií jsou mimořádné, PFS je díky použití udržovací léčby prodlouženo téměř dvojnásobně a jak francouzská, tak americká studie prokázaly přínos na celkové přežití. Ixazomib a daratumumab byly zkoušeny v randomizovaných studiích oproti placebo s pozitivním výsledkem (Dimopoulos, 2019; Dimopoulos, 2020; Moreau, 2021). Nikdy však nebyly srovnané oproti lenalidomidu, což je limitací pro jejich registraci a úhradu.

F) Flexibilita protokolů s ohledem na komplexní stav nemocného

– K dispozici jsou protokoly junior a senior s různou intenzitou. Vždy když je to možné, je vhodné začínat standardním dávkováním. Nicméně u fragilních nemocných je prokázáno, že příliš intenzivní léčba vede k horším celkovým výsledkům než léčba přiměřené intenzity s menší toxicitou (Ludwig, 2011; Palumbo, 2011).

G) Monitorace a minimalizace nežádoucích účinků

– Pečlivá monitorace nežádoucích účinků, jasná profylaktická opatření (trombóza, herpes zoster, infekce obecně, zácpa, ...) a včasné zastavení léčby či včasná redukce dávky jsou efektivní kroky s cílem minimalizovat vedlejší účinky léčby. Zastavení a včasná redukce dávky jsou zvláště v ochraně nemocného před polékovou neuropatií jediné možné účinné rozhodnutí lékaře. Cílem je udržení kvality života i po ukončené léčbě. Především tedy „nevyrobit“ těžší formu neuropatie a obecně minimalizovat stupně 3–4 nežádoucích účinků. Podobně dnes platí pro režimy s carfilzomibem u nemocných s predispozicí pro srdeční selhání v anamnéze. Ukazuje se, že použití monoklonálních protilátka a především bispecifických protilátka proti antigenu BCMA přináší vyšší frekvenci vážných infekčních a také atypických komplikací (viz kapitola 8–12 a 17). Jen to zdůrazňuje zvýšený tlak na profesionalitu a erudici zdravotních týmů a komplexnost péče o nemocné s MM.

H) Ekonomické a racionální používání léků

– Naše doporučení již v roce 2009, 2012 a 2018 měla v sobě zabudovaný přísný racionální aspekt, který výrazně ekonomizuje léčbu. Považujeme za jedno z možných řešení ekonomizujících léčbu využívat testování léčebné účinnosti pomocí vstupních dvou cyklů léčby v rámci risk-sharing programů (programů sdíleného rizika) ve spolupráci plátců zdravotní péče s farmaceutickými firmami a ná-

sledně hradit léčbu z rozpočtu jen u nemocných, u nichž bude po dvou cyklech léčby evidentní, že nemoc není rezistentní na léčbu (změna trendu vývoje paraproteinu ve smyslu nejméně zastavení nárůstu). Toto je názor expertů při reflexi stoupajících nákladů v hematologii a nemůže být odborným doporučením. Jde o nástroj, který by ekonomizoval léčbu zvláště u pozdních relapsů nemocnění a vyžaduje koordinaci nad rámec těchto doporučení. Je zjevné, že vysoce účinné režimy s dlouhou dobou PFS 1 a 2 povedou k zásadnímu snížení počtu léčebných linií v průběhu deseti let života nemocného. Je vysoce pravděpodobné, že dojde k zvýšení podílu nemocných vyléčených. Ekonomizace léčby tedy bude znamenat využití vysoce nákladných trojkombinací a čtyřkombinací v primoléčbě a případně v prvním relapsu.

I) Respekt k biologii onemocnění a individualitě nemocného – U výrazně předléčených nemocných platí individuální postup s cílem dlouhodobější kontroly onemocnění. I stabilizace onemocnění na více než 6 měsíců s individuálně upraveným režimem pro nemocného co do dávek, složení a délky podávání, lze považovat u nemocných v pátém a dalším relapsu za léčebný úspěch. Neexistují randomizované klinické studie, jejichž výsledky by vedly ke stanovení jasných pravidel léčby u pokročilých onemocnění. Existuje však soubor pravidel pro více předléčené nemocné a pro tzv. fragilní (křehké) nemocné s řadou jiných interních onemocnění, které musí zkušený hematolog využívat (Palumbo, 2011).

7.4. VOLBA OPTIMÁLNÍ LÉČBY

Zde uvádíme přehled doporučených možností léčby na základě evidence based medicine. Režimy s nejúčinnějšími léky jsou upřednostněny. Jednotlivé klíčové citace jsou uvedeny u léků v kapitolách 8–11.

7.4.1. Volba úvodní léčby – primoléčby

Níže uvedená doporučení platí v případě, že budou dané léky dostupnými a hrazenými léky v primoléčbě mnohočetného myelomu. Neposkytnutí léku z důvodu nedostupnosti v dané zemi nebo z důvodu neuznání úhrady léků zdravotní pojišťovnou nemůže být použito proti lékaři a jeho pracovišti.

V současnosti má lékař a pacient možnost volit mezi následujícími možnostmi, přičemž platí obecné pravidlo, že trojkombinace s využitím dvou nových léků jsou účinnější než dvojkombinace.

- Léčba lenalidomidem v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem (RVD) je velmi účinný režim u nemocných, kteří nemohou podstoupit vysokodávkovou chemoterapii s následnou autologní transplantací krvinek. Jeho použití v primoléčbě je plně indikováno na základě výsledků jedné randomizované klinické studie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Oba léky jsou registrovány pro primoléčbu. Režim RVD slouží jako referenční režim v kontrolním rameni řady randomizovaných studií.
- V indikovaných případech lze modifikovat režim dle stavu nemocného, případně použít jen dvojkombinaci Rd bez bortezomibu.
- Daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je dnes považován za nejúčinnější režim. Jeho výsledky jsou především u nově diagnostikovaných nevhodných k transplantaci se standardním rizikem mimořádné.
(*Jde o režim preferovaný z odborného pohledu. Bohužel tento režim nemá v roce 2023 v ČR a SR stanovenou úhradu.*)

7.4.2. Volba léčby relapsu či rezistentního onemocnění

Níže uvedená doporučení platí v případě, že budou dané léky dostupnými a hrazenými léky v relapsu mnohočetného myelomu. Neposkytnutí léku z důvodu nedostupnosti v dané zemi nebo z důvodu neuznání úhrady léků zdra-

votní pojišťovnou nemůže být použito proti lékaři a jeho pracovišti.

Platí, že pokrok v poslední době byl významný, tedy nové dostupné kombinované režimy od roku 2018 jsou významněji účinné než historicky zavedené. Všechna mezinárodní doporučení reagovala na zvýšený počet dostupných kombinací zásadním a logickým krokem – následná léčba vždy zásadně zohledňuje léčbu v předchozí linii a refrakternost k dané léčbě (Dimopoulos, 2021). Pochopitelně přibývá nemocných tzv. „triple“ či „penta“ refrakterních. U nemocných s pokročilým myelomem léčeným více jak 3 liniemi jsou výsledky jakékoliv léčby již velmi limitované a zásadní je použití nových možností – bispecifických protilátek nebo CAR-T terapie.

Naopak přes limitovaný počet randomizovaných klinických studií využívajících autologní transplantaci v relapsu onemocnění (Cook, 2016) je názorem expertů na základě retrospektivních analýz, že je použití myeloablativního režimu v relapsu onemocnění velmi účinnou léčebnou strategií, která by měla být využívána častěji, než tomu je doposud (Giralt, 2015).

- Daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je účinný režim v případech 1.–3. relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Karfilzomib v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je účinný režim v případech 1.–3. relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Ixazomib v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je účinný režim v případech 1.–3. relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Režim je účinný i v pozdějších relapsech onemocnění, pokud je na něj nemocný senzitivní a toleruje jej (názor expertů).
- Daratumumab v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem je účinný režim v případech 1.–3. relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Režim je účinný i v pozdějších

relapsech onemocnění, pokud je na něj nemocný senzitivní (názor expertů).

- Daratumumab nebo isatuximab v kombinaci s karfilzomibem a dexametazonem jsou účinné režimy v případě 1.–3. relapsu onemocnění, zvláště pak u nemocných refrakterních na lenalidomid (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Daratumumab nebo isatuximab nebo elotuzumab nebo bortezomib v kombinaci s pomalidomidem a dexametazonem jsou účinné režimy v případě 2. a vyššího relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Pomalidomid s dexametazonem je účinný režim v případě 2. a vyššího relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Daratumumab v monoterapii je účinný režim v případě 3. a vyššího relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).
- Teclistamab, belantamab, talquetamab jsou léky zásadně účinné v případě 3. a vyššího relapsu a tam, kde ostatní léčba selhává. Jsou dostupné pomocí žádosti na paragraf 16 v ČR. Záhy bude dostupný elranatamab, další anti BCMA bispecifické protilátka.

U všech režimů je možné zvolit možnost konsolidace pomocí myeloablativního režimu (melfalan 100–200 mg/m²), resp. autologní transplantace (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

V případě rezistence na dostupnou léčbu je kombinace kortikoidu s malou dávkou cyklofosfamidu zpravidla nezaťažující akceptovatelnou paliativní léčebnou modalitou, pokud se lékař nerozhodne léčbu ukončit.

7.4.3. Výběr režimu v relapsu onemocnění

Při volbě léčby je vždy třeba zohlednit preference a individuální potřeby pacienta.

Podstatné je, že vedle výběru nemocného můžeme jistě pro nemocné v 1.–3. relapsu najít kombinovaný režim, na který bude dobře léčebně reagovat

a bude jej dobře tolerovat (čím hlubší remise tím lépe; dosažení velmi dobré partiální remise by mělo být minimálním cílem; jde jen o názor expertů vyplývající z PFS intervalů dosažených v závislosti na léčebné odpovědi). Některé léky mají mimořádně silný protimyelomový efekt a měly by být upřednostněny např. při vysoce agresivním rychlém relapsu onemocnění (např. carfilzomib, anti-CD38 protilátka). U všech nových léčebných kombinací však první léčebný účinek můžeme pozorovat v mediánu 1–2 měsíců. Jde tedy brzy kvalifikovaně posoudit, zda je na lék nemocný citlivý, třebaže maximálního léčebného účinku dosahují různé kombinace v různé době od zahájení léčby. Autologní transplantace by měla být vždy zvažována jako možná součást léčebné strategie při nedostatečné léčebné účinnosti.

7.5. VÝBĚR REŽIMU U NEMOCNÝCH S VYSOCE RIZIKOVÝM (HIGH-RISK) MM

7.5.1. Definice vysoce prognosticky rizikové skupiny (*high-risk*)

Nejprve definování skupiny nemocných, které považujeme za nemocné s horší prognózou na základě FISH vyšetření (dále jen *high-risk* MM). Označení *high-risk* souvisí s přežitím ≤ 3 roky v případě nemocných vhodných pro transplantaci a přežitím ≤ 2 roky u nemocných nevhodných pro provedení transplantace (Sonneveld, 2016). Je logické, že se tato definice bude časem měnit tak, jak nové léčebné kombinace posouvají celkové přežití.

Definice *high-risk* skupiny nemocných na základě přítomnosti cytogenetických aberací (t(4;14), t(14;16) a del(17/17p)) je uvedena v kapitole 3. Kombinace ≥ 3 abnormalit znamená ultra-*high-risk* HR stav s méně než 2letým přežitím (Sonneveld, 2016). Pokud jde o izolovanou změnu, nemusí jít o zvýšené riziko. Všechny prognostické systémy mají své limity – tedy mají jistý stupeň chybovosti. Je nutné zdůraznit, že v relapsu onemocnění se profil chromozomálních abnormalit může dále vyvíjet a měnit. Je vhodné zjistit aktuální stav před léčbou.

7.5.2. Stávající významné údaje o léčbě *high-risk* u nově diagnostikovaných nemocných s mnohočetným myelomem (NDMM) a relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem (RRMM).

V každé kapitole u nových léků je uveden přínos daného léku v odstavci „jiná závažná pozorování“, pokud jsou k dispozici publikované údaje. Ve většině klinických studií jsou publikované výstupy PFS a OS u podskupin nemocných s translokacemi a del (17/17p). Výjimečně je někdy uveden zisk (1q).

Data v primoléčbě u NDMM nejsou zcela jednoznačná, ale léčebné režimy s bortezomibem nebo s bortezomibem a lenalidomidem mohou zlepšit celkové výsledky u nemocných s t(4;14) (Sonneveld, 2016). Podobně to platí o indukční léčbě na bázi bortezomibu a tandemové autologní transplantaci, která zlepšuje výstupy u *high-risk* nemocných, zvláště pak s t(4;14) (Sonneveld, 2016). Naopak režim Rd s kontinuálním podáním lenalidomidu není vhodný v primoléčbě u *high-risk* nemocných (Avet-Loiseau, 2015; Benboubker, 2014; Facon, 2018).

U nemocných s RRMM byl pozorován významný klinický přínos trojkombinací u skupiny *high-risk*. Tyto režimy nepřekónávají negativní prognostický význam *high-risk* chromozomálních abnormalit, ale klinicky významně zlepšují prognózu této skupiny.

7.5.3. Doporučení pro diagnostiku a léčbu vysoce prognosticky rizikové skupiny (*high-risk*) nemocných s mnohočetným myelomem

- Pro identifikaci podskupiny nemocných s vysokým rizikem pro krátké celkové přežití (tzv. *high-risk* MM) je vhodné vstupně vyšetřit na myelomových buňkách všechny dostupné rizikové translokace IgH (t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), zisk (1q21) a stanovit, zda jde o hyperdiploidní karyotyp. Za nezbytné mini-

Tab. 7.1. Přehled doporučených léčebných režimů (obsahuje jen vybrané doporučené režimy).**VTD w (weekly – týdně) à 28 dní**

bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/s.c.	den 1, 8, 15, 22
thalidomid	100 mg/den	p.o.	kontinuálně
dexametazon*	40 mg/den (*20 mg/den p.o. u pac. nad 75 let)	p.o.	den 1, 8, 15, 22

VTD intenzifikovaný à 21 dní

bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/s.c.	den 1, 4, 8, 11 (15)
thalidomid	100 mg/den	p.o.	kontinuálně, den (1–21)
dexametazon*	40 mg/den (*v celkové dávce 160 mg/den v alternativním dávkování, den 1–4)	p.o.	den 1, 4, 8, 11 (15)

VTD-PACE à 28 dní

bortezomib	1,0 mg/m ²	s.c.	den 1, 4, 8, 11
dexametazon	40 mg	p.o.	den 1–4
thalidomid	100 mg	p.o.	den 1–28
cisplatina	10 mg/m ²	i.v.	den 1–4
cyklofosfamid	400 mg/m ²	i.v.	den 1–4
etoposid	40 mg/m ²	i.v. inf.	den 1–4
doxorubicin	10 mg/m ²	i.v.	den 1–4

VCD w (weekly) CFA i.v. à 28 dní

bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/s.c.	den 1, 8, 15, 22
cyklofosfamid	500 mg/m ²	i.v.	den 1 a 15
dexametazon*	40 mg/den (*20 mg/den p.o. u pac. nad 75 let)	p.o.	den 1, 8, 15, 22

VCD w (weekly) CFA p.o. à 28 dní

bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/s.c.	den 1, 8, 15, 22
cyklofosfamid	50 mg/m ²	p.o.	kontinuálně
dexametazon*	40 mg/den (*20 mg/den p.o. u pac. nad 75 let)	p.o.	den 1, 8, 15, 22

VMP w (weekly) à 28 dní

bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/s.c.	den 1, 8, 15, 22
alkeran	6–9 mg/m ² /den	p.o.	den 1–4
prednison	1–2 mg/kg/den	p.o.	den 1–4

RD à 28 dní

lenalidomid	10–15–25 mg/den	p.o.	den 1–21
dexametazon*	40 mg/den (*20 mg/den p.o. u pac. nad 75 let)	p.o.	den 1, 8, 15, 22

RD-R à 28 dní (pro pacienty > 65 a ≤ 80 let, intermediate-fit dle IMWG frailty score) (Larocca, 2021)

lenalidomid	25 mg/den	p.o.	den 1–21 (C1–9)
lenalidomid	10 mg/den	p.o.	den 1–21 (od C10)
dexametazon	20 mg/den	p.o.	den 1, 8, 15, 22 (C1–9)

V-RD à 28 dní

bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/s.c.	den 1, 8, 15, 22
lenalidomid	10–15–25 mg/den	p.o.	den 1–21
dexametazon*	40 mg/den (*20 mg/den p.o. u pac. nad 75 let)	p.o.	den 1, 8, 15, 22

Ixa-RD à 28 dní

ixazomib	4 mg	p.o.	den 1, 8, 15
lenalidomid	10–15–25 mg/den	p.o.	den 1–21
dexametazon*	40 mg/den (*20 mg/den p.o. u pac. nad 75 let)	p.o.	den 1, 8, 15, 22

Tab. 7.1 – pokračování. Přehled doporučených léčebných režimů (obsahuje jen vybrané doporučené režimy).**KRD à 28 dní**

carfilzomib	20 mg/m ² (max. 44 mg)	i.v.	den 1+2 (C1)
	27 mg/m ² (max. 60 mg)	i.v.	den 8+9, 15+16 (C1)
			den 1+2, 8+9, 15+16 (C2–C12)
			den 1+2, 15+16 (od 13. cyklu)
lenalidomid	10–15–25 mg/den	p.o.	den 1–21
dexametazon*	40 mg/den (*20 mg/den p.o. u pac. nad 75 let)	p.o./i.v.	den 1, 8, 15, 22

KD à 28 dní

carfilzomib	20 mg/m ² (max. 44 mg)	i.v.	den 1+2 (C1)
	56 mg/m ² (max. 123 mg)	i.v.	den 8+9, 15+16 (C1)
			den 1+2, 8+9, 15+16 (od C2)
dexametazon	20 mg/den	p.o./i.v.	den 1+2, 8+9, 15+16, 22+23

P-VD à 21 dní

pomalidomid	4 mg/den	p.o.	den 1–14
bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/s.c.	den 1, 4, 8, 11 (C1–C8)
			den 1, 8 (od C9)
dexametazon	20 mg/den	p.o.	den 1+2, 4+5, 8+9, 11+12 (C1–C8)
			den 1+2, 8+9 (od C9)

PD à 28 dní

pomalidomid	4 mg/den	p.o.	den 1–21
dexametazon*	40 mg/den (*20 mg/den p.o. u pac. nad 75 let)	p.o./i.v.	den 1, 8, 15, 22

Daratumumab à 28 dní

daratumumab	1 800 mg	s.c.	1× týdně – týden 1–8 (C1, C2)
			1× za 2 týdny – týden 9–24 (C3–C6)
			1× za 4 týdny – od 25. týdne (od C7)

Dara-VD à 21 dní

daratumumab	1 800 mg	s.c.	den 1, 8, 15 (C1–C3)
			den 1 (C4–C8)
			1× za 4 týdny (od C9)
bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. bolus/s.c.	den 1, 4, 8, 15 (C1–C8)
dexametazon*	20 mg/den	p.o.	den 1+2, 4+5, 8+9, 11+12 (C1–C8)
	(*20 mg/den u pac. nad 75 let)	p.o.	den 1, 8, 15

Dara-RD à 28 dní

daratumumab	1 800 mg	s.c.	1× týdně – týden 1–8 (C1, C2)
			1× za 2 týdny – týden 9–24 (C3–C6)
			1× za 4 týdny – od 25. týdne (od C7)
lenalidomid	10–15–25 mg/den	p.o.	den 1–21
dexametazon*	20 mg/den	p.o.	den 1+2, 8+9, 15+16, 22+23
	(*20 mg/den u pac. nad 75 let)	p.o.	den 1, 8, 15, 22

Tab. 7.1 – pokračování. Přehled doporučených léčebných režimů (obsahuje jen vybrané doporučené režimy).**Dara-KD à 28 dní**

daratumumab	8 mg/kg	i.v. inf	den 1+2 (C1)
	16 mg/kg	i.v. inf	den 8, 15, 22 (C1)
			1× týdně – týden 5–8 (C2)
			1× za 2 týdny – týden 9–24 (C3–C6)
			1× za 4 týdny – od 25. týdne (od C7)
nebo			
daratumumab	1 800 mg	s.c.	1× týdně – týden 1–8 (C1, C2)
			1× za 2 týdny – týden 9–24 (C3–C6)
			1× za 4 týdny – od 25. týdne (od C7)
karfilzomib	20 mg/m ² (max. 44 mg)	i.v.	den 1+2 (C1)
	56 mg/m ² (max. 123 mg)	i.v.	den 8+9, 15+16 (C1)
			den 1+2, 8+9, 15+16 (od C2)
dexametazon*	20 mg/den	p.o./i.v.	den 1+2, 8+9, 15+16
	40 mg/den		den 22
	(*20 mg/den u pac. nad 75 let po 1. týdnu)	p.o.	den 1, 8, 15, 22

Elo-RD à 28 dní

elotuzumab	10 mg/kg	i.v. inf	den 1, 8, 15, 22 (C1, C2)
			den 1 a 15 (od C3)
lenalidomid	10–15–25 mg/den	p.o.	den 1–21
dexametazon*	20 mg/den	p.o./i.v.	den 1+2, 8+9, 15+16, 22+23
	(*20 mg/den u pac. nad 75 let)	p.o.	den 1, 8, 15, 22

ELO-PD à 28 dní

elotuzumab	10 mg/kg	i.v. inf	den 1, 8, 15, 22 (C1, C2)
	20 mg/kg	i.v. inf	den 1 (od C3)
pomalidomid	4 mg/den	p.o.	den 1–21
dexametazon	8 mg/den	i.v.	den 1, 8, 15, 22 (C1, C2)
			den 1 (od C3)
dexametazon (u pac. ≤ 75 let)	28 mg/den	p.o.	den 1, 8, 15, 22 (C1, C2)
			den 1 (od C3)
	40 mg/den	p.o.	den 8, 15, 22 (od C3)
dexametazon (u pac. > 75 let)	8 mg/den	p.o.	den 1, 8, 15, 22 (C1, C2)
			den 1 (od C3)
	20 mg/den	p.o.	den 8, 15, 22 (od C3)

Isa-KD à 28 dní

isatuximab	10 mg/kg	i.v. inf.	1× týdně (C1)
			1× za dva týdny (od C2)
carfilzomib	20 mg/m ² (max. 44 mg)	i.v.	den 1+2 (C1)
	56 mg/m ² (max. 123 mg)	i.v.	den 8+9, 15+16 (C1)
			den 1+2, 8+9, 15+16 (od C2)
dexametazon*	20 mg/den	p.o./i.v.	den 1+2, 8+9, 15+16, 22+23
	(*20 mg/den u pac. nad 75 let)	p.o.	den 1, 8, 15, 22

Tab. 7.1 – pokračování. Přehled doporučených léčebných režimů (obsahuje jen vybrané doporučené režimy).**Isa-PD à 28 dní**

isatuximab	10 mg/kg	i.v. inf.	1× týdně (C1) 1× za dva týdny (od C2)
pomalidomid	4 mg/den	p.o.	den 1–21
dexametazon*	40 mg/den (*20 mg/den p.o. u pac. nad 75 let)	p.o./i.v.	den 1, 8, 15, 22

Belantamab mafodotin

belantamab	2,5 mg/kg	i.v. inf.	1× za tři týdny
------------	-----------	-----------	-----------------

Teclistamab

teclistamab	0,06 mg/kg (1. step-up dávka)	s.c.	den 1
	0,3 mg/kg (2. step-up dávka)	s.c.	den 3 (2–7 dní po 1. dávce)
	1,5 mg/kg (1. udržovací dávka)	s.c.	den 5 (2–7 dní po 2. dávce)
	1,5 mg/kg (následné udržovací dávky)	s.c.	týden po 1. udržovací dávce a dále 1× týdně

CTD à 28 dní

cyklofosfamid	500 mg/m ²	i.v.	den 1 a 15
	625 mg/m ²	p.o.	
thalidomid	100 mg/den	p.o.	kontinuálně
dexametazon*	40 mg/den (*20 mg/den p.o. u pac. nad 75 let)	p.o./i.v.	den 1, 8, 15, 22

CTD (CFA p.o.)

cyklofosfamid	50 mg	p.o.	kontinuálně
thalidomid	100 mg/den	p.o.	kontinuálně
dexametazon*	40 mg/den (*20 mg/den p.o. u pac. nad 75 let)	p.o./i.v.	den 1, 8, 15, 22

CP à 28 dní

cyklofosfamid	50 mg	p.o.	kontinuálně
Prednison	20 mg/den	p.o.	obden

R – udržovací léčba à 28 dní

lenalidomid	10 mg/den	p.o.	den 1–21
-------------	-----------	------	----------

MOBILIZACE**C+G-CSF**

uromitexan	1 000 mg (fixně)	i.v. inf.	den 1
cyklofosfamid	2 500 mg/m ²	i.v. inf.	den 1
uromitexan	4 000 mg (fixně)	i.v. inf.	den 1
G-CSF	10 µg/kg/den	s.c.	ode dne +5

ARA+G-CSF

ARA-C	400 mg/m ² / à 12 h	i.v. inf.	den 1–2
G-CSF	10 µg/kg/den	s.c.	ode dne +5

Tab. 7.2. Přehled doporučených léčebných režimů.

Nová dg.	Indukce	Myeloablance	Konsolidace (není doporučena)	Udržovací léčba
Vhodní k AT*	VRD, VTD, CVD, Dara-VTD	MEL 200 mg/m ² 1–2x	–	R 10 mg
Nevhodní k AT	VMP, VRD, VTD, CVD, RD, Dara-Rd, Dara-VMP	MEL 100 mg/m ²		R 10 mg
1.–2. relaps	Indukce	Myeloablance	Konsolidace	Udržovací léčba
Vhodní k AT	Dara-RD, Dara-VD, KRD, Ixa-RD, VRD, Dara-KD, Isa-KD, KD, RD, VTD, CVD, VMP, CTD, PVd, Elo-Rd, Elo-Pd	MEL 200 mg/m ² 1–2x	–	–
Nevhodní k AT	Dara-RD, Dara-VD, KRD, Ixa-RD, VRD, Dara-KD, Isa-KD, KD, RD, VTD, CVD, VMP, CTD, PVd, Elo-Rd, Elo-Pd	MEL 100mg/m ²	–	–
≥ 3. relaps	Indukce	Myeloablance	Konsolidace	Udržovací léčba
	Stejně režimy jako v 1.–2. relapsu + V-PD, daratumumab, Isa-PD, venetoclax, belantamab, bispecifické protilátky, CAR-T (paragraf 16, dle aktuální úhrady a dostupnosti)	MEL 100–200 mg/m ²	–	–

*AT – autologní transplantace

mum lze považovat (t(4;14), t(14;16) a del(17p) a zisk (1q21). (stupeň doporučení A, úroveň důkazu la)

- Ultra-high-risk skupinu identifikují komplexní změny karyotypu.
- Změny se v čase vyvíjejí, proto je vhodné vyhodnotit tyto změny i před léčbou relapsu onemocnění.
- U high-risk podskupiny nemocných s MM by neměly být používány dvoj-kombinace léků, naopak by měly být použity nejméně nejúčinnější dostupné trojkombinace. Toto platí pro novou diagnózu i relaps onemocnění. (stupeň doporučení A, úroveň důkazu la)
- V primoléčbě při přítomnosti t(4;14) by měl být součástí léčebné strategie bortezomib a v indikovaných případech tandemová autologní transplantace. (stupeň doporučení A, úroveň důkazu la)

7.6. NEJDŮLEŽITĚJŠÍ ZMĚNY OPROTI DOPORUČENÍM Z ROKU 2018 JSOU NÁSLEDUJÍCÍ

1. Upozornění na stoupající význam průtokové cytometrie pro diagnostiku a prognózu nemocných s MM.

2. Zdůrazněná klíčová role režimu daratumumab-lenalidomid-dexametazon jak v primoléčbě, tak relapsu onemocnění.

3. Posun v léčebném cíli, kdy je optimálním cílem dosažení negativity MRD, protože tito nemocní mají nejlepší šanci na dlouhodobé bezpříznakové přežití

4. Zdůraznění zásadního významu režimů tzv. imid free pro nemocné refrakterní na lenalidomid, konkrétně režimů daratumumab/isatuximab s carfilzomibem a dexametazonem.

5. Zařazení 3 nových léků do léčby relapsu onemocnění (isatuximab, teclistamab, CAR-T, talquetamab), přičemž nejméně jedna další bispecifická protilátka by měla být v EU registrovaná do konce roku 2023.

6. První doporučení pro mimořádně účinné nové typy imunoterapie: CAR-T a bispecifické protilátky.

7.7. LÉČEBNÉ PROTOKOLY

Jednotlivé léčebné protokoly, jejichž přehled je v tab. 7.2, jsou pravidelně aktualizovány v souboru „Léčebné protokoly CMG“ na webových stránkách CMG. Stávající platné verze a aktualizace jsou

ke stažení z www.myeloma.cz (sekce mnohočetný myelom/guidelines/aktuální protokoly).

Literatura

1. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Study IFM. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med. 2017;376:1311–1320.
2. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012;366:1782–1791.
3. Avet-Loiseau H, Hulin C, Benboubker L, et al. Impact of cytogenetics on outcomes of transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with continuous lenalidomide plus low-dose dexamethasone in the first (MM-020) trial. Blood. 2015;126:730.
4. Barlogie B, Tricot GJ, van Rhee F, et al. Long-term outcome results of the first tandem auto-transplant trial for multiple myeloma. Br J Haematol. 2006;135:158–164.
5. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med. 2014;371:906–917.
6. Burgos L, Tamariz-Amador LE, Puig N, et al. Definition and clinical significance of the monoclonal gammopathy of undetermined significance-like phenotype in patients with monoclonal gammopathies. J Clin Oncol. 2023;41(16):3019–3031.
7. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation

on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2016;3:e340–e351.

8. Dimopoulos AM, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:P253–P264.

9. Dimopoulos MA, Spicka I, Quach H, et al. TOURMALINE-MM4 study group. Ixazomib as postinduction maintenance for patients with newly diagnosed multiple myeloma not undergoing autologous stem cell transplantation: the phase III TOURMALINE-MM4 trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4030–4041.

10. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):801–812.

11. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Overall Survival with daratumumab, lenalidomide and dexamethasone in previously treated multiple myeloma (POLLUX): A randomized, open-label phase III trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(8):1590–1599.

12. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:519–527.

13. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the randomized phase 3 FIRST trial. *Blood*. 2018;131:301–310.

14. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380:2104.

15. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009;23:2210–2221.

16. Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group consensus conference on salvage hematopoietic cell transplanta-

tion in patients with relapsed multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:2039–2051.

17. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e431–e442.

18. Jelinek T, Bezdekova R, Zihala D, et al. More than 2% of circulating tumor plasma cells defines plasma cell leukemia-like multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2023;41(7):1383–1392.

19. Keats JJ, Chesi M, Egan JB, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood*. 2012;120:1067–1076.

20. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17:e328–e346.

21. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113:5412–5417.

22. Landgren O, Owen RG. Better therapy requires better response evaluation: paving the way for minimal residual disease testing for every myeloma patient. *Cytometry B Clin Cytom*. 2016;90:14–20.

23. Larocca A, Bonello F, Gaidano G, et al. Dose/schedule-adjusted Rd-R vs continuous Rd for elderly, intermediate-fit patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2021;137(22):3027–3036.

24. Ludwig H, Beksac M, Bladé J, et al. Multiple myeloma treatment strategies with novel agents in 2011: a European perspective. *Oncologist*. 2011;16:388–403.

25. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378(6):518–528.

26. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1770–1781.

27. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28:iv52–iv61.

28. Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Maintenance with daratumumab or observation fo-

llowing treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(10):1378–1390.

29. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*. 2011;117:4696–4700.

30. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3:28–35.

31. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood*. 2015;125:3059–3068.

32. Paiva B, Vidriales MB, Rosiñol L, et al. A multiparameter flow cytometry immunophenotypic algorithm for the identification of newly diagnosed symptomatic myeloma with an MGUS-like signature and long-term disease control. *Leukemia*. 2013;27(10):2056–2061.

33. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364:1046–1060.

34. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1759–1769.

35. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33:2863–2869.

36. Shaughnessy JD Jr, Haessler J, van Rhee F, et al. Testing standard and genetic parameters in 220 patients with multiple myeloma with complete data sets: superiority of molecular genetics. *Br J Haematol*. 2007;137:530–536.

37. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127:2955–2962.

38. Sonneveld P, Beksac M, Holt B, et al. Consolidation followed by maintenance therapy versus maintenance alone in newly diagnosed, transplant eligible patients with multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood*. 2016;128:242.

8. Léčba mnohočetného myelomu

Zde uvádíme přehled účinných používaných léků. Dostupné analýzy ze světa i naše vlastní v ČR a SR potvrzují prodloužení dlouhodobého přežití (Brožová, 2017; Hájek, 2016; Kumar, 2008; Krejčí, 2008). Zdůrazňována jsou profylaktická opatření, postupy redukce léků. V textu jsou podrobněji popsány nejúčinnější léky, schválené v Evropské unii a používané v ČR a SR, i zástupci nových léků a léčebných režimů, které očekávají schválení v dohledné době. U léků, které se používají dlouhodobě (alkylační léky, glukokortikoidy, thalidomid, bortezomib, ...), je dokladovaný text omezen jen na souhrnné informace.

Imunomodulační léky (thalidomid, lenalidomid a pomalidomid) tuto kapitulu otevírají. Jde o velmi účinnou skupinu léků, která se stala základem kombinovaných režimů především s inhibitory proteasomu a monoklonálními protilátkami. Ve druhé skupině jsou seřazeny proteasomové inhibitory bortezomib, karfilzomib a ixazomib. Třetí skupinou léků, která je v ČR používána nejkratší dobu nicméně s mimořádně vysokou účinností obzvláště v kombinovaných režimech, jsou monoklonální protilátky daratumumab, isatuximab, elotuzumab. Nejnověji jsou uvedeny bispecifické protilátky a CAR-T terapie s mimořádným účinkem, které jsou postupně registrovány a zaváděny do praxe v EU.

Naše zkušenosti s novou generací imunoterapie nabývají především díky významnému množství klinických studií realizovaných v ČR. Zkušenosti ve Slovenské republice jsou zatím limitované.

8.1. THALIDOMID

8.1.1. Mechanismus účinku IMiDů

Prvním zástupcem skupiny imunomodulačních léků (IMiDů) pro léčbu MM je thalidomid. Mechanismus účinku thalidomidu (a všech IMiDů) je pleiotropní. Kromě imunomodulační aktivity má též anti-angiogenní účinek, vede k regu-

laci klíčových cytokinů a má též protizánětlivý a anti-proliferační efekt (Quach, 2010; Minařík, 2022). Příčinou takto širokého spektra účinků je vazba IMiDů na protein zvaný cereblon. IMiDy se vážou cestou cereblonu na ligázový komplex ubikvitinu E3 a modulují jeho substrátovou specifitu, což vede k degradaci bílkovin (transkripčních faktorů) specifických pro onemocnění – Ikaros (IKZF1) a Aiolos (IKZF3). Ubikvitinace a následná degradace IKZF1 a IKZF3 má za následek apoptózu myelomových buněk (Krönke, 2014; Lu, 2014). Protože je aktivita cereblonu poměrně široká, vede navázání IMiDů též k širšímu ovlivnění nitrobuňkových pochodů (Ito, 2019).

8.1.2. Současné postavení thalidomidu

V České republice se používá thalidomid u MM od roku 2000, od roku 2007 je registrován v EU. Kvůli svým nežádoucím účinkům (zejména kvůli teratogenitě) je jeho podání vázáno na předchozí schválení úhrady pojišťovnou. Posun účinnějších IMiDů (lenalidomidu a pomalidomidu) do časnějších linií léčby vede k postupnému opouštění léčby thalidomidem. V současnosti je jeho hlavní indikací primoléčba nemocných před autologní transplantací krvinek v režimu VTD, i zde se brzy očekává jeho nahrazení účinnějšími režimy (Rosiňol, 2012; Moreau, 2016). Kromě indukční terapie u transplantabilních nemocných je thalidomid používán ve specifických situacích, jako je léčba vysoce rizikového onemocnění s leukemizací (režim VTD-PACE), případně v kombinovaných režimech v pozdních fázích onemocnění, a to jak s cytostatiky (melfalan, cyklofosfamid, doxorubicin), tak i s novými léky (karfilzomib, ixazomib, daratumumab, isatuximab, pomalidomid) (Sonneveld, 2015).

Na Slovensku je situace obdobná, thalidomid je registrovaný, ale nekate-

gorizovaný. Používán je v současnosti na výjimku Ministerstva zdravotnictví Slovenské republiky v 1. linii léčby u transplantabilních nemocných (VTD nebo D-VTD) a v relapsu onemocnění (např. VTD-PACE).

8.1.3. Vedlejší účinky a tolerance thalidomidu

Pro široké spektrum vedlejších účinků je použití thalidomidu provázáno řadou profylaktických opatření. Klíčovým opatřením je zamezení jeho teratogenního účinku. K použití thalidomidu je proto vázán bezpečnostní program, který musí být vždy dodržen (Hájek, 2005).

Mezi časté léčbu komplikující nežádoucí účinky thalidomidu patří: senzorická polyneuropatie, tromboembolismus, zácpa, ospalost, třes, suchá kůže a sliznice, alergický exantém. Nej důležitější z nich je senzorická polyneuropatie, jejíž vznik je závislý na kumulativní dávce thalidomidu. Neexistuje prevence a jediným protiopatřením je včasné zastavení léčby. Pro thalidomidovou neuropatii je charakteristické, že její reverzibilita je malá a ke zlepšení stavu dochází po dlouhé době. Druhým nejvýznamnějším rizikem použití thalidomidu je zvýšená četnost tromboembolických komplikací zejména při použití kombinovaných režimů. Existuje proto doporučení povinné profylaxe tromboembolické nemoci nejčastěji s využitím nízkomolekulárního heparinu nebo kyseliny acetylsalicylové dle rizikovitosti nemocných (viz kapitola 16). Dalším nepříjemným vedlejším účinkem je zácpa. Především u starších nemocných a nemocných užívajících analgetika s podobným vedlejším účinkem může při nepozornosti vzniknout až ileózní stav.

Méně závažné nežádoucí účinky – třes, suchá kůže a sliznice, spavost – se při nižších dávkách vyskytují ojediněle a dobře reagují na snížení dávky. Ojediněle se

rovněž vyskytuje alergická reakce v podobě generalizovaného zarudnutí kůže. Hematologická toxicita je minimální a zpravidla může provázet léčbu jen nekomplikovaná neutropenie a výjimečně trombocytopenie (Hájek, 2005).

Thalidomid nemusí být redukován v případě renální insuficience (viz kapitola 12) nicméně v meta-analýze bylo prokázáno, že u nemocných s kreatininem nad 176 µmol/l je snížen jeho přínos pro nemocné s MM z pohledu intervalu PFS, zatímco celkové přežití není ovlivněno (Fayers, 2011).

8.1.4. Dávkování thalidomidu

Optimální dávka je zpravidla 100 mg denně večer před spaním. I malé dávky 50–100 mg denně mají u jisté podskupiny nemocných významnou léčebnou účinnost (Durie, 2002; Maisnar, 2007). Toxicita thalidomidu zpravidla nedovolí delší než roční použití thalidomidu u více než poloviny nemocných.

8.1.5. Doporučení pro léčbu thalidomidem

- **Thalidomid je dnes u MM nahrazen účinnějšími a lépe snášenými léky ze stejné skupiny imunomodulačních léků v kombinovaných režimech (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Je indikován v primoléčbě i relapsu onemocnění v kombinovaných režimech (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

- **Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po dobu léčby (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Polyneuropatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem thalidomidu. Časná redukce dávky a zastavení léčby jsou vhodným opatřením. Rozvoj polyneuropatie do stupně dva by měl být signálem k zastavení léčby, existují-li jiné dostupné léčebné možnosti (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Thalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržet přesně stanovený bezpečnostní program daný regulačními úřady (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

Literatura

1. Brožová L, Jarkovský J, Pour L, et al. Asymptomatický a léčbu vyžadující mnohočetný myelom – data z českého Registru monoklonálních gamapatií. *Klin Onkol.* 2017;30:2551–2559.
2. Durie BG. Low-dose thalidomide in myeloma: efficacy and biologic significance. *Semin Oncol.* 2002;29:34–38.
3. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood.* 2011;118:1239–1247.
4. Hájek R, Maisnar V, Krejčí M. Thalidomid. *Klinická farmakologie a farmacie.* 2005;19:43–46.
5. Hájek R, Jarkovský J, Campioni M, et al. Long-term outcomes and treatment patterns in patients with symptomatic multiple myeloma in the real-world setting: a retrospective analysis of the Czech RMG Registry. *Value in Health.* 2016;19:A158.

6. Ito T, Handa H. Cereblon as primary target for IMiDs. *Rinsho Ketsueki.* 2019;60:1013–1019.
7. Krejci M, Hajek R, Adam Z, et al. Significant improvement of long-term survival after autologous transplantation in multiple myeloma patients: a single centre experience. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:1358.
8. Krönke J, Udeshi ND, Narla A, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science.* 2014;343:301–305.
9. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008;111:2516–2520.
10. Lu G, Middleton RE, Sun H, et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. *Science.* 2014;343:305–309.
11. Maisnar V, Radocha J, Büchler T, et al. Monotherapy with low-dose thalidomide for relapsed or refractory multiple myeloma: better response rate with earlier treatment. *Eur J Haematol.* 2007;79:305–309.
12. Minařík J. Imunoterapie u mnohočetného myelomu. *Farmakoterapie.* 2022;18(Suppl 2):58–69.
13. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood.* 2016;127:2569–2574.
14. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia.* 2010;24:22–32.
15. Rosiñol L, Oriol A, Teruel, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood.* 2012;120:1589–1596.
16. Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S, et al. Phase 2 study of carfilzomib, thalidomide, and dexamethasone as induction/consolidation therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2015;125:449–456.

8.2. LENALIDOMID

Lenalidomid je analog thalidomidu patřící do skupiny imunomodulačních látek (IMiDs). Mechanismus účinku je shodný s thalidomidem, má však *in vitro* výrazně vyšší imunomodulační a tumoricidní efekt než thalidomid. Přínos lenalidomidu v léčbě MM je dán jeho mimořádnou účinností, příznivým toxickým profilem a perorální aplikací. Po evropské registraci v červnu 2007 získal lenalidomid (Revlimid®, Celgene) úhradu u relabujícího a refrakterního MM v České republice v prosinci 2008 (na Slovensku v dubnu 2009), avšak v ČR i SR s významným omezením počtu cyklů (max. 8). K nápravě došlo v SR v dubnu 2016 a v ČR v prosinci 2016, od kdy je léčba lenalidomidem hrazena až do progresu nebo do nepřijatelné toxicity.

Od února 2015 získal lenalidomid registraci EMA pro léčbu nově diagnostikovaného MM (NDMM) a od června 2017 pro udržovací léčbu po autologní transplantaci. V ČR získal lenalidomid úhradu u nově diagnostikovaného onemocnění v rámci režimu VRD pro netransplantabilní nemocné v roce 2021, u transplantabilních pacientů má od 10. 6. 2020 roku úhradu pro udržovací léčbu po autologní transplantaci. V současnosti jsou však obě úhrady dočasné v režimu VILP, plné schválení se očekává pro udržovací terapii v roce 2024, pro indukci VRD v roce 2025.

Na Slovensku je nyní dostupný lenalidomid pouze ve formě generických náhrad. Od dubna 2017 je k dispozici léčba lenalidomidem s kortikoidem pro nově diagnostikované nemocné nevhodné pro provedení diagnostikované nemocné nevhodné k provedení autologní transplantace. Ve stejné indikaci je dostupný režim VRD od června 2023 od kdy je rovněž hrazena udržovací monoterapie lenalidomidem u nemocných po provedení autologní transplantaci krvetvorných buněk.

8.2.1. Klinické studie u mnohočetného myelomu

8.2.1.1. Lenalidomid u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

Lenalidomid získal na podkladě výjimečných výsledků řady klinických studií stěžejní postavení v kombinované léčbě s novými léky u relabujícího i nově diagnostikovaného MM.

MONOTERAPIE: V monoterapii se v současnosti lenalidomid mimo udržovací terapii po autologní transplantaci nepoužívá.

LENALIDOMID S DEXAMETAZONEM: Režim lenalidomid s dexametazonem (Len/Dex) oproti dexametazonu v monoterapii (Dex) u relabovaného MM byl hodnocen v registračních studiích fáze III: MM-009 (USA) a MM-010 (Evropa). Výsledky jednoznačně potvrdily lepší účinnost kombinace Len/Dex pro všechny sledované klíčové parametry (Weber, 2007; Dimopoulos, 2007). Vzhledem k dalšímu dramatickému zlepšení léčebné odezvy i ukazatelů přežití při použití kombinovaných režimů je v současnosti dvojkombinace s dexametazonem používána minimálně, především u nemocných nevhodných k léčbě intenzivnějším režimem.

KOMBINOVANÉ REŽIMY: Dosud proběhla celá řada klinických hodnocení posuzujících přínos kombinovaných režimů s lenalidomidem. Jejich výčet je nad rámec této publikace. Zmíněny jsou režimy, které doporučujeme použít u nemocných v ČR.

KOMBINACE S KONVENČNÍMI CYTOSTATIKY: Kombinace s konvenčními cytostatiky je v současnosti doporučována výjimečně, u nemocných, u nichž není možné použít účinnější režim s novými léky.

KOMBINACE S INHIBITORY PROTEASOMU: Kombinované režimy s inhibitory proteasomu představují vysoce účinné léčebné přístupy. Režim VRD dosáhl ve studii fáze II léčebné odezvy 64 % s mediánem PFS 9,5 měsíce a OS 30 měsíců (Richardson, 2014). Vzhledem k vysoké

předlécenosti nemocných bortezomibem v primoléčbě a pro riziko rozvoje periferní neuropatie jde však v současnosti o méně preferovaný režim (Dimopoulos, 2021). Vysokého léčebného účinku s ORR přes 70 % a PFS přesahující 20 měsíců dosahují režimy s karfilzomibem (KRD) a ixazomibem (IRD), a to jak v klinických studiích (Stewart, 2015; Moreau, 2016), tak i v podmínkách běžné klinické praxe (Minařík, 2021; Minařík, 2022; Stork, 2023). Blíže jsou tyto režimy popsány u jednotlivých léků.

KOMBINACE S MONOKLONÁLNÍMI PROTILÁTKAMI: Zejména kombinace DRd (daratumumab, lenalidomid, dexametazon) je v současnosti považována za jeden z nejúčinnějších režimů pro léčbu RRMM s ORR 92,9 % a mediánem PFS 44,5 měsíce (Dimopoulos, 2016; Bahlis, 2020). Blíže jsou kombinované režimy rozvedeny u jednotlivých nových léků.

Vzájemné přímé srovnání tripletů nebylo v klinických studiích hodnoceno, z metaanalýz a nepřímých srovnání se jako nejprínosnější jeví kombinace DRd, záleží však též na zvažovaném léčebném cíli, tedy dosažení hloubky léčebné odezvy či ukazatelů přežití (van Beurden-Tan, 2017, 2023). U kombinace s ixazomibem a elotuzumabem byl prokázán efekt i na onemocnění s nepříznivým cytogenetickým profilem. Obecně jsou pro pacienty nepříznivými prognostickými ukazateli (nepříznivé cytogenetické změny, přítomnost extramedulárního onemocnění) doporučovány také jiné režimy než DRd, který nepřekonává jejich negativní prognostický dopad (Jelínek, 2022) a ve srovnání s jinými tripletami neposkytuje zásadně lepší výsledky na rozdíl od nemocných se standardním rizikem.

8.2.1.2. Lenalidomid u nově diagnostikovaných pacientů s MM (NDMM)

MONOTERAPIE: Klinické studie s monoterapií u NDMM nebyly z etických důvodů provedeny.

Lenalidomid pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci

LENALIDOMID S DEXAMETAZONEM: Základní dvojkombinace Len/Dex byla testována v klinické studii SWOG SO232 a ECOG E4A03 s dosažením celkového přežití ve 2 letech od zahájení léčby v 91 % (Rajkumar, 2007; Kumar, 2011).

Přímé randomizované srovnání režimu Len/Dex do progresu oproti ramenu Len/Dex po dobu 18 cyklů (72 týdnů) i oproti ramenu MPT (melfalan, prednison, thalidomid) ve studii FIRST potvrdilo superioritu kontinuálního podávání Len/Dex se signifikantním prodloužením PFS (26 vs. 21,0 vs. 21,9 měsíce) s takřka dvojnásobným 4letým PFS (32,6 vs. 14,3 vs. 13,6 %). Celkové přežití bylo obdobné v rameni RD (59,1 měsíců) jako v rameni RD18 (62,3 měsíců) a signifikantně delší než v rameni MPT (49,1 měsíců) (Benboubker, 2014; Hulin, 2016; Facon, 2018). Metaanalýza randomizovaných klinických hodnocení potvrdila přínos lenalidomidu podávaného do progresu jak z hlediska PFS, tak z hlediska OS ve srovnání s ostatními režimy dříve používanými v první linii léčby: VMP, MPT, MP (Weisel, 2017).

Díky dobré toleranci perorálního režimu s absencí významnějších toxicit je kombinace RD doporučována zejména pro starší fragilní nemocné, v současnosti jsou však i pro tyto nemocné preferovány účinnější kombinované režimy.

KOMBINOVANÉ REŽIMY: Dosud proběhla a probíhá celá řada klinických hodnocení posuzujících přínos kombinovaných režimů s lenalidomidem.

KOMBINACE S KONVENČNÍMI CYTOSTATIKY: Vzhledem k hematologické toxicitě a zejména pro vynikající účinnost kombinovaných režimů lenalidomidu s novými léky není rutinně doporučována kombinace lenalidomidu s konvenčními cytostatiky v primoléčbě MM. U kombinace perorálního melfalanu s lenalidomidem navíc existuje zvýšené riziko sekundárních primárních nádorů a tento režim by neměl být používán.

KOMBINACE S INHIBITORY PROTEASOMU: Přímé randomizované srovnání režimů RD a VRD v primoléčbě potvrdilo superioritu tripletu VRD při srovnání léčebné odezvy (ORR 82 vs. 72 %) i přežití (medián PFS 43 vs. 30 měsíců, medián OS 75 vs. 64 měsíců) (Durie, 2017). Toxicita kombinovaného režimu byla vyšší než režimu Len/Dex zejména pro přítomnost periferní neuropatie, přesto nepřekročila očekávanou toxicitu pozorovanou u režimů s bortezomibem. Kombinace s karfilzomibem u nemocných bez přítomnosti rizikových cytogenetických abnormalit vedla ve studii ENDURANCE k obdobným výsledkům jako v rameni VRD (Kumar, 2020). Oba režimy (KRD i VRD) měly medián PFS 34 měsíců, v rameni s karfilzomibem však byla zaznamenána vyšší toxicita. Obdobný medián PFS (35 měsíců) měla též kombinace s ixazomibem (IRD) v primoléčbě netransplantabilních nemocných (Facon, 2021).

KOMBINACE S MONOKLONÁLNÍMI PROTILÁTKAMI: V randomizované klinické studii MAIA byla srovnávána kombinace DRd (daratumumab, lenalidomid, dexametazon) oproti dvojkombinaci Len/Dex (Facon, 2019). Nemocní v rameni DRd dosáhli mediánu PFS 61,9 vs. 34,4 měsíce. Celková léčebná odezva byla rovněž vyšší v rameni s daratumumabem (92,9 vs. 81,3 %; $p < 0,001$), stejně jako procento nemocných s dosaženou kompletní remisí (47,6 vs. 24,9 %; $p < 0,001$) či negativitou minimální zbytkové choroby (24,2 vs. 7,3 %; $p < 0,001$) (Facon, 2019).

V současnosti probíhají klinická hodnocení studující kombinace režimu Len/Dex s dalšími novými léky, a to jak v trojkombinačních, tak i v čtyřkombinačních režimech.

Lenalidomid pro pacienty vhodné k autologní transplantaci

KOMBINOVANÉ REŽIMY: Řada studií vč. fáze III dokladovala účinnost režimu Len/Dex u nově diagnostikovaného MM před autologní transplantací krevetvorných buněk, zásadním klinickým

přínosem jsou ale jednoznačně kombinované režimy se zařazením nových léků.

Režim VRD s bortezomibem dosáhl celkové léčebné odpovědi až 100 % s vysokým podílem CR/nCR (52 %) (Richardson, 2010). Obdobné výsledky s vysokým podílem CR potvrdila i studie IFM (Roussel, 2011) a studie SWOG S0777 (Durie, 2017). Kombinace s karfilzomibem v indukčním režimu KRD oproti VRD u transplantabilních nemocných s přítomností rizikových cytogenetických aberací již nevedlo k dalšímu zlepšení sledovaných ukazatelů léčebné odezvy ani přežití (Gaballa, 2022), obdobné výsledky měla též studie FORTE (Gay, 2021). Ke zlepšení klíčových ukazatelů však došlo ve studii fáze 2 GRIFFIN, v níž byl ke kombinaci VRD přidán daratumumab (Voorhees, 2020). Léčebná kombinace D-RVD oproti režimu VRD dosáhla po autologní transplantaci vyššího procenta sCR (62,6 vs. 45,4 %; $p = 0,0177$), i procenta negativy minimální zbytkové choroby (51,0 vs. 20,4 %; $p < 0,0001$). Studie srovnávající pokračující indukci VRD (celkem 8 cyklů) s udržovací terapií lenalidomidem oproti 3 cyklům indukce VRD s konsolidací ASCT a udržovací terapií lenalidomidem vyzněla ve prospěch vysokodávkované terapie s podporou ASCT. I přes nepochybný přínos kombinovaného režimu VRD zatím zůstává léčba pomocí ASCT zlatým standardem (Attal, 2017). Podobný výstup výsledky přinesla i studie FORTE srovnávající KRD s ASCT oproti 12 cyklům KRD či režimu KCD s ASCT (Gay, 2021), která je podrobněji popsána v kapitole 8.5.

Další kombinované režimy jsou předmětem klinických hodnocení.

8.2.2. Sběr kmenových buněk a autologní transplantace

Pro riziko negativního dopadu lenalidomidu na výtěžnost sběru krevetvorných buněk je doporučeno, aby byl sběr k autologní transplantaci proveden nejpozději po 4 cyklech chemoterapie s lenalidomidem (Paripati, 2008; Kumar, 2009; Cavallo, 2011).

8.2.3. Udržovací léčba

U nemocných po ASCT byl jednoznačně dokladován přínos udržovací terapie lenalidomidem v několika studiích. Podávání lenalidomidu vedlo ke zvýšení podílu nemocných s CR a VGPR a též k signifikantnímu prodloužení PFS (Attal, 2012; McCarthy, 2012; Palumbo, 2014). Metaanalýza zahrnující celkem 1208 nemocných z 3 velkých studií potvrdila prodloužení PFS při udržovací terapii lenalidomidem oproti placebu či sledování nemocných (52,8 vs. 23,5 měsíce) a byl prokázán též signifikantní přínos pro celkové přežití (medián při udržovací terapii lenalidomidem nedosažen oproti 86 měsícům, 7leté přežití 62 vs. 50 %, HR 0,75; $p = 0,001$) (McCarthy, 2017). Další podrobnosti o udržovací léčbě jsou k dispozici v kapitole 11.

8.2.4. Jiná závažná pozorování

Výraznou předností lenalidomidu je, že nezpůsobuje ani dále nezhoršuje periferní polyneuropatii (PNP) související s předchozí léčbou thalidomidem či bortezomibem (Delforge, 2009, 2010). Optimalizace a snížení dávky lenalidomidu s dexametazonem (s případným vynecháním v průběhu léčby) je přínosné pro starší nemocné s horší kondicí (Larocca, 2021). Kombinace Len/Dex je účinná a dobře tolerovaná u pacientů s renálním selháním, je však nutné příslušné snížení dávky lenalidomidu. Kombinace Len/Dex vedla ke zlepšení renálních funkcí u většiny (72 %) pacientů se středně těžkým a těžkým stupněm selhání (Weber, 2008; Dimopoulos, 2010).

Analýzy studií s dlouhodobým podáváním lenalidomidu prokázaly vyšší vý-

skyt sekundárních malignit (cca 2–7 %). Pozdější metaanalýza prokázala, že vyšší incidence sekundárních malignit je specifická především pro kombinaci s melfalanem, proto kombinace melfalanu s lenalidomidem není doporučována (Palumbo, 2014).

U nemocných léčených lenalidomidem je doporučeno vyšetřit před zahájením léčby serologii na hepatitidu B a v případě pozitivního nálezu zvážit vhodnou profylaxi. Bližší data o incidenci reaktivace hepatitidy B, případně výsledky klinických hodnocení nicméně nejsou k dispozici.

Režim Len/Dex nepřekonává negativní dopad vysoce rizikových cytogenetických změn. Všechny režimy s přidáním dalšího účinného léku u RRMM dosahují významně lepších výsledků léčby u high-risk onemocnění než samotný režim Len/Dex. U NDMM i u RRMM by proto měla být použita účinnější trojkombinace vždy, když je k dispozici.

8.2.5. Vedlejší účinky a tolerance lenalidomidu

Použití lenalidomidu je provázeno řadou vedlejších účinků a potřebou profylaktických opatření. Klíčovým opatřením je zamezení možnosti uplatnění jeho potenčně teratogenního účinku. Existuje Program prevence početí, který je podmínkou podávání léku a je schválen na úrovni EMA a národních regulačních agentur (SÚKL, ŠÚKL), podobně jako u ostatních imunomodulačních léků. Nemocní musí být o této skutečnosti informováni.

Nejčtenější z nežádoucích účinků je hematologická toxicita – neutropenie (35 %), trombocytopenie (13 %), anémie (11 %), dále pak tromboembo-

lická nemoc (16 %) a pneumonie (9 %). Neutropenie se vyskytly u 76 % pacientů v průběhu 12 měsíců. Stupeň 3 a 4 myelotoxicity dle NCI (CTCAE v 4.03) byl pozorován u 35,4 % a 13 % pacientů. Myelosuprese v souvislosti s léčbou lenalidomidem je obecně předvídatelná a řešitelná např. pomocí redukce dávky či podpory růstových faktorů (Lonial, 2009; Palumbo, 2011). S výskytem neutropenie souvisí i častější výskyt infekčních komplikací (Dimopoulos, 2007; Weber, 2007).

Vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolické nemoci (TEN) je nutné profylaktické zajištění všech nemocných antikoagulační léčbou po celou dobu léčby lenalidomidem v závislosti na stupni rizika pacienta. Incidence TEN u pacientů léčených Len/Dex ve studiích MM-009/MM-010 byla 16 % (tromboprofylaxe nebyla v protokolu požadována). Profylaxe nízkomolekulárním heparinem nebo nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové efektivně redukuje riziko TEN k 2–5 % (Palumbo, 2008; Klein, 2009; Kneppers, 2010). Doporučené postupy k profylaxi TEN pro různé rizikové kategorie jsou rozebrány v samostatné kapitole.

Ostatní vedlejší účinky lenalidomidu jsou klinicky zpravidla nezávažné. Častěji byly pozorovány např. únava, nespavost, průjem a svalové křeče. Bezpečnostní profil je u starších i mladších (dospělých) pacientů podobný (Ishak, 2008; Lonial, 2009; Dimopoulos, 2011).

8.2.6. Dávkování lenalidomidu

Dávkování lenalidomidu dle SPC je doporučeno perorálně v dávce 25 mg denně po dobu 21 dnů s týdenní pauzou v rámci 28denního léčebného cyklu. Je třeba zvá-

Tab. 8.2.1. Úpravy dávek lenalidomidu při trombocytopenii.

Pokud počet trombocytů	Doporučená léčba
poprvé klesne na $< 30 \times 10^9/l$	přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na $\geq 30 \times 10^9/l$	pokračování léčby lenalidomidem v dávkové hladině 1
při každém následném poklesu pod $30 \times 10^9/l$	přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na $\geq 30 \times 10^9/l$	pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina 2 nebo 3) jednou denně nepodávat méně než 5 mg/den.

Tab. 8.2.2. Úpravy dávek lenalidomidu při neutropenii.

Pokud počet neutrofilů	Doporučená léčba
poprvé klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ (když je neutropenie jedinou pozorovanou toxicitou)	pokračování léčby počáteční dávkou lenalidomidu jednou denně
vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ (když jsou pozorovány i jiné hematologické toxicity závislé na dávce než neutropenie)	pokračování léčby lenalidomidem v dávkové hladině 1 jednou denně
při každém následném poklesu pod $< 0,5 \times 10^9/l$	přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -1, -2 nebo -3) jednou denně minimální dávka 5 mg/den

Tab. 8.2.3. Úpravy dávek lenalidomidu při poruše funkce ledvin.

Funkce ledvin (clearance kreatininu-CLcr)	Úprava dávky
střední porucha funkce ledvin ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)	10 mg jednou denně
těžká porucha funkce ledvin ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, nevyžaduje dialýzu)	15 mg obden
konečné stadium onemocnění ledvin (<i>end stage renal disease</i> – ESRD) ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, vyžaduje dialýzu)	5 mg jednou denně, v den provedení dialýzy se má dávka podat po dialýze

žit i věk pacientů a přiměřenou dávku dexametazonu (*San Miguel, 2007; Dimopoulos, 2011*). Úpravy dávky lenalidomidu dle SPC jsou nutné v případě projevů myelotoxicity stupně 3 a 4 a trombocytopenie (tab. 8.2.1, 8.2.2). V kombinovaných režimech je dávku možné adekvátně upravit a v případě potřeby včas použít růstový faktor pro granulocyty (*Mateos, 2008*). Vzhledem ke skutečnosti, že téměř 70 % lenalidomidu je vylučováno v nezměněné formě ledvinami, je u pacientů s renálním selháním (střední, těžká porucha funkce ledvin či konečné stadium onemocnění ledvin) doporučeno redukovat dávku lenalidomidu (tab. 8.2.3). Během léčby je doporučeno pravidelně sledovat renální funkce (*Niesvizky, 2007*). Při odpovídající redukci dávky kombinace Len/Dex lze tuto kombinaci bezpečně použít i u nemocných s renální insuficiencí. Pro udržovací léčbu po autologní transplantaci je doporučena dávka 10 mg denně ve 28denním cyklu (bez týdenní pauzy).

8.2.7. Doporučení pro léčbu lenalidomidem

- **Lenalidomid je vysoce účinný lék u MM. Je indikován k léčbě relapsu**

i k léčbě nově diagnostikovaného onemocnění nejméně v kombinaci s dexametazonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia); je indikován k udržovací léčbě po provedení autologní transplantace (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- **Kombinované režimy na bázi lenalidomidu s přidáním třetího léku s biologickým mechanismem účinku prokázaly u předléčených nemocných i u nově diagnostikovaného onemocnění zásadní zlepšení léčebného účinku i prognózy. Trojkombinace léků mají vyšší účinnost než dvojkombinace Len/Dex (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Dle doporučení myelomové sekce ČHS by měly být proto kombinované režimy upřednostňovány.**
- **Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po celou dobu léčby a použití růstových faktorů v případě myelosuprese. (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Před zahájením léčby lenalidomidem je doporučeno vyšetřit nemocného na přítomnost hepatitidy B. V případě pozitivního nálezu a rov-**

něž u nemocných s předcházející infekcí v anamnéze je doporučené realizovat monitorování příslušných antigenů a případně zvážit vhodnou profylaxi (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- **Kombinace lenalidomidu s perorálním melfalanem u pacientů s NDMM je relativně kontraindikovaná, neboť zvyšuje riziko vzniku sekundárních malignit (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Lenalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržovat Program prevence početí (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

Literatura

1. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1782–1791.
2. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Study IFM. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 2017;376:1311–1320.
3. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371:906–917.
4. Cavallo F, Bringhen S, Milone G, et al. Stem cell mobilization in patients with newly diagnosed

multiple myeloma after lenalidomide induction therapy. *Leukemia*. 2011;25:1627–1631.

5. Delforge M, Facon T, Bravo ML, et al. Lenalidomide plus dexamethasone has similar tolerability and efficacy in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma patients with or without history of neuropathy. *Blood*. 2009;114:3873.
6. Delforge M, Blau IW, Hernandez MT, et al. Post-approval safety study (PASS) of lenalidomide compared with other treatments in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: evaluation of peripheral neuropathy in the first 1,011 patients. *Blood*. 2010;116:1939.
7. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357:2123–2132.
8. Dimopoulos MA, Alegre A, Stadtmauer EA, et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed/and refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer*. 2010;116:3807–3814.
9. Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M, et al. Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia*. 2011;25:749–760.
10. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:1319–1331.
11. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Hemasphere*. 2021;5(2):e528.
12. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:519–527.
13. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the randomized phase 3 FIRST trial. *Blood*. 2018;131:301–310.
14. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380:2104.
15. Facon T, Venner CP, Bahlis NJ, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2021;137(26):3616–3628.
16. Gaballa MR, Ma J, Rauf M, et al. KRd vs. VRd as induction before autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for high-risk multiple myeloma. *Bone Mar Transplant*. 2022;57(7):1142–1149.
17. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1705–1720.
18. Hulin C, Belch A, Shustik C, et al. Updated outcomes and impact of age with lenalidomide and low-dose dexamethasone or melphalan, prednisone, and thalidomide in the randomized, phase III FIRST trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:3609–3617.
19. Ishak J, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Declining rates of adverse events and dose modifications with lenalidomide in combination with dexamethasone. *Blood*. 2008;112:3708.
20. Jelinek T, Sevcikova T, Zihala D, et al. Limited efficacy of daratumumab in multiple myeloma with extramedullary disease. *Leukemia*. 2022;36(1):288–291.
21. Klein U, Kosely F, Hilleangass J, et al. Effective prophylaxis of thromboembolic complications with low molecular weight heparin in relapsed multiple myeloma patients treated with lenalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol*. 2009;88:67–71.
22. Kneppers E, Lokhorst HM, Eeltink CM, et al. Analysis of efficacy and prognostic factors of lenalidomide treatment as part of a Dutch compassionate use program. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10:138–143.
23. Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide, lenalidomide or bortezomib containing regimens. *Blood*. 2009;114:1729–1735.
24. Kumar SK, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (CRd) for newly diagnosed multiple myeloma: results from a phase 2 trial. *Am J Hematol*. 2011;86:640–645.
25. Kumar S, Jacobus SJ, Cohen AD, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1317–1330.
26. Larocca A, Bonello F, Gaidano G, et al. Dose/schedule-adjusted Rd-R vs continuous Rd for elderly, intermediate-fit patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2021;137(22):3027–3036.
27. Lonial S, Baz R, Swern AS, et al. Neutropenia is predictable and early event in affected patients with relapse/refractory multiple myeloma treated with lenalidomide in combination with dexamethasone. *Blood*. 2009;114:2879.
28. Mateos MV, García-Sanz R, Colado E, et al. Should prophylactic granulocyte-colony stimulating factor be used in multiple myeloma patients developing neutropenia under lenalidomide-based therapy? *Br J Haematol*. 2008;140:324–326.
29. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1770–1781.
30. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35:3279–3292.
31. Minarik J, Pika T, Radocha J, et al. Survival benefit of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone (IRD) over lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed and refractory multiple myeloma patients in routine clinical practice. *BMC Cancer*. 2021;21:73.
32. Minarik J, Radocha J, Jungova A, et al. Ixazomib, lenalidomide and dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma in routine clinical practice: extended follow-up analysis and the results of subsequent therapy. *Cancers*. 2022;14(20):5165.
33. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621–1634.
34. Niesvizky R, Naib T, Christos PJ, et al. Lenalidomide-induced myelosuppression is associated with renal dysfunction: adverse event evaluation of treatment-naïve patients undergoing front-line lenalidomide and dexamethasone therapy. *Br J Haematol*. 2007;138:640–643.
35. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008;22:414–423.
36. Palumbo A, Adam Z, Kropff M, et al. A phase 3 study evaluating the efficacy and safety of lenalidomide (Len) combined with melphalan and prednisone followed by continuous lenalidomide maintenance (MPR-R) in patients ≥ 65 years(ys) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): updated results from pts aged 65-75 yrs enrolled in MM-015. *Blood*. 2011;118:475.
37. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol*. 2014;32:634–640.
38. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2014;15:333–342.
39. Paripati H, Stewart AK, Cabous S, et al. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia*. 2008;22:1282–1284.
40. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. A randomised trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide

plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood*. 2007;110:74.

41. Richardson P, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116:679–686.

42. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood*. 2014;123:1461–1469.

43. Roussel M, Facon T, Moreau P, et al. Firstline treatment and maintenance in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Recent Results Cancer Res*. 2011;183:189–206.

44. San Miguel, Dimopoulos M, Weber D, et al. Dexamethasone dose adjustment seem to result in better efficacy improved tolerability in patients with relapsed/refractory multiple my-

eloma who are treated with lenalidomide/dexamethasone (MM009/010 sub-analysis). *Blood*. 2007;110:2712.

45. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142–152.

46. Stork M, Spicka I, Radocha J, et al. Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma – real world evidence analysis. *Ann Hematol*. 2023, in press.

47. Van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, et al. Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2017;35(12):1312–1319.

48. Van Beurden-Tan CHY, Sonneveld P, Uyl-de Groot CA. Multinomial network meta-analysis using response rates: relapsed/refractory multiple myeloma treatment rankings differ de-

pending on the choice of outcome. *BMC Cancer*. 2022;22:591.

49. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;20:136(8):936–945.

50. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007;357:2133–2142.

51. Weber DM, Spencer A, Wang M, et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *J Clin Oncol*. 2008;26:8542.

52. Weisel K, Doven C, Dimopoulos M, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2017;58:153–161.

8.3. POMALIDOMID A NOVÁ GENERACE IMUNOMODULAČNÍCH LÉKŮ

Pomalidomid je lék z třídy imunomodulačních přípravků (immunomodulatory drugs – IMiDs).

Díky své modifikované chemické struktuře má několik výhod oproti ostatním imunomodulačním lékům. Nemá zkříženou rezistenci k thalidomidu a lenalidomidu, je velmi dobře tolerován a není nutná redukce dávky u renálního selhání (Siegel, 2012; Mark, 2014).

Na základě výsledků studie MM-002 byl v roce 2013 pomalidomid (*Pomalyst* v USA, *Imnovid* v EU) registrován zrychlenou procedurou v USA a v témže roce na základě studie MM-003 také v EU. V České republice byl pomalidomid v režimu dočasné úhrady od července 2015, plnou úhradu získala dvojkombinace PD od prosince 2018. Od 3. 6. 2021 získala úhradu trojkombinace PVD (pomalidomid, bortezomib, dexametazon), úhradu má od ledna 2023 trojkombinace EloPD (elotuzumab, pomalidomid, dexametazon) a od 1. 6. 2023 trojkombinace IsaPD (isatuximab, pomalidomid, dexametazon).

Na Slovensku je v současnosti pomalidomid kategorizovaný pouze v režimu Pd a to ve 3. a 4. linii nemocných s relabovaným a refrakterním MM.

8.3.1. Klinické studie u mnohočetného myelomu

8.3.1.1. Pomalidomid u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Pomalidomid má v monoterapii RRMM významný protinádorový účinek. Vzhledem k významně lepší účinnosti kombinovaných režimů však není monoterapie doporučována.

POMALIDOMID S DEXAMETAZONEM: Zásadní jsou výstupy z první randomizované studie fáze III MM-003 u nemocných po selhání léčby jak bortezomibem, tak lenalidomidem. Režim Pom/Dex měl oproti monoterapii dexametazonem signifikantní přínos na prodloužení PFS

intervalu (medián 4,0 vs. 1,9 měsíce; HR 0,48; $p < 0,0001$) a rovněž prodloužení mediánu celkového přežití (12,7 vs. 8,1 měsíce; HR 0,74; $p = 0,028$) (San Miguel, 2013). Prodloužení mediánu celkového přežití bylo ještě významnější při zohlednění crossover, ke kterému došlo v této studii u téměř poloviny (48 %) pacientů v kontrolním rameni (12,7 vs. 5,7 měsíce; HR 0,52) (Morgan, 2015).

KOMBINOVANÉ REŽIMY:

KOMBINACE S KONVENČNÍMI CYTOSTATIKY: V našich podmínkách lze považovat přidání cyklofosfamidů k režimu Pom/Dex, který v klinické randomizované fázi II (medián předchozích linií 4) významně zvýšil účinnost režimu (ORR 65 vs. 39 %) (Baz, 2016). Obdobně jako u lenalidomidu je kombinace pomalidomidu s konvenčními cytostatiky v současnosti doporučována u nemocných, u nichž není možné použít účinnější režim s novými léky.

KOMBINACE S INHIBITORY PROTEASOMU: Kombinace pomalidomidu s bortezomibem a dexametazonem oproti dvojkombinaci bortezomibu s dexametazonem byla testována v klinické studii fáze II u RRMM refrakterních na lenalidomid, kde dosáhla ORR 86 % vč. významného počtu kompletních remisí (≥ 22 %) a PFS v délce 13,7 měsíců (Paludo, 2017). Ve studii OPTIMISM, srovnávací režim PVD s dvojkombinací bortezomib a dexametazon, vedlo podání režimu PVD k signifikantně delšímu mediánu PFS (11,2 vs. 7,10 měsíce; $p < 0,0001$) (Richardson, 2019). Výsledky dalších kombinací – s karfilzomibem či ixazomibem – byly publikovány ve studiích fáze 2, případně jsou ještě předmětem probíhajících klinických hodnocení (Shah, 2015; Sonneveld, 2022; Krishnan, 2018; Dimopoulos, 2022).

KOMBINACE S MONOKLONÁLNÍMI PROTILÁTKAMI: Kombinované režimy s monoklonálními protilátkami prokázaly signifikantní přínos přidání protilátky. U nemocných předlčených lenalidomidem dosáhla kombinovaná léčba s daratumumabem ve studii fáze 2 v režimu DPD léčebnou odezvu 77,7 % s me-

diánem PFS 30,8 měsíců (Bahlis, 2022). Studie však měla limitovaný počet nemocných (112), nižší předlčení (1 nebo 2 předchozí linie) a část nemocných nebyla refrakterní vůči lenalidomidu. Výsledky studií fáze 3 v pozdějších léčebných liniích jsou obdobné, s ORR kolem 60 % a mediánem PFS přibližně 11 měsíců. Ve studii APOLLO byla srovnávána kombinace DPD oproti dvojkombinaci PD. Režim s daratumumabem dosáhl lepší léčebné odezvy (ORR 69 vs. 46 %; $p < 0,0001$) i mediánu PFS (12,4 vs. 6,9 měsíce; $p = 0,0018$) (Dimopoulos, 2021). Podobné výsledky byly dokladovány ve studii ICARIA, kde přidání isatuximabu ke kombinaci pomalidomidu s dexametazonem vedlo k signifikantně vyššímu ORR (60 vs. 35 %) i mediánu PFS (11,5 vs. 6,5 měsíce; $p = 0,001$) (Attal, 2019). Přidání elotuzumabu ve studii fáze 3 ELOQUENT-3 vedlo rovněž ke zlepšení ORR (53 vs. 26 %) i mediánu PFS (10,3 vs. 4,7 měsíce; $p = 0,008$) oproti režimu PD, potvrzující obdobnou účinnost kombinovaných režimů s pomalidomidem u RRMM (Dimopoulos, 2018).

8.3.1.2. Pomalidomid u nově diagnostikovaných pacientů s MM (NDMM)

Dosud proběhlo a probíhá několik klinických hodnocení posuzujících přínos kombinovaných režimů s pomalidomidem u NDMM. Jejich výčet je nad rámec této publikace. Žádná klíčová klinická studie fáze III vedoucí k registraci pomalidomidu v této indikaci dosud u NDMM nebyla publikována *in extenso*.

8.3.2. Jiná závažná pozorování

Pomalidomid nezpůsobuje závažnou polyneuropatii ani nezhoršuje polyneuropatii související s předchozí neurotoxickou léčbou, je tak možné lék podávat nemocným s preexistující polyneuropatií (San Miguel, 2013).

Účinnost pomalidomidu byla potvrzena i u významně předlčených pacientů s RRMM, jejichž předchozí léčba zahrnovala bortezomib a imunomo-

dulační látku (thalidomid nebo lenalidomid) (Leleu, 2013; Richardson, 2014).

Pomalidomid lze bezpečně podávat u pacientů s renálním selháním vč. nemocných na dialýze bez nutnosti redukovat dávku léku vzhledem k jeho minimální nefrotoxicitě (Siegel, 2012; Dimopoulos, 2018).

8.3.3. Vedlejší účinky a tolerance pomalidomidu

Použití pomalidomidu je provázeno řadou vedlejších účinků a řadou profylaktických opatření. Klíčovým opatřením je zamezení možnosti uplatnění jeho potencionálního teratogenního účinku. Podobně jako u ostatních IMiDů je nutné informovat nemocné a dodržet podmínky Programu prevence početí.

Pomalidomid má příznivý profil bezpečnosti bez vyskytující se kumulativní toxicity a neurotoxicity (Richardson, 2013; Richardson, 2014; Leleu, 2013; San Miguel, 2013). Nejčastějšími nežádou-

cími účinky jsou hematologická toxicita, infekční komplikace a únava (San Miguel, 2013). Většina nežádoucích účinků pomalidomidu je zvládnutelná pomocí vhodných profylaktických opatření, přerušáním podávání, případně úpravou dávky léku. U pacientů je doporučena profylaxe tromboembolické nemoci. Pro zvýšené riziko reaktivace hepatitidy B je doporučeno testování nemocných na její přítomnost před zahájením léčby, v případě positivity pak zvážení vhodných profylaktických opatření (Danhof, 2015; Yang, 2014). Srovnání vedlejších účinků imunomodulačních látek je uvedeno v tab. 8.3.1.

8.3.4. Dávkování pomalidomidu

Dle SPC léku se pomalidomid podává perorálně v úvodní dávce 4 mg jednou denně ve dnech 1–21 v 28denním cyklu do progresu onemocnění. V případě režimu PVD je dávkování ve dnech 1–14 v 21denním cyklu. Lék se podává nalačno – nejméně dvě hodiny před jíd-

lem nebo dvě hodiny po jídle. Redukční kroky v případě výskytu toxicity jsou 3 mg, 2 mg a 1 mg denně. (Imnovid® SPC 2023).

8.3.5. Doporučení pro léčbu pomalidomidem

- **Pomalidomid je v kombinaci nejméně s dexametazonem indikován k léčbě dospělých pacientů s RRMM, kteří absolvovali alespoň jedno předchozí léčebné schéma zahrnující lenalidomid (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Kombinované režimy na bázi pomalidomidu s přidáním nového léku s biologickým mechanismem účinku (bortezomib, daratumumab, isatuximab, elotuzumab) prokázaly u předléčených zásadní zlepšení léčebného účinku i prognózy. Trojkombinace léků mají vyšší účinnost než dvojkombinace Pom/Dex (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). Dle doporučení myelomové sekce ČHS by**

Tab. 8.3.1. Srovnání nežádoucích účinků thalidomidu, lenalidomidu a pomalidomidu RRMM (převzato a upraveno podle Marka, 2014).

Charakteristika	Pom/LDDex ^a MM-003 (n = 300)	Len/Dex ^b MM-009/010 (n = 353)	Thal 400 mg OPTIMUM (n = 128)	
			Thal (n = 128)	Dex ^b (n = 126)
medián počtu předchozích léčeb (rozmezí)	5 (2–14)	většina pacientů ≥ 2	1 (1–3)	1 (1–3)
přerušeni kvůli AE, %	9	19,8 ^c	18	17
hematologické AE 3. nebo 4. stupně, %				
neutropenie	48	35,4	6	0
trombocytopenie	22	13,0	1	0
anémie	33	10,8	6	4
nehematologické AE 3. nebo 4. stupně, %				
únava	5	6,5	11	2
pneumonie	14 ^d	9,1	NR	NR
periferní neuropatie	1	1,4	1	NR
2.–4. stupeň	NR	2,8	22	NR
trombóza/embolie	NRe	15,9 ^f	1 ^f	2
zácpa	NR	NR	5	0

^a dexametazon 40 mg/týden (20 mg/týden u pacientů ve věku > 75 let); ^b dexametazon podávaný 1.–4., 9.–12. a 17.–20. den 28denního cyklu po dobu prvních 4 cyklů a poté pouze 1.–4. den; ^c není uvedeno ve studii MM-009; ^d čtyři pacienti měli pneumonii 5. stupně; etromboprolaxe byla vyžadována; ^f tromboprolaxe nebyla vyžadována
AE – nežádoucí účinky; Dex – dexametazon; Len – lenalidomid; LDDex – nízkodávkovaný dexametazon; MM – mnohočetný myelom; Pom – pomalidomid; Thal – thalidomid

měly být proto kombinované režimy upřednostňovány.

- **Mezi klíčová profylaktická opatření patří profylaxe žilní trombózy po celou dobu léčby a použití růstových faktorů v případě myelosuprese (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Před zahájením léčby pomalidomidem je doporučeno vyšetřit nemocného na přítomnost hepatitidy B. V případě pozitivního nálezu a rovněž u nemocných s předcházející infekcí v anamnéze je doporučeno realizovat monitorování příslušných antigenů a případně zvážit vhodnou profylaxi (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Pomalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržovat Program prevence početí (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

8.3.6. Nová generace imunomodulačních léků

V současnosti je v preklinických i klinických studiích zkoumána řada nových imunomodulačních léků. Zatím nejdále dospěly ve fázi vývoje léčiva z nové generace, tzv. modulátorů ligázy cereblonu 3 (*cereblon 3 ligase modulators* – CELMoDs), iberdomid a mezigdomid (CC-92480). Výčet probíhajících hodnocení je nad rámec této publikace.

Literatura

1. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394:2096–2107.
2. Bahlis NJ, Siegel DS, Schiller GJ, et al. Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab immediately after lenalidomide-based treatment in patients with multiple myeloma: updated efficacy, safety, and health-related quality of life results from the phase 2 MM-014 trial. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(6):1407–1417.
3. Baz RC, Martin TG 3rd, Lin HY, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood*. 2016;127:2561–2568.
4. Danhof S, Schreder M, Striffler S, et al. Long-term disease control by pomalidomide-/dexamethasone-based therapy in a patient with advanced multiple myeloma: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol*. 2015;8:189–195.
5. Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2018;379:1811–1822.
6. Dimopoulos M, Weisel K, van de Donk NWCJ, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal impairment: results from a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2035–2043.
7. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):801–812.
8. Dimopoulos MA, Schjesvold F, Doronin V, et al. Oral ixazomib-dexamethasone vs oral pomalidomide-dexamethasone for lenalidomide-refractory, proteasome inhibitor-exposed multiple myeloma: a randomized Phase 2 trial. *Blood Cancer J*. 2022;12:9.
9. Krishnan A, Kapoor P, Palmer JM, et al. Phase I/II trial of the oral regimen ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2018;32(7):1567–1574.
10. Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myelome 2009-02. *Blood*. 2013;121:1968–1975.
11. Mark TM, Coleman M, Niesvizky R. Preclinical and clinical results with pomalidomide in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Res*. 2014;38:517–524.
12. Morgan G, Palumbo A, Dhanasiri S, et al. Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for cross-over in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone. *Br J Haematol*. 2015;168:820–823.
13. Paludo J, Mikhael JR, LaPlant BR, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017;130:1198–1204.
14. Richardson PG, Siegel D, Baz R, et al. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood*. 2013;121:1961–1967.
15. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014;123:1826–1832.
16. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:781–794.
17. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1055–1066.
18. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood*. 2015;126:2284–2290.
19. Siegel DS, Richardson PG, Baz R, et al. Pomalidomide (POM) with low-dose dexamethasone (LoDEX) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): impact of renal function on patient outcomes. *Blood*. 2012;120:4072.
20. Sonneveld P, Zweegman S, Cavo M, et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone as second-line therapy for lenalidomide-refractory multiple myeloma. *HemaSphere*. 2022;6(10):e786.
21. Yang JD, Girotra M, Restrepo A, et al. Hepatitis B reactivation in patients with multiple myeloma and isolated positive hepatitis B core antibody: a call for greater cognizance. *Ann Hepatol*. 2014;13:461–465.

8.4. BORTEZOMIB

Bortezomib je prvním proteasomovým inhibitorem v léčbě MM (*Špička, 2005*). Následně byla tato skupina rozšířena o karfilzomib a perorální ixazomib. Mechanismus protinádorového účinku je zprostředkován inhibicí proteasomu s následnou inhibicí transkripčního nukleárního faktoru kappa B (NF-kappa B), který zvyšuje přežívání nádorových buněk a chrání ji před apoptotickým mechanismem (*Mitsiades, 2006*).

Bortezomib (*Velcade; Janssen-Cilag*) byl v EU registrován v roce 2004 pro léčbu RRMM a v roce 2008 pro léčbu NDMM. V České republice i Slovenské republice je hrazen u všech nemocných. Od roku 2015 bylo uvedeno na trh postupně několik dalších generických bortezomibů, které mají zpravidla stejné indikace i možnost využití jako původní molekula bortezomibu.

8.4.1. Klinické studie u mnohočetného myelomu

U léků s dlouhou historií již přehled registračních klinických studií neuvádíme. Jde o lék s téměř dvacetiletou klinickou historií, který se v posledních deseti letech stal součástí některých trojkombinací či čtyřkombinací. Postupně je nahrazován více účinnými léky. Související vznik polyneuropatie při jeho použití je jeho významnou limitací. Z tohoto důvodu bylo také originální intenzivní schéma (4 aplikace během 11 dnů v 21denním cyklu) rigidně používané v klinických studiích nahrazeno v reálné praxi po celém světě týdenním podáním s uspokojivou tolerancí. V reálné praxi se nejvíce využívá režim VRD (bortezomib-lenalidomid-dexametazon), VTD (T-thalidomid) nebo historicky VCD (C-cyklofosfamid) v rámci indukce před autologní transplantací. Režimy s alkylačními látkami se používají či budou používat zcela výjimečně, a to vč. čtyřkombinace daratumumab – VMP. V několika novějších kombinacích (např. s pomalidomidem, daratumumabem, ...), má bortezomib stále ještě uplatnění i v roce 2023. Kombinace s bortezomibem jsou popsány dosta-

tečně v kapitolách u jiných léků, a proto je zde neuvádíme.

8.4.2. Jiná závažná pozorování

Velkou předností bortezomibu je rychlost nástupu léčebných účinků a reverzibilita renálního poškození z důvodu myelomu, a to bez nutnosti redukce tohoto léku vzhledem k současné minimální toxicitě (*Ludwig, 2007 a 2010; Dimopoulos, 2010*). Léčba bortezomibem částečně překonává negativní prognostický vliv tzv. nepříznivých chromozomálních aberací u nemocných s MM (*Mateos, 2011*). Důležitým bezpečnostním prvkem v průběhu léčby bortezomibem je nezvyšující se frekvence výskytu tromboembolických komplikací, které jsou právě u nemocných s NDMM poměrně častou komplikací (*Lonial, 2008*).

8.4.3. Vedlejší účinky bortezomibu

Charakteristickou vlastností nežádoucích účinků bortezomibu je jejich reverzibilita. Z hematologické toxicity dominuje trombocytopenie, kdy podání bortezomibu je pravidelně provázeno cyklickým poklesem trombocytů na 60 % vstupních hodnot s normalizací hodnot do startu následujícího cyklu (*Lonial, 2008*). Nejzávažnější toxicitou je periferní neuropatie. Bylo prokázáno, že podání bortezomibu 1× týdně nebo aplikace bortezomibu podkožně, zásadním způsobem snižuje četnost periferní neuropatie při zachování léčebné účinnosti (*Brinchen, 2010; Moreau, 2011*). Periferní neuropatie je částečně reverzibilní. Standardní a nezbytnou profylaxi herpetických infekcí v klinických studiích je podání acykloviru v dávce 400 mg denně, třebaže v klinické praxi je použití dávky acykloviru 200 mg denně dostačující (*Pour, 2009*). Dostatečný pitný režim a antidiarhoická medikace jsou dostačující k prevenci průjmů a hypotenze.

8.4.4. Dávkování bortezomibu

Klasickým dávkováním bortezomibu dle SPC léku je 1,3 mg/m², den 1, 4, 8, 11; v 21denním cyklu. Podle dostupných publikací je možné další snížení to-

xicity (hlavně polyneuropatie) bez vlivu na dobu do progresu a celkové přežití i při týdenním (weekly) režimu – aplikace 1., 8., 15., 22. den (*Brinchen, 2010*). Pokud agresivní průběh nemoci nevyžaduje intenzivní režim, je doporučeno podávat bortezomib 1× týdně. K dalšímu snížení toxicity či při nežádoucích účincích jsou redukčními kroky redukce na 1,0 mg/m² a poté na 0,7 mg/m². V reálné praxi je upřednostněno podkožní podání před intravenózním. Všechny nežádoucí účinky se daří zpravidla zvládat pomocí vhodných profylaktických opatření, případně přerušením a následným snížením dávky.

8.4.5. Doporučení pro léčbu bortezomibem

- **Bortezomib je účinný lék u MM. Je indikován v primoléčbě i relapsu onemocnění, ve vstupní indukční a konsolidační části indukční fáze léčby u všech nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Kombinované režimy na bázi bortezomibu s glukokortikoidem a imunomodulační látkou (zvláště režim VRD) lze považovat za účinné, dostupné a dobře tolerované režimy nemocnými v primoléčbě. Jde současně o účinné režimy v relapsu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib pro primoléčbu).**
- **Kombinované režimy na bázi bortezomibu s glukokortikoidem a alkylační látkou (melfalan, cyklofosfamid) patří mezi účinné režimy v primoléčbě, ale v roce 2023 již nejde o léčbu první volby (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Bortezomib v kombinovaném režimu je doporučen jako u nemocných s renálním selháním, u kterých může být použit bez nutnosti redukce dávky (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Bortezomib částečně překonává negativní prognostický vliv tzv. nepříznivých chromozomálních aberací, zvláště translokací IgH a může být proto jedním z léků u těchto nemoc-**

ných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

- **Bortezomib nezvyšuje riziko tromboembolické nemoci. U nemocných s anamnézou či vysokým rizikem tromboembolické nemoci je jeho aplikace upřednostněna (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Mezi klíčová profylaktická opatření patří použití acykloviru v dávce nejmeně 200–400 mg 1× denně.**
- **Neuropatie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem bortezomibu. Subkutánní aplikace, časná redukce dávky nebo prodloužení intervalů mezi dávkami na 1x týdně a případně časně zastavení léčby jsou vhodným opatřením. Rozvoj polyneuropatie do stupně dva by měl být signálem k zastavení léčby, existují-li jiné dostupné léčebné možnosti (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

Literatura

1. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood*. 2010;116:4745–4753.
2. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2010;28:4976–4984.
3. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;389:519–527.
4. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 randomized Phase III trial from the Chronic leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30:2475–2482.
5. Lonial S, Richardson PG, San Miguel J, et al. Characterisation of haematological profiles and low risk of thromboembolic events with bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2008;143:222–229.
6. Ludwig H, Drach J, Graf H, et al. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2007;92:1411–1414.
7. Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2010;28:4635–4641.
8. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomized trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:934–941.
9. Mateos MV, Gutiérrez Norma C, Ramos ML, et al. Outcome according to cytogenetic abnormalities and DNA ploidy in myeloma patients receiving short induction with weekly bortezomib followed by maintenance. *Blood*. 2011;118:4547–4553.
10. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? *Blood*. 2014;124:1887–1893.
11. Mitsiades CS, Mitsiades N, Hideshima T, et al. Proteasome inhibition as a new therapeutic principal in hematological malignancies. *Curr Drug Targets*. 2006;7:1341–1347.
12. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. 2011;12:431–440.
13. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016;127:2569–2574.
14. Niesvizky R, Flinn I, Rifkin R, et al. Efficacy and safety of free bortezomib-based combinations in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients: results from all randomized patients in the community-based, phase 3b up-front study. *Blood*. 2011;118:653.
15. Niesvizky R, Flinn I, Rifkin R, et al. Community-based phase IIIB trial of three UPFRONT bortezomib-based myeloma regimens. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3921–3929.
16. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 2007;25:3892–3901.
17. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:5101–5109.
18. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol*. 2014;32(7):634–40.
19. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:754–766.
20. Pour L, Adam Z, Buresova L, et al. Varicella-zoster virus prophylaxis with low-dose acyclovir in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:151–153.
21. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Assessment of proteasome inhibition for extending remissions (APEX) investigators. bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005;352:2487–2498.
22. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. (PETHEMA/GEM) group: Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012;120:1589–1596.
23. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;28:906–917.
24. Spicka I, Hajek R, Vytrasova M, et al. Inhibitor proteazomu-bortezomib (Velcade) v léčbě refrakterního mnohočetného myelomu – první zkušenosti v České republice. *Cas Lek Cesk*. 2005;144:638–640.

8.5. KARFILZOMIB

Karfilzomib je inhibitor proteasomu druhé generace mající díky své odlišné chemické struktuře, biologickým vlastnostem, mechanismu účinku a ireverzibilitě inhibice proteasomu oproti inhibitoru první generace (bortezomib) několik výhod v podobě zvýšené účinnosti a bezpečnosti lékového profilu s absencí významnější neurotoxicity (Siegel, 2013). Klinické použití karfilzomibu bylo provázeno využitím různých dávek karfilzomibu v různých registračních studiích, selháním klinické studie s monoterapií u pokročilých nádorů, významným úspěchem u nemocných s RRMM v trojkombinacích a selháním karfilzomibu ve srovnání s bortezomibem v trojkombinaci s melfalanem a prednisonem a také trojkombinaci s lenalidomidem a dexametazonem v randomizovaných studiích u NDMM.

Karfilzomib (Kyprolis®, Amgen) je v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (KRd) od listopadu 2015 schválen v EU pro léčbu pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM), kteří absolvovali nejméně 1 předchozí linii léčby. Ve stejné indikaci je schválen režim karfilzomib v kombinaci s dexametazonem (Kd) v EU od června 2016. V kombinaci s daratumumabem (Dara-KD) nebo isatuximabem (Isa-KD) je schválen v EU od roku 2021.

V České republice je režim KRd hrazen z prostředků zdravotního pojištění od roku 2017, režim Kd od roku 2020. Klíčové režimy Dara-KD a Isa-KD pro nemocné s RRMM léčené lenalidomidem bohužel nejsou ani po 2,5 letech od schválení v EU hrazené v České republice.

Ve Slovenské republice má režim KRd úhradu od června 2023 v prvním relapsu po autologní transplantaci u nemocných se standardním rizikem (dle cytogenetiky).

8.5.1. Klinické studie u mnohočetného myelomu

Nejvýznamnější randomizované klinické studie fáze III u RRMM a NDMM s karfilzomibem jsou obsahem tab. 8.5.1.

8.5.1.1. Karfilzomib u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Randomizovaná klinická studie fáze III – FOCUS studovala protinádorový efekt karfilzomibu v dávce 27 mg/m² v monoterapii u významně předlžených pacientů s RRMM proti podávání kombinace cyklofosfamidů s dexametazonem. U vysoce předlžené skupiny nemocných (medián 5 předchozích linií léčby) se nepodařilo dosáhnout prodloužení celkového přežití (10,2 vs. 10,0 měsíce; p = 0,417) a přežití bez progresu onemocnění (3,7 vs. 3,3 měsíce; p = 0,247) pomocí monoterapie v nízké dávce oproti kombinované

Tab. 8.5.1. Účinnost karfilzomibu u pacientů s MM v randomizovaných klinických studiích.

Klinická studie	Fáze/Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR / ≥ CR	PFS (medián)	OS (medián)
Carfilzomib vs. BSC (Hajek, 2016)	III/315 (R)	5 (3–17) ^R	19 % / 0,6 % vs. 11 % / 0 %	3,7 m vs. 3,3 m	10,2 m vs. 10,0 m
Kar/Len/Dex vs. Len/Dex (Stewart, 2015)	III/792 (R)	2 (1–3) ^R	87 % / 32 % vs. 67 % / 9 %	26,3 m vs. 17,6 m	48,3 m vs. 40,4 m
Kar/Dex vs. Bort/Dex (Dimopoulos 2016, 2017)	III/929 (R)	2 (1–3) ^R	77 % / 13 % vs. 63 % / 6 %	18,7 m vs. 9,4 m	47,6 m vs. 40,0 m
Kar/Mel/P vs. Bort/Mel/P (Facon, 2017)	III/955	0	84 % / 26 % vs. 79 % / 23 %	22,3 m vs. 22,1 m	NR
Kar/Dex 1× týdně vs. Kar/Dex 2× týdně (Moreau, 2019)	III/478 (R)	(2–3) ^R	NA	NA	NA
Isa-Kd vs. Kd (Martin, 2023)	III/202 (R*)	2 (1–4) ^R	86,6 % / 40 % vs. 83,7 % / 28 %	35,7 m vs. 19,2 m	NR vs. NR
Dara-Kd vs. Kd (Usmani, 2022)	III/466 (R*)	2(1–2) ^R	84 % / 29 % vs. 75 % / 10 %	29 m vs. 15 m	NR vs. NR

Bort – bortezomib; BSC – nejlepší podpůrná léčba; CR – kompletní remise; Dex – dexametazon; Kar – karfilzomib; Kd – karfilzomib s dexametazonem; Len – lenalidomid; m – měsíc; Mel – melfalan; NA – není k dispozici; NR – nedosaženo; ORR – celková léčebná odpověď; OS – celkové přežití; P – prednison; PFS – doba bez progresu; R – rozptyl; R – randomizovaná studie;

paliativní léčbě (ve většině případů byl použit režim cyklofosamid s kortikoidem). Jedním z nepřímých výstupů této studie bylo i doporučení používat karfilzomib ve vstupní vyšší dávce a v kombinovaném režimu nejméně s glukokortikoidy (Hájek, 2016).

KARFILZOMIB S DEXAMETAZONEM: Ve studii fáze III – ENDEAVOR byl karfilzomib v dávce 56 mg/m² v kombinaci s dexametazonem (KD) porovnáván s režimem kombinujícím bortezomib (1,3 mg/m²) a dexametazon (VD). Výsledky potvrdily statisticky významné prodloužení PFS ve skupině léčené KD (18,7 vs. 9,4 měsíce; HR 0,53; $p < 0,0001$) (Dimopoulos, 2016). V následné analýze byl potvrzen i přínos pro celkové přežití (47,6 vs. 40,4 měsíce; HR 0,79; 1stranné $p = 0,01$) (Dimopoulos, 2017). Četnost neuropatií ≥ 2 stupně byla významně nižší v karfilzomibové skupině oproti bortezomibové skupině (KD 6 % vs. VD 32 %). Hypertenze (stupeň > 3) byla čtenější v karfilzomibové skupině (KD 9 % vs. VD 3 %), podobně to platilo pro srdeční selhání (5 vs. 2 %) a dušnost (5 vs. 2 %) (Dimopoulos, 2016). Studie fáze III – ARROW porovnávala podání karfilzomibu v dávce 27 mg/m² (standardní dávkování vždy 2× týdně) v kombinaci s dexametazonem (KD) s podáváním karfilzomibu v jednorázové týdenní dávce 70 mg/m² v kombinaci KD s cílem snížit náročnost léčby. Jednorázová vyšší dávka statisticky významně prodloužila dobu do progresu (medián PFS 11,2 vs. 7,6 měsíce u podání jednou za týden vs. dvakrát za týden, HR = 0,69; $p = 0,0029$) s podobnou tolerancí (Moreau, 2018).

KOMBINOVANÉ REŽIMY: Ve studii fáze III – ASPIRE byl karfilzomib v dávce 27 mg/m² v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (KRd) porovnán s režimem lenalidomid a dexametazon (Rd). Výsledky analýzy potvrdily statisticky významné prodloužení PFS ve skupině léčené KRd (26,3 vs. 17,6 měsíce; HR = 0,69; $p = 0,0001$) (Stewart, 2015). V následné analýze s delší dobou sledování byl potvrzen i přínos u cel-

kového přežití (48,3 vs. 40,4 měsíce; HR 0,79; jednostranné $p = 0,0045$) (Siegel, 2018). Nejčastějším nežádoucím účinkem (stupeň > 3) byla hematologická toxicita v obou ramenech. Přerušování léčby bylo podobné (KRd 15,3 % vs. Rd 17,7 %). Četnost neuropatií ≥ 3 stupně byla srovnatelná (KRd 2,6 % vs. Rd 3,1 %). Hypertenze (stupeň > 3) byla čtenější v karfilzomibové skupině (KRd 4,3 % vs. Rd 1,8 %), obdobně tomu bylo u srdečního selhání (stupeň > 3) (KRd 3,8 % vs. Rd 1,8 %) a dušnosti (KRd 2,8 % vs. Rd 1,8 %) (Stewart, 2015).

Za zásadní pro nemocné předléčené lenalidomidem a především nemocné refrakterní na lenalidomid lze považovat dvě registrační randomizované klinické studie fáze III kombinující anti-CD38 monoklonální protilátku s karfilzomibem a dexametazonem. Obě studie jsou popsány v kapitole u příslušných monoklonálních protilátek, zde uvádíme vybrané informace. Ve studii IKEMA bylo porovnáno přidání isatuximabu ke karfilzomibu a dexamethasonu u pacientů s RRMM (31,3 % pacientů refrakterních na lenalidomid). Medián PFS byl statisticky významně a také klinicky významně delší u pacientů léčených isatuximabem (35,7 vs. 19,2 měsíce, HR 0,78; $p < 0,001$) (Martin, 2023). Ve studii CANDOR bylo porovnáno přidání daratumumabu ke karfilzomibu a dexamethasonu u pacientů s RRMM (32 % pacientů refrakterních na lenalidomid). Medián PFS byl statisticky významně a také klinicky významně delší u pacientů léčených daratumumabem (28,6 vs. 15,2 měsíce, HR 0,78; $p < 0,001$) (Usmani, 2022). V obou studiích bylo v experimentálním rameni dosaženo MRD negativity u vysokého podílu nemocných (33,5 % IKEMA; 14 % CANDOR).

8.5.1.2. Karfilzomib u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

MONOTERAPIE: Klinické studie s monoterapií nebyly z etických důvodů provedeny.

Karfilzomib pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci

Studie fáze III – CLARION pro nemocné nevhodné k autologní transplantaci, ve které byl karfilzomib v dávce 36 mg/m² v kombinaci s melfalanem a prednisonem (CMP) porovnán oproti bortezomibu (1,3 mg/m²) s melfalanem a prednisonem (VMP), nedosáhla primárního cíle. Ve skupině KMP i VMP bylo dosaženo podobného mediánu PFS (22,3 vs. 22,1 měsíce; HR 0,91; $p = 0,16$). Četnost závažných nežádoucích účinků (≥ 3 . stupeň) byla podobná kromě zvýšené četnosti neuropatií ≥ 2 . stupně ve skupině s bortezomibem (2,5 vs. 35,1 %) (Facon, 2017). Studie fáze III – ENDURANCE pro NDMM u dospělých od 18 let nevhodných k autologní transplantaci, ve které byl karfilzomib v dávce 36 mg/m² srovnáván oproti bortezomibu (1,3 mg/m²) s lenalidomidem a dexametazonem (KRD vs. VRD), nedosáhla primárního cíle. Ve skupině KRD i VRD bylo dosaženo podobného mediánu PFS (34,6 vs. 34,4 měsíce; HR 1,04; $p = 0,74$). Četnost závažných nežádoucích účinků byla vyšší ve skupině s karfilzomibem (Kumar, 2020).

Karfilzomib pro pacienty vhodné k autologní transplantaci

Randomizovaná klinická studie fáze II FORTE byla dalším pokusem o zprochybnění role autologní transplantace u NDMM (KRD vs. KRD + AT vs. KCD + AT). Detailně je popsána v kapitole devět o autologních transplantacích. Výsledky kombinace KRD s autologní transplantací byly nejlepší (4letý PFS v rameni KRD-AT oproti KRD (69 vs. 56 %; $p = 0,0084$) a KCD-AT (69 vs. 51 %; $p = 0,0008$). Především byla lepší kvalita remise (MRD ≥ 1 rok v KRD+AT oproti KRD 47 vs. 35 %; $p = 0,024$) (Gay, 2021). V této době probíhá řada klinických studií s intenzivní trojkombinací či čtyřkombinací léků zahrnující i karfilzomib, ke kterým jsou doposud jen předběžné výsledky, a nelze zatím vyhodnotit jejich přínos ve srovnání s autologní transplantací.

8.5.2. Jiná závažná pozorování

Ve výše uvedené klinické studii Gay a spol. bylo při použití režimu KRd nutno provést systémová opatření ve smyslu prodloužení intervalu od ukončení režimu KRd v indukci do zahájení mobilizačního režimu (28 dnů jako minimum), aby mohlo dojít k bezproblémovému sběru krvetvorných kmenových buněk v dostatečném množství pro nejméně dvě autologní transplantace (Gay, 2021).

Výraznou předností karfilzomibu oproti prvnímu proteasomovému inhibitoru bortezomibu je skutečnost, že nepůsobuje závažnou polyneuropatii ani nezhoršuje polyneuropatii související s předchozí neurotoxickou léčbou. Karfilzomib je tak možné podávat nemocným s preexistující polyneuropatií (Dimopoulos, 2017; Facon, 2017).

Existují omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti u pacientů s výchozí clearance kreatininu < 30 ml/min (Badros, 2010; viz kapitola „Renální selhání“). Optimální dávkování je problémem, neboť v registračních studiích je používána dávka v rozptylu 27–56 mg/m², přičemž nejnovější studie (ARROW) ověřila úspěšně použití jedné týdenní dávky 70 mg/m². Karfilzomib v kombinovaném režimu KRd významně zlepšuje výstupy i u prognosticky nepříznivé skupiny nemocných (tzv. high-risk na základě definice chromozomálních abnormalit). Ve studii ASPIRE byl ve skupině s vysokým rizikem léčených režimem KRd interval PFS 23,1 měsíce, což bylo o 9 měsíců více než ve skupině léčených režimem Rd (HR 0,70; p < 0,08) (Avet-Loiseau, 2016). Při použití dvojkombinace KD ve studii ENDEAVOR nejsou výsledky u high-risk podskupiny klinicky dostatečné (Chng, 2017).

8.5.3. Vedlejší účinky a tolerance karfilzomibu

Karfilzomib má příznivý profil bezpečnosti bez vyskytující se kumulativní toxicity a neurotoxicity (Siegel, 2013; Stewart, 2015; Dimopoulos, 2017). Nejčastějším nežádoucím účinkem je hematologická toxicita, únava, nevolnost, průjem, dušnost, horečka a hypertenze.

Většina nežádoucích účinků karfilzomibu je zvládnutelná pomocí vhodných profylaktických opatření, přerušním podávání, případně úpravou dávky léku. Problematika vlivu karfilzomibu na srdeční funkce byla podrobně studovaná v několika randomizovaných klinických studiích. Nebyl zjištěn žádný specifický marker, specifické vyšetření, které by bylo v reálné praxi použitelné pro definování skupiny nemocných s kontraindikací karfilzomibu. Na základě získaných zkušeností bylo doporučeno především aktivně pátrat po nové hypertenzi či dekompenzaci stávající hypertenze při zahájení a v průběhu léčby karfilzomibem a tuto hypertenzi aktivně medikamentózně stabilizovat. Současně bylo doporučeno omezit i.v. hydrataci oproti původnímu vstupnímu doporučení, neboť hypervolemie se může podílet na kardiální dekompenzaci. Podobně je doporučeno aktivně pátrat po klinických příznacích srdečního selhání a hypervolemie v průběhu léčby karfilzomibem a aktivně na ně reagovat (Chari, 2018).

8.5.4. Dávkování karfilzomibu

Optimální dávka karfilzomibu není stanovena a je různá u různých režimů. V režimu KRd se karfilzomib podává v dávce na 27 mg/m² intravenózně den 1, 2, 8, 9, 15 a 16 v 28denních cyklech. V prvním a druhém podání je lék podáván nejprve v dávce 20 mg/m² i.v. Léčba pokračuje do progresu onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo do dosažení maximálního počtu 18 cyklů. Redukční kroky v případě výskytu toxicity jsou 20 mg/m² a 15 mg/m². Pro režim karfilzomib-dexametazon je cílovou dávkou 56 mg/m². Jednorázová dávka 70 mg/m² není v ČR registrovaná. V průběhu epidemie COVID-19 však bylo obecně doporučeno používat jednorázovou dávku 56 mg/m² a snížit tak počet návštěv na pracovišti na polovinu. Na základě zkušeností je dnes doporučena jen limitovaná hydratace (např. jen 1× týdně 250 ml i.v. a to jen v prvním cyklu). Jako u všech proteasomových inhibitorů

je i zde doporučena profylaxe herpetických infekcí (Kyprolis® SPC, 2017).

8.5.5. Doporučení pro léčbu karfilzomibem

Karfilzomib je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM po nejméně 1 léčebné linii v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo v kombinaci s dexametazonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- **Karfilzomib je indikován k léčbě dospělých pacientů s RRMM po nejméně 1 léčebné linii v kombinaci s anti-CD38 monoklonální protilátkou a dexametazonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **U pacientů je doporučena profylaxe herpetických infekcí (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Při použití karfilzomibu je doporučeno aktivně řešit problematiku hypertenze a hypervolemie vstupně i v průběhu léčby, neboť se mohou podílet na vzniku srdečního selhání u predisponovaných jedinců a starších nemocných (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

Literatura

1. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood*. 2016;128:1174–1180.
2. Badros AZ, Vij R, Martin T, et al. Phase II study of carfilzomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal insufficiency. *J Clin Oncol*. 2010;28:8128.
3. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17:27–38.
4. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1327–1337.
5. Facon F, Lee JH, Moreau P, et al. Phase 3 study (CLARION) of carfilzomib, melphalan, prednisone (KMP) v bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *Clin Lymph Myeloma Leuk*. 2017;17:e26–e27.

6. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:1705–1720.
7. Hajek R, Masszi T, Petrucci MT, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia.* 2016;31: 107–114.
8. Chari A, Stewart KA, Russel SD, et al. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM) clinical trials. *Blood Adv.* 2018;2(13):1633–1644.
9. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia.* 2017;31:1368–1374.
10. Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1317–1330.
11. Kyprolis (karfilzomib), Souhrn údajů o přípravku, Amgen 2017
12. Martin T, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 study. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):72.
13. Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):953–964.
14. Siegel DS, Martin T, Nooka A, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica.* 2013;98:1753–1761.
15. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):728–734.
16. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Aspire Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372:142–152.
17. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):65–76.

8.6. IXAZOMIB

Ixazomib je první perorální inhibitor proteasomu. Přednostně se váže na 20S proteasom, který inhibuje. Lék má charakteristickou chemickou strukturu a kratší disociační poločas ve srovnání s inhibitory proteasomu první generace – bortezomibem (Kupperman, 2010). Ixazomib má oproti bortezomibu několik výhod v podobě bezpečnějšího léčivého profilu s absencí významné neurotoxicity a možnosti perorálního podání.

Ixazomib (Ninlaro, Takeda) získal v roce 2016 od Evropské lékové agentury (EMA) souhlas ke klinickému použití v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (IRd) při léčbě pacientů, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí linii léčby. V ČR má stanovenou úhradu od roku 2020 pro nemocné předlžené 1–3 léčebnými liniemi.

Na Slovensku získal režim IRd úhradu v roce 2020 s omezením pro nemocné v druhé linii léčby s negativním prognostickým rizikem (dle cytogenetiky) a u nemocných v 3–4 linii bez omezení.

8.6.1. Klinické studie u mnohočetného myelomu

Výsledky randomizovaných klinických studií fáze III a vybraných kombinovaných režimů jsou uvedeny v tab. 8.6.1.

8.6.1.1. Ixazomib u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Bylo provedeno několik klinických studií prokazujících účinnost ixazomibu v monoterapii u pacientů s RRMM (Kumar, 2014; Richardson, 2014). V monoterapii se však kromě možné udržovací léčby ixazomib nepoužívá.

KOMBINOVANÉ REŽIMY: K dispozici jsou výsledky několika vstupních klinických studií fáze I/II u RRMM hodnotících ixazomib v kombinovaných režimech s jinými léky a údaje o účinnosti ixazomibu v kombinaci s cyklofosfamidem-dexametazonem, melfalanem-prednisonem, panobinostatem-dexametazonem, pomalidomidem-dexametazonem a thalidomidem a dexametazonem (Dimopoulos, 2015; Ludwig, 2017; Krishnan, 2016; Reu, 2015; Voorhees, 2015; Zweegman, 2017). Na základě výsledků fází I/II jak u RRMM, tak i NDMM bylo rozhodnuto pokračovat ve všech následných randomizovaných studiích s dávkou 4mg v týdenním režimu (den 1, 8, 15) v cyklu à 28 dnů.

V randomizované klinické studii fáze III (TOURMALINE-MM1) byl ixazomib v dávce 4mg v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (Ixa/Len/Dex)

porovnáván s režimem placebo – lenalidomidem a dexametazonem (Len/Dex). Výstupy analýzy potvrdily statisticky významné prodloužení PFS ve skupině léčené Ixa/Len/Dex (20,6 vs. 14,7 měsíce; HR = 0,74; p = 0,01) (Moreau, 2016). Při dlouhodobém sledování se pozitivní přínos pro PFS neprojevil prodloužením celkového přežití (53,6 vs. 51,6 měsíce; p = 0,495), nicméně větší přínos udržovací léčby ixazomibem byl pozorován v podskupinách s negativními prognostickými faktory (Richardson, 2021). Nejčastějším nežádoucím účinkem (stupeň > 3) byla hematologická toxicita v obou ramenech. Četnost neuropatií byla srovnatelná (Ixa/Len/Dex 27 % vs. Len/Dex 22 % všechny stupně; ≥ 3. stupeň Ixa/Len/Dex 2 % vs. Len/Dex 2 %). Mezi nehematologickými toxicitami se stupněm ≥ 3 patřily: průjem (Ixa/Len/Dex 6 % vs. Len/Dex 3 %), kožní reakce (rash) (5 vs. 2 %) a arytmie (6 vs. 3 %) (Moreau, 2016).

8.6.1.2. Ixazomib u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

MONOTERAPIE: Klinické studie s monoterapií nebyly z etických důvodů provedeny.

KOMBINOVANÉ REŽIMY: U NDMM proběhly tři klíčové randomizované stu-

Tab. 8.6.1. Účinnost ixazomibu u pacientů s MM v randomizovaných klinických studiích.

Klinická studie	Fáze/Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR/≥CR	PFS (medián)	OS (medián)
Ixa/Len/Dex vs. Placebo/Len/Dex (Moreau, 2016; Richardson, 2021)	III/722 (R)	1 (1-3)R	78 % / 12 % vs. 72 % / 7 %	20,6 m vs. 14,7 m	53,6 m vs. 51,6 m
Ixa/Len/Dex vs. Placebo/Len/Dex (Facon, 2021)	III/705 (R)	0	82 % / 26 % vs. 80 % / 14 %	35,3 m vs. 21,8 m	NR
Ixazomib vs. Placebo* (Dimopoulos, 2019)	III/656 (R 3:2)	0	NA	26,5 m* vs. 21,3 m	NR
Ixazomib vs. Placebo** (Dimopoulos, 2020)	III/706 (R 2:1)	0	NA	17,4 m** vs. 9,4 m	NR

*nemocní vhodní k ASCT a od data randomizace do udržovací léčby; **nemocní nevhodní k ASCT a od data randomizace do udržovací léčby; +navýšení ORR po započítání pacientů s navýšením o Dex; CR – kompletní remise; Dex – dexametason; EFS – přežití bez události; ORR – celková léčebná odpověď; OS – celkové přežití; PFS – doba bez progresu; Pom – pomalidomid; Ixa – ixazomib; Len – lenalidomid; m – měsíc; NA – není k dispozici; NR – nedosaženo; R – rozptyl; R – randomizovaná studie; S – pacienti pouze s monoterapií; Thal – thalidomid; Y – pacientům nedostatečně odpovídajícím na Ixa přidán Dex; y – rok;

die fáze III, jedna zaměřená na indukční léčbu pro nemocné nevhodné k autologní transplantaci a dvě zaměřené na potenciál ixazomibu v udržovací léčbě.

Ve studii TOURMALINE-MM2 (NCT01850524) byl Ixa/Len/Dx porovnáván s kombinací placebo-Len/Dex u souboru NDMM nevhodných k autologní transplantaci ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii. Celkové výsledky nepotvrdily statisticky významné prodloužení PFS ve skupině léčené Ixa/Len/Dex (35,3 vs. 21,8 měsíce; HR = 0,83; $p = 0,073$), třebaže rozdíl 13,5 měsíců lze považovat za klinicky významný. Statisticky významně lepší byl režim Ixa/Len/Dex u nemocných vysoce rizikových na základě cytogenetických změn (23,8 vs. 18,0 měsíce; HR = 0,69; $p = 0,019$). Četnost nežádoucích účinků byla podobná v obou ramenech klinické studie (Facon, 2021).

V randomizované klinické studii fáze III (TOURMALINE-MM3) je porovnáván ixazomib s placebem jako udržovací léčbou pacientů s NDMM po provedení autologní transplantace. U 656 pacientů byla patrná 28% redukce rizika progresu nebo smrti oproti ramenu s placebem (medián PFS 26,5 vs. 21,3 měsíce; HR 0,72; $p = 0,0023$). Významné bylo zlepšení PFS u pacientů s vysokým cytogenetickým rizikem (PFS ve 24 měsících 46 vs. 24 %). Toxicita léčby byla přijatelná, nejčastějšími nežádoucími účinky byla hematologická toxicita, infekce, GIT potíže, vyrážka. Periferní neuropatie se objevila u 19 % nemocných (Dimopoulos, 2019). V randomizované klinické studii fáze III (TOURMALINE-MM4) je porovnáván ixazomib s placebem jako udržovací léčbou pacientů s NDMM, kteří odpovíděli na indukční terapii a jsou nevhodní pro provedení autologní transplantace. Byla pozorována statisticky významná redukce rizika progresu nebo smrti o 34 % (medián PFS 17,4 vs. 9,4 měsíce; HR 0,66; $p = 0,001$). Nejvýznamnější zlepšení bylo patrné u pacientů, kteří dosáhli CR nebo VGPR (medián PFS, 25,6 v 12,9 měsíce; HR 0,59; $p = 0,001$). Celkem 13 % pacientů muselo léčbu ukončit pro ne-

žádoucí účinky, nejčastěji nauzea, zvracení, průjem (Dimopoulos, 2020).

8.6.2. Jiná závažná pozorování

U pacientů s MM s těžkou poruchou funkce ledvin nebo onemocněním ledvin v konečném stádiu ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin farmakokinetická studie potvrdila vyšší expozici ixazomibu o 38, resp. 39 %. Na základě těchto zjištění je doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním ledvinovým selháním podávání nižší dávky ixazomibu, a to 3,0 mg. V případě lehké až středně těžké poruchy funkce ledvin redukce dávky není nutná (Gupta, 2016; Ninlaro SPC). Zvýšená expozice ixazomibu byla prokázána i u nemocných se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (o 27, resp. o 20 %), což i v těchto případech vedlo ke snížení dávky ixazomibu na 3,0 mg (Gupta, 2016; Takeda SPC).

Ixazomib v kombinovaném režimu Ixa/Len/Dex významně zlepšuje výsledky u prognosticky nepříznivé skupiny nemocných (tzv. vysoké riziko na základě definice chromozomálních abnormalit) a dle výstupů z této studie je možné, že toto riziko překonává. Ve studii TOURMALINE-MM1 byl ve skupině s vysokým rizikem léčených režimem Ixa/Len/Dex interval PFS 21,4 měsíce, což bylo o 12 měsíců více než ve skupině léčených režimem Len/Dex (HR 0,543; $p = 0,02$). Interval PFS byl významně lepší, i pokud se k vysoce rizikové skupině přidali nemocní s amplifikací 1q21 (HR, 0,664) (Avet-Loiseau, 2017). Prospěšnost u této prognosticky nepříznivé skupiny nemocných byla pozorována i ve studii TOURMALINE-MM2 (Facon, 2021).

8.6.3. Vedlejší účinky a tolerance ixazomibu

Ixazomib má příznivý profil bezpečnosti bez vyskytujících se kumulativní toxicity a limitované neurotoxicity (Moreau, 2016). Nejčastějším nežádoucím účinkem je mírná hematologická toxicita (v kombinaci s lenalidomidem je významnější), únava, nevolnost, gas-

trointestinální toxicita (zvláště průjem, nevolnost nebo zvracení) a kožní toxicita. Většina nežádoucích účinků se vyskytuje jen v nízkém stupni. Přidání ixazomibu do kombinace s lenalidomidem a dexametazonem (TOURMALINE-MM1) má podobnou míru vedlejších účinků při srovnání s kombinací Ixazomib-RD s kombinací placebo-Len/Dex (98 vs. 99 %), vč. závažných vedlejších účinků (47 vs. 49 %). Míra ukončení léčby kvůli nežádoucímu účinku byla obdobná v obou režimech, což dovoluje dlouhodobou aplikaci režimu (Moreau, 2016; Facon, 2021). Většina nežádoucích účinků ixazomibu je zvládnutelná pomocí vhodných profylaktických opatření, přerušением podávání, případně úpravou dávky léku.

8.6.4. Dávkování a délka léčby

Vstupní dávka ixazomibu je stanovena na 4 mg v týdenním podání (den 1, 8, 15) v cyklu à 28 dnů. Léčba pokračuje do progresu onemocnění dle SPC léku. Prvním redukčním krokem je dávka 3 mg. Důležitý pro praxi je fakt, že podávání ixazomibu v dávce 4 mg po jídle s vysokým obsahem tuku snižuje rychlost a rozsah perorální absorpce. Proto je doporučeno podávat ixazomib alespoň hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle (Ninlaro SPC).

8.6.5. Doporučení pro léčbu ixazomibem

- **Ixazomib je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabovaným a refrakterním MM po 1–3 léčebných liniích v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **U pacientů je doporučena profylaxe herpetických infekcí (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Ixazomib v kombinovaném režimu Ixa/Len/Dex významně zlepšuje výsledky u prognosticky nepříznivé skupiny nemocných (tzv. vysoké riziko na základě definice chromozomálních abnormalit vč. skupiny nemocných s amplifikací 1q21) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

- **Ixazomib je vhodnou alternativou k bortezomibu v léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným MM s lenalidomidem a dexametazonem (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III).**

Literatura

1. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood*. 2017;130:2610–2618.
2. Dimopoulos MA, Grosicki S, Jdrzejczak WW, et al. Randomized phase 2 study of the all-oral combination of investigational proteasome inhibitor (PI) ixazomib plus cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (ICd) in patients (Pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) who are transplant-ineligible (NCT02046070). *Blood*. 2015;126:126.
3. Dimopoulos AM, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10168):253–264.
4. Dimopoulos MA, Spicka I, Quach H, et al. TOURMALINE-MM4 study group. Ixazomib as postinduction maintenance for patients with newly diagnosed multiple myeloma not undergoing autologous stem cell transplantation: the phase III TOURMALINE-MM4 trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4030–4041.
5. Facon T, Venner CP, Bahlis NJ, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2021;137(26):3616–3628.
6. Gupta N, Hanley MJ, Harvey RD, et al. A pharmacokinetics and safety phase 1/1b study of oral ixazomib in patients with multiple myeloma and severe renal impairment or end-stage renal disease requiring haemodialysis. *Br J Haematol*. 2016;174:748–759.
7. Krishnan AY, Kapoor P, Palmer J, et al. A phase I/II study of ixazomib (Ix), pomalidomide (POM), dexamethasone (DEX) in relapsed refractory (R/R) multiple myeloma: Initial results. *J Clin Oncol*. 2016;34:8008.
8. Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2014;124:1047–1055.
9. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374:1621–1634.
10. Richardson PG, Baz R, Wang M, et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Blood*. 2014;124:1038–1046.
11. Richardson PG, Kumar SK, Masszi T, et al. Final overall survival analysis of the TOURMALINE MM1 phase III trial of ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2021;39(22):2430–2442.
12. Voorhees P, Mulkey F, Hassoun H, et al. Alliance A061202. a phase I/II study of pomalidomide, dexamethasone and ixazomib versus pomalidomide and dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide and proteasome inhibitor based therapy: phase I results. *Blood*. 2015;126:375.
13. Zweegman S, Holt B van der, Schjesvold FH, et al. Ixazomib-thalidomide-low dose dexamethasone (ITd) induction followed by maintenance therapy with ixazomib or placebo in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplantation. Initial results from the randomized phase II HOVON-126/NMSG 21.13 trial. *Blood*. 2017;130:433.

8.7. DARATUMUMAB

Daratumumab je lidská terapeutická IgG1 κ monoklonální protilátka cílená proti membránovému antigenu CD38 (Malavasi, 1994). Tento antigen je vysoce exprimován plazmatickými buňkami, ale nachází se též na buňkách imunitního systému, erytrocytech, trombocytech a rovněž na celé řadě dalších tkání (Deaglio, 2001). Daratumumab má kombinovaný mechanismus účinku, a to protilátkou zprostředkovanou buněčnou cytotoxicitu (*antibody dependent cellular cytotoxicity* – ADCC), komplementem zprostředkovanou cytotoxicitu (*complement dependent cytotoxicity* – CDC), protilátkou aktivovanou fagocytózu (*antibody dependent cellular phagocytosis* – ADPCP), přímou indukci apoptózy a pravděpodobný je i imunomodulační efekt (Jelínek, 2016).

Daratumumab (Darzalex; Janssen) byl prvně v květnu 2016 schválen Evropskou lékovou agenturou (EMA) k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním MM (RRMM). V květnu 2018 bylo Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) ve Spojených státech schváleno použití daratumumabu u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM).

Na konci roku 2023 má v České republice daratumumab úhradu v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s RRMM, kteří absolvovali již nejméně 3 linie léčby, vč. inhibitoru proteazomu a imunomodulační látky, a kteří při poslední terapii vykázali progresi nemoci; v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí linii léčby a nejsou refrakterní na lenalidomid; v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí linii léčby, nejsou refrakterní na bortezomib a nejsou vhodní pro léčbu režimem na bázi lenalidomidu.

Na Slovensku má daratumumab úhradu od roku 2019 v monoterapii ve 3.–4. léčebné linii. V kombinaci s borte-

zomibem a dexametazonem má úhradu ve 3.–4. léčebné linii. Od roku 2023 má daratumumab úhradu u nově diagnostikovaných nemocných, a to v kombinaci D-VMP u nemocných nevhodných k ASCT a v kombinaci D-VTD u nemocných vhodných k ASCT.

8.7.1. Klinické studie u mnohočetného myelomu

8.7.1.1. Daratumumab u nemocných s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Daratumumab (Dara) prokázal velmi vysokou účinnost i v monoterapii. Léčbu v monoterapii analyzovaly dvě klinické studie fáze 1/2 – GEN501 a Sirius. Analýza obou těchto studií u silně předléčených pacientů s RRMM prokázala celkový počet léčebných odpovědí (ORR) 31,1, z toho 4,7 % kompletních remisí (CR). Medián trvání léčebné odpovědi (*duration of response* – DOR) byl 7,6 měsíce. Medián přežití bez progresce (*progression free survival* – PFS) byl 4,0 měsíce a medián celkového přežití (*overall survival* – OS) byl 20,1 měsíce (Usmani, 2016).

KOMBINOVANÉ REŽIMY: Výsledky registrační randomizované studie fáze 3 POLLUX srovnávající daratumab-lenalidomid-dexamethason (Dara-Rd) vs. lenalidomid-dexamethason (Rd) u 569 MM pacientů s mediánem 1 předchozí linie potvrdily výjimečnou účinnost daratumumabu. Signifikantně vyšší ORR byla pozorována v kohortě s daratumumabem oproti kontrolní skupině (92,9 vs. 76,4 %; $p < 0,001$), stejně tak množství kompletních a lepších odpovědí (43,1 vs. 19,2 %; $p < 0,001$). Počet pacientů, kteří dosáhli negativitu minimální reziduální nemoci (MRD) s citlivostí 10–5, bylo signifikantně vyšší u pacientů léčených režimem Dara-Rd (27 vs. 5 %; $p < 0,001$). Po delší době sledování došlo k dalšímu prohloubení remise onemocnění (negativita MRD ve skupině léčených Dara Rd narostla na 30 %). Medián PFS byl signifikantně prodloužen ve skupině léčených režimem Dara Rd (44,5 vs. 17,5 měsíce; $p < 0,001$),

stejně jako medián OS (67,6 vs. 51,8 měsíce; $p = 0,0044$ (Dimopoulos, 2016a; Dimopoulos, 2023)).

Druhá randomizovaná studie fáze 3 CASTOR analyzovala efekt přidání daratumumabu k režimu bortezomib-dexametazon (Dara-Vd vs. Vd). Celkem bylo zařazeno 498 MM pacientů s mediánem 2 předchozích linií léčby, přičemž ORR bylo signifikantně vyšší ve skupině léčené režimem Dara-Vd oproti skupině Vd (82,9 vs. 63,2 %; $p < 0,001$), stejně tak množství CR a lepších (19,2 vs. 9,0 %; $p < 0,001$). V následné analýze po delší době sledování došlo k významnému prohloubení remise se zvýšením počtu CR ve skupině s daratumumabem z 19 % na 30 % (Dara-Vd $\geq$ CR 30 % vs. Vd $\geq$ CR 10,0 %; $p < 0,001$). Pacienti léčení kombinací Dara-Vd dosáhli negativity MRD ve 14 % ve srovnání se 2 % ve skupině Vd ($p < 0,0001$; citlivost 10–5) Medián PFS byl v kohortě s daratumumabem 16,7 měsíce ve srovnání se 7,1 měsíce; $p < 0,001$) v kontrolní skupině. Medián OS byl rovněž delší u pacientů léčených daratumumabem (49,6 vs. 38,5 měsíce; $p = 0,0075$) (Palumbo, 2016; Sonneveld, 2023).

Randomizovaná studie fáze 3 APPOLO srovnávala léčbu daratumumabem-pomalidomidem-dexamethasonem oproti pomalidomidu-dexamethasonu (Dara-Pd vs. Pd). Ve skupině Dara-Pd bylo celkem 151 pacientů s mediánem 2 (1–5) předchozích linií léčby, celkem 79 % (120/151) pacientů bylo refrakterních na předchozí léčbu lenalidomidem. Ve skupině léčených režimem Dara-Pd byla signifikantně vyšší ORR (69 vs. 46 %; $p < 0,0001$), stejně jako CR a lepší léčebné odpovědi (25 vs. 4 %). CR s negativitou MRD (10–5) dosáhlo taktéž signifikantně více pacientů ve skupině léčené režimem Dara-Pd (9 vs. 2 %; $p = 0,01$). Medián PFS byl signifikantně delší ve skupině pacientů léčených režimem Dara-Pd (12,4 vs. 6,9 měsíce; $p < 0,0001$). Po mediánu 16,9 měsíce sledování nebyl dosažen medián OS v obou skupinách (Dimopoulos, 2021).

Přínos kombinované léčby daratumumabem s carfilzomibem a dexametazonem má úhradu od roku 2023 v kombinaci s borte-

methasonem oproti carfilzomibu a dexamethasonu samotnému (Dara-Kd vs. Kd) hodnotila randomizovaná studie fáze 3 CANDOR. Ve skupině Dara-Kd bylo celkem 312 pacientů s mediánem 2 (1–2) předchozích linií léčby, celkem 32 % (99/312) pacientů bylo refrakterních na předchozí léčbu lenalidomidem. Ve skupině léčených režimem DaraKd byla signifikantně vyšší ORR (84 vs. 75 %; $p = 0,008$), stejně jako CR a lepší léčebné odpovědi (29 vs. 10 %). CR s negativitou MRD (10–5) dosáhlo taktéž signifikantně více pacientů ve skupině léčené režimem Dara-Kd (14 vs. 3 %; $p < 0,0001$). Medián PFS byl signifikantně delší ve skupině léčených režimem Dara-Kd (28,6 vs. 15,2 měsíce; $p < 0,0001$). V podskupině pacientů refrakterních na lenalidomid byl taktéž signifikantní přínos léčby režimem Dara-Kd v délce PFS (28,1 vs. 11,1 měsíce; $p < 0,001$). Po mediánu 27 měsíců sledování nebyl dosažen medián OS v obou skupinách (Usmani, 2022).

8.7.1.2. Daratumumab u nemocných s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

MONOTERAPIE: Klinické studie s monoterapií nebyly z etických důvodů provedeny.

Daratumumab pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci

KOMBINOVANÉ REŽIMY: Klinická studie fáze 3 ALCYONE hodnotila použití daratumumabu v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem (Dara-VMP vs. VMP) u nově diagnostikovaných pacientů nevhodných k autologní transplantaci krvetvorby (ASCT). Přidání daratumumabu vedlo ke signifikantnímu ORR (90,9 vs. 73,9 %; $p < 0,001$), zvýšení množství CR (42,6 vs. 24,4 %; $p < 0,001$) a MRD negativity (22,3 vs. 6,2 %; $p < 0,001$; senzitivita 10–5). Medián PFS byl signifikantně delší u pacientů léčených daratumumabem oproti kontrolní skupině (36,4 měsíce (95% CI: 32,1–45,9) vs. 19,3 měsíce (95% CI: 18,0–20,4); $p < 0,0001$). Odhadovaný podíl OS v 36 měsících přežití byl 78 % u pacientů

léčených režimem Dara-VMP oproti 67,9 % léčených režimem VMP. Medián OS nebyl dosažen (Mateos, 2020a).

MAIA byla klinická studie fáze 3 hodnotící daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem u nově diagnostikovaných nemocných s nesměřovaných k ASCT. Celkem bylo randomizováno 737 pacientů mezi 2 skupiny: daratumumab-lenalidomid-dexamethason (Dara-Rd) a lenalidomid-dexamethason (Rd). Léčba režimem Dara-Rd dosáhla signifikantně více léčebných odpovědí (92,9 % (342/368) vs. 81,6 % (301/369); $p < 0,0001$), vč. CR a lepších léčebných odpovědí (51 % (188/368) vs. 30 % (111/369); $p < 0,0001$) a stejně tak negativit MRD (senzitivita 10–5, 31 % (114/368) vs. 10 % (38/369); $p < 0,0001$). Po mediánu sledování 56,2 měsíce nebyl medián PFS ve skupině léčené daratumumabem dosažen (95% CI: 54,8 – nedosaženo), oproti 34,4 měsíce (95% CI: 29,6–39,2) ve skupině léčené kombinací Rd ($p < 0,0001$). Medián celkového přežití nebyl dosažen ani v jedné ze skupin (Facon, 2021).

Daratumumab pro pacienty vhodné k autologní transplantaci

Klinická studie fáze 3 CASSIOPEIA byla první randomizovanou klinickou studií hodnotící přínos daratumumabu u pacientů s NDMM směřovaných k ASCT. Daratumumab v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (Dara-VTd; $n = 543$) byl srovnáván oproti bortezomibu, thalidomidu a dexamethasonu samotnému (VTd; $n = 542$). V obou skupinách byli pacienti léčení 4 cykly indukční léčby (Dara-VTd resp. VTd), po které následovala standardní mobilizace periferních kmenových buněk, ASCT (Melfalan 200 mg/m²) a poté 2 cykly konsolidační léčby (Dara-VTd resp. VTd). První hodnocení léčebné odpovědi bylo po 100 dnech po ASCT. Zatímco na léčbu odpovědělo (ORR) srovnatelné množství pacientů v obou skupinách (92,6 vs. 89,9 %; $p = 0,11$), ve skupině léčených daratumumabem bylo signifikantně více hlubokých léčeb-

ných odpovědí (CR a lépe; 39 vs. 26 %; $p < 0,0001$) vč. MRD negativních CR (senzitivita 10–5; 34 vs. 20 %; $p < 0,0001$) (Moreau, 2019).

Po 100 dnech byla v téže studii provedena druhá randomizace a pacienti byli zařazeni do skupiny s udržovací léčbou daratumumabem či observační skupiny bez léčby. Ve skupině neléčené daratumumabem v indukční ani v konsolidační léčbě byl medián PFS 36,6 měsíce (počítaný od 2. randomizace). Ve skupinách pacientů, kteří byli léčeni daratumumabem buď v indukci a/nebo v udržovací léčbě, nebyl medián PFS dosažen (Moreau, 2021).

Studie fáze 2 GRIFFIN hodnotila kombinaci daratumumab-bortezomib-lenalidomid-dexamethason (Dara-VRd; $n = 104$) oproti bortezomib-lenalidomid-dexamethason samotnému (VRd; $n = 103$). Léčebné schéma tvořily 4 cykly indukce (Dara-VRd resp. VRd), následované ASCT a poté 2 cykly konsolidace (Dara-VRd, resp. VRd). Poté následovala udržovací léčba (daratumumab-lenalidomid resp. monoterapie lenalidomidem). Většina pacientů v obou skupinách dosáhla léčebné odpovědi (ORR; 99,0 vs. 91,8 %; $p = 0,016$) i CR a lepší léčebné odpovědi (79,8 vs. 60,8 %; $p = 0,0045$). Použití daratumumabu však podstatně prohloubilo léčebnou odpověď, co se týče dosažení negativní MRD (senzitivita 10–5), setrvalé MRD negativity dosáhlo signifikantně více pacientů léčených daratumumabem (44,2 vs. 12,6 %; $p < 0,001$). Data pro intervaly přežití jsou prozatím nezralá (v mediánu 49,6 měsíců sledování přežívá bez progresu 87,2 % pacientů ze skupiny léčené Dara-VRd a 70 % ze skupiny léčené VRd (Rodriguez, 2022).

Přehled všech významných studií je uveden v tab. 8.7.1.

8.7.2. Jiná závažná pozorování

V průběhu klinických hodnocení se objevily specifické vedlejší efekty podání daratumumabu. Jedná se především o interferenci v rámci předtransfuzních vyšetření, s imuno elektroforézou a s prů-

Tab. 8.7.1. Účinnost daratumumabu u pacientů s MM v randomizovaných klinických studiích.

Klinická studie	Fáze/Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR≥CR	PFS (medián)	OS (medián)
Dara-Rd vs. Rd (Bahlis, 2020)	III/569 (R*)	1 (1–3) ^R	93 % / 43 % vs. 76 % / 19 %	44,5 m vs. 17,5 m	42 m 65 % vs. 42 m 57 %
Dara-Vd vs. Vd (Mateos, 2020)	III/498 (R*)	2 (1–3) ^R	83 % / 19 % vs. 63 % / 9 %	16,7 m vs. 7,1 m	NR vs. NR
Dara-Pd vs. Pd (Dimopoulos, 2021)	III/304 (R*)	4 (1–5) ^R	69 % / 25 % vs. 46 % / 4 %	12,4 m vs. 6,9 m	NR vs. NR
Dara-Kd vs. Kd (Usmani, 2022)	III/466 (R*)	2(1–2) ^R	84 % / 29 % vs. 75 % / 10 %	29 m vs. 15 m	NR vs. NR
Dara-VMP vs. VMP (Mateos, 2020)	III/706 (R*)	0	91 % / 43 % vs. 74 % / 24 %	36 m vs. 19 m	NR vs. NR
Dara-Rd vs. Rd. (Facon, 2021)	III/737 (R*)	0	93 % / 51 % vs. 82 % / 30 %	NR vs. 33 m	NR vs. NR
Dara-VTd + ASCT vs. VTd + ASCT (Moreau, 2021)	III/1085 (R*)	0	93 % / 39 % vs. 90 % / 26 %	NR vs. 37 m	NR vs. NR
Dara-VRd + ASCT vs. VRd + ASCT (Voorhees 2020, 2023)	II/207 (R*)	0	99 % / 80 % vs. 92 % / 62 %	87% vs. 70%	NR vs. NR.

(PFS ve letech)

ASCT – autologní transplantace hemopoetické tkáně; CR – kompletní remise; d – dexametason; Dara – Daratumumab; K – Carfilzomib; m – měsíc; M – melfalan; n1 (n2-n3)^R – medián (rozptyl); NR – nedosaženo; ORR – celková léčebná odpověď; OS – celkové přežití; P – prednison; PFS – přežití bez progresu; R – lenalidomid; R* – randomizovaná studie; T – Thalidomid; V – bortezomib; y – rok

tokovou cytometrií. V principu nejzásadnější je interference v transfuzním lékařství, jež je spojena s expresí CD38 na povrchu erytrocytů a způsobuje obraz pan-reaktivity v NAT (nepřímý antiglobulinový test). Výše uvedené může vést ke zpožděnému vydání či nevydání kompatibilního transfuzního přípravku v případě potřeby. Z praktického hlediska je nutné transfuzní středisko informovat o léčbě pacienta anti-CD38 protilátkou, stejně jako je vhodné jiná nehematologická pracoviště informovat o tomto úskalí při léčbě společného pacienta (Dimopoulos, 2016b). Interference s imuno elektroforézou může vést k nesprávnému podhodnocení kompletní remise u pacientů s IgG kappa MM, kdy může být terapeutická protilátka (Dara) hodnocena jako reziduální množství pa-

cientova paraproteinu (van de Donk, 2016). Daratumumab způsobuje komplikace i při vyšetření MRD pomocí průtokové cytometrie, kdy několika mechanismy může vést k falešně negativnímu vyhodnocení MRD stavu (Jelínek, 2017).

Subkutánní forma podání daratumumabu ve fixní dávce 1 800 mg bylo testováno ve studii fáze 3 COLUMBA, kde bylo dosaženo srovnatelného počtu léčebných odpovědí. U pacientů se subkutánní formou daratumumabu bylo signifikantně méně s infuzí asociovaných reakcí (infusion related reactions – IRRs) (13 vs. 34 %; $p < 0,0001$) (Mateos, 2020b). Tyto nálezy byly potvrzeny i v kombinované léčbě (Chari, 2021).

Ze studie POLLUX vyplývá, že přidání daratumumabu k režimu Rd významně

zlepšuje léčebné výstupy i u prognosticky nepříznivé skupiny nemocných definované dle vysokého cytogenetického rizika (HR-CA) (medián PFS 22,6 vs. 10,2 měsíce, HR 0,53; $p = 0,09$). Nicméně s přihlédnutím k výsledkům skupiny se standardním rizikem (medián PFS nedosažen vs. 18,5 měsíce, HR 0,3; $p < 0,001$) je zjevné, že ani daratumumab toto vysoké riziko nepřekonává (Dimopoulos, 2016a; Moreau, 2017). V principu obdobné výsledky poskytla i studie CAS-TOR a CANDOR (Weisel, 2017; Palumbo, 2016; Usmani, 2022).

Léčba daratumumabem nově diagnostikovaných pacientů s MM a vysokým cytogenetickým rizikem v některých případech zlepšuje jejich prognózu (Mateos, 2020a), avšak v žádném případě nepřekonává negativní prognostický

dopad těchto mutací (Mateos, 2020a; Facon, 2021; Moreau, 2019).

Srovnání výsledků analýz léčby podskupin pacientů s vysoce rizikovými cytogenetickými aberacemi daratumumabem má řadu praktických limitací. Jedná se především o rozdílnou metodiku vyšetření HR-CA v jednotlivých studiích, rozdílné cut-off pro pozitivní výsledek jednotlivých CA, zahrnutí či nezahrnutí amp1q21 mezi HR-CA, atd. Proto jakékoliv praktické závěry vycházející z analýz těchto podskupin by měly být vysloveny obezřetně (Giri, 2020).

Významnou skupinou nemocných často vykazující vysoké klinické riziko jsou pacienti s výskytem extraoseálních plazmocytomů. Z doposud publikovaných dat jsou patrné signály, že daratumumab má u těchto pacientů nízkou účinnost. Nejhorší výsledky léčby daratumumabem jsou u pacientů s plazmocytomy v měkkých tkáních (bez asociace s kostí, tzv. extramedulární plazmocytomy) a u pacientů s prvním výskytem plazmocytomu v relapsu onemocnění (Jelínek, 2022; Moreno, 2022; Štork, 2023).

8.7.3. Vedlejší účinky a tolerance daratumumabu

Ačkoliv je CD38 téměř všudypřítomný antigen, toxicita daratumumabu je minimální, a to jak v monoterapii, tak v kombinaci se standardně užívanými látkami. Starší pacienti snášejí podávání daratumumabu bez větších potíží, tedy vyšší věk myelomových pacientů neznamena překážku v léčbě. Renální insuficience není důvodem redukce dávky daratumumabu (Moreau, 2017). Z vážnějších nežádoucích účinků stupňů 3 a 4 byly nejčastěji pozorovány neutropenie (13–52 %), trombocytopenie (13–45 %), anémie (12–14 %) a infekční komplikace (pneumonie 8 %). Prakticky jediným typickým vedlejším účinkem daratumumabu je reakce spojené s infuzí (IRRs), jejíž frekvence i vážnost jsou významně nižší při podkožní aplikaci. Nejčastějšími projevy jsou teplota, zimnice, rinitida, faryngitida, kašel či zvracení, z vážnějších přechodný bronchospasmus a laryngo-

spasmus s projevy dušnosti. V publikovaných studiích s daratumumabem se vyskytují průměrně u cca 50 % nemocných (42–71 %) a to v naprosté většině v průběhu první infuze. Dominantně byly mírného stupně 1–2, jen v ojedinělých případech vážnějších. V rámci prevence IRRs jsou rutinně podávány kortikoidy, antihistaminika a paracetamol 30–60 min před zahájením infuze. Stejně tak je podstatná i rychlost podání infuze, a proto by měla být první infuze podávána velmi pomalu (průměr 6 h). Další infuze je již možno zrychlit na cca 3 h, ale rychlejší infuze (1,5 h) se při dlouhodobějším podávání zdá bezpečnou. Důležitým prvním znakem nastupující reakce je sekrece z nosu či kongesce sliznic, kdy pacient žádá o kapesník. Tento moment by měl být ošetřujícím personálem rozeznán jako znamení a mělo by dojít ke zpomalení či zastavení infuze (Dimopoulos, 2016; Palumbo, 2016).

8.7.4. Dávkování daratumumabu

Daratumumab se podává buď subkutánně ve fixní dávce 1 800 mg či intravenózně v dávce 16 mg/kg. V případě monoterapie nebo kombinace s lenalidomidem a dexametazonem či pomalidomidem a dexamethasonem, kdy 1. cyklus léčby má 4 týdny, se daratumumab podává v prvních 2 cyklech každý týden (den 1, 8, 15, 22); v cyklech 3–6 pak každé 2 týdny (den 1, 15) a následně již jen každé 4 týdny (den 1) až do progresu onemocnění či neakceptovatelné toxicity (tzv. 4týdenní dávkovací cyklus). V případě kombinace s bortezomibem a dexametazonem, kdy 1. cyklus léčby má 3 týdny, se daratumumab podává v 1. až 3. cyklu každý týden (den 1, 8, 15), v cyklech 4–8 1× za 3 týdny, od cyklu 9 dále pak 1× za 4 týdny až do progresu onemocnění či neakceptovatelné toxicity (tzv. 3týdenní dávkovací cyklus). V kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem, kdy 1. cyklus má 6 týdnů, se daratumumab podává v prvním cyklu každý týden (den 1, 8, 15, 22, 29, 36). Ve 2. až 8. cyklu se daratumumab podává každé 3 týdny a od 9.

cyklu do progresu je podáván á 4 týdny (tzv. 6týdenní dávkovací cyklus). V kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem, kdy mají každý z úvodních 4 cyklů 4 týdny, je daratumumab podáván 1. dva cykly každý týden a 2. dva cykly každé 2 týdny. Během mobilizace a ASCT je podávání daratumumabu přerušeno. Konsolidační léčba se skládá ze dvou 4týdenních cyklů, kdy je daratumumab podáván každé 2 týdny.

8.7.5. Doporučení pro léčbu daratumumabem

- **Daratumumab v monoterapii je indikován u pacientů s relabovaným a refrakterním MM, kteří absolvovali léčbu obsahující, jak proteasomový inhibitor, tak imunomodulační látku, a u kterých došlo k progresi onemocnění při poslední léčbě (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIA).**
- **Daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo bortezomibem a dexamethasonem nebo pomalidomidem a dexamethasonem nebo karfilzomibem a dexamethasonem je indikován u pacientů s MM, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí léčebnou linii (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem je indikován u pacientů s nově diagnostikovaným MM, nevhodných k autologní transplantaci hemopoetických buněk (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Daratumumab v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib) nebo v kombinaci s bortezomibem, lenalidomidem a dexamethasonem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb) je indikován u pacientů s nově diagnostikovaným MM vedených k au-**

tologní transplantaci hemopoetických buněk.

- **Vzhledem k interferenci daratumumabu v rámci předtransfuzního vyšetření je doporučeno provést vstupní imunohepatologická vyšetření ještě před zahájením léčby, a tak dopředu zajistit dostupnost antigenně kompatibilních erytrocytových transfuzních přípravků (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Je doporučena profylaxe pomocí antivirotik v rámci prevence reaktivace herpes zoster a to po dobu léčby a minimálně ještě 3 měsíce po ukončení léčby (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

Literatura

1. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020;34(7):1875–1884.
2. Deaglio S, Mehta K, Malavasi F. Human CD38: a revolutionary story of enzymes and receptors. *Leuk Res*. 2001;25:1–12.
3. (a) Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:1319–1331.
4. (b) Dimopoulos MA, Sonneveld P, Sun H. Daratumumab and blood-compatibility testing. *N Engl J Med*. 2016;375:2497–2498.
5. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):801–812.
6. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Overall survival with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma (POLLUX): a randomized, open-label, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(8):1590–1599.
7. van de Donk NWCJ, Otten HG, El Haddad O, et al. Interference of daratumumab in monitoring multiple myeloma patients using serum immunofixation electrophoresis can be abrogated using the daratumumab IFE reflex assay (DIRA). *Clin Chem Lab Med*. 2016;54:1105–1109.
8. Facon T, Kumar SK, Plesner T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(11):1582–1596.
9. Giri S, Grimshaw A, Bal S, et al. Evaluation of daratumumab for the treatment of multiple myeloma in patients with high-risk cytogenetic factors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2020;6(11):1759–1765.
10. Chari A, Rodriguez-Otero P, McCarthy H, et al. Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy (PLEIADES): an open-label phase II study. *Br J Haematol*. 2021;192(5):869–878.
11. Jelinek T, Hajek R. Monoclonal antibodies – a new era in the treatment of multiple myeloma. *Blood Reviews*. 2016;30:101–110.
12. Jelínek T, Kořistka M, Čermáková Z, et al. Daratumumab – naděje pro myelomové pacienty, výzva pro klinické laboratoře. *Klin Onkol*. 2017;30:13–19.
13. Jelinek T, Sevcikova T, Zihala D, et al. Limited efficacy of daratumumab in multiple myeloma with extramedullary disease. *Leukemia*. 2022;36:288–291.
14. Malavasi F, Funaro A, Roggero S, et al. Human CD38: a glycoprotein in search of a function. *Immunol Today*. 1994;15:95–97.
15. (a) Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10218):132–141.
16. (b) Mateos MV, Nahi H, Legiec W, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(5):e370–e380.
17. Moreau P, Oriol A, Kaufman JL, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on prior treatment history, renal function, and cytogenetic risk: subgroup analyses of Pollux. *Blood*. 2017;130:1883.
18. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10192):29–38.
19. Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(10):1378–1390.
20. Moreno DF, Clapés V, Soler JA, et al. Real-world evidence of daratumumab monotherapy in relapsed/refractory multiple myeloma patients and efficacy on soft-tissue plasmacytomas. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(8):635–642.
21. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:754–766.
22. Rodriguez C, Kaufman J, Laubach J, et al. Daratumumab + lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: A post hoc analysis of sustained minimal residual disease negativity from GRIFFIN. *HemaSphere*. 2022;6:824–825.
23. Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma (CASTOR): a randomised, open-label, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(8):1600–1609.
24. Stork M, Spicka I, Radocha J, et al. Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma patients – real world evidence analysis. *Ann Hematol*. 2023;102(6):1501–1511.
25. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128: 37–44.
26. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):65–76.
27. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136(8):936–945.
28. Voorhees PM, Sborov DW, Laubach J, et al. Addition of daratumumab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (GRIFFIN): final analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(10):E825–E837.
29. Weisel KC, Miguel JS, Cook G, et al. Efficacy of daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone (DRd) or bortezomib plus dexamethasone (DvD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on cytogenetic risk status. *J Clin Oncol*. 2017;35:8006.

8.8. ELOTUZUMAB

Elotuzumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka cílená proti membránovému glykoproteinu CS1 („SLAMF7, CD2 subset-1 nebo CD319“). Tento povrchový antigen je exprimován na fyziologických i patologických plazmatických buňkách. Nižší exprese je i na NK lymfocytech a části CD8+ T-lymfocytů. Jen minimálně nebo vůbec je tento antigen přítomen na ostatních buňkách imunitního systému, krvetvorných kmenových buňkách a buňkách jiných tkání (Hsi, 2008). Na povrchu NK lymfocytů je CS1 spoluodpovědný za jejich aktivaci, nicméně jeho funkce na povrchu plazmocytů zůstává nejasná. Mechanismus účinku elotuzumabu spočívá dominantně v protilátkou zprostředkované buněčné cytotoxicitě (*antibody-dependent cellular cytotoxicity* – ADCC) (Jelínek, 2016).

Elotuzumab (Empliciti; Bristol-Myers Squibb) v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem byl v lednu 2016 doporučen v rámci zkrácené procedury Evropskou lékovou agenturou (EMA) k léčbě pacientů s mnohočetným myelomem (MM), kteří absolvovali minimálně 1 linii léčby. V listopadu 2018 bylo Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) ve Spojených státech schváleno použití elotuzumabu v kombinaci s pomalidomidem a dexametazonem u pacientů s MM, kteří absolvovali minimálně 2 předchozí linie léčby a jsou na poslední z nich refrakterní.

V červenci 2023 je v České republice léčba elotuzumabem hrazena v kombinaci s pomalidomidem a dexametazonem u pacientů s relabujícím a refrakterním MM (RRMM), kteří podstoupili alespoň dvě předchozí terapie zahrnující lenalidomid a inhibitor proteazomu a jejichž onemocnění progredovalo během poslední terapie. Tito pacienti nesmí být refrakterní na anti-CD38 protilátku. Léčba je hrazena do progrese onemocnění či do nepříjemné toxicity. Ve Slovenské republice elotuzumab nemá úhradu.

8.8.1. Klinické studie

u mnohočetného myelomu

8.8.1.1. Elotuzumab u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Při podání elotuzumabu (Elo) v monoterapii nebyla pozorována žádná objektivní odpověď u 35 RRMM pacientů (medián 4 předchozích linií) (Zonder, 2012).

KOMBINOVANÁ LÉČBA: Do randomizované studie fáze 3 ELOQUENT-2 srovnávající režim elotuzumab-lenalidomid-dexamethason (Elo-Rd) a lenalidomid-dexamethason (Rd) bylo zařazeno celkem 646 RRMM pacientů (medián 2 předchozích linií léčby, 6 % pacientů již bylo vystaveno lenalidomidu). Parciální remise a lepší léčebné odpovědi (*overall response rate* – ORR) dosáhlo signifikantně více pacientů léčených režimem Elo-Rd (79 vs. 66 %; $p < 0,001$). Kompletní remise (CR) a lepší léčebné odpovědi dosáhlo méně pacientů léčených režimem Elo-Rd oproti kontrolní skupině (4 % vs. 7 %). Ve skupině léčené režimem Elo-Rd byl medián přežití bez progrese (*progression free survival* – PFS) 19,4 vs. 14,9 měsíce u nemocných léčených režimem Rd (HR 0,70; $p < 0,001$). Režim Elo-Rd rovněž prodloužil celkové přežití (*overall survival* – OS) (48,3 vs. 39,6 měsíce; $p = 0,048$) (Lonial, 2015; Dimopoulos, 2020).

Další randomizovaná studie fáze 2 ELOQUENT-3 srovnávala režim elotuzumab-pomalidomid-dexamethason (Elo-Pd) oproti pomalidomid-dexamethason (Pd). Do této studie bylo zařazeno celkem 117 RRMM pacientů (medián 3 předchozích linií léčby, 90 % pacientů bylo refrakterních na lenalidomid, 100 % bylo vystaveno bortezomibu a 78 % bylo refrakterních na některý z inhibitorů proteasomu). Počet pacientů dosahujících ORR byl vyšší u režimu Elo-Pd (53 vs. 26 %) stejně jako počet pacientů dosahujících CR a lepší léčebné odpovědi (8 vs. 2 %). Ve skupině léčené režimem Elo-Pd byl medián PFS 10,3 vs. 4,7 měsíce u nemocných léčených režimem Pd (HR 0,54; $p = 0,008$). Režim Elo-Pd rov-

něž prodloužil OS (29,8 vs. 17,4 měsíce; $p = 0,0217$) (Dimopoulos, 2017; Dimopoulos, 2023).

Randomizovaná studie fáze 2 srovnávající přidání elotuzumabu ke kombinaci bortezomib a dexametazon (Elo-Vd vs. Vd) proběhla u 152 RRMM nemocných. Primárním cílem byl medián PFS, který byl statisticky nevýznamně prodloužen v rameni s elotuzumabem (9,7 vs. 6,9 měsíce, HR: 0,72; $p = 0,09$). Přidání elotuzumabu k Vd nelze považovat za klinicky významné, respektive obhajitelné pro použití v reálné praxi (Jakubowiak, 2016).

8.8.1.2. Elotuzumab u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

MONOTERAPIE: Klinická hodnocení elotuzumabu v monoterapii nebyly u NDMM pacientů s etických důvodů provedeny.

KOMBINOVANÁ LÉČBA:

Elotuzumab u NDMM pacientů nevhodných k autologní transplantaci

Studie fáze III ELOQUENT-1 srovnávala režim Elo-Rd vs. Rd u nově diagnostikovaných pacientů nevhodných k autologní transplantaci hemopoetických buněk (ASCT). Léčeno bylo celkem 742 pacientů. Medián PFS byl 31,4 měsíce ve skupině léčené režimem Elo-Rd vs. 29,5 měsíce ve skupině léčené režimem Rd (HR 0,93; $p = 0,44$). Léčba nepřinesla klinicky významný přínos, rozdíl oproti léčbě v kontrolním rameni studie nebyl statisticky významný (Dimopoulos, 2022).

Randomizovaná studie fáze 2 SWOG-1211 srovnávala režim elotuzumab-bortezomib-lenalidomid-dexamethason (Elo-VRd) oproti režimu bortezomib-lenalidomid-dexamethason (VRd) u 134 pacientů s vysoce rizikovým NDMM nevhodných k ASCT. Vysoce rizikovým NDMM byl definován podle *hi-risk* genového expresního profilu (GEPi), cytogenetických abnormit ($t(14;16)$, $t(14;20)$, $del(17p)$ či $amp1q21$), přítomnosti leukemizace plazmatických buněk (primární plazmocelulární leuke-

Tab. 8.8.1. Účinnost elotuzumabu u pacientů s MM v randomizovaných klinických studiích.

Klinické studie	Fáze / Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR / ≥ CR	PFS (medián)	OS (medián)
Elo-Rd vs. Rd (Lonial, 2015, Dimopoulos, 2020)	III/646 (R) II/152 (R)	2 (1–3) ^R	79 % / 4 % vs. 66 % / 7 %	19,4 m vs. 14,9 m	48,3 m vs. 39,6 m
Elo-Vd vs. Vd (Jakubowiak, 2016)		2 (1–3) ^R	66 % / 4 % vs. 63 % / 4 %	9,7 m vs. 6,9 m	NA vs. NA
Elo-Pd vs. Pd (Dimopoulos, 2017, 2023)	II/117 (R)	3(2–8) ^R	53 % / 8 % vs. 26 % / 2 %	10,3 m vs. 4,7 m	29,8 m vs. 17,4 m
Elo-Rd vs. Rd (Dimopoulos, 2022)	III/748 (R)	0	83 % / 18 % vs. 79 % / 19 %	31,4 m vs. 29,5 m	60,4 m vs. 57,6 m
Elo-VRd vs. VRd (Usmani, 2021)	II/134 (R)	0	83 % / 2 % vs. 88 % / 6 %	33,6 m vs. 31,4 m	NA vs. NA

CR – kompletní remise; Elo – elotuzumab; d – dexametazon; m – měsíc; n1 (n2-n3)R – medián (rozptyl); NA – není k dispozici; ORR – celková léčebná odpověď; OS – celkové přežití; P – pomalidomid; PFS – přežití bez progresu; R – randomizovaná studie; R – lenalidomid; V – bortezomib;

mie) či více než dvojnásobku normální hladiny laktátdehydrogenázy. Počet pacientů dosahujících ORR byl u obou skupin srovnatelný (83 vs. 88 %; $p = 0,29$) stejně jako počet pacientů dosahujících CR a lepší léčebné odpovědi (2,1 vs. 6 %; $p = 0,19$). Medián PFS byl mezi oběma skupinami srovnatelný (33,6 vs. 31,4 m; $p = 0,90$). Léčba nepřinesla klinicky významný přínos, rozdíl oproti léčbě v kontrolním ramenu studie nebyl statisticky významný (Usmani, 2021).

Elotuzumab u NDMM pacientů vhodných k autologní transplantaci

Studie fáze III GMMG-HG6 srovnávala režim Elo-VRd oproti režimu VRd u pacientů vhodných k ASCT. Po ASCT následovala udržovací léčba lenalidomid-elotuzumab či lenalidomid v monoterapii. Zařazeno bylo celkem 564 pacientů. Pacienti byli randomizováni do 4 skupin v závislosti na indukční a udržovací léčbě. Podíl pacientů bez progresu (PFS) byl ve 3 letech srovnatelný u všech 4 skupin (68,8 vs. 68,5 vs. 66,2 vs. 67,2 %; $p = 0,86$). Léčba elotuzumabem v této indukční čtyřkombinaci a udržovací léčbě neměla klinicky ani statisticky významný přínos (Goldschmidt, 2021).

Výstupy z klíčových klinických studií jsou uvedeny v tab. 8.8.1.

8.8.2. Jiná závažná pozorování

Na základě farmakokinetických studií bylo prokázáno, že elotuzumab lze bezpečně podávat i u pacientů s mnohočetným myelomem a renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku (Berdeja, 2016).

Přidání elotuzumabu k režimu Rd vedlo k prodloužení mediánu PFS i u pacientů s vysokým cytogenetickým rizikem – s del(17p) nebo t(4;14) ve studii ELOQUENT-2, negativní dopad těchto aberací však nepřekonává. V klinické studii ELOQUENT-3 rovněž elotuzumab mírně zlepšuje prognózu pacientů s vysoce rizikovými cytogenetickými aberacemi (t(4;14) a t(14;16)), nicméně opět negativní dopad těchto aberací nepřekonává. Data obou klinických studií je nutné interpretovat s opatrností kvůli relativně malým souborům pacientů s vysoce rizikovými cytogenetickými aberacemi a také kvůli skutečnosti, že elotuzumab u NDMM pacientů s vysoce rizikovými cytogenetickými aberacemi klinický benefit nepřináší (Dimopoulos, 2020; Dimopoulos, 2023; Usmani, 2021).

8.8.3. Vedlejší účinky a tolerance elotuzumabu

Podání elotuzumabu napříč publikovanými klinickými studiemi bylo velmi bezpečné s minimální přidanou toxicitou v rámci kombinovaných režimů se standardně užívanými léky, jako jsou inhibitory proteasomu či imunomodulační látky. Nejčastějším nežádoucím efektem podání elotuzumabu byly reakce spojené s infuzí (infusion related reactions – IRRs), jejichž výskyt klesl po zavedení rutinní premedikace (dexametazon, antihistaminika, paracetamol) na přibližně 10 %. Ve většině případů se objevují jen v průběhu první infuze, jsou mírného stupně 1 nebo 2 a téměř nikdy neznamenají ukončení podávané léčby. Průběh a klinický obraz IRRs jsou popsány v kapitole 8.7 o monoklonální protilátce daratumumab.

Ze známých studií obecně nejčastější nežádoucí reakce zahrnují infekce, GIT intoleranci (průjem/zácpa) a hematologickou toxicitu. U režimu Elo-Pd ve studii ELOQUENT-3 se infekční komplikace vyskytovaly přibližně u podobného množství pacientů jako u režimu Pd (70 vs. 65 %). Naopak průjem byl častější u léčených elotuzumabem (25 vs. 12 %).

stejně jako zácpa (23 vs. 10 %). Závažná (gr. 3–4) hematologická toxicita nebyla v této studii elotuzumabem navýšena (neutropenie: 15 vs. 27 %; anémie 12 vs. 22 %; trombopenie 10 vs. 7 %; lymfopenie 8 vs. 2 %). Obdobně byla popsána závažná hematologická toxicita (gr. 3–4) ve studii ELOQUENT-2 (neutropenie: 34 vs. 44 %; anémie: 10 vs. 20 %; lymfopenie: 77 vs. 49 %). Výskyt infekčních komplikací byl u obou ramen stejný (65 %). V obou studiích se vyšší výskyt lymfopenie klinicky nijak neprojevil (*Lonial, 2015; Dimopoulos, 2017*).

8.8.4. Dávkování elotuzumabu a délka léčby

Elotuzumab se podává intravenózně v dávce 10 mg/kg. V 1. až 2. cyklu se podává 1× týdně (den 1, 8, 15, 22). Od 3. cyklu a dále se elotuzumab podává 1× za 2 týdny (den 1, 15) až do progresu onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity.

8.8.5. Doporučení pro léčbu elotuzumabem

- **Elotuzumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je indikován u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali 1–3 předchozí léčebné linie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

- **Elotuzumab v kombinaci s pomalidomidem a dexametazonem je indikován u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali 2–4 předchozí léčebné linie obsahující lenalidomid a inhibitor proteasomu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).**
- **Elotuzumab lze bezpečně podávat u pacientů s mnohočetným myelomem a renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

Literatura

1. Berdeja J, Jagannath S, Zonder J, et al. Pharmacokinetics and safety of elotuzumab combined with lenalidomide and dexamethasone in patients with multiple myeloma and various levels of renal impairment: results of a phase Ib study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16:129–138.
2. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol.* 2017;178:896–905.
3. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J.* 2020;10(9):91.
4. Dimopoulos MA, Richardson PG, Bahlis NJ, et al. Addition of elotuzumab to lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed, transplantation ineligible multiple my-

eloma (ELOQUENT-1): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(6):e403–e414.

5. Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: final overall survival analysis from the randomized phase II ELOQUENT-3 trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):568–578.

6. Goldschmidt H, Mai EK, Uta Bertsch U, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide, bortezomib, dexamethasone and autologous transplantation for newly-diagnosed multiple myeloma: results from the randomized phase III GMMG-HD6 trial. *Blood.* 2021;138(1):486.

7. Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2018;14:2775–2784.

8. Jakubowiak A, Offidani M, Pégourie B, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood.* 2016;127:2833–2840.

9. Jelinek T and Hajek R. Monoclonal antibodies – a new era in the treatment of multiple myeloma. *Blood Reviews.* 2016;30:101–110.

10. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373:621–631.

11. Usmani SZ, Hoering A, Ailawadhi S, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(1):e45–e54.

12. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood.* 2012;120:552–559.

8.9. ISATUXIMAB

Isatuximab je chimérická humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka cílená proti membránovému antigenu CD38. Cílí na jiný epitop molekuly CD38, než dříve používaná anti-CD38 protilátka daratumumab. Hlavním mechanismem účinku je protilátkově závislá buněčná cytotoxicita (*antibody dependent cellular cytotoxicity* – ADCC). Mezi ostatní mechanismy se řadí komplementem zprostředkovaná cytotoxicita (*complement dependent cytotoxicity* – CDC) a protilátkou aktivovaná fagocytóza (*antibody dependent cellular phagocytosis* – ADPCP). Po navázání na antigen CD38, na rozdíl od daratumumabu, indukuje přímou apoptózu. Má rovněž vyšší schopnost inhibovat ekto-enzymatickou aktivitu antigenu CD38 (Frampton, 2021; van de Donk, 2016).

Isatuximab (Sarclisa; Sanofi) byl registrován EMA v květnu roku 2020 k použití v léčbě refrakterního a relabovaného mnohočetného myelomu (RRMM).

V červnu 2023 má isatuximab v ČR stanovenou úhradu v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem u pacientů s RRMM, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata zahrnující jak lenalidomid, tak inhibitor, a současně nejsou refrakterní na anti-CD38 terapii. Terapie je hrazena do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Ve Slovenské republice nemá isatuximab v roce 2023 úhradu.

8.9.1. Isatuximab v klinických studiích u mnohočetného myelomu

8.9.1.1. Isatuximab u nemocných s relabovaným či refrakterním mnohočetným myelomem

MONOTERAPIE: Isatuximab prokázal aktivitu v monoterapii u 109 silně předlých pacientů ve studii fáze 1/2 (NCT01084252). Medián předchozích léčebných linií byl 4 (2–10), tzv. dvojitě refrakterních (na PI a IMiD) bylo 69,7 % (76/109). Celková léčebná odpověď (overall response rate – ORR) byla 27,5 % (30/109). Medián přežití bez pro-

grese (progression free survival – PFS) byl 4,9 měsíců (95% CI: 3,9–7,7). Medián celkového přežití (overall survival – OS) byl 18,9 měsíců (95% CI: 13,6–23,1) (Dimopoulos, 2021).

KOMBINOVANÁ LÉČBA: V těžce studii fáze 1/2 (NCT01084252) bylo 55 pacientů léčeno kombinací isatuximabu s dexamethasonem. Medián předchozích léčebných linií byl 4 (2–10), tzv. dvojitě refrakterních (na PI a IMiD) bylo 76,4 % (42/55). ORR byla 43,6 % (24/55). PFS byl 10,2 měsíců (95 % CI, 4,9–17,3). Medián OS byl 17,3 měsíců (95% CI, 15,4 – nedosaženo). Benefit OS u kombinované léčby jenom s dexamethasonem nebyl signifikantně vyšší než u monoterapie (HR, 0,799; 95% CI, 0,484–1,321; $p = 0,19$) (Dimopoulos, 2021).

Klíčové informace o efektivitě a bezpečnosti kombinované léčby isatuximabem poskytly klinické studie fáze 3 ICARIA-MM (Richardson, 2022) a IKEMA (Martin, 2023).

ICARIA-MM byla registrační studie fáze 3 hodnotící kombinovanou léčbu isatuximab-pomalidomid-dexamethason ($n = 154$) oproti pomalidomidu a dexamethasonu ($n = 153$) u pacientů s RRMM. Medián předchozích léčebných linií byl v obou skupinách 3 (2–4). Ve skupině léčebných isatuximabem bylo 72 % (111/154) pacientů dvojitě refrakterních a 16 % (24/154) pacientů mělo vysoce rizikové cytogenetické aberace definované jako del(17p), t(4;14) a t(14;16).

Ve skupině pacientů léčených isatuximabem bylo signifikantně vyšší ORR (63 % (97/154) vs. 33 % (51/153); $p < 0,001$). Ve skupině s isatuximabem dosáhlo 7 % (10/154) pacientů negativity minimálního zbytkového onemocnění (minimal residual disease – MRD) s detekčním limitem 10–5 pomocí sekvenování nové generace (NGS). V kontrolní skupině tomu takto nebylo u žádného pacienta.

Medián PFS byl signifikantně delší u pacientů léčených isatuximabem (11,1 měsíce (95% CI: 7,8–13,8)) vs. 5,9 měsíců (95% CI: 4,5–7,9); $p < 0,001$)

stejně jako medián OS (24,6 měsíce (95% CI: 20,3–31,3)) vs. 17,7 měsíce (95% CI: 14,4–26,2); $p = 0,028$) (Richardson, 2022).

IKEMA byla registrační studie fáze 3 hodnotící kombinovanou léčbu isatuximab-carfilzomib-dexamethasonem ($n = 179$) oproti carfilzomib-dexamethasonu ($n = 123$) u pacientů s RRMM. Medián předchozích léčebných linií byl u obou skupin 2 (1–4). Ve skupině pacientů léčených isatuximabem bylo 31 % (56/179) pacientů refrakterních na inhibitory proteasomu, 32 % (57/179) refrakterních na lenalidomid a 23,5 % (42/179) pacientů mělo vysoce rizikové cytogenetické aberace definované jako del(17p), t(4;14) a t(14;16). V obou skupinách bylo srovnatelné ORR (86,6 % (155/179) vs. 83,7 % (103/123); $p = \text{NS}$). Ve skupině s isatuximabem dosáhlo 33,5 % (60/179) pacientů negativity MRD) s detekčním limitem 10–5 dle NGS. V kontrolní skupině dosáhlo negativity MRD 15,4 % (19/123) pacientů. Medián PFS byl signifikantně delší u pacientů léčených isatuximabem (35,7 měsíce (95% CI: 25,8–44,0)) vs. 19,2 měsíce (95% CI: 15,8–25,0), $p < 0,001$). Po mediánu 44 měsíců sledování nebyl u obou skupin dosažen medián OS. Nicméně v této studii vedla léčba isatuximabem k 22 % redukcii rizika úmrtí (HR 0,78 (95% CI: 0,54–1,12)) (Martin, 2023).

8.9.1.2. Isatuximab u nemocných s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem

MONOTERAPIE: Klinická hodnocení isatuximabu v monoterapii nebyla u NDMM pacientů s etických důvodů provedena.

Pacienti vedení k autologní transplantaci
KOMBINOVANÁ LÉČBA: Léčbu isatuximabem v primoterapii u transplantabilních nemocných analyzuje klinická studie fáze 3 GMMG-HD7 (NCT03617731). Isatuximab byl podáván v kombinaci s bortezomibem, lenalidomidem a dexamethasonem (Isa-VRd; $n = 331$) oproti bortezomibu, lenalidomidu a dexamethasonu (VRd; $n = 329$) samotnému. Po třech cyklech této indukce byli pa-

Tab. 8.9.1. Účinnost isatuximabu u pacientů s MM v randomizovaných klinických studiích.

Klinická studie	Fáze / Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR / ≥ CR	PFS (medián)	OS (medián)
Isa-Pd vs. Pd (Richardson, 2022)	III/207 (R*)	3 (2–4) ^R	63 % / 9,7 % vs. 33 % / 2,6 %	11,1 m vs. 5,9 m	24,6 m vs. 17,7 m
Isa-Kd vs. Kd (Martin, 2023)	III/202 (R*)	2 (1–4) ^R	86,6 % / 40 % vs. 83,7 % / 28 %	35,7 m vs. 19,2 m	NR vs. NR
Isa-VRd + ASCT vs. VRd + ASCT (Goldschmidt, 2022)	III/660 (R*)	0	90 % / 24 % vs. 84 % / 22 %	NR vs. NR	NR vs. NR

ASCT – autologní transplantace hemopoetické tkáně; CR – kompletní remise; d – dexametason; Isa – Isatuximab; K – Carfilzomib; m – měsíc; NR – nedosaženo; ORR – celková léčebná odpověď; OS – celkové přežití; PFS – přežití bez progresu; R – rozptyl; R – lenalidomid; R* – randomizovaná studie; V – bortezomib

cienti vedeni k vysokodávkované chemoterapii a autologní transplantaci hemopoetických buněk (ASCT). Dále byli nemocní léčeni udržovací léčbou lenalidomidem či lenalidomidem a isatuximabem. Doposud byla *in extenso* publikována pouze pilotní data poukazující na vysokou účinnost kombinace Isa-VRd po indukční léčbě. Velmi dobré parciální remise (VGPR) a lepší léčebné odpovědi dosáhlo signifikantně více pacientů léčených Isa-VRd oproti VRd (77,3 vs. 60,5 %; $p < 0,001$). Isatuximab výrazně prohloubil léčebnou odpověď a u signifikantně vyššího počtu pacientů navodil negativitu MRD (50 % (166/331) vs. 36 % (117/329); $p < 0,001$) dle průtokové cytometrie nové generace (NGF) s detekčním limitem 10–5 (Goldschmidt, 2022). Další data nebyla k červnu 2023 publikována *in extenso*.

Pacienti nevedení k autologní transplantaci

K červnu 2023 doposud nebyly publikovány *in extenso* žádné výsledky kombinované léčby isatuximabem u pacientů s NDMM nevhodných k ASCT.

Výsledky klíčových studií s isatuximabem shrnuje tab. 8.9.1.

8.9.2. Jiná závažná pozorování

Stejně jako u anti-CD38 monoklonální protilátky daratumumabu interferuje

isatuximab s imunohepatologickým vyšetřením (pan-reaktivita nepřímého antiglobulinového testu, NAT). Interference s imuno elektroforézou a průtokovou cytometrií, popsané v kapitole 2, mohou komplikovat posouzení léčebné odpovědi u pacientů léčených tímto lékem. Obecně platí, že o všech těchto významných interferencích by měla být závčas informována spolupracující klinická a paraklinická zařízení, sdílející péči o pacienty léčené isatuximabem.

Isatuximab v kombinaci s carfilzomibem a dexamethasonem zlepšil prognózu pacientům s přítomností vysoce rizikových cytogenetických aberací (HR-CA; del17p, t(4;14), t(14;16)) oproti režimu carfilzomib-dexamethason (medián PFS: nedosaženo vs. 18,2 měsíce, HR 0,74 (95% CI: 0,36–1,45). Z výsledků pacientů se standardním cytogenetickým rizikem vidíme, že isatuximab negativní dopad HR-CA nepřekonává (medián PFS: nedosaženo vs. 19,4 měsíce, HR 0,44 (95% CI: 0,26–0,72) (Špička, 2022). Obdobné výsledky přinesla kombinovaná léčba s pomalidomidem a dexamethasonem ve studii ICARIA, kdy skupina léčená isatuximabem měla delší medián PFS než kontrolní skupina (7,5 vs. 3,7 měsíce, HR 0,66 (95% CI (0,33–1,28). Isatuximab však ani zde nepřekonával negativní dopad HR-CA oproti standard-

nímu riziku (medián PFS 7,5 vs. 11,6 měsíců) (Harrison, 2021).

Analýza studií IKEMA a ICARA zaměřující se na pacienty s extramedulárními plazmocytomy ukázala pozoruhodný benefit z léčby isatuximabem u těchto vysoce rizikových pacientů. Medián PFS u pacientů s EMD léčených isatuximabem byl vyšší než u kontrolních ramen obou studií (16,9 vs. 2,6 měsíce, HR 0,47 (95% CI: 0,21–1,08), stejně jako medián OS (23,0 vs. 6,2 měsíce; HR 0,25 (95% CI: 0,09–0,69); $p = 0,0042$) (Beksac, 2022).

8.9.3. Vedlejší účinky

Isatuximab má velmi příznivý profil nežádoucích účinků. Prakticky jediným specifickým nežádoucím účinkem isatuximabu, podobně jako u jiné anti-CD38 protilátky daratumumabu, jsou reakce spojené s infuzí (infusion related reactions – IRRs). Nezávažné (grade 1–2) se vyskytují u 35–45 % nemocných v průběhu 1. – 2. podání léku a jsou charakterizovány teplotou, zimnicí, rinitidou, faryngitidou, kašlem či zvracením. Závažnější infuzní reakce (grade 3–4) jsou vzácné (1–2 %) a mohou se projevit jako přechodný bronchospasmus a laryngospasmus s projevy dušnosti. Preventivní opatření pro IRRs jsou shodná s daratumumabem a detailně popsána v kapitole 8.8 (Dimopoulos, 2021).

V monoterapii isatuximabem byly nejčastějším závažným (grade 3–4) nehematologickým nežádoucím účinkem infekce (22 %), z nich nejčastěji pneumonie (6 %) a jiné respirační infekce (3 %). Závažná hematologická toxicita se manifestovala anemií (23 %), trombopenií (18 %), neutropenií (19 %) a lymfopenií (28 %).

Použití isatuximabu v kombinaci s IMiDy či PI mírně zvyšuje incidenci závažnější (grade 3–4) hematologické toxicity či infekčních komplikací oproti kontrolním skupinám. V klinických studiích se nejčastěji vyskytla neutropenie (23–64 %), anémie (4–5 %), trombopenie (6–30 %), febrilní neutropenie (13–19 %) či pneumonie (12–24 %) (Richardson, 2022; Martin, 2023).

8.9.4. Dávkování

Isatuximab je podáván ve formě intravenózní infuze v dávce 10 mg/kg, nicméně velmi blízké je schválení rovněž podkožní formy aplikace. Léčebný cyklus má 28 dnů. Během prvního cyklu je isatuximab podáván v týdenních aplikacích (dny 1, 8, 15, 22). Ve druhém a dalších cyklech je podáván ve dvoutýdenním intervalu (dny 1, 15). Léčba je vedena do progrese či nepřijatelné toxicity. Stejně jako u daratumumabu jsou v rámci prevence IRRs rutinně podávány kortikoidy, antihistaminika a paracetamol 30–60 min před zahájením infuze. První infuze by při ředění do objemu 250 ml roztoku měla být podána během alespoň 3,5 h, další je možno podávat

rychleji (2. během 2 hodiny, následně do 1 hodiny).

8.9.5. Doporučení

- **Isatuximab v kombinaci s pomalidomidem a dexametazonem nebo karfilzomibem a dexametazonem je indikován u pacientů s MM, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí léčebnou linii a jsou předlčení a/nebo refrakterní na lenalidomid (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **IRRs jsou typickým a nejčastějším nežádoucím účinkem spojeným s podáním isatuximabu. K doporučení aplikovat premedikaci v podobě kortikoidů, antihistaminik a paracetamolu 30–60 min před podáním isatuximabu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Vzhledem k interferenci isatuximabu v rámci předtransfuzního vyšetření je doporučeno provést vstupní imunochemická vyšetření ještě před zahájením léčby, a tak dopředu zajistit dostupnost antigenně kompatibilních erytrocytových transfuzních přípravků (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Je doporučena profylaxe pomocí antivirotik v rámci prevence reaktivace herpes zoster a to po dobu léčby a minimálně ještě 3 měsíce po ukončení léčby (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

Literatura

1. Beksac M, Spicka I, Hajek R, et al. Evaluation of isatuximab in patients with soft-tissue plas-

macytomas: An analysis from ICARIA-MM and IKEMA. *Leuk Res.* 2022;122:106948.

2. Dimopoulos M, Bringhen S, Anttila P, et al. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood.* 2021;137(9):1154–1165.

3. Frampton JE. Isatuximab: A review of its use in multiple myeloma. *Target Oncol.* 2021;16(5):675–686. Erratum in: *Target Oncol.* 2021;16(6):867.

4. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U, et al. Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(11):e810–e821.

5. Harrison SJ, Perrot A, Alegre A, et al. Subgroup analysis of ICARIA-MM study in relapsed/refractory multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics. *Br J Haematol.* 2021;194(1):120–131.

6. Martin T, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 study. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):72.

7. Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(3):416–427.

8. van de Donk NWCJ, Moreau P, Plesner T, et al. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood.* 2016;127:681–695.

9. Spicka I, Moreau P, Martin TG, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics: IKEMA subgroup analysis. *Eur J Haematol.* 2022;109(5):504–512.

8.10. MODERNÍ IMUNOTERAPIE: CAR-T LYMFOCYTY A BISPECIFICKÉ PROTILÁTKY

V této kapitole jsou uvedeny první z řady zkoumaných léků z oblasti moderní imunoterapie (CAR-T lymfocyty, bispecifické a trispecifické protilátky, ...), které již dosáhly uplatnění v klinické praxi. Jde tedy o první generaci těchto léčiv. Je jisté, že díky mimořádné účinnosti se tato skupina léků bude doplňovat o řadu dalších účinných zástupců v následujících letech. Bude tomu tak nejen u MM, ale i řadě dalších krevních nádorových onemocnění.

8.10.1. CAR-T lymfocyty

Léčba pomocí aplikace geneticky modifikovaných autologních T lymfocytů vybavených chimerickým antigenním receptorem (CAR-T lymfocyty) patří mezi nejmodernější terapeutické modalit v hematologii (Mihályová, 2022). Díky expresi CAR jsou lymfocyty schopny rozeznávat konkrétní nádorový antigen nezávisle na molekulách HLA systému. Typickým cílem u MM je BCMA (*B cell maturation antigen*). Aplikace a období po podání CAR-T lymfocytů může být doprovázeno specifickými nežádoucími účinky, které jsou typické pro tuto třídu imunoterapie. Jsou to zejména i) syndrom z uvolnění cytokinů (*cytokine release syndrom* – CRS), který je definován jako nadměrná fyziologická reakce organismu na jakoukoliv imunoterapii, která vede k aktivaci endogenních nebo transfundovaných T lymfocytů a/ nebo jiných efektorových buněk imunitního systému a ii) syndrom neurotoxicity vyvolaný efektorovými buňkami imunitního systému (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* – ICANS), jež je definován jako postižení CNS způsobené imunoterapií. Dalším typickým nežádoucím účinkem jsou cytopenie a s nimi asociované infekční komplikace (Mihályová, 2022). V současnosti jsou schváleny 2 preparáty americkou FDA a evropskou EMA, přičemž ani jeden z nich není dostupný na konci roku 2023 v České republice a Slovenské republice. Důvodem je limitovaná výrobní kapacita po celém světě.

8.10.1.1. Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, Abecma)

Ide-cel je geneticky modifikovaný preparát obsahující autologní T lymfocyty transdukované lentivirálním vektorem kódujícím chimerický antigenní receptor (CAR) rozpoznávající BCMA. Ide-cel je indikován u pacientů s RMMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby obsahující IMiD, PI a anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby.

Ide-cel u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Ide-cel prokázal mimořádnou účinnost v monoterapii v první studii KarMMA, kdy byl podán celkem 128 pacientům s RRMM s mediánem 6 předchozích linií léčby (všichni minimálně 3 předchozí linie léčby a triple-class exposed), přičemž ORR bylo 73 % (94/128), CR bylo dosaženo u 33 % (42/128) a MRD negativity u 26 % (33/128) pacientů. Medián PFS byl 8,8 měsíce a medián OS 24,8 měsíců (Munshi, 2021; Anderson, 2021). Na základě těchto výsledků byl nejdříve schválen americkou FDA a to v březnu 2021 a následně evropskou EMA v srpnu 2021.

Následně byl ide-cel v monoterapii testován u méně předléčené skupiny pacientů a to v randomizovaném klinickém hodnocení fáze III KarMMA-3, do které byli zařazeni nemocní se 2 až 4 předchozími liniemi léčby (obsahující IMiD, PI a daratumumab). Celkem bylo zařazeno 386 pacientů, přičemž 254 bylo léčeno ide-celem zatímco 132 standardním režimem. ORR bylo v rameni s ide-celem 71 vs. 42 % ($p > 0,001$) pro standardní rameno, CR bylo dosaženo u 39 vs. 5 % pacientů a medián PFS byl významně prodloužen (13,3 vs. 4,4 měsíce; $p < 0,001$).

KOMBINACE: Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Ide-cel u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Vedlejší účinky a tolerance Ide-CELU

Ve studii KarMMA, která vedla k prvnímu schválení tohoto preparátu, byl CRS reportován u 84 % nemocných, přičemž pouze u 5 % byl stupně 3 a vyšší. ICANS vyvinulo 18 % nemocných, z toho u 3 % byl stupně 3, žádný vyšší stupeň nebyl reportován (Munshi, 2021).

Dávkování Ide-celu

Finální produkt ide-celu se podává jako vak buněčné suspenze obsahující $260\text{--}500 \times 10^6$ živých CAR-T lymfocytů a to jednorázově a intravenózně. Samotnému podání předchází tzv. lymfodepleční chemoterapie obsahující cyklofosfamid v dávce 300 mg/m^2 a fludarabin v dávce 300 mg/m^2 3 dny po sobě intravenózně.

8.10.1.2. Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel, Carvykti)

Cilta-cel je geneticky modifikovaný buněčný produkt obsahující autologní T lymfocyty transdukované lentivirálním vektorem kódujícím CAR cílící na BCMA skládající se z 2 vazebných domén. Cilta-cel je druhým CAR-T preparátem, který je indikován u pacientů s RMMM, kteří prodělali min. 3 předchozí linie léčby obsahující IMiD, PI a anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby.

Cilta-cel u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Cilta-cel ukázal bezprecedentní účinnost ve studii Cartitude-1, kde byl testován v monoterapii u silně předléčených RRMM pacientů s mediánem 6 předchozích linií léčby (více než 3 předchozí linie léčby a triple class exposed byly vstupní kritéria). Celkově bylo léčeno cilta-celem 97 nemocných, ORR byla 97,9 %, přičemž sCR dosáhlo 82,5 % a medián PFS byl bezprecedentních 34,9 měsíců (Martin, 2022; Lin, 2023; Berdeja, 2021). Na základě výsledků této studie byl cilta-cel schválen nejprve americkou FDA v únoru 2022 a následně evropskou EMA v květnu 2022.

V červnu 2023 byly publikovány výsledky studie Cartitude-4, ve které byl cilta-cel srovnáván se standardními režimy (nejčastěji Dara-Pom-Dex) u pacientů RRMM refrakterních k lenalidomidu. Do studie bylo zařazeno celkem 419 nemocných, z nichž 208 dostalo cilta-cel a 211 standardní léčbu. Dle předběžných výsledků pacienti v rameni s cilta-celem měli významně delší medián PFS (nedosaženo vs. 11,8 měsíce, HR: 0,26; $p < 0,001$), vyšší množství odpovědí ORR (86,6 vs. 67,3 %), vyšší množství CR (73,1 a 21,8 %) a dramaticky vyšší množství dosažení MRD negativity (60,6 vs. 15,6 %) (San-Miguel, 2023). Pro tuto indikaci zatím (k 6/2023) nemá cilta-cel schválení ani americkou FDA.

KOMBINACE: Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Cilta-cel u pacientů

s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Vedlejší účinky a tolerance cilta-celu

Ve studii Cartitude-1 byl CRS přítomen u 95 % nemocných, přičemž jen 4 % byly 3. nebo 4. stupně, jeden pacient zemřel z důvodu CRS. ICANS se rozvinul u 21 % nemocných, přičemž 9 % bylo 3. nebo 4. stupně (Berdeja, 2021).

Dávkování cilta-celu

Finální produkt cilta-celu se podává jako vak buněčné suspenze obsahující $3,2\text{--}100 \times 10^6$ živých CAR-T lymfocytů a to jednorázově a intravenózně. Samotnému podání předchází tzv. lymfodepleční chemoterapie obsahující cyklofosamid v dávce 300 mg/m^2 a fludarabin v dávce 300 mg/m^2 3 dny po sobě intravenózně.

8.10.2. Bispecifické protilátky

Bispecifické protilátky (bsAbs) představují mimořádně efektivní třídu imunoterapeutik s novým mechanismem účinku. Bispecifické protilátky se váží na cílový antigen na povrchu nádorových buněk a zároveň na podjednotku CD3 na po-

vrchu T lymfocytů. Tato současná vazba vede k rekrutování T lymfocytů, následovaného jejich aktivací a degranulací vyúsťující v likvidaci nádorových buněk (van de Donk & Zweegman, 2023). Cílovými antigeny, které jsou úspěšně využívány v této cílené léčbě jsou kromě zmíněného BCMA i GPRC5D a FcRH5. V tuto chvíli je ve vývoji celá řada bsAbs, přičemž jejich efektivita i bezpečnost je velmi podobná. V rámci monoterapie u tzv. triple class exposed pacientů je ORR 60–90 %, zároveň je dosahováno vysokého množství kompletních remisí (40–50 %) (Moreau, 2022; Chari, 2022). V době přípravy těchto doporučení (tj. 9/2023) je v rámci ČR dostupný pouze teclistamab a to na žádost na p16. Ve Slovenské republice není žádná bispecifická protilátka dostupná.

8.10.2.1. Teclistamab (Tecvayli)

Teclistamab je humanizovaná IgG4 bispecifická protilátka cílená zároveň proti BCMA a CD3 receptoru. Teclistamab je indikován u pacientů s RMMM, kteří prodělali min. 3 předchozí linie léčby obsahující IMiD, PI a anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby.

Teclistamab u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Teclistamab v monoterapii prokázal svou účinnost v klinické studii fáze 1–2 MajesTEC-1, ve které bylo léčeno celkem 165 RRMM pacientů s mediánem 5 předchozích linií léčby (vstupní kritéria více než 3 linie léčby a triple class exposed). ORR bylo 63 %, přičemž 39,4 % dosáhlo CR a lepší a 26,7 % dosáhlo MRD negativity, medián PFS byl 11,3 měsíce (Moreau, 2022). Na základě výsledků této studie byl teclistamab schválen nejprve evropskou EMA v srpnu 2022 a následně americkou FDA v říjnu 2022.

KOMBINACE: Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Teclistamab u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Vedlejší účinky a tolerance teclistamabu

V rámci studie MajesTEC-1 byl reportován CRS u 72,1 % pacientů, přičemž st. 3 mělo pouze 0,6 % nemocných a st. 4 žádný. Neurotoxikita se objevila u 14,5 % nemocných, přičemž 3 % bylo hodnoceno jako ICANS vše st. 1–2. Dalším nežádoucím účinkem byli infekce – celkem 76,4 % nemocných, přičemž 44,8 % mělo infekci vážnou tj. st. 3 nebo 4 (Moreau, 2022).

Dávkování teclistamabu

Teclistamab se doporučuje podávat subkutánně v dávce $1,5\text{ mg/kg}$ 1× týdně, čemuž by měly předcházet step-up dávky $0,06\text{ mg/kg}$ (den 1) a $0,3\text{ mg/kg}$ (den 3). První plná dávka se podává den 5, následně 1× týdně. Teclistamab se podává do progresu nemoci nebo neakceptovatelné toxicity. V případě dosažení kompletní remise po 6 cyklech léčby je možno snížit intenzitu podávání na 1× za 2 týdny.

8.10.2.2. Talquetamab (Talvey)

Talquetamab je IgG4 bispecifická protilátka cílená zároveň proti GPRC5D a CD3 receptoru. Talquetamab je indikován u pacientů s RRMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby obsahující IMiD, PI a anti-CD38 monoklonální protilátku.

Talquetamab u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Talquetamab v monoterapii byl schválen na základě výsledků klinické studie fáze 1 MonumentAL-1, ve které bylo léčeno celkem 232 RRMM pacientů s mediánem 6 předchozích linií léčby. Talquetamab je schválen ve 2 dávkovacích schématech a to $0,4\text{ mg/kg}$ 1× týdně nebo $0,8\text{ mg/kg}$ jednou za 2 týdny a to v podobě podkožní injekce. U obou těchto dávkovacích schémat bylo dosaženo ORR přes 70 % (73,0 a 73,6 %) (Chari, 2022). Na základě této studie byl talquetamab schválen americkou FDA v srpnu 2023 a evropskou EMA v září 2023.

KOMBINACE: Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Talquetamab u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Vedlejší účinky a tolerance talquetamabu

V rámci studie MonumentAL-1 byl u dávkování 0,4 mg/kg 1× týdně a 0,8 mg/kg 1× za 2 týdny CRS reportován u 77, resp. 80 % pacientů, kožní toxicita u 67, resp. 70 %, postižení nehtů u 57, resp. 27 %, dysgémie u 63, resp. 57 % a infekce u 47, resp. 34 % nemocných (Chari, 2022).

Dávkování talquetamabu

Talquetamab je možné dávkovat dvěma různými způsoby a to vždy v podobě subkutánní injekce, buď 0,4 mg/kg 1 týdně anebo 0,8 mg/kg 1× za 2 týdny. U dávkování 1× za 2 týdny, které je logisticky výhodnější, jsou úvodní 3 step-up dávky: i) 0,01 mg/kg (den 1); ii) 0,06 mg/kg (den 4); iii) 0,4 mg/kg (den 7) a první cílová dávka 0,8 mg/kg (den 10), následně za 2 týdny další dávka 0,8 mg/kg, která se opakuje.

8.10.2.3. Elranatamab (Elrexfio)

Elranatamab je bispecifická protilátka cílená zároveň proti BCMA a CD38 receptoru. Elranatamab je indikován u pacientů s RMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby obsahující IMiD, PI a anti-CD38 monoklonální protilátku.

Elranatamab u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

MONOTERAPIE: Elranatamab v monoterapii byl schválen na základě výsledků klinické studie fáze 2 MagnetisMM-3, ve které bylo léčeno celkem 123 RRMM pacientů (bez předchozí léčby cílené na BCMA) s mediánem 5 předchozích linií léčby. ORR byla 61 %, přičemž 35 % nemocných dosáhlo CR (Lesokhin, 2023). Na základě této studie byl elranatamab schválen americkou FDA v 8/2023 a schválení v Evropě se očekává do konce roku 2023.

KOMBINACE: Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Elranatamab u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

Zatím nejsou k dispozici žádné publikace *in extenso*.

Vedlejší účinky a tolerance elranatamabu

V rámci studie MagnetisMM-3 byly popsány následující nežádoucí účinky elranatamabu (všechny; stupeň 3/4): infekce (69,9 %; 39,8 %), CRS (57,7 %; 0 %) a neutropenie (48 %; 48 %) (Lesokhin, 2023).

Dávkování elranatamabu

Elranatamab se podává v podobě subkutánní injekce s cílovou fixní dávkou 76 mg. Úvodní dávkování zahrnuje 2 step-up dávky: i) 12 mg (den 1); ii) 32 mg (den 4) a první cílová dávka 76 mg (den 8), následně podávání 1× týdně. Od 7. cyklu léčby elranatamabem lze u pacientů, kteří odpověděli na léčbu, zredukovat dávkování na 1× za 2 týdny.

8.10.3. Jiná závažná pozorování

Jak při léčbě CAR-T lymfocyty tak bispecifickými protilátkami dochází k výskytu typických nežádoucích účinků společných pro tyto dvě třídy moderních imunoterapeutik. Jsou jimi již výše popsané CRS a ICANS. Zejména CRS se postupem času stává sice častou ale minimálně závažnou komplikací s tím, jak se ošetřující lékaři učí zvládat tyto situace. Dalšími typickým nežádoucím účinkem je zvýšený výskyt infekcí, a to vč. oportunních infekcí s nutností antibakteriální či antivirové profylaxe a zvažení monitorování CMV viremie (viz kapitola 17). V analýze téměř 1 200 pacientů léčených bsAbs v monoterapii bylo ukázáno, že 50 % z nich mělo infekci, přičemž cca 25 % závažnou – 3./4. stupně a pro cca 2 % byla infekce fatální komplikací (Mazahreh, 2023). Obecně se zdá, že infekční komplikace jsou častější u bispecifických protilátek cílících na BCMA, nežli na jiné cílové antigeny (Mazahreh, 2023). S vyšším výskytem infekcí souvisí i často reportovaná hypogamaglobulinémie (prevalence cca

u 75 % nemocných), jakožto důsledek cílení na BCMA či GPCR5D, které vede k destrukci, jak maligních, tak fyziologických plazmatických buněk ale i zralých B-lymfocytů. Recentně se zdá, že profylaktické podávání imunoglobulinů u pacientů s hladinou IgG pod 4 g/l vede k redukcí infekčních komplikací. Jedná se dle vývoje o nová profylaktická opatření (antivirotika, antibakteriální profylaxe a imunoglobuliny při nízké hladině IgG), která se velmi pravděpodobně stanou standardem při této léčbě.

8.10.4. Doporučení

- **V rámci doporučení indikací se snažíme respektovat evropská doporučení. V níže uvedeném národním doporučení**
- **vycházíme z názorů expertů, kteří se domnívají, že v nadcházejícím dynamickém období by výběr z více dostupných bispecifické protilátky či CAR-T lymfocytů měl zohledňovat stav poznání, výstupy použití různých bispecifických protilátek a CAR-T lymfocytů v různých sekvencích a tzv. learning curve s využitím této moderní imunoterapie. Ve stávající době nelze z odborného hlediska upřednostnit žádnou z bispecifických protilátek oproti jiné, podobně platí o CAR-T terapii. Situace bude navíc významně ovlivněna rychlým zavedením kombinovaných režimů s jednou nebo dvěma bispecifickými protilátkami. Indikace těchto léků budou upřesňovány. Lze očekávat rychlý posun do 1–3 relapsu onemocnění.**
- **Léčba CAR-T lymfocyty (Ide-cel nebo Cilta-cel) je indikována u pacientů s RMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby obsahující imunomodulační léky, proteasomové inhibitory a anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).**
- **Léčba teclistamabem je indikována u pacientů s RMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby ob-**

sahující imunomodulační léky, proteasomové inhibitory a anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).

- **Elranatamab je indikován u pacientů s RMMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby obsahující imunomodulační léky, proteasomové inhibitory a anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).**
- **Talquetamab je indikován u pacientů s RMMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby obsahující imunomodulační léky, proteasomové inhibitory, anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).**

Literatura

1. Anderson J, Larry D, Munshi N.C, et al. Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell therapy, in relapsed and refractory multiple myeloma: Updated KarMMa results. *J Clin Oncol.* 2021;39:8016–8016.
2. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet.* 2021;398(10297): 314–324.
3. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-Cell-redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2232–2244.
4. van de Donk NWCJ, Zweegman S. T-cell-engaging bispecific antibodies in cancer. *Lancet.* 2023;402(10396):142–158.
5. Mihályová J, Jelínek T, Kaščák M, et al. Praktické aspekty terapie CAR-T lymfocyty *Klin Onkol.* 2022;35(1):44–54.
6. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023;29(9):2259–2267.
7. Lin Y, Martin TG, Usmani SZ, et al. CARTITUDE-1 final results: Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2023;41:8009–8009.
8. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *J Clin Oncol.* 2023;41(6):1265–1274.
9. Mazahreh F, Mazahreh L, Schinke C, et al. Risk of infections associated with the use of bispecific antibodies in multiple myeloma: a pooled analysis. *Blood Adv.* 2023;7(13):3069–3074.
10. Moreau P, Garfall AL, van de Donk, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(6):495–505.
11. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2021;384(8):705–716.
12. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, et al. Ciltacel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2023;389(4): 335–347.

8.11. ALKYLAČNÍ A JINÁ CYTOSTATIKA, GLUKOKORTIKOIDY

Jde o historicky zpravidla překonaná léčiva, jejichž použití nelze považovat za léčbu lége artis, jsou-li dostupné účinnější kombinace.

8.11.1. Alkylační cytostatika

Pokud se melfalan podává perorálně v dávce 6–8 mg/m² či 1,5 mg/kg s prednisonem v dávce 40–60 mg/den či 1–2 mg/kg/den po 4–7 dní ve 4–6týdenních intervalech, nelze očekávat v primoléčbě dosažení parciální remise u více než 50 % nemocných. Počet kompletních remisí bude minimální (< 3 %) (Alexanian, 1969; Mellstedt, 1977). Celková dávka na jeden cyklus je rozdělena do 4–7 dnů a dále upravovaná dle hematologické tolerance. Tato léčba je zásadně méně účinná než podobná léčba se zařazením thalidomidu nebo bortezomibu (San Miguel, 2008). Melfalan by neměl být podáván pacientům, u nichž se zvažuje provedení vysoko dávkované chemoterapie s autologní transplantací krevetvorných buněk. Toxické poškození kmenových buněk je kumulativní a zhoršuje jejich následný sběr (Tricot, 1995; Demirer, 1996). Paliativní léčba cyklofosfamidem s prednisonem je považována za šetrný paliativní léčebný postup po vyčerpání všech léčebných možností (Hájek, 2017). V některých modernějších trojkombinacích (např. kombinace s bortezomibem, pomalidomidem) dosahuje cyklofosfamid relativně dobrých výsledků. Cyklofosfamid si stále udržuje své dobré postavení jako léčivo používané ke sběru krevetvorných buněk před autologní transplantací. V různých variantách je stále alternativou v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem (VCD) v rámci indukčního režimu u NDMM jsou-li kontraindikované nebo nedostupné účinnější režimy s imunomodulačními látkami (Libertore, 2023). Bendamustin, jako alkylační látka je vhodný výhradně do kombinovaných režimů, ve kterých dosahuje jisté léčebné účinnosti (ORR mezi 33–80 %

a PFS 6,1–19 měsíců) u nemocných s RRMM (Beck, 2017; Fenk, 2007; Kumar, 2015; Ludwig, 2014; Pönisch, 2008 a 2013; Rodon, 2015; Schey, 2015; Ziske, 2017). Současné postavení bendamustinu v éře nových léků s biologickým mechanismem účinku je zřejmě právě u nemocných v pozdních fázích MM, refrakterních na léčbu ostatními dostupnými preparáty (Gentilini, 2016; Yalniz, 2017). U pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM) není bendamustin lékem volby. Většina recentních studií používala dávku 60 mg/m² nebo 75 mg/m² po dobu 2 dnů každé 4 týdny. Bendamustin je všeobecně velmi dobře tolerován. I u významně předlžených nemocných byla hematologická toxicita akceptovatelná. Jeho podání neprovází riziko vzniku neuropatie. Významnou výhodou je možnost léčby neredukovanými dávkami i u nemocných s renální insuficiencí. U nemocných se středně těžkou poruchou funkce jater (hodnoty sérového bilirubinu 20–50 μmol/l) se doporučuje snížení dávky o 30 %. Optimální délka léčby bendamustinem nebyla nikdy stanovena (Hájek, 2018). V České republice je dostupný výhradně na paragraf 16. Ve Slovenské republice je bendamustin dostupný na výjimku ministerstva zdravotnictví jak pro RRMM, tak pro nemocné s NDMM nevhodné pro provedení ASCT s polyneuropatií. Jiná konvenční cytostatika používaná hojně na přelomu tisíciletí (např. doxorubicin a vinkristin, ...) se dnes používají jen výjimečně. Jsou minimálně účinná a jejich použití zpravidla provází značná toxicita.

8.11.2. Glukokortikoidy

Glukokortikoidy dále zůstávají nedílnou součástí léčby MM. Monoterapie glukokortikoidy by měla být rezervována především jen pro vstupní stavy s pancytopenií, kde je jiná léčba kontraindikována a použití glukokortikoidů může přechodně „uvolnit“ dřev a obnovit krevetvorbu s normalizací krevního obrazu. Ihned poté by měla být terapie doplněna na standardně používanou kombinaci s účinným novým lékem. Může být

použit kterýkoliv běžně používaný glukokortikoid, nejčastěji dexametazon. Z důvodu nežádoucích účinků je volbou u nemocných nad 75–80 let zpravidla prednison. V kombinovaných režimech se poslední desetiletí používá zpravidla dávka 40 mg týdně dexametazonu jednorázově nebo rozdělena do dvou dnů. U glukokortikoidů není nutné upravovat dávku při renální insuficienci. Nutná je současná prevence (profylaxe) vředové choroby H2 blokátory či inhibitory protonové pumpy. Alternativou podání dexametazonu v monoterapii jsou vysoké dávky metylprednisolonu (1 000–1 500 mg), šetrnější pak je použití prednisonu (Adam, 1999). Nejnověji lze u vysoce účinných režimů s dlouhodobým podáváním léků sledovat tendenci záhy redukovat a následně vysazovat dexametazon, což významně zlepšuje kvalitu života nemocných a pravděpodobně neovlivňuje celkové léčebné výsledky.

8.11.3. Doporučení

- **Léčba vysokými dávkami dexametazonu v monoterapii je vhodná pro iniciační léčbu pacientů, u nichž je jiná léčba kontraindikována, to znamená u pacientů s těžkou pancytopenií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IIa). Neprodleně, jak to stav nemocného umožní, by měl být režim doplněn na standardně používanou léčebnou kombinaci. Tato léčba je vhodná i pro pacienty s renální insuficiencí, nelze-li použít jiný silnější režim (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Kombinace melfalanu s prednisonem nebo kombinace cyklofosfamidu či bendamustinu s nejméně glukokortikoidy dnes nejsou optimální léčebnou volbou v primoléčbě ani v relapsu onemocnění. Možným využitím kombinace cyklofosfamidu s prednisonem je paliativní léčba. Opatrnosti je třeba při podávání pacientům s renální insuficiencí u melfalanu (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

Literatura

1. Adam Z, Hájek R, Mayer J, et al. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamopatie. Brno, Masarykova univerzita 1999.
2. Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA*. 1969;208:1680–1685.
3. Beck J, Schwarzer A, Gläser D, et al. Lenalidomide in combination with bendamustine and prednisolone in relapsed/refractory multiple myeloma: results of a phase 2 clinical trial (OSHO-#077). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143:2545–2553.
4. Demirer T, Buckner CD, Gooley T, et al. Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17:937–941.
5. Fenk R, Michael M, Zohren F, et al. Escalation therapy with bortezomib, dexamethasone and bendamustine for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2007;48:2345–2351.
6. Gentilini F, Brunetti G, Finsinger P, et al. Bendamustine and dexamethasone are an effective salvage regimen for patients with advanced multiple myeloma in a home care unit program. *Leuk Lymphoma*. 2016;57:1716–1718.
7. Hájek R, Masszi T, Petrucci MT, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia*. 2017;31:107–114.
8. Hájek R, Maisnar V, Krejčí M, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transfuze Hematol Dnes*. 2018;24(Suppl 1):105–110.
9. Kumar SK, Krishnan A, LaPlant B, et al. Bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BRD) is highly effective with durable responses in relapsed multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2015;90:1106–1110.
10. Liberatore C, Perini T, Passeri C, et al. Higher cyclophosphamide dose grants optimal stem-cell collection after daratumumab-based induction in multiple myeloma. *Haematologica*. 2023; publikováno elektronicky 13. července 2023, DOI: 10.3324/haematol.2023.283452.
11. Ludwig H, Kasparu H, Leitgeb C, et al. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2014;123:985–991.
12. Mellstedt H, Björkholm M, Holm G. Inter-mittent melphalan and prednisolone therapy in plasma cell myeloma. *Acta Medica Scand*. 1977;202:5–9.
13. Pönnisch W, Rozanski M, Goldschmidt H, et al. Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a phase I clinical trial. *Br J Haematol*. 2008;143:191–200.
14. Pönnisch W, Bourgeois M, Moll B, et al. Combined bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139:499–508.
15. Rodon P, Hulin C, Pegourie B, et al. Phase II study of bendamustine, bortezomib and dexamethasone as second-line treatment for elderly patients with multiple myeloma: the Inter-groupe Francophone du Myelome 2009-01 trial. *Haematologica*. 2015;100(2):e56–e59.
16. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;28;359:906–917.
17. Schey S, Brown SR, Tillotson AL, et al. Bendamustine, thalidomide and dexamethasone combination therapy for relapsed/refractory myeloma patients: results of the MUKone randomized dose selection trial. *Brit J Haematol*. 2015;170:336–348.
18. 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*. 1995;85:588–596.
19. Yalniz FF, Akkoç N, Salihoğlu A, et al. Clinical outcomes related to the use of bendamustine therapy for multiple myeloma patients relapsed/refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors. *Turk J Haematol*. 2017;34:233–238.
20. Ziske C, Knauf W, Cathomas R, et al. Bendamustine, lenalidomide and dexamethasone (BRd) has high activity as 2(nd)-line therapy for relapsed and refractory multiple myeloma – a phase II trial. *Br J Haematol*. 2017;176:770–782.

8.12. BELANTAMAB MAFODOTIN, VENETOCLAX, SELINEXOR, MELFLUFEN

V této podkapitole jsou uvedeny různé léky dle mechanismu účinku, které nejsou ani v České republice, ani ve Slovenské republice registrované pro léčbu MM, třebaže jsou některé z nich registrované v Evropské unii (selinexor, belantamab mafodotin). V reálné praxi lze jejich indikaci zvážit na základě individuální žádosti v situaci, kdy jsou dostupné léčebné metody vyčerpané, což obvykle není dříve než ve čtvrté léčebné linii. S ohledem na jejich limitovaný stávající význam je text významně zkrácen. Je možné, že v budoucnu se některé z nich významněji uplatní na základě nových výstupů z klinických studií.

8.12.1. Belantamab mafodotin

Belantamab mafodotin má unikátní mechanismus účinku. Jde o konjugát monoklonální protilátky anti-BCMA s účinným cytostatikem monomethyl auristatinem-F (mcMMAF). Protilátka se váže na antigen BCMA na povrchu nádorové buňky, následně je celý komplex internalizován do nitra buňky. Zde je buňčnými enzymy z komplexu uvolněno cytostatikum mcMMAF, které se váže na mikrotubuly. Tím blokuje dělení buňky a navozuje její smrt (Lonial, 2020).

V klinické studii fáze II u pokročilého myelomu byla testována dávka 2,5 mg/kg a 3,4 mg/kg, při které byla pozorována celková léčebná odpověď 32 % a 35 % s limitovaným přínosem pro dobu do progresu (2,8 a 3,9 měsíce). Nejvýznamnějším problémem limitujícím větší využívání léku je oční toxicita, respektive závažná keratopatie (stupeň toxicity 3–4) vyskytující se u 29 % a 25 % nemocných (Lonial, 2020; Nooka, 2023). V randomizované klinické studii fáze III neměl belantamab v monoterapii lepší výsledky než kombinace pomalidomidu s dexametazonem (Weisel, 2023). Běží několik dalších klinických studií fáze II–III u NDMM a RRMM s použitím různých kombinací, a především s optimalizací frekvence původního dávkování belan-

tamabu (2,5 mg/m² i.v. 1× za 3 týdny) tak, aby keratopatie nebyla zásadním problémem limitujícím používání léku.

8.12.2. Venetoclax

Venetoclax je inhibitor antiapoptotického proteinu bcl-2 a je účinný u nádorových onemocnění spojených s vysokou mírou narušení programované buněčné smrti (Mihályová, 2018). Vedle krevních nádorů, u kterých se stal součástí léčebné strategie (AML, MDS, CLL) byl rovněž úspěšně testován u MM (Jelínek, 2020; Moreau, 2017).

V monoterapii byla potvrzena jeho účinnost v klinické studii fáze II, a to zvláště u nemocných s chromozomální translokací t(11;14) (Kumar, 2017). V placebem kontrolované randomizované klinické studii fáze III (2–4 předchozí linie)) byla jeho vyšší účinnost potvrzena v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem (PFS 22,4 vs. 11,5 měsíců; HR 0,63; p = 0,010) a rozdíl byl i klinicky významný. Při vstupní vysoké dávce venetoclaxu (800 mg p.o. denně) byla pozorována vyšší četnost infekčních komplikací vč. 3 souvisejících úmrtí (Kumar, 2020). To vedlo k doporučení používat tento lék u vybraných nemocných bez jednoznačného vysokého rizika infekčních komplikací a uplatnit dostupná profylaktická opatření. Rovněž je doporučení preferovat tento lék u nemocných s RRMM s chromozomální translokací t(11;14), kde lze očekávat nejlepší výsledky. Z výsledků studie vyplývá významný synergismus s proteasomovými inhibitory, což může v budoucnosti vést k většímu uplatnění léku než doposud.

8.12.3. Selinexor

Selinexor patří do první generace léků selektivně inhibujících jaderný export. Jde o unikátní mechanismus účinku. Blokuje exportin 1 (XPO1), onkoprotein zprostředkávající transport řady proteinů z jádra, který funkčně inaktivuje řadu nádorových supresorů a zvyšuje translační aktivitu řady onkoproteinů. Použití selinexoru může vést k zástavě buněčného cyklu a apoptóze nádoro-

vých buněk (Benková, 2021). Ve vstupní klinické studii fáze II byl podán v kombinaci s dexametazonem u nemocných s pokročilým RRMM a byla pozorována celková léčebná odpověď 26 %. Mezi nejvýznamnější nežádoucí účinky patřila trombocytopenie, nevolnost a zvracení a slabost (Chari, 2019). V randomizované klinické studii fáze III měla trojkombinace selinexor-bortezomib-dexametazon statisticky významně lepší výsledky než dvojkombinace bortezomib-dexametazon (PFS 13,9 vs. 9,5 měsíců; HR 0,70; p = 0,0075; ORR 76 vs. 64 %) (Grossick, 2020). Na základě této studie byl selinexor registrován v Evropské unii. Další klinické studie probíhají a místo selinexoru v léčbě MM se stále upřesňuje.

8.12.4. Melflufen

Melflufen je alkylační látka tzv. melfalan prodrug, která se velmi rychle dostává do nádorových buněk díky svým vysoce lipofilním vlastnostem. V buňce je melflufen neprodleně hydrolyzovaný na melfalan pomocí endogenní aminopeptidázy N přítomné v myelomových buňkách, ve kterých tak dojde k vysoké cílené akumulaci melfalanu (Chauhan, 2013). V klinické studii fáze II prokázal melflufen v monoterapii účinnost u pokročilých RRMM (ORR 29 %; PFS 4,2 měsíců; OS 11,6 měsíců) (Mateos, 2019). V randomizované klinické studii fáze III u RRMM (2–4 předchozí linie) nebyl prokázán přínos melflufenu v kombinaci s dexametazonem oproti pomalidomidu s dexametazonem (PFS 6,8 vs. 4,9 měsíců; OS 19,8 vs. 25,0 měsíců) (Schjesvold, 2022). Další detailní analýza studie prokázala, že přínos z melflufenu mají jen nemocní bez předchozího použití vysokodávkovaného melfalanu (PFS 9,3 vs. 4,6 měsíců; OS 21,6 vs. 16,5 měsíců) (Schjesvold, 2022). Řada zahájených studií s melflufenem v trojkombinacích byla následně přerušena. Místo melflufenu v léčbě MM se stále hledá. O jeho indikaci u pokročilého myelomu má smysl uvažovat jen u nemocných bez předchozí léčby vysokodávkovaným melfalanem a současně dostateč-

nou hematopoetickou rezervou, neboť hematologická toxicita patří mezi nejvýznamnější nežádoucí účinky melflufenu.

8.12.5. Doporučení pro léčbu belantamabem mafodotinem, venetoclaxem, selinexorem a melflufenem

- Jde o léky, které mají prokázanou účinnost u MM v monoterapii, nicméně v konkurenčním prostředí se jejich správná indikace v kombinaci s jinými léky stále hledá. Výjimkou je venetoclax, který má v kombinaci s bortezomibem významnou účinnost. S ohledem na dostupnost registrovaných léků a kombinací je jejich uplatnění v roce 2023 velmi limitované.
- Léčba belantamabem mafodotinem, venetoclaxem, selinexorem, melflufenem je indikována u pacientů s RMMM, kteří prodělali minimálně 3 předchozí linie léčby obsahující imunomodulační léky, proteasomové inhibitory a anti-CD38 monoklonální protilátku a vykázali progresi na poslední linii léčby. Jejich použití je možné individuálně zvážit, pokud nejsou dostupné účinnější léky (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).
- Při léčbě venetoclaxem je potřeba důrazně uplatnit dostupná profylaktická opatření při zvýšeném riziku infekčních komplikací (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).

• Při léčbě belantamabem mafodotinem je potřeba spolupráce s oftalmologem při významné frekvenci oční toxicity. Její monitorování a následná úprava dávek a frekvence použití léku jsou nezbytná opatření (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).

• Melflufen by neměl být použit u nemocných s předchozím využitím myeloablativní dávky melfalanu (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).

Literatura

1. Benkova K, Mihalyova J, Hajek R, Jelinek T. Selinexor, selective inhibitor of nuclear export: Unselective bullet for blood cancers. *Blood Rev.* 2021;46:100758.
2. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10262):1563–1573.
3. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2019;381(8):727–738.
4. Chauhan D, Ray A, Viktorsson K, et al. In vitro and in vivo antitumor activity of a novel alkylating agent, melphalan-flufenamide, against multiple myeloma cells. *Clin Cancer Res.* 2013;19:3019–3031.
5. Jelinek T, Popkova T, Duras J, et al. Venetoclax plus bortezomib and dexamethasone in heavily pretreated end-stage myeloma patients without t(11;14): A real-world cohort. *Hematol Oncol.* 2020;38(3):412–414.
6. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI):

a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1630–1642.

7. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood.* 2017;130(22):2401–2409.

8. Kumar S, Rajkumar SV. Surrogate endpoints in randomised controlled trials: a reality check. *Lancet.* 2019;394(10195):281–283.

9. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):207–221.

10. Mateos MV, Oriol A, Larocca A, et al. Clinical activity of melflufen in patients with triple-class refractory multiple myeloma and poor-risk features in an updated analysis of HORIZON (OP-106), a phase 2 study in patients with relapsed/refractory multiple myeloma refractory to pomalidomide and/or daratumumab. *Blood.* 2019;134:1883–1883.

11. Moreau P, Chanan-Khan A, Roberts AW, et al. Promising efficacy and acceptable safety of venetoclax plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory MM. *Blood.* 2017;130(22):2392–2400.

12. Nooka AK, Cohen AD, Lee HC, et al. Single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Final analysis of the DREAMM-2 trial. *Cancer.* Publikováno elektronicky 25. srpna 2023. DOI: 10.1002/cncr.34987.

13. Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S, et al. Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2022;9:98–110.

14. Weisel K, Hungria VTM, Radinoff A, et al. A phase 3, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin (belamaf) compared to pomalidomide plus low-dose dexamethasone (Pd) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41(16):8007.

9. Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací autologních kmenových buněk

9.1. ZÁKLADNÍ INFORMACE O VYSOKODÁVKOVANÉ CHEMOTERAPII S AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACÍ KRVETVORNÉ TKÁNĚ

Použití vysokodávkované myeloablativní léčby s podporou krvetvorných hematopoetických buněk, zjednodušeně autologní transplantace (AT), se celosvětově rozšířilo v 90. letech 20. století (v ČR poprvé v roce 1993 v Plzni) s cílem zlepšit léčebné výsledky, a zvláště prodloužit celkové přežití nemocných s MM bez kontraindikací tohoto postupu (Swan, 2022). Dosavadní pokusy nahradit tuto metodu v době diagnózy jinými postupy zatím selhaly. Třebaže nejmodernější čtyřkombinace léků použitých v indukční léčbě a rovněž moderní imunoterapie (CAR-T, bispecifické protilátky) jsou v současnosti srovnávané s AT, v roce 2023 stále platí, že AT je považována za zlatý standard pro všechny vhodné nově diagnostikované nemocné do 70 let dle zvyklostí jednotlivých pracovních skupin (Dimopoulos, 2021; Gonsalves, 2019) (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Dále je možno AT použít v době relapsu jako záchranou (salvage) nebo konsolidační metodu (Goldschmidt, 2021).

Léčba obvykle obsahuje vysokou myeloablativní dávku melfalanu 200 mg/m², nejčastěji bez další alkylační látky a bez radioterapie. V první linii je vysokodávkovaná chemoterapie obvykle podávána po dostatečné cytoredukci, respektive vstupní indukční léčbě. Jde zpravidla o kombinovaný režim na bázi proteazomového inhibitoru, imunomodulační látky a glukokortikoidu, méně často chemoterapeutika nepoškozujícího kostní dřeň. V evropských doporučeních je již první volbou indukčního režimu čtyřkombinace s anti-CD38 mo-

noklonální protilátkou. Kmenové buňky z periferní krve jsou sbírány po takzvané stimulační nebo též mobilizační chemoterapii, jejíž složení se liší v závislosti na místní praxi (Jelinek, 2018), a následně podání leukocytárních růstových faktorů. Dnes je známo, že krátkodobé (4 měsíce) použití thalidomidu, bortezomibu, lenalidomidu a carfilzomibu nepoškozuje kmenové buňky, předchází-li stimulaci, sběr kmenových buněk je bezproblémový, podobně jako časné přihojení štěpu (Cavo, 2005; Giral, 2015). Nicméně indukční léčba kombinací s anti-CD38 monoklonální protilátkou průběh, kvalitu sběru a přihojení štěpu částečně negativně ovlivňuje (Hulin, 2021; Venglar, 2023). Po provedení jedné nebo tandemové AT následuje zpravidla udržovací léčba lenalidomidem, která je v ČR hrazena od června roku 2020.

9.2. SROVNÁNÍ AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE S KONVENČNÍ LÉČBOU

Provedení AT je velmi bezpečné a schůdné pro většinu nemocných. Peritransplantační mortalita (transplant related mortality – TRM) je obvykle menší než 3 %, u nově diagnostikovaných jedinců pod 2 %. Řada vyspělých center vč. českých a slovenských center dosahuje dokonce TRM pod 1 % (Popková, 2023).

Zátěž je pro většinu nemocných akceptovatelná, u nekomplikovaného stavu předpokládáme cca 14denní hospitalizaci s přihojením štěpu kolem 10.–12. dne. Řada center ve světě dokonce provádí AT plně či částečně ambulantně (Martino, 2020). Hlavními komplikacemi jsou infekce a mukositida. Do plné kondice se pacient vrací zpravidla do 3 měsíců od provedení AT.

V minulosti byla provedena řada randomizovaných klinických studií potvrzující přínos AT oproti konvenční léčbě

využívající klasická cytostatika u nově diagnostikovaných nemocných s MM (IFM 90, MRCM VII, PETHEMA, US Intergroup Trial) (Attal, 1996; Child, 2003; Bladé, 2005; Barlogie, 2006). I v éře nových léků obhájila AT v prospektivních randomizovaných studiích fáze III svoji prospěšnost v léčbě nově diagnostikovaných nemocných vhodných k provedení AT (IFM 2009, EMN02/HO95, FORTE).

Ve studii IFM 2009 (NCT01191060) byla porovnávána kombinace bortezomib, lenalidomid a dexamethason (VRD) samotná (6 cyklů) s AT po indukci třemi cykly VRD. Obě ramena byla následována konsolidací 2 cykly VRD a udržovací léčbou 13 cyklů lenalidomidu. Medián doby do progresu (PFS) byl statisticky významně lepší v rameni s transplantací (47,3 vs. 35 měsíců; $p = 0,0001$) (Perrot, 2020). Ve studii EMN02/HO95 (NCT01208766) byli pacienti po 3–4 cyklech VCD (bortezomib, cyklofosamid, dexamethason) randomizováni do ramene s AT (tandemová transplantace byla povolena), nebo do ramene se 4 cykly VMP (bortezomib, melphalan, prednison). Druhá randomizace proběhla v čase konsolidace (2 cykly VRD nebo žádná konsolidace). Všichni pacienti pokračovali udržovací léčbou lenalidomidem do progresu nemoci. Byl prokázán benefit použití AT co do míry odpovědi (84 vs. 77 % $\geq$ VGPR), mediánu PFS (57 vs. 42 měsíců; $p = 0,0001$) i předpokládaném OS v 75 měsících (69 vs. 63 %; $p = 0,034$) (Cavo, 2020). Třetí důležitou studií byla studie FORTE (NCT02203643), která hodnotila režim karfilzomib, lenalidomid, dexamethason (KRD) oproti KRD + AT nebo karfilzomib, cyklofosamid, dexamethason KCD + AT. Všechna tři ramena pokračovala 4 cykly konsolidace stejné jako v indukční léčbě. Následovala druhá randomizace do udržovací léčby samotným lenalidomidem nebo jeho kombinací

s karfilzomibem podávané do progresu. Při sledování 51 měsíců (medián) od první randomizace byla pozorována statisticky významně lepší 4letá PFS v rameni KRd-AT oproti KRd (69 vs. 56 %; $p = 0,0084$) i KCD+AT (69 vs. 51 %; $p = 0,0008$). Zásadní pro lepší výsledky byla kvalita remise, respektive dosažení negativní minimální reziduální nemoci (minimal residual disease – MRD) trvající nejméně 1 rok, která byla lepší v rameni KRd+AT oproti KRd (47 vs. 35 %; $p = 0,024$) i oproti KCD+AT (47 vs. 25 %; $p < 0,0001$) (Gay, 2021).

Medián doby do progresu po provedení AT se v reálné praxi obvykle pohybuje v rozpětí 35–45 měsíců a medián celkového přežití je více než 90 měsíců (Schütz, 2020; Corre 2021; Bergin 2021, Popková 2023). MM zůstává i v roce 2023 nejčastější indikací pro provedení AT.

9.3. JINÉ VÝHODY AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE OPROTI KONVENČNÍ LÉČBĚ

V roce 2023 nelze argumentovat faktem, že v první linii AT trvá kratší dobu ve srovnání s režimem bez transplantace, protože žijeme v době hrazené udržovací léčby lenalidomidem, která je indikovaná do progresu nemoci. Avšak v době relapsu je jistě provedení záchranné AT stejně jako využití AT jako konsolidace výhodou právě pro časové omezení délky léčby.

Kratší expozice léků znamená menší šanci indukce na kumulativní (na dávce závislou) toxicitu, jakou je nepochybně např. neuropatie indukovaná léčbou (bortezomib, thalidomid). Ve studii IFM 2009 bylo v rameni VRD bez transplantace objektivizováno 12 % (42/350) pacientů s periferní neurotoxicitou stupně 3–4 (Attal, 2017), kdežto ve studii CASSIOPEA bylo při léčbě 4× VTD + AT + 2× VTD popsáno pouze 9 % (46/538) pacientů (Moreau, 2019).

Archivované krvetvorné hematopoetické buňky zamražené při vstupním sběru mohou být s výhodou použity jak pro účel opakování AT (Krivánová, 2004; Muta, 2018), tak k rekonstrukci hemato-

poezy v případě potřeby, např. v situaci přetrvávající hluboké neutropenie po nově zaváděné léčbě CAR-T buňkami (Gagelmann, 2023).

9.4. POUŽITÍ TANDEMOVÉ AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE

Pionýrem využití intenzivní léčby a dvou AT, neboli tandemové AT (provedení druhé AT do 6 měsíců od první AT), byl Barlogie (1997). Význam tandemové transplantace v první linii léčby byl v prvním desetiletí nového tisíciletí živě diskutován vzhledem k neuniformním závěrům randomizovaných studií (IFM 94, MAG 95, Bologna 96, GMMG-HD2, HOVON 24) (Attal, 2003; Cavo, 2007; Fermand, 2009; Mai, 2016; Sonneveld, 2007) a metaanalýz (Kumar, 2009). Nicméně v éře nových léků byla její role potvrzena po indukčních režimech jak na bázi bortezomibu (Cavo, 2018), tak lenalidomidu (Hari, 2020), a to hlavně u pacientů s pokročilým ISS, vysokým cytogenetickým rizikem a u těch, kteří nedosáhli hluboké odpovědi. Na malé kohortě nemocných s vysokým cytogenetickým rizikem a zároveň extramedulárním postižením byl také prokázán signifikantně lepší efekt tandemové AT oproti jednoduché (Gagelmann, 2019). Mezinárodní skupina International Myeloma Working Group doporučuje použití tandemové transplantace u nemocných s vysokým cytogenetickým rizikem a evropská EHA-ESMO k doporučení dodávají nemocné po VCD indukčním režimu (Sonneveld, 2016; Dimopoulos, 2021).

Výsledky studie EMN02/HO95 potvrzují, že pacienti léčení tandemovou AT mají delší 5leté PFS (53,5 vs. 44,9 %; HR 0,74; $p = 0,036$) i 5leté OS (80,3 vs. 72,6 %; HR 0,62; $p = 0,022$) ve srovnání s nemocnými léčenými jednou AT. Největší přínos co do poměru rizik (HR) pak byl evidentní u nemocných s vysokým cytogenetickým rizikem (medián PFS 46,0 vs. 26,7 měs.; HR 0,59; $p = 0,062$) (Cavo, 2020). Přínos tandemové AT u nově diagnostikovaných nemocných obecně (6leté PFS 49,4 vs. 38,6 %; $p = 0,01$) a hlavně u těch s vy-

sokým cytogenetickým rizikem (6leté PFS 43,6 vs. 26 %; $p = 0,03$) potvrzují i výsledky analýzy léčených nemocných ve studii STaMINA (BMT CTN 0702) (NCT02322320) (Hari, 2020). Nutno dodat, že tyto závěry mohou být ovlivněny silným indukčním režimem (až roční podávání VRD) a jinou definicí rizikové cytogenetiky.

V rámci léčebné strategie v ČR a SR je provedení tandemové AT zvažovaným léčebným postupem u všech nemocných s vysoce rizikovým MM na základě vyšetření chromozomálních abnormalit. Rovněž při nedostatečné léčebné účinnosti první AT je na zvážení provedení tandemové AT, přičemž názor na „nedostatečnost“ hloubky léčebné odpovědi se v průběhu času stále zpřísňuje. U nově diagnostikovaných nemocných je cílem dosažení maximální léčebné odpovědi, a to nejlépe MRD negativit. Pokud jsou však na základě průběhu první AT důvodné obavy, že provedení časné druhé (tandemové) AT bude mít pro nemocného vyšší riziko komplikací, měl by být postup více konzervativní. Do budoucna budou možným dalším milníkem výsledky randomizovaných studií hodnotících bispecifické protilátky v udržovací léčbě (MajesTEC-4 – NCT05243797, MagnetisMM-7 – NCT05317416) a CAR-T léčby jako součásti léčebných režimů např. u nemocných s vysoce rizikovým MM nebo nemocných s nedostatečnou léčebnou odpovědí. Je téměř jisté, že žádné nové klinické studie roli tandemové AT již nebudou nikdy řešit.

9.5. VYSOKODÁVKOVANÉ MYELOABLATIVNÍ REŽIMY PRO AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE

Většina center ve světě podává vysokou dávku melfalanu (200 mg/m²; MEL200) v monoterapii, kterou lze dnes považovat za etalon vysokodávkových režimů u MM (Björkstrand, 2001; Moreau, 2002). Některá centra používala nebo přidávala k chemoterapii i celotělové ozáření, nejnověji byly publikovány zajímavé výsledky s využitím total marrow irradiation (Gie-

bel, 2021). Byla zkoušena řada kombinací melfalanu s jinými léky (např. busulfan, bendamustin, bortezomib) bez zásadní výhody oproti melfalanu samotnému (Carreras, 2007; Farag, 2022; Roussel, 2022).

Autologní transplantace může být použita i u pacientů s renální insuficiencí vč. nemocných v chronickém hemodialyzačním programu (Dimopoulos, 2023). Melfalan v takovém případě musí být použitý v redukované dávce (podrobnosti v kapitole 12).

9.6. SNÍŽENÍ KONTAMINACE MYELOMÝCH BUNĚK VE ŠTĚPU KMENOVÝCH HEMATOPOETICKÝCH BUNĚK

Čištění (purging) odseparovaných krvetvorných hematopoetických buněk monoklonálními protilátkami (pozitivní nebo negativní selekce) mělo za cíl snížení kontaminace štěpu nádorovými buňkami. Teoreticky dobře formulovaná hypotéza pro zlepšení výsledků byla následně podrobena zkoušce ve dvou zásadních randomizovaných studiích, které tuto hypotézu nepotvrdily (Stewart, 2001; Bourhis, 2007).

9.7. REŽIMY S NIŽŠÍ DÁVKOU MELFALANU

Starší nemocní snášeli léčbu standardní dávkou MEL200 výrazně hůře. Zvláště přidružené interní onemocnění a vyšší četnost gastrointestinální toxicity (45 vs. 23 %; $p = 0,06$) limituje její použití, přestože z ní řada nemocných může mít významný přínos (Jantunen, 2006).

Starší publikace z přelomu tisíciletí poukazují na vysoké TRM a absenci léčebného profitu u nemocných nad 65–70 let (Badros, 2001; Harousseau, 2005; Lenhoff, 2006). Recentnější práce však prokazují efektivitu a toleranci autologní transplantace i u nemocných starších 70 let v dobrém biologickém stavu s použitím melfalanu v dávce 140–200 mg/m² (Garderet, 2016; Dhakal, 2017), což je dáno také důslednou selekcí vhodných nemocných a vysokou úrovní podpůrné péče. Rozhodující je

tedy spíše celkový biologický stav a přítomnost komorbidit než kalendářní věk nemocného.

Role AT s režimem MEL100 (100 mg/m²) pro seniory/komorbidní pacienty je v dnešní době malá, neboť méně zatěžující léčbou s lepšími výsledky je využití kombinovaných režimů s novými léky. V reálné praxi se však tato léčba používá jako záchranná AT v případech vyčerpaných léčebných možností a přítomné rezervy zamražených krvetvorných buněk z minulosti. Žádné randomizované studie tohoto typu nebyly nikdy provedeny.

9.8. DLOUHODOBÉ VÝSLEDKY REŽIMŮ S POUŽITÍM AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE, NOVÉ LÉKY V KOMBINACI S AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACÍ

Zavedení AT zásadně zlepšilo dlouhodobé přežití nemocných s MM mladších 65 let. V první analýze provedené Brennerem a spol. (Brenner, 2008) byl sledován trend prodloužení celkového přežití nemocných s MM v období 2002–2004 oproti období 1990–1992 po zavedení AT, thalidomidu, lenalidomidu a bortezomibu. Odhad zlepšení celkového přežití v 10 letech byl 7,3 % (17,4 vs. 11,1 %; $p < 0,001$). Zásadní bylo zlepšení celkového přežití ve skupině do 50 let (41,3 vs. 24,5 %; $p < 0,001$) a 50–59 let (28,6 vs. 17,2 %; $p < 0,001$) právě díky zařazení AT. Podobný trend pro věkové skupiny do 60 let jsme pozorovali i v naší analýze zaměřené na ČR a jednoznačně jsme jej přisuzovali celoplošnému rozšíření autologní transplantace v ČR v polovině 90. let minulého tisíciletí (Hájek, 2007; Krejčí, 2009).

Podle Evropské společnosti pro transplantaci kostní dřeně (EBMT) v novém tisíciletí vzrostlo použití AT ve všech věkových kategoriích, ale především u starších nemocných, a to z 7,9 % v letech 1996–2000 na 15,8 % v letech 2006–2010 v kategorii 65–69letých NDMM. Také došlo ke zlepšení TRM (2,0–4,0 % v letech 1996–2000 vs. 0,7–2,4 % v letech 2006–2010) a přežití, opět především

u pacientů vyššího věku – 5leté přežití po transplantaci u pacientů 40–49letých bylo 62,8 % a u pacientů starších 70 let bylo 49,7 % v období 2006–2010 oproti 56,5 % u 40–49letých a 36,5 % u starších 70 let v období 1996–2000 (Auner, 2015). Jak upřesňuje nejnovější analýza EBMT, mezi roky 1995 a 2019 se celkově zvýšilo 5leté PFS z 28 na 31 % ($p < 0,001$) a 5leté OS z 52 na 69 % ($p < 0,001$) (Swan, 2022).

Dosažení maximální léčebné odpovědi, dnes však především negativní MRD, je v současné době jedním z prvních cílů léčebné strategie u všech indikovaných nemocných. V metaanalýze 21 studií byla po provedení AT pozitivní korelace mezi maximální léčebnou odpovědí a celkovým přežitím ($p < 0,00001$) (van de Velde, 2007). Dnes existují jednoznačná data o pozitivní korelaci dosažení negativity MRD s dobou do progresu a limitovaná data prokazující vliv na celkové přežití (Avet-Loiseau, 2020; Cavo, 2022; Munshi, 2017; Perrot, 2018).

Kombinace léčiv v indukčním režimu se v Evropě přirozeně posouvá od chemoterapeutik k imunomodulačním lékům, přičemž bortezomib přetrvává (76,4 % bortezomib, adriamycin, dexamethason – VAD, 0 % VTD, 0 % VRD v období 2000–2004 vs. 1,6 % VAD, 45 % VTD, 8,3 % VRD v období 2015–2019) (Swan, 2022). Aktuálně je v Evropě v indukci doporučována kombinace VRD a DaraVTD, případně VTD a VCD, pokud první dvě nejsou k dispozici (Dimopoulos, 2021). V České republice je v roce 2023 bohužel hrazen pouze režim VTD. Doposud platí, že samotné podání nových cílených léků v kombinaci nemůže nahradit provádění AT, ale právě kombinace nových léků spolu s následným provedením AT v rámci léčby první linie u vhodných nemocných s MM může dále zlepšovat dlouhodobé výsledky léčby (Krejčí, 2016; Gay, 2021; Snowden, 2022).

Použití AT v rámci intenzivních režimů je jednou z podmínek případné vyléčitelnosti nemocných s MM. Dnes hovoříme o šanci na dlouhodobé přežití nad 10 let dostupné více než 50 % nemocných. AT je nadále základním kamenem intenzivních režimů. AT krvetvorných

buněk u MM zůstává i v současné době (rok 2023) důležitou terapeutickou modalitou. MM je nejčastější indikací pro provedení AT, představuje přes 50 % všech indikací pro AT v rámci Evropy i v rámci ČR (Passweg 2016, Krejčí 2016).

9.9. OPAKOVÁNÍ AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE V RELAPSU ONEMOCNĚNÍ

Dnes máme k dispozici poměrně široký výběr účinných léčebných režimů v relapsu MM a toto armamentárium se stále rozrůstá. Využití AT v relapsu je stále jednou z efektivních možností léčby.

V britské randomizované studii BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse (NCT00747877) hodnotící MEL200 oproti cyklofosfamidu (perorální podání 400 mg/m² týdně po 12 týdnů) po reindukci 2–4 cykly VAD ve druhé linii léčby byl prokázán statisticky signifikantní benefit ramene s AT – doba do progresse (time to progression – TTP) byla 19 vs. 11 měsíců (HR 0,40; $p < 0,001$) a medián OS 67 vs. 55 měsíců (HR 0,64; $p = 0,0435$), a to vč. pacientů s vysoce rizikovou cytogenetikou, přestože role cyklofosfamidů jako hodnotného komparativního partnera může být zpochybňována (Cook, 2019). V německé randomizované studii ReLapsE (Eudra CT 2009-013856-61) byla AT srovnávána s imunomodulačním režimem v léčbě 1.–3. relapsu – po 3 cyklech reindukčního režimu lenalidomid, dexamethason (RD) pacienti buď podstoupili MEL200 a udržovací léčbu lenalidomidem, nebo pokračovali v léčbě RD. Medián PFS ani OS nebyl signifikantně lepší v rameni s transplantací oproti kontrolnímu rameni v celé kohortě (mPFS 20,7 vs. 18,8 měsíce, HR 0,87; $p = 0,34$; mOS nedosažen vs. 62,7 měsíce, HR 0,81; $p = 0,37$), avšak necelých 30 % pacientů v rameni s transplantací nedošlo k AT a také zde byl vyšší počet vysoce rizikové cytogenetiky. Landmark analýza pacientů, kteří reálně podstoupili AT, již ale ukazuje trend k lepšímu mPFS (23,3 vs. 20,1 měsíce; HR 0,74; $p = 0,09$) a signifikantně lepšímu mediánu OS (nedosažen vs. 57 měsíců; HR 0,56; $p = 0,046$) u transplantovaných nemocných (Goldschmidt, 2021).

Přes limitovaný počet randomizovaných klinických studií, především s moderními léky, využívajícími AT v relapsu onemocnění, je názorem expertů na základě retrospektivních analýz (Dhakal, 2021) a zkušeností, že použití myeloablativního režimu v relapsu onemocnění je velmi účinnou léčebnou strategií a měl by být proto využíván častěji, než tomu je doposud (Giralt, 2015; Moreau, 2021; Kumar, 2022). Zvláště v době ekonomicky významně náročných kombinovaných režimů je racionální a rovněž pro nemocného pravděpodobně prospěšnou léčebnou strategií využití konsolidace pomocí AT (Hagen & Stiff, 2019) po nedostatečně účinné reindukční léčbě, nejlépe po dosažení plató léčebné odpovědi. Třebaže tento postup je v reálné praxi používán, schází randomizované klinické studie. Retrospektivní analýza pracoviště University of Kansas Medical Center analyzovala 18 pacientů léčených režimem daratumumab, pomalidomid, dexamethason (DPD) následovaným AT. Celková odpověď 100 dní po transplantaci dosáhla 100 % a 2leté PFS a OS 83,3 % a 94,4 % (Abdallah, 2021). V multicentrické studii fáze II publikované Shahem a spol. podstoupilo 22 pacientů ve 2.–4. linii léčbu 4× daratumumab, karfilzomib, lenalidomid, dexamethason (Dara-KRD) následovanou AT, konsolidací 4× Dara-KRD a udržovací léčbou a dosáhlo významné míry odpovědi [45 % (10/22) CR, 77 % (17/22) > VGPR a 82 % (18/22) > PR] (Shah, 2021). V publikaci rakouského centra postoupilo za 20 let AT v relapsu 41 pacientů, dosáhli 5letého a 10letého OS v 54 % a 44 %, 5letého a 10letého přežití bez nemoci (disease free survival – DFS) ve 21 % a 8 % (Steiner, 2022).

9.10. DOPORUČENÍ PRO VYSOKODÁVKOVANOU CHEMOTERAPII S AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACÍ KMENOVÝCH BUNĚK

• **Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk (AT) by měla být součástí pri-**

mární léčebné strategie u pacienta s nově diagnostikovaným onemocněním ve věku do 70 let či vhodného biologického věku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).

- **Optimálním předtransplantačním režimem je melfalan 200 mg/m² (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Opakovaná (tandemová) AT může být použita jako konsolidace u nemocných s cílem dosáhnout maximální léčebné odpovědi a dlouhodobého trvání remise a je doporučována ke zvážení u vysoce rizikových pacientů (vysoké cytogenetické riziko) a u nemocných s nedostatečnou léčebnou odpovědí (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Pacienti starší 70 let v dobrém celkovém stavu mohou být také vhodnými kandidáty pro tento postup s možností využití melfalanu v dávce 100–200 mg/m² (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib). V rozhodnutí o způsobu léčby musí být zvážena všechna možná rizika a přínosy tohoto postupu u konkrétního pacienta (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Vysokodávkovaná chemoterapie u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance < 50 ml/min) je proveditelná, ale vyžaduje vždy redukcí dávky melfalanu a měla by být prováděna pouze ve specializovaných centrech (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Retransplantace v relapsu u nemocných s MM je možnou efektivní léčebnou strategií, zvláště pokud je použita v kombinaci s reindukcí zahrnující nové cílené léky (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

Literatura

1. Abdallah A-O, Mohyuddin GR, Mahmoud-jafari Z, et al. Outcomes of daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone, followed by high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(4):212–219.

2. Attal M, Harousseau J-L, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New Engl J Med*. 2003;349:2495–2502.
3. Attal M, Harousseau JL, Stoppa A-M, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *New Engl J Med*. 1996;335:91–97.
4. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *New Engl J Med*. 2017;376:1311–1320.
5. Auner HW, Szydlo R, Hoek J, et al. Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:209–215.
6. Avet-Loiseau H, Ludwig H, Landgren O, et al. Minimal residual disease status as a surrogate endpoint for progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma studies: a meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20:30–37.
7. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *British J Haematol*. 2001;114:600–607.
8. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 1997;89:789–793.
9. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol*. 2006;24:929–936.
10. Bergin K, Wellard C, Augustson B, et al. Real-world utilisation of ASCT in multiple myeloma (MM): a report from the Australian and New Zealand myeloma and related diseases registry (MRDR). *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:2533–2543.
11. Björkstrand B. European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry studies in multiple myeloma. *Sem Hematol*. 2001;38:219–225.
12. Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood*. 2005;106:3755–3759.
13. Bourhis J-H, Bouko Y, Koscielny S, et al. Relapse risk after autologous transplantation in patients with newly diagnosed myeloma is not related with infused tumor cell load and the outcome is not improved by CD34+ cell selection: long term follow-up of an EBMT phase III randomized study. *Haematologica*. 2007;92:1083–1090.
14. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood*. 2008;111:2521–2526.
15. Carreras E, Rosiñol L, Terol MJ, et al. Veno-occlusive disease of the liver after high-dose cytoreductive therapy with busulfan and melphalan for autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:1448–1454.
16. Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Upfront autologous hematopoietic stem-cell transplantation improves overall survival in comparison with bortezomib-based intensification therapy in newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up analysis of the randomized phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):37–38.
17. Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020;7:456–468.
18. Cavo M, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Double vs single autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up (10-years) analysis of randomized phase 3 studies. *Blood*. 2018;132:124.
19. Cavo M, San-Miguel J, Usmani SZ, et al. Prognostic value of minimal residual disease negativity in myeloma: combined analysis of POLLUX, CASTOR, ALCYONE, and MAIA. *Blood*. 2022;139:835–844.
20. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*. 2007;25:2434–2441.
21. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2005;106:35–39.
22. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *New Engl J Med*. 2003;348:1875–1883.
23. Cook G, Royle K-L, O'Connor S, et al. The impact of cytogenetics on duration of response and overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (long-term follow-up results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Br J Haematol*. 2019;185:450–467.
24. Corre J, Perrot A, Hulin C, et al. Improved survival in multiple myeloma during the 2005-2009 and 2010-2014 periods. *Leukemia*. 2021;35:3600–3603.
25. Dhakal B, D'Souza A, Kleman A, Chhabra S, Mohan M, Hari P. Salvage second transplantation in relapsed multiple myeloma. *Leukemia*. 2021;35:1214–1217.
26. Dhakal B, Nelson A, Guru Murthy GS, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation in patients with multiple myeloma: effect of age. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17:165–172.
27. Dimopoulos MA, Merlini G, Bridoux F, et al. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2023;24:293–311.
28. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32:309–322.
29. Farag S, Bacher U, Jeker B, et al. Adding bendamustine to melphalan before ASCT improves CR rate in myeloma vs. melphalan alone: A randomized phase-2 trial. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57:990–997.
30. Femand J-P, Desseaux K, Marolleau JP. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: long-term results of a two by two designed randomized trial in 225 young patients with multiple myeloma (MM). for the Group "Myelome-Autogreffe", Caen, Creteil, Limoges, Paris, Strasbourg, France. *Blood*. 2009;114:2320–2320.
31. Gagelmann N, Eikema D-J, Koster L, et al. Tandem autologous stem cell transplantation improves outcomes in newly diagnosed multiple myeloma with extramedullary disease and high-risk cytogenetics: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:2134–2142.
32. Gagelmann N, Wulf GG, Duell J, et al. Hematopoietic stem cell boost for persistent neutropenia after CAR T-cell therapy: a GLA/DRST study. *Blood Adv*. 2023;7:555–559.
33. Garderet L, Beohou E, Caillot D, et al. Upfront autologous stem cell transplantation for newly diagnosed elderly multiple myeloma patients: a prospective multicenter study. *Haematologica*. 2016;101:1390–1397.
34. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:1705–1720.
35. Giebel S, Sobczyk-Kruszelnicka M, Blamek S, et al. Tandem autologous hematopoietic cell transplantation with sequential use of total marrow irradiation and high-dose melphalan in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:1297–1304.

36. Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group consensus conference on salvage hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed multiple myeloma. *Biology Blood Marrow Transplant*. 2015;21:2039–2051.
37. Goldschmidt H, Baertsch M-A, Schlenzka J, et al. Salvage autologous transplant and lenalidomide maintenance vs. lenalidomide/dexamethasone for relapsed multiple myeloma: the randomized GMMG phase III trial ReLApsE. *Leukemia*. 2021;35:1134–1144.
38. Gonsalves WL, Buadi FK, Ailawadhi S, et al. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54:353–367.
39. Hagen PA, Stiff P. The role of salvage second autologous hematopoietic cell transplantation in relapsed multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:98–107.
40. Hájek R, Mužík J, Maisnar V, et al. Mnohočetný myelom, MKN klasifikace a Národní onkologický registr České republiky. Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, publikováno elektronicky 16. července 2023.
41. Hari P, Pasquini MC, Stadtmauer EA, et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STAMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol*. 2020;38:8506–8506.
42. Harousseau J-L. Stem cell transplantation in multiple myeloma (0, 1, or 2). *Curr Opin Oncol*. 2005;17:93–98.
43. Hulin C, Offner F, Moreau P, et al. Stem cell yield and transplantation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients receiving daratumumab plus bortezomib/thalidomide/dexamethasone in the phase III CASSIOPEIA study. *Haematologica*. 2021;106:2257–2260.
44. Jantunen E. Autologous stem cell transplantation beyond 60 years of age. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38:715–720.
45. Jelinek T, Adamusova L, Popkova T, et al. Cyclophosphamide + G-CSF is more effective than cyclophosphamide + G-CSF as a stem cell mobilization regimen in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2018;54:1107–1114.
46. Krejčí M, Scudla V, Tothova E, et al. Long-term outcomes of autologous transplantation in multiple myeloma: significant survival benefit of novel drugs in post-transplantation relapse. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:436–442.
47. Krejčí M, Sedláček P, Jindra P, et al. Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk v ČR v roce 2016: doporučení Transplantační sekce České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP. *Transfuze Hematol Dnes*. 2016;22(2):127–150.
48. Krivanová A, Hájek R, Krejčí M, et al. Second autologous transplantation for multiple myeloma patients relapsing after the first autograft – a pilot study for the evaluation of experimental maintenance therapies. Report of the prospective non-randomized pilot study of the Czech Myeloma Group. *Onkologie*. 2004;27:275–279.
49. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Nat Cancer Inst*. 2009;101:100–106.
50. Kumar S, Baizer L, Callander NS, et al. Gaps and opportunities in the treatment of relapsed-refractory multiple myeloma: Consensus recommendations of the NCI Multiple Myeloma Steering Committee. *Blood Cancer J*. 2022;12:98.
51. Lenhoff S, Hjorth M, Westin J, et al. Impact of age on survival after intensive therapy for multiple myeloma: a population-based study by the Nordic Myeloma Study Group. *Br J Haematol*. 2006;133:389–396.
52. Mai EK, Benner A, Bertsch U, et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *Br J Haematol*. 2016;173:731–741.
53. Martino M, Pavigianiti A, Memoli M, Martinelli G, Cerchione C. Multiple myeloma outpatient transplant program in the era of novel agents: state-of-the-art. *Front Oncol*.
54. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394:29–38.
55. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergrroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood*. 2002;99:731–735.
56. Moreau P, Kumar SK, Miguel JS, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2021;22:105–118.
57. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3:28–35.
58. Muta T, Miyamoto T, Kamimura T, et al. Significance of salvage autologous stem cell transplantation for relapsed multiple myeloma: a nationwide retrospective study in Japan. *Acta Haematol*. 2018;139:35–44.
59. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(6):786–792.
60. Perrot A, Lauwers-Cances V, Cazaubiel T, et al. Early versus late autologous stem cell transplant in newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up analysis of the IFM 2009 trial. *Blood*. 2020;136:39–39.
61. Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2018;132:2456–2464.
62. Popková T, Pour L, Spicka I, et al. P1294: Real-world outcomes of 2149 newly diagnosed transplant-eligible multiple myeloma patients. *Hemasphere*. 2023;7(Suppl):e0151603.
63. Roussel M, Lauwers-Cances V, Macro M, et al. Bortezomib and high-dose melphalan conditioning regimen in frontline multiple myeloma: an IFM randomized phase 3 study. *Blood*. 2022;139:2747–2757.
64. Schütz NP, Ochoa P, Duarte P, et al. Real world outcomes with bortezomib thalidomide dexamethasone and cyclophosphamide bortezomib dexamethasone induction treatment for transplant eligible multiple myeloma patients in a Latin American country. A retrospective cohort study from Grupo Argentino de Mieloma Múltiple. *Hematol Oncol*. 2020;38:363–371.
65. Shah G, Bal S, Rodriguez C, et al. P-216: Daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, & dexamethasone for relapsed/refractory myeloma with salvage autologous hematopoietic cell transplant: interim analysis of the multicenter 2nd chance protocol. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21:158–159.
66. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for hematopoietic cell transplantation for hematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57:1217–1239.
67. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127:2955–2962.
68. Sonneveld P, van der Holt B, Segeren CM, et al. Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial. *Haematologica*. 2007;92:928–935.
69. Steiner N, Schober P, Willenbacher W, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantation as salvage treatment options for relapsed/refractory multiple myeloma: a single-center experience over 20 years. *Anticancer Res*. 2022;42:5825–5832.
70. Stewart AK, 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*. 2001;19:3771–3779.

71. Swan D, Hayden PJ, Eikema D-J, et al. Trends in autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: Chan-

ging demographics and outcomes in European Society for Blood and Marrow Transplantation centres from 1995 to 2019. *Br J Haematol*. 2022;197:82–96.

72. van de Velde HJK, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in

multiple myeloma. *Haematologica*. 2007;92:1399–1406.

73. Venglář O, Kapustová V, Sithara AA, et al. Insight into the mechanism of CD34+ cell mobilization impairment in multiple myeloma patients treated with anti-CD38 therapy. *Brit J Haematol*. 2023, publikováno elektronicky 8. října 2023, DOI: 10.1111/bjh.19141.

10. Alogenní transplantace krvetvorných buněk

10.1. ZÁKLADNÍ INFORMACE O LÉČBĚ S POMOCÍ ALOGENNÍ TRANSPLANTACE

Alogenní transplantace krvetvorných buněk (aloT) je terapie s možným kurativním potenciálem pro MM, což je částečně dáno reakcí štěpu proti myelomu (*graft-versus-myeloma effect* – GVM) a také nepřítomností myelomových buněk v štěpu krvetvorných buněk dárce (Lokhorst, 2010). Postavení aloT v terapii MM je dlouhodobě diskutováno (již od devadesátých let 20. století), protože s tímto výkonem je spojena významná morbidita a mortalita (Lokhorst, 2010). Alogenní transplantace po podání konvenčního myeloablativního režimu má velmi omezenou roli v terapii MM, a to především z důvodu značné toxicity (Harausseau, 2005) a malého množství pacientů s myelomem, kterým lze tuto léčebnou alternativu nabídnout (zpravidla pacienti mladší než 55 let s HLA identickým sourozencem). Peritransplantační mortalita (transplant-related mortality – TRM) do 6 měsíců od provedení aloT se pohybovala mezi 21–38 % a je výsledkem kombinace několika faktorů, které tvoří toxicita přípravného režimu, těžké formy reakce štěpu proti hostiteli (*graft-versus host disease* – GvHD) a závažné infekční komplikace (Gahrton, 2001). Indikace a postavení aloT v terapii MM jsou opakovaně aktualizovány a zpřesňovány na základě vývoje klinického a vědeckého poznání a výsledků klinických studií. Nejnovější mezinárodní doporučení pro provádění aloT u MM jsou z roku 2022 (Dhakal, 2022; Snowden, 2022).

Přípravné režimy s redukovanou intenzitou, zlepšení podpůrné péče v potransplantačním období a nové možnosti imunoterapie či imunomodulační léčby vedly ke snížení peritransplantační mortality a lepšímu celkovému přežití, nicméně dle recentní analýzy z EBMT registru představuje MM pouze 2 % všech indikací pro alo-

genní transplantace v Evropě (Passweg, 2022). V současné době (rok 2023) jsou preferovány jiné léčebné možnosti, a to jak v primoléčbě, tak v terapii relapsu/progrese MM (Dimopoulos, 2021).

10.2. STÁVAJÍCÍ INDIKACE ALOGENNÍ TRANSPLANTACE

Dle opakovaně aktualizovaných doporučení EBMT nepatří alogenní transplantace ke standardní léčebné indikaci u MM, nicméně provedení aloT od HLA identického sourozence či vhodného nepříbuzného dárce je možná léčebná varianta, která může být uskutečněna po pečlivém zvážení všech rizik a možného benefitu pro pacienta (Snowden, 2022; Sureda, 2015). Je možné zvážit provedení aloT u vysoce rizikových pacientů (např. s t(4;14); t(14;16); delecí 17p), případně u vhodných pacientů s chemosenzitivním prvním relapsem MM po předchozí autologní transplantaci (Dhakal, 2016; Lokhorst, 2010).

Dle recentních EBMT doporučení z roku 2022 má sice aloT u MM kurativní potenciál, nicméně problémem zůstává vysoká TRM a nízký počet nemocných vhodných pro tuto léčebnou strategii (Snowden, 2022; Sobh, 2016). Kombinace provedení autologní transplantace následované aloT po režimu s redukovanou intenzitou (*reduced-intensity conditioning* – RIC) má možný benefit pro celkové přežití u vysoce rizikových MM pacientů, ovšem dosavadní výsledky klinických studií ne- jsou jednoznačné (Snowden, 2022).

10.3. REŽIMY S REDUKOVANOU INTENZITOU, SROVNÁNÍ KOMBINOVANÝCH TRANSPLANTACÍ (AUTOLOGNÍ A ALOGENNÍ) S TANDEMOVOU AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACÍ

Ve snaze snížit toxicitu alogenní transplantace po myeloablativním režimu

byly zavedeny již od 90. let 20. století režimy s redukovanou intenzitou (*reduced-intensity conditioning* – RIC). Značná heterogenita řady klinických studií s RIC režimy nedovoluje udělat definitivní závěry stran optimálního RIC režimu u pacientů s MM, randomizované studie chybí (Lokhorst, 2010).

Vývoj poznatků o alogenní transplantaci u MM shrnuje práce z roku 2022 (Claveau, 2022), je zde diskutována problematika myeloablativního režimu a jeho komplikací, dále je zde uveden přehled prospektivních studií s použitím aloT u MM zahrnujících režimy s redukovanou intenzitou i nemyeloablativní režimy v primoléčbě i relapsu MM, rovněž i srovnání kombinace autologní a alogenní transplantace s jednou autologní či tandemovou autologní transplantací. Výsledky aloT v léčbě MM jsou nadále nejednoznačné, na jedné straně je možný kurativní potenciál u MM, jehož hlavní problém jsou relapsy/progrese nemoci u většiny pacientů. Na druhé straně je stále relativně vysoká peritransplantační mortalita a možný rozvoj chronické GvHD při použití léčby zahrnující aloT, zpravidla s významným ovlivněním kvality života nemocných (Claveau, 2022).

Metaanalýza z roku 2020 (Costa, 2020) představuje výsledky dlouhodobého přežití celkem 1 338 MM pacientů (celkem 899 pacientů léčených tandemovou autologní transplantací (auto-auto) a celkem 439 pacientů léčených autologní a následně alogenní transplantací po přípravném režimu s redukovanou intenzitou (auto-alo), jedná se o sumari- zaci dat ze 4 klinických studií s mediánem sledování žijících pacientů 118,5 měsíce. Ve skupinách auto-auto a auto-alo byly zjištěny následující důležité parametry: medián celkového přežití 78 vs. 98 měsíců, pravděpodobnost celkového přežití v 10 letech 36 vs. 44 %, riziko úmrtí bez souvislosti s relapsem 8,3 vs. 19,7 %,

riziko progresu MM v 10 letech 72,2 vs. 61,6 %, medián přežití po stanovení relapsu MM 41,5 vs. 62,3 měsíce.

10.4. ZÁVĚR

Závěrem lze shrnout, že postavení alogenní transplantace v terapii MM zůstává i v roce 2023 kontroverzní a jedná se o okrajovou terapeutickou možnost vhodnou pouze pro malou část MM pacientů. Alogenní transplantace sice může navodit dlouhodobé remise MM, na druhé straně však vysoká peritransplantační mortalita limituje použití alogT v rámci terapie první linie u MM. Režimy s redukovanou intenzitou mají sice nižší peritransplantační mortalitu a lze je aplikovat i u starších pacientů, nemají však dostatečný anti-myelomový efekt, byl popsán vyšší počet relapsů ve srovnání s režimy myeloablativními. Použití RIC režimů u pacientů s chemorezistentním onemocněním nebo s pokročilým onemocněním je neuspokojivé, samotná reakce štěpu proti nádoru je většinou nedostatečná k tomu, aby zabránila relapsu MM (Lokhorst, 2010). Provedení alogT u nově diagnostikovaných pacientů s MM by mělo být vyhrazeno pouze pro použití v rámci klinických studií. U mladších pacientů s MM relabujících po autologní transplantaci jde o možnou léčebnou alternativu chemosenzitivního relapsu onemocnění, pacient by však měl být vždy řádně poučen o možných rizicích této terapie. Upřednostněna by měla být spíše léčba s využitím kombinace nových léků (imunomodulační léky, proteasomové inhibitory, monoklonální protilátky, bispecifické proti-

látky nebo CAR-T a další), případně léčba v rámci klinických studií.

- **Alogenní transplantace má omezenou roli v terapii MM, a to především z důvodů značné toxicity kombinované etiologie a také malého množství pacientů s myelomem, kterým lze tuto léčebnou alternativu nabídnout (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Alogenní transplantace by měly být prováděny u nemocných s MM nejlépe v rámci klinických studií, v primoléčbě výhradně v rámci klinických studií (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Za možné kandidáty lze považovat nemocné ve věku do 55 let s HLA identickým sourozencem, kteří nejsou rezistentní na indukční léčbu před provedením alogenní transplantace. Pacient však musí být plně obeznámen s možnými riziky tohoto postupu (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**
- **Za možnou indikaci v dnešní době lze považovat časný první senzitivní relaps onemocnění u vysoce rizikových nemocných, za optimální léčebný postup využití kombinace auto-alo transplantace s použitím RIC režimů (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

Literatura

1. Clavelau JS, Buardi FK, Kumar S. Current role of allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Oncol Ther.* 2022;10:105–122.
2. Costa LJ, Iacobelli S, Pasquini MC, et al. Long-term survival of 1338 MM patients treated with tandem autologous vs. autologous-allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2020;55:1810–1816.

3. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32:309–322.
4. Dhakal B, Vesole DH, Hari PN. Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: is there a future? *Bone Marrow Transpl.* 2016;51:492–500.
5. Dhakal B, Shah N, Kansengra A, et al. ASTCT clinical practice recommendations for transplantation and cellular therapies in multiple myeloma. *Transplant Cell Ther.* 2022;28:284–293.
6. Gahrton G, Svensson H, Cavo M, et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983–93 and 1994–8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Br J Haematol.* 2001;113:209–216.
7. Harousseau JL, Moreau P, Attal M, et al. Stem cell transplantation in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18:603–618.
8. Lokhorst H, Hermann E, Vesole D, et al. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2010;28:4521–4530.
9. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, et al. Impact of the SARS-Cov-2 pandemic on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2020: a report from the EBMT survey. *Bone Marrow Transpl.* 2022;57:742–752.
10. Snowden JA, Sanchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for hematopoietic cell transplantation for hematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transpl.* 2022;57:1217–1239.
11. Sobh M, Michallet M, Gahrton G, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia.* 2016;30:2047–2054.
12. Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo- and auto-SCT for hematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transpl.* 2015;50:1037–1056.

11. Udržovací a konsolidační léčba

11.1. VÝVOJ V UDRŽOVACÍ LÉČBĚ

Vývoj názorů na smysluplnost udržovací a konsolidační léčby se v posledních letech příliš nezměnil, za posledních 10 let došlo naopak k upevnění pozice lenalidomidu v dlouhodobé udržovací léčbě (UL) a tématem je spíše délka UL zvláště u nemocných dosahujících negativní zbytkové choroby (MRD). Existují i limitované možnosti použití thalidomidu nebo bortezomibu jako UL, ale s ohledem na vyšší toxicitu a menší účinnost jsou tyto léky využívány až jako možnost další volby, pokud není lenalidomid dostupný nebo nelze použít. Podobně je tomu s dalším proteasomovým inhibitorem ixazomibem, kdy výsledky randomizovaných studií sice ukazují na přínos této léčby s menší toxicitou, ale zatím veškeré výsledky studií prokazují největší přínos léčby lenalidomidem než ostatní léčebné modalit.

Pod pojmem **UL** rozumíme dlouhodobou léčbu (2 roky a více) zpravidla podávanou až do relapsu/progrese onemocnění s hypotetickým cílem prodloužit dobu do progresu. Pod pojmem **konsolidační léčba** rozumíme časově ohraničené podávání léků (zpravidla do jednoho roku) navazující na indukční fázi s cílem dále snížit nádorovou masu na minimum ideálně následovanou UL.

11.2. LENALIDOMID V UDRŽOVACÍ LÉČBĚ

Lenalidomid je imunomodulační látka (IMiD) s duálním mechanismem účinku. Jeho protinádorový účinek vede přímo ke smrti nádorových buněk a jeho imunomodulační účinek může udržet nádor v remisi. Hraje tak významnou roli v rámci udržovací a konsolidační léčby u nově diagnostikovaných pacientů (Palumbo, 2012). K dispozici je několik velkých randomizovaných klinických studií prokazujících mimořádnou účinnost lenalidomidu v udržovací fázi onemoc-

nění ve smyslu prodloužení PFS (Attal, 2012; McCarthy, 2012; Palumbo, 2014).

Metaanalýza 4 klinických hodnocení (IFM 2005-02, CALGB100104, MM-015 a RV-MM-PI-209) potvrdila jednoznačný přínos dlouhodobé léčby lenalidomidem pro PFS (HR pro progresi nebo úmrtí 0,34–0,52) (Singh, 2013). Vliv na celkové přežití byl nicméně dokladován pouze u některých klinických hodnocení (McCarthy, 2012; Palumbo, 2014), zatímco jiná prokázala pouze vliv na PFS bez prodloužení OS (Palumbo, 2012; Morgan, 2012). Nejnovější metaanalýza randomizovaných klinických hodnocení potvrdila přínos lenalidomidu podávaného do progresu jak z hlediska PFS, tak z hlediska OS ve srovnání s ostatními režimy používanými v první linii léčby: VMP, MPT, MP (Weisel, 2017).

11.2.1. Klinické studie u NDMM po provedení autologní transplantace

Lenalidomid byl posuzován ve třech nezávislých randomizovaných klinických studiích fáze III jako UL po provedení autologní transplantace. Ve všech byl přínos lenalidomidu oproti placebu zcela zásadní.

- Klinická studie CALGB 100104 srovnávala lenalidomid s placebem jako indukční a UL po předchozí autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). Při mediánu sledování 91 byl měsíců medián času do progresu (TTP) 57 vs. 29 měsíců ($p = 0,0001$) a nejlepší výsledky byly u podskupiny LEN indukce/ASCT/LEN maintenance než jiné kombinace indukce/maintenance (Holstein, 2017).
- Studie IFM 2005-02 prokázala prodloužení PFS v rameni s lenalidomidem (konsolidace 2 cykly LEN 25 mg po ASCT + LEN maintenance vs. placebo) (46 vs. 24 měsíců; $p < 0,0001$). Celkové přežití v 5 letech od randomizace bylo srovnatelné u obou skupin (68 % v rameni s lenalidomidem vs. 67 % v rameni s placebem, HR = 1) (Attal, 2013).

- V italské klinické studii **GIMEMA (RV-MM-PI-209)** byla porovnávána indukce 4× LEN+DEX, poté konsolidace ASCT vs. režim s melfalanem, prednisonem a lenalidomidem (MPR 6 cyklů) a dále UL s lenalidomidem nebo bez UL. Při mediánu sledování 51,2 měsíce bylo prokázáno významné prodloužení PFS v rameni s UL lenalidomidem (41,9 vs. 21,6 měsíců; HR 0,47; $p < 0,001$) (Mina, 2018).

V metaanalýze studií zaměřené na OS byl nejen potvrzen přínos ve smyslu prodloužení PFS (52,8 vs. 23,5 měsíce; HR 0,48), ale bylo prokázáno i prodloužení OS. Při mediánu sledování 79,5 měsíců nebylo ve skupině s udržovacím lenalidomidem dosaženo mediánu OS, přičemž ve skupině léčené placebem nebo jen sledované byl medián OS 86 měsíců (HR 0,75; $p = 0,001$) (McCarthy, 2017).

11.2.2. Klinická studie MRC Myeloma XI u nemocných s NDMM vhodných i nevhodných k provedení autologní transplantace

V klinické studii MRC (Medical Research Council) Myeloma XI je UL lenalidomidem zkoušena na populaci nemocných vhodných i nevhodných k autologní transplantaci (Jackson, 2016). Randomizováno bylo 1917 nemocných do ramene s udržovacím lenalidomidem 10 mg/den (1 137 pacientů) nebo ramene bez UL (834 pacientů). S mediánem follow up 31 měsíců byl medián PFS v případě UL lenalidomidem významně prodloužen (39 vs. 20 měsíců; HR 0,46; $p < 0,0001$) v obou podskupinách u transplantovaných 57 vs. 30 měsíců, ale i u netransplantovaných 26 vs. 11 měsíců 3letý OS byl u transplantovaných pacientů 87,5 vs. 80,2 % (HR 0,69; $p = 0,014$) a u netransplantovaných pacientů pak 66,8 vs. 69,8 %, HR 1,02; $p = 0,88$. Bylo patrné zlepšení PFS ve

všech skupinách dle cytogenetického rizika (*standard risk* CG – HR 0,38; *high risk* CG – HR 0,45; *ultra high risk* CG – HR 0,42). V analýze výskytu sekundárních malignit je v této studii je uváděn zvýšený výskyt sekundárních malignit v rameni s lenalidomidem a to zejména u nemocných starších 74 let (17,3 vs. 6,5 %; $p = 0,049$). Nicméně benefit v celkovém přežití v rameni s lenalidomidem stále přetrvává (Jackson, 2016).

Byla také provedena rozsáhlá metaanalýza sedmi klinických studií, v níž bylo zhodnoceno, že riziko sekundárních hematologických malignit je zvýšeno v případě léčebného režimu v kombinaci lenalidomidu a melfalanu. Kombinace lenalidomidu s jinými léky (dexametazon, cyklofosamid) nebo samotný lenalidomid riziko sekundárních malignit signifikantně nezvyšuje (Palumbo, 2014). Je také patrné, že léčba do progresu zlepšuje nejen PFS 1, ale i PFS 2 a celkové přežití (Palumbo, 2015).

11.2.3. Délka udržovací léčby lenalidomidem

Léčba lenalidomidem by měla trvat do progresu. Ukončení léčby je možné v případě neakceptovatelné toxicity nebo na přání pacienta.

V retrospektivní studii Mayo Clinic (Rochester, 2016) bylo hodnoceno 213 pacientů, kteří podstoupili ASCT s následnou UL lenalidomidem 10 mg. Medián sledování byl 5,4 roku od diagnózy a 4,6 roku od zahájení udržovací terapie. Medián zahájení léčby byl 3,4 měsíce po ASCT, přičemž 43 % zahájilo léčbu do 100 dnů od ASCT. 89 % pacientů dostávalo monoterapii LEN a 11 % LEN+ DEX, doba trvání byla s mediánem 1,8 roku. Ukončení léčby bylo ve 46 % pro progresi nemoci, 31 % na přání pacienta a 21 % pro toxicitu (Ho, 2021). Pacienti, kteří užívali UL více než 3 roky (byli vyloučeni pacienti s progresí do 3 let) měli lepší 5letý OS – 100 % vs. 85 %; $p = 0,011$. Medián PFS byl 7,2 vs. 4,4 roku; $p < 0,0001$.

V délce podávání byl mezi provedenými klinickými studiemi významný rozdíl. V IFM studii byla UL podávána v prů-

měru 3,3 roku. Ve studii CALGB byla průměrná délka podávání lenalidomidu 2,5 roku a ve studii GIMEMA 3 roky (McCarthy, 2017). Byla prokázána souvislost mezi délkou podávání lenalidomidu a zlepšením prognózy. Klíčové pro přínos bylo podávání delší než 2 roky (pro PFS HR 0,13; $p < 0,001$; pro OS HR 0,09; $p < 0,001$) a tento významný rozdíl byl ještě lepší, pokud nemocní měli UL lenalidomidem déle než 3 roky (pro PFS HR 0,02; $p < 0,012$; pro OS HR 0,05; $p < 0,037$) (Mian, 2016).

UL lenalidomidem také prohlubuje léčebnou odpověď. Navíc 34,3 % pacientů, kteří byli MRD pozitivní po indukci dosáhlo během UL MRD negativity (Alonso, 2021).

Je na zvážení, zda u nemocných, kteří dosáhnou kompletní remise s MRD negativitou, je smysluplné podávat UL až do progresu, která nemusí ani nastat. Název expertů je, že by pokračování UL u takových nemocných i při její dobré toleranci mělo být po 3 letech zváženo individuálně. V reálné praxi asi 1/3 nemocných během prvních 3 let UL lenalidomid přestane užívat, a to z důvodu nežádoucích účinků, aniž by došlo k progresi, a dalších 20 % nemocných lék přestane užívat z důvodu progresu onemocnění. U další podskupiny nemocných (nejméně 15–30 %), kteří dosáhnou MRD negativity, pak bude na zvážení, zda v léčbě pokračovat. Jde o názor expertů, kteří jsou si vědomi absence klinických studií. Při všech limitacích odhadu lze uvést, že déle než 3 roky bude v reálné praxi na UL lenalidomidem méně než 1/3 nemocných.

11.2.4. Tolerance a toxicita udržovací léčby lenalidomidem

UL lenalidomidem je dobře tolerovaná, z metaanalýzy studií vyplynulo, že medián délky UL byl 31 měsíců. Celkem 29 % nemocných muselo tuto léčbu přerušit z důvodu závažných nežádoucích účinků oproti 12 % nemocných užívajících placebo. Třebaže riziko progresu bez UL lenalidomidem je vyšší než riziko vzniku sekundárního primárního nádoru

(SPN), není při léčbě lenalidomidem toto riziko nezanedbatelné. Ve výše uvedené metanalýze dosáhlo 3 % (McCarthy, 2017; Mian, 2016). Celkem 27 % ukončilo léčbu pro nežádoucí účinky. Mezi nejčastější patří hematologická toxicita (58 vs. 23 %; $p < 0,001$), zvýšené riziko tromboembolických chorob (6 vs. 2 % v rameni s placebem; $p = 0,01$) a GIT potíže (průjem, zácpa).

11.3. PROTEASOMOVÉ INHIBITORY (BORTEZOMIB, IXAZOMIB) V UDRŽOVACÍ LÉČBĚ

Výsledky klinických studií s bortezomibem v UL nejsou příliš přesvědčivé. Vzhledem k výborným výsledkům UL lenalidomidem se však větší rozšíření UL bortezomibem nedá očekávat. Perorální inhibitor proteazomu ixazomib se zdá z hlediska aplikační formy a tolerance lepší volbou, ale i v tomto případě má lenalidomid pravděpodobně lepší účinnost, třebaže přímé srovnání schází.

První studií zkoumající UL ixazomibem po autologní transplantaci byla TOURMALINE-MM3 (Dimopoulos, 2019). U 656 pacientů byla patrná 28% redukce rizika progresu nebo smrti oproti ramenu s placebem (medián PFS 26,5 vs. 21,3 měsíce; HR 0,72; $p = 0,0023$), významné bylo zlepšení PFS u pacientů s vysokým cytogenetickým rizikem (PFS ve 24 měsících 46 vs. 24 %). Toxicita léčby byla přijatelná, nejčastějšími nežádoucími účinky byla hematologická toxicita, infekce, GIT potíže, vyrážka. Periferní neuropatie se objevila u 19 % nemocných.

Podobně vyšla i data ze studie TOURMALINE-MM4 u netransplantovaných pacientů. Zde došlo k redukci rizika progresu nebo smrti o 34 % (medián PFS 17,4 vs. 9,4 měsíců; HR 0,66; $p = 0,001$). Významné zlepšení bylo patrné u pacientů, kteří dosáhli CR nebo VGPR (medián PFS 25,6 v 12,9 měsíců; HR 0,59; $p = 0,001$). 13 % pacientů muselo léčbu ukončit pro nežádoucí účinky, nejčastěji nauzea, zvracení, průjem (Dimopoulos, 2020).

Proteasomové inhibitory nebyly nikdy srovnány s lenalidomidem, který lze považovat za standard UL. Je tedy možné je využít jen, nelze-li použít lenalidomid.

11.4. MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY V UDRŽOVACÍ LÉČBĚ

V posledních letech také byly zahájeny klinické studie s použitím monoklonálních protilátek, konkrétně daratumumabu. První studií u transplantabilních pacientů je CASSIOPEIA a její Part 2, kde jsou porovnávány výsledky podávání UL daratumumabem každých 8 týdnů po dobu 2 let vs. observace. Výsledky jsou slibné, ale zatím chybí delší follow up. PFS zatím nebyl v rameni Dara dosažen vs. 46,7 měs. (HR 0,53; 95% CI 0,42–0,68; $p < 0,0001$). Toxicita léčby je také přijatelná, nejčastější nežádoucí účinky jsou pneumonie, hematologické toxicity, hypertenze (Moreau, 2021).

11.5. KONSOLIDAČNÍ LÉČBA

Účinné možnosti a doporučení pro konsolidační léčbu jsou uvedeny vždy v kapitole věnované danému léku. Konsolidační léčba konvenční chemoterapií neprokázala účinnost (Hájek, 2007). Konsolidační léčba moderními léky je předmětem klinických studií a v současnosti není jednoznačně její přínos stanoven. Souvisí to i se skutečností, že řada léčebných protokolů zkoumaných v rámci klinických studií prodloužilo podávání intenzivní léčby až na dva roky a problematika vlastní konsolidace tak byla upozaděna.

11.6. DOPORUČENÍ PRO UDRŽOVACÍ LÉČBU

- **Lenalidomid je doposud nejúčinnějším lékem v UL MM (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **UL lenalidomidem je doporučena v dávce 10 mg denně (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

- **Délka UL je doporučena až do relapsu či progresu onemocnění (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Optimální délka podávání UL lenalidomidem není doposud známa. U nemocných v kompletní remisi s MRD negativitou je podávání léku déle než 3 roky diskutabilní s ohledem na průměrnou délku UL v klinických studiích a bezpečnost podávání (doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Jakákoliv nová udržovací či konsolidační léčba měla probíhat výhradně v rámci klinických studií (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

Literatura

1. Alonso R, Cedena MT, Wong S, et al. Prolonged lenalidomide maintenance therapy improves the depth of response in multiple myeloma. *Blood Adv.* 2020;4(10):2163–2171.
2. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366:1782–1791.
3. Dimopoulos AM, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10168):253–264.
4. Dimopoulos MA, Spicka I, Quach H, et al. TOURMALINE-MM4 study group. Ixazomib as postinduction maintenance for patients with newly diagnosed multiple myeloma not undergoing autologous stem cell transplantation: the phase III TOURMALINE-MM4 trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(34):4030–4041.
5. Hájek R, Spicka I, Scudla V, et al. Consolidation therapy based on conventional chemotherapy and corticoids do not provide therapeutic advantage for newly diagnosed patients after autologous transplantation. *Blood.* 2007;110,11:163a.
6. Ho M, Zanwar S, Kapoor P, et al. The effect of duration of lenalidomide maintenance and outcomes of different salvage regimens in patients with multiple myeloma (MM). *Blood Cancer J.* 2021;11(9):58.
7. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(9):431–442.
8. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide is a highly effective maintenance therapy in myeloma patients of all ages; results of the phase III myeloma XI study. *Blood.* 2016;128:1143.
9. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35:3279–3289.
10. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366:1770–1781.
11. Mian I, Milton DR, Shah N, et al. Prolonged survival with a longer duration of maintenance lenalidomide after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer.* 2016;122:3831–3837.
12. Mina R, Petrucci MT, Corradini P, et al. Treatment intensification with autologous stem cell transplantation and lenalidomide maintenance improves survival outcomes of patients with newly diagnosed multiple myeloma in complete response. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18(8):533–540.
13. Moreau P, Sonneveld P. Daratumumab (DARA) maintenance or observation (OBS) after treatment with bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTd) with or without DARA and autologous stem cell transplant (ASCT) in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): CASSIOPEIA Part 2. *J Clin Oncol.* 2021;39(15):8004–8004.
14. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood.* 2012;119:7–15.
15. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371:895–905.
16. Palumbo A, Gay F, Cavallo F, et al. Continuous therapy versus fixed duration of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2015;33:3459–3466.
17. Singh PP, Kumar SK, LaPlant BR, et al. Lenalidomide maintenance therapy in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized trials. *Blood.* 2013;122:407.
18. Weisel K, Doyen Ch, Dimopoulos M, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation, *Leuk Lymphoma.* 2017;58:153–161.

12. Léčba nemocných s mnohočetným myelomem a renálním selháním

12.1. PATOFYZIOLOGIE POŠKOZENÍ LEDVIN U MONOKLONÁLNÍCH GAMAPATIÍ

Monoklonální imunoglobulin a klonální volné lehké řetězce mohou poškozovat ledviny, což se projeví kombinací nefrotického a nefritického syndromu: proteinurií, hematurií, renální insuficiencí, hypertenzí, sníženou hladinou komplementu a tubulárními poruchami. Prevalence poškození ledvin v celém průběhu MM se pohybuje mezi 25 a 50 %. Nutnost chronické dialýzy postihuje přibližně 12 % pacientů s MM (*Dimpoulos, 2016; Menè, 2022*). Forma poškození ledvin úzce souvisí s koncentrací monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig) a volných lehkých řetězců (*free light chain* – FLC). Odlišná nefropatie (cast nephropathy) vzniká, když množství profiltrovaných FLC převyší resorpční kapacitu proximálního tubulu, takže FLC se dostávají do Henleho kličky, v níž probíhá koncentrace moče a dochází k tvorbě odliškových válců. K poškození ledvin však může dojít i při nízkých koncentracích M-Ig a FLC, kdy počet plazmocytů nenaplní kritéria MM (monoclonal gammopathy of renal significance). Nejčastější formy poškození ledvin nízkými koncentracemi FLC je AL-amyloidóza a *light chain deposition disease*. Existují i další formy nefropatií při nízkých koncentracích M-Ig či FLC. Diagnostika a klasifikace těchto poruch by měla být prováděna dle doporučení „*International kidney and monoclonal gammopathy research group*“ na pokladě imunohistochemického, případně elektronmikroskopického hodnocení biopsie ledvin (*Leung, 2012 a 2019*).

Poškození ledvin M-Ig anebo FLC akceleruje dehydratace s oligurií, anebo podání nefrotoxických léků a případně hyperkalcémie (*Adam, 2016*).

Starší lidé jsou na tyto nežádoucí účinky nefrotoxických medikamentů senzitivnější než mladší, protože s přibývajícím věkem se obvykle ztrácí pocit žízně a snižuje se ledvinná filtrace.

Také kontrastní jodové látky, používané při rentgenovém vyšetření, mohou přispět k precipitaci FLC v tubulech. Při vyšší koncentraci FLC v Henleho kličce může jodová kontrastní látka způsobit akutní selhání ledvin. Na mezinárodní úrovni byla vytvořena a zveřejněna doporučení pro bezpečné podávání jodových kontrastních látek, poslední mezinárodní doporučení, dle něhož je dobré se řídit, je z roku 2018 (*Stacul, 2018*).

12.2. LÉČBA PACIENTŮ S MYELOMEM PROVÁZENÝM POŠKOZENÍM LEDVIN

12.2.1. Hydratace k dosažení diurézy 2 500–3 000 ml/24 h

Prvním, ihned proveditelným opatřením, je navození polyurie. Pacientovi radíme, aby pil tolik, aby jeho moč byla téměř bezbarvá, anebo zvolíme nitrožilní hydrataci kombinací izotonických iontových roztoků a 5% glukózy s cílem dosažení výše uvedené diurézy. Je optimální, pokud je možné při této masivní hydrataci kontrolovat centrální žilní tlak. Opatrnosti je třeba u anurických nemocných, kde by velká nálož tekutin mohla způsobit převodnění se vznikem plicního edému (*Bridoux, 2021*).

12.2.2. Léčba hyperkalcémie

Hyperkalcémií je nutno bezprostředně korigovat komplexní léčbou vč. nitrožilně podaných bisfosfonátů ve vhodných dávkách. Použití zoledronatu však může být potenciálně nebezpečné, neboť zoledronat je třeba při selhání ledvin redukovat, jinak hrozí poškození ledvin.

Dle starších studií je možno podat pamidronat bez redukce dávky, pokud je

dodržena podmínka velmi pomalé aplikace infuzní pumpou, nejlépe ve vícehodinové pomalé infuzi. Při průtoku krve kostní tkáně dochází k adsorpci pamidronatu na kostní hmotu, takže krev, protékající kostní tkáně, je očištěna od pamidronatu. Při dostatečně pomalé infuzi pamidronatu zůstávají sérové koncentrace pamidronatu nízké, takže neohrožují ledviny. U pacientů s renální insuficiencí a hyperkalcémií je možné podat jak pamidronat, tak clodronat bezpečně v neredukované dávce, pokud se podávají v kontinuální 12hodinové infuzi (*Adam, 2016*).

V roce 2023 existuje pouze jeden lék pro hyperkalcémii, u něhož není nutno při renální insuficienci redukovat dávku ani měnit způsob podání, a to je denosumab (*Terpos, 2021*). Účinek denosumabu byl ověřen u pacientů s MM v randomizované klinické studii. Problémem je to, že v roce 2023 není kategorizován pro léčbu hyperkalcémie u MM, ale jen u hyperkalcémie solidních tumorů.

Po léčbě bisfosfonáty či denosumabem dochází k poklesu kalcémie obvykle po 48 h, tedy nikoliv ihned po podání léku. Proto v případě hyperkalcémie nad 4,0 mmol/l anebo v případě symptomatické hyperkalcémie je nutné zvážit akutní hemodialýzu (*Bridoux, 2021*), protože efekt hemodialýzy se na rozdíl od výše uvedených léků projeví ihned.

12.2.3. Dialyzační léčba

Při závažném renálním selhání je nutná dialyzační léčba. V roce 2005 byla dána na trh nová forma dialyzační membrány s cílem umožnit clearance látek s vyšší molekulovou hmotností, které se podílejí na příznacích urémie a které zatím nebyly odstraňovány pomocí konvenčních high-flux membrán. Tyto nově vyvinuté membrány byly nazvány high cut-off membranes. Jsou charakteristické většími otvory,

teré umožní odstranění molekul s hmotností 50–60 kDa. Tyto high cut-off hemodialyzátory (HCO-HD) mají schopnost odstraňovat ze séra mimo jiné také FLC. Celkem se podařilo zorganizovat dvě velké randomizované studie. Tyto studie neprokázaly signifikantní dlouhodobé zlepšení funkce ledvin a signifikantní rozdíl v následné nezávislosti na dialýze. První z těchto studií měla příznivější výsledky ve skupině s HCO-HD, které však nebyly statisticky významné (Hutchison, 2022, Bridoux, 2017). S medium cut-off membranes (MCO), které mají snižovat sérové hladiny FLC a neovlivňovat koncentrace albuminu, zatím nejsou u pacientů s MM zkušenosti (Kandi, 2022).

12.3. JAKÉ LÉKY PRO LÉČBU MYELOMU ZVOLIT PŘI RENÁLNÍM SELHÁNÍ?

Na tuto otázku lze odpovědět obecně: „takové, které rychle sníží tvorbu nefro-

toxických FLC a monoklonálního imunoglobulinu a nepoškodí ledviny“. Výběr léčebné kombinace se řídí stejnými pravidly, jako výběr léků u pacientů bez renální insuficience, jenom je třeba zohlednit:

- zda u zvoleného léku jsou či nejsou nutné úpravy dávky při renální insuficienci,
- zda u zvoleného léku je popsáno pravidelné či nepravidelné poškození ledvin.

Hodnocení efektu léčby na funkci ledvin se provádí dle akceptovaných kritérií pro kompletní, parciální a minimální renální odpověď (Bozic, 2021).

Tab. 12.1 shrnuje doporučení pro úpravu dávek nejčastěji používaných protimyelomových léků.

12.3.1. Imunomodulační látky (immunomodulatory drugs – IMiDs)

Při jejich použití je nutno respektovat protrombogenní účinek, a tedy riziko

ucpání dialyzačních shuntů (Bozic, 2021). Lenalidomid je v aktivní formě vylučován močí, a proto je nutné jej při poškozené funkci ledvin redukovat. Ojedinele však bylo v průběhu léčby lenalidomidem pozorováno zhoršení funkce ledvin, aniž by byly detekovány jiné příčiny, takže bylo usouzeno na občasnou možnou nefrotoxicitu lenalidomidu. Autoři z myelomového centra v Bostonu popsali kolektiv 41 pacientů léčených lenalidomidem, z nichž u 27 (66 %) došlo v průběhu léčby lenalidomidem ke zhoršení funkce ledvin, které bylo definováno jako vzestup kreatininu o 50 % a výše. Medián intervalu od zahájení léčby do klinicky signifikantního zhoršení funkce ledvin byl 44 dnů (Mikhael, 2018; Specter, 2011). V několika případech byl v průběhu podávání lenalidomidu popsán rozvoj Fanconiho syndromu a ojedinele také DRESS syndrom (*Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) s eo-

Tab. 12.1. Úpravy dávek protimyelomových léků v případě insuficience ledvin nebo jater. Převzato z publikace Bozic, 2021.

	Úprava dávky při renální insuficienci	Úprava dávky při jaterní insuficienci
Lenalidomid	GF 30–50 ml/min: 10 mg/den (GF < 30 ml/min: 7,5 mg/den nebo 15 mg/48 h) terminální RI: 5 mg/den. v případě dialýzy má pacient tabletu spolknout po ukončení dialýzy	neprovádí se
Pomalidomid	neprovádí se úprava dávky, v případě dialýzy má pacient tabletu spolknout po ukončení dialýzy	neprovádí se
Bortezomib	porucha funkce ledvin není důvodem k redukcí dávky	
Karfilzomib	neprovádí se úprava dávky, v případě dialýzy se podává po ukončení dialýzy	při mírné či střední insuficienci jater není nutná redukce dávky; redukce dávky doporučena při výraznějším zvýšení jaterních transamináz
Ixazomib	GF 60–30 ml/min: bez úpravy dávky GF < 30 ml/min až po dialýzu redukce dávky 3 mg doba podání nezávisí na době dialýzy	mírná insuficience jater – žádná úprava dávky; střední a závažná insuficience jater – redukce dávky na 3 mg
Daratumumab	žádná úprava dávky	žádná úprava dávky
Isatuximab	žádná úprava dávky	žádná úprava dávky
Elotuzumab	žádná úprava dávky	žádná úprava dávky, s podáváním při závažné insuficienci nejsou zkušenosti
Belantamab mafoditin	při GF 30–60 ml/min žádná změna dávky, při GF pod 30 ml/min nejsou zkušenosti.	při bilirubinu a ALT nad 1,5násobek normální hodnoty není redukce, při závažném selhání jater nebylo testováno
Venetoclax	při GF 30–60 ml/min žádná změna dávky, při GF pod 30 ml/min se nedoporučuje jeho podání	v případě jaterní insuficience je třeba pečlivého sledování z obavy před tumor lysis syndromem
GF – glomerulární filtrace		

zinofilii, kožní vyrážkou a systémovými symptomy. Jde o vzácnou komplikaci léčby lenalidomidem, ale pokud lenalidomid podáváme, musíme si těchto ojedinělých, ale přesto možných komplikací být vědomi a včas je rozpoznat. Publikované případy ojedinělých nefrotoxicit při léčbě lenalidomidem sumarizuje přehledová práce z roku 2017 a další publikace (Wanchoo, 2017).

Pomalidomid na rozdíl od lenalidomidu je metabolizován v játrech přes cytochromový komplex CYP450 a teprve jeho neúčinné metabolity jsou vylučovány ledvinami. Pouze 2 % podaného pomalidomidu je vylučováno močí v nemetabolizované formě (Bozic, 2021; Siegel, 2019). Proto se pomalidomid podává bez redukce dávky i při snížené funkci ledvin. Klinické studie, hodnotící podávání pomalidomidu pacientům s renálním selháním, popisují tento lék jako prostý nefrotoxicity (Weisel, 2016). Iberdomid je novým perorálním cereblonovým modulátorem. Jeho tolerance při renálním selhání je ověřována v rámci klinických studií, zatím nemáme definitivní doporučení.

12.3.2. Inhibitory proteazomu

Farmakokinetika bortezomibu není ovlivňována renálním selháním, takže jej není nutno redukovat ani při nutnosti dialýzy. Primární metabolickou cestou bortezomibu je jeho oxidativní deboronizace v játrech. Na metabolismu se podílí opět enzymatický komplex cytochromu P450 v játrech (Bozic, 2021). V případě dialýzy se má aplikovat až po dialýze.

Renální komplikace v souvislosti s aplikací bortezomibu byly v literatuře popsány opravdu jen ojediněle ve formě trombotické mikroangiopatie (TMA) (Wanchoo, 2017).

Farmakokinetika karfilzomibu není ovlivňována funkcí ledvin. Jako výjimečná komplikace byly popsány zcela ojedinělé případy s trombotickou mikroangiopatií (TMA), podobně jako u bortezomibu. Poslední analýza nefrotoxicity karfilzomibu zahrnovala 2 954 pacientů,

léčených karfilzomibem s mediánem léčby od 16,3 do 88 týdnů. Kumulativní nefrotoxicita karfilzomibu jakéhokoli stupně byla stanovena na 21,3 % a stupeň 3–5 nefrotoxicity byl popsán u 8,3 % (Ball, 2020).

Při srovnání renální tolerance bortezomibu a karfilzomibu bylo zhoršení funkce ledvin, hodnocené jako stupeň 3 a 4 v průběhu léčby pozorováno u 7 % pacientů s karfilzomibem a u 4 % pacientů s bortezomibem (Tzogani, 2019).

Ixazomib je zatím jediným dostupným perorálním inhibitorem proteazomu. Na základě farmakokinetických studií se u pacientů se závažným poškozením funkce ledvin či u pacientů, vyžadujících dialýzu, doporučuje podávat ixazomib v dávce 3 mg (den 1., 8. a 15. v 28denních cyklech), zatímco u pacientů s normální funkcí ledvin či mírně sníženou funkcí se doporučuje dávka 4 mg. U pacientů, kteří jsou na dialýze, je možné podat ixazomib kdykoliv, nezávisle na dialýze, díky jeho silné vazbě na bílkoviny krevní plazmy (Tzogani, 2019).

12.3.3. Monoklonální protilátky

Daratumumab je lidská IgG1 κ monoklonální protilátka, vázající se na epitop CD38. Nežádoucí účinky jsou stejné ve skupině s renálním selháním, jako ve skupině bez renálního selhání. Z farmakokinetických dat vyplývá, že tento lék je možné podávat nezávisle na funkci ledvin (Kuzume, 2021).

Isatuximab je monoklonální IgG1 protilátka, které se váže na specifický epitop CD38 a má více mechanismů protimyelomového účinku. Hodnocení isatuximabu v kombinaci s pomalidomidem prokázalo, že tato kombinace je velmi účinná i v případech renální insuficience a dávkování není nutno měnit dle funkce ledviny (Dimopoulos, 2021).

Elotuzumab je humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka, která cílí na aktivní molekulu Fc γ (SLAMF7, někdy též nazývanou CS1), která je exprimována na myelomových buňkách a na NK buňkách, ale není přítomna v jiných tkáních. Elotuzumab se osvědčil v kombinaci s le-

nalidomidem a dexametazonem. Dle dostupných klinických dat taktéž není nutno redukovat jeho dávku při renálním selhání (Ide, 2022).

Belantamab mafodotin je imunokongugát, humanizovaná IgG1 anti-BCMA monoklonální protilátka konjugovaná s mikrotubulárním jedem monometyla auristatinem F.

Studie DREAM-2 prokázala, že pacienti s mírným snížením renálních funkcí dosáhli stejného počtu léčebných odpovědí jako pacienti bez poškození ledvin. Proto u pacientů s mírnou či střední renální insuficiencí (GF > 30 ml/min) není třeba upravovat dávku.

Zatím nejsou dostupné zkušenosti s tímto lékem u pacientů se závažným selháním ledvin (Lonial, 2020).

12.3.4. Inhibitory proteinů rodiny BCL2

Venetoclax je vysoce selektivní účinný perorální BCL-2 inhibitor, který indukuje apoptózu také u myelomových buněk, vylučování ledvinami není pro jeho farmakokinetiku zásadní. Lze jej tedy podávat pacientům s porušenou funkcí ledvin. V těchto případech se však doporučuje intenzivnější sledování s cílem včas detekovat a léčit tumor lysis syndrom (TLS), protože pro poškozené ledviny je TLS větším rizikem než pro ledviny zdravé (Salem, 2017).

12.3.5. Klasická cytostatika

Cyklofosfamid je metabolizován v játrech na účinnou formu. U pacientů s renálním poškozením, zejména s těžkou poruchou funkce ledvin, může vést snížená renální exkrece ke zvýšení plazmatických hladin cyklofosfamidu a jeho metabolitů. Pokud glomerulární filtrace klesne na hodnoty 10–50 ml/min, je doporučováno snížení dávky o 30 %. V případě poklesu glomerulární filtrace pod 10 ml/min, je doporučováno 50 % snížení dávky. Při podávání je třeba respektovat popisovanou uroteliální toxicitu (Gupta, 2021).

Doxorubicin je metabolizován a vylučován biliární cestou, takže renální insu-

ficiencie není důvodem k jeho redukci. Je však nutno respektovat jeho známou kardiotoxicitu.

Melfalan je hydrolyzován a částečně vylučován ledvinami. V literatuře lze nalézt více analýz farmakokinetiky melfalanu, exkrece aktivní látky se udává kolem 30 %.

Při perorální léčbě se doporučuje se snížení iniciační dávky na 50 %, pokud glomerulární filtrace poklesne pod 50 ml/min a vytitrovat ji dle míry myelotoxicity v následujících léčebných cyklech.

V rámci vysokodávkované chemoterapie melfalanem se doporučuje při selhání ledvin redukce melfalanu z 200 mg/m² na 140–100 mg/m² (Shaw, 2014). Při poklesu glomerulární filtrace pod 0,5 ml/s a u pacientů v chronickém dialyzačním programu by měla být redukce 50 %, tedy maximální dávka melfalanu by neměla překročit 100 mg/m². V této kategorii pacientů je nutno počítat se vyšším rizikem závažných komplikací i mortality. V jedné srovnávací práci byla mortalita u pacientů, kteří podstupovali vysokodávkovanou chemoterapii s renální insuficiencí > 4 %, zatímco u pacientů bez renální insuficience byla < 1 % (Badros, 2001).

Toxicita melfalanu u pacientů s MM nesouvisí pouze s funkcí ledvin charakterizovanou glomerulární filtrací. Toxicitu podaného melfalanu zásadně ovlivňuje koncentrace albuminu. Melfalan se asi z 60 % váže na albumin. A proto pacienti s hypoalbuminemií jsou více ohroženi nežádoucími účinky melfalanu než pacienti s normálními hodnotami. U pacientů se závažnou hypoalbuminemií (albumin ≤ 20 g/l) mají zvýšené riziko toxicity vč. nefrotoxicity, která může vést k trvalé závislosti na dialýze u osob dříve na dialýze nezávislých (Lee, 2016, Sidiqi, 2019).

12.4. TRANSPLANTACE LEDVIN U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM

Názory na to, kdy indikovat transplantaci ledviny, se vyvíjejí (Štěpánková, 2021).

V roce 2023 již lze v literatuře nalézt popisy případů a malých souborů pacientů, kteří byli v kompletní remisi MM po několika letech, a pak podstoupili transplantaci ledviny. V posledních letech začíná na toto téma přibývat publikací, v nichž se uvádí, že v případech víceleté CR či stabilní PR MM již není transplantace ledviny považována za absolutně kontraindikovanou. Následně ctujeme z recentní literatury s tématem MM a transplantace ledviny, autoři této publikace doporučují zohlednit míru agresivity MM, zařadit pacienta do jedné ze tří prognostických kategorií a zohlednit, zda běží léčba nebo pacient je po ukončené léčbě stabilní v CR či PR:

- u osob s aktivním MM a selháním ledvin je na místě léčba myelomu a nikoliv transplantace ledvin,
- osoby s nízkým rizikovým MM by měly být sledovány nejméně 6 měsíců po ukončené léčbě myelomu, a pokud trvá remise, pak je možné zvažovat případné zařazení do transplantačního programu,
- osoby se středně rizikovým myelomem by po ukončené léčbě měly být sledovány nejméně 12 měsíců, než se začne v případě trvání remise zvažovat transplantace ledviny,
- u osob s vysoce agresivním myelomem převládá rizika transplantace ledviny a s ní spojené imunosupresivní léčby její potenciální přínos a transplantace se proto neindikuje (Chitty, 2022, Lum, 2019).

V popisech případů se uvádí, že relaps myelomu u pacientů s transplantovanou ledvinou řešili další medikamentózní léčbou myelomu. V několika případech byla popsána akutní, poměrně rychlá reakce transplantátu v souvislosti s podáváním imunomodulačního léku lenalidomidu. A proto léky ze skupiny IMiDs by se po transplantaci ledviny měly podávat velmi uvážlivě, případně je raději nepodávat vůbec. Takže v současnosti je přístup k provedení transplantace ledviny po léčbě MM benevolentní. Pokud je pacientova choroba dlouhodobě sta-

bilní bez známek progresu, pak je možné zvážit provedení transplantace ledviny při akceptování všech rizik, které jsou s tím spojené. V případné recidivy MM po transplantaci ledviny se pak bude léčit relaps myelomu a zpravidla se redukuje, ale nevysazují zavedená imunosupresiva po orgánové transplantaci, což samozřejmě zvyšuje rizika fulminantní infekce (Chitty, 2022, Lum 2019). To je sice zvýšené riziko pro pacienta, ale není to kontraindikace.

12.5. DOPORUČENÍ

Základní podmínkou pro úspěšnou záchranu funkcí ledvin je hlavně časná diagnostika a použití známých standardních opatření, jako jsou dostatečná hydratace a obrát tekutin s měřením centrálního žilního tlaku, řešení minerální dysbalance, zvláště pak rychlé dosažení normokalcémie, pokud se na renálním selhání podílí hyperkalcémie.

- Pro iniciační léčbu MM u pacientů s poškozenou funkcí ledvin se doporučuje režim s rychlým nástupem účinku, s dobrou tolerancí, a především s vysokou šancí na léčebnou odpověď s využitím plné dávky léku. Důležité je však především zahájit léčbu rychle, ať už je použit jakýkoliv léčebný režim (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Nezbytná je důsledná monitorace nežádoucích účinků, vstupní redukce dávek dle doporučení a včasné snížení dávky či následně vysazení léků při zvýšené toxicitě (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Je nezbytná opatrnost při používání nesteroidních antiflogistik a úprava dávek řady léků, např. derivátů morfinu a bisfosfonátů (stupeň doporučení B, úroveň důkazu III).
- Při rozvaze o vysokodávkované chemoterapii je nutno zvážit potenciální přínos a podstatně vyšší počet komplikací, než je obvyklé u pacientů s normální funkcí ledvin. Nefrotický syndrom s hypoalbuminemií je dalším rizikovým faktorem pro léčbu

vysokodávkovaným melfalanem. Proto by vysokodávkovaná chemoterapie u pacientů s poškozenou funkcí ledvin, případě s nefrotickým syndromem a hypoalbuminemií, měla být prováděna jen v centrech s dostatkem zkušeností se zvládáním závažných potransplantačních situací (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

Literatura

- Adam Z, Starý K, Kubinyi J, et al. Hyperkalciemie, příznaky, diferenciální diagnostika a léčba aneb důležitost vyšetřování kalcia. Vnitř. Lék. 2016;62(5):370–383.
- Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure Br J Haematol. 2001;114:822–829.
- Ball S, Behera TR, Anwer F, Chakraborty R. Risk of kidney toxicity with carfilzomib in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Hematol. 2020;99(6):1265–1271.
- Bozic B, Rutner J, Zheng CH, et al. Advances in the treatment of relapsed refractory multiple myeloma in patients with renal insufficiency: Novel agents, immunotherapy and beyond. Cancers (Basel). 2021;13(20):5036.
- Bridoux F, Carron P-L, Pegourie B, et al. Effect of high-cutoff hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy. JAMA. 2017;318(21):2099–2110.
- Bridoux F, Leung N, Belmouaz M, et al. International kidney and monoclonal gammopathy research group. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. Kidney Int. 2021;99(3):570–580.
- Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International myeloma working group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. J Clin Oncol. 2016;34:1544–1557.
- Dimopoulos MA, Leleu X, Moreau P, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. Leukemia. 2021;35:562–572.
- Gupta S, Portales-Castillo I, Daher A, et al. Conventional chemotherapy nephrotoxicity. Adv Chronic Kidney Dis. 2021;28(5):402–414.
- Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, et al. High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. Lancet Haematol. 2019;6(4):e217–e228.
- Chitty DW, Hartley-Brown MA, Abate M, et al. Kidney transplantation in patients with multiple myeloma: narrative analysis and review of the last two decades. Nephrol Dial Transplant. 2022;37(9):1616–1626.
- Ide T, Osawa M, Sanghavi K, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analyses of elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for relapsed and refractory multiple myeloma. Cancer Chemother Pharmacol. 2022;89(1):129–140.
- Kandi M, Brignardello-Petersen R, Couban R, et al. Effects of medium cut-off versus high-flux hemodialysis membranes on biomarkers: A Systematic review and meta-analysis. Can J Kidney Health Dis. Elektronicky publikováno 18. ledna 2022, 2022;9: doi:10.1177/20543581211067090.
- Kuzume A, Tabata R, Terao T, et al. Safety and efficacy of daratumumab in patients with multiple myeloma and severe renal failure. Br J Haematol. 2021;193(4):e33–e36.
- Lee SY, Meehan RS, Sedlin DC, et al. Effect of severe hypoalbuminemia on toxicity of high dose melfalan and autologous stem cell transplantation in patients with AL-Amyloidosis. Bone Marrow Transplant. 2016;51:1318–1322.
- Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. International kidney and monoclonal gammopathy research group monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood. 2012;120(22):4292–4295.
- Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the international kidney and monoclonal gammopathy research group. Nat Rev Nephrol. 2019;15(1):45–59.
- Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): A two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21:207–221.
- Lum EL, Bunnapradist S. Current opinions in nephrology and hypertension: kidney transplantation in patients with plasma cell dyscrasias. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2019;28(6):573–580.
- Menè P, Stoppacciaro A, Lai S, et al. Light chain cast nephropathy in multiple myeloma: prevalence, impact and management challenges. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2022;15:173–183.
- Mikhael J, Manola J, Dueck AC, et al. Lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma and impaired renal function: PrE1003, a PrECOG study. Blood Cancer J. 2018;8:86.
- Salem AH, Agarwal SK, Dunbar M, et al. Pharmacokinetics of venetoclax, a novel BCL-2 inhibitor, in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or non-hodgkin lymphoma. J Clin Pharmacol. 2017;57(4):484–492.
- Shaw PJ, Nath CE, Lazarus HM. Not too little, not too much—just right! (Better ways to give high dose melphalan). Bone Marrow Transplant. 2014;49(12):1457–65.
- Sidiqi MH, Nadiminti K, Al Saleh AS, et al. Autologous stem cell transplantation in patients with AL amyloidosis with impaired renal function. Bone Marrow Transplant. 2019;54(11):1775–1779.
- Siegel DS, Schiller GJ, Song KW, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment failure. Br J Haematol. 2019;188:501–510.
- Specter R, Sancherawala V, Seldin DC, et al. Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. Nephrol Dial Transplant. 2011;26:881–886.
- Stacul F, Bertolotto M, Thomsen HS, et al. ESUR contrast media safety committee. Iodine-based contrast media, multiple myeloma and monoclonal gammopathies: literature review and ESUR contrast media safety committee guidelines. Eur Radiol. 2018;28(2):683–691.
- Štěpánková S, Malásková L. Transplantace ledviny u pacienta pokročilého věku. Aktual Nefrol. 2021;27(1):27–31.
- Terpos E, Raje N, Croucher P, et al. Denosumab compared with zoledronic acid on PFS in multiple myeloma: exploratory results of an international phase 3 study. Blood Adv. 2021;5(3):725–736.
- Tzogani K, Florez B, Markey G, et al. European Medicines Agency review of ixazomib (Ninlaro) for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy. ESMO Open. 2019;4:e000570.
- Wanchoo R, Abudayyeh A, Doshi M, et al. Renal toxicities of novel agents used for treatment of multiple myeloma. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(1):176–189.
- Weisel KC, Dimopoulos MA, Moreau P. Analysis of renal impairment in MM-003, a phase III study of pomalidomide + low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. Haematologica. 2016;101(7):872–878.

13. Vybrané oblasti z komplexní podpůrné léčby mnohočetného myelomu

13.1. ORTOPEDICKÁ LÉČBA

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

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

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

Při zobrazovacím vyšetření páteře jednoznačně upřednostňujeme MR před CT, pokud je toto vyšetření technicky proveditelné.

Novými směry vývoje jsou vertebroplastika a kyfoplastika, které jsou velkým přínosem pro vhodné nemocné. Vzhledem k tomu, že principy ortopedické podpůrné léčby jsou společné všem nemocným s poškozením kostí, blíže tyto informace nerozvádíme.

13.2. RADIOTERAPIE

13.2.1. Radioterapie u mnohočetného myelomu

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

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

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

Metaanalýza 8 randomizovaných studií s celkovým počtem 3 260 pacientů (*Wu, 2003*) srovnávala efekt uvedených frakcionací. V úlevě od bolesti nebyl signifikantní rozdíl. Z radiobiologického hlediska jsou však akcelerované režimy zatíženy vyšším rizikem vzniku nevratných pozdních změn zdravých tkání: fibróza, lymfedémy, neuropatie, paréza. Vyšší celková biologická radiační dávka je spojená s vyšším analgetickým efektem (dávky nad 30 Gy), a dále také s vyšší mírou rekalcifikace v ozářeném ložisku (dávky nad 40 Gy) (*Matuschek, 2015*). Při ozařování v oblasti páteře vedlo jednorázové ozaření také k horším funkčním výsledkům ve srovnání s frakcionovanými režimy (*Rades, 2006*). V případě ozařování páteře nesmí překročit dávka toleranci míchy, jinak hrozí její nevratné poškození.

13.2.2. Radioterapie u solitárního plazmocytomu

Solitární plazmocytom se může vyskytovat ve dvou formách podle umístění ve vztahu ke kosti: solitární kostní plazmocytom nebo mimokostní (extramedulární či extraoseální) solitární plazmocytom. Léčba je buď chirurgická, nebo provedení radioterapie. V případě rozsáhlého ložiska může být výjimečně i kombinovaná (*Caers, 2018*).

Radioterapie s kurativním záměrem je v případě kostního plazmocytomu metodou volby. Vzhledem k vysoké radiosenzitivitě je dosahováno velice dobré lokální kontroly, negativním prognostickým faktorem je velikost nad 5 cm. U mimokostního postižení jsou obdobné výsledky dosahovány radioterapií i chirurgickým výkonem, přínosná může být také kombinace obou metod. Pokud je ložisko uloženo v bezprostřední blízkosti rizikových struktur nebo je indikované opakované ozaření, lze zvážit i použití moderních metod ozaření jako např. CyberKnife pro ložiska v oblasti baze lební (*Wong, 2006; Cantone, 2017*).

Adjuvantní chemoterapie se nedoporučuje, třebaže může být někdy vhodnou metodou. Důvodem je nedostatek věrohodných dat (*Caers, 2018*).

13.2.3. Stanovení rozsahu ozařovaného pole

V literatuře lze nalézt také divergentní doporučení pro rozsah radioterapie na solitární ložisko. Extrémní doporučení – ozaření celé kosti s ložiskovým plazmocytomem již dnes neplatí, standardním doporučením je ozařit ložisko tak, jak je viditelné na MR zobrazení s bezpečnostním lemem 2 cm, v případě ozařování obratlů zahrnuje lem jeden nepostižený obratel kranálně a kaudálně (*Caers, 2018*).

13.2.4. Radiační dávka

V případě solitárního kostního plazmocytomu je doporučována minimální dávka 40 Gy, při použití nižších dávek byl vyšší počet lokálních relapsů (Soutar, 2004). Léčebná odpověď je závislá na velikosti nádorové masy. V případě, že solitární plazmocytomové ložisko přesahuje 5 cm, dochází po standardní radioterapii k častějším recidivám než u ložisek menších. Proto je doporučována pro ložiska do průměru 5 cm standardní dávka 40 Gy ve 20 frakcích, zatímco pro ložiska větších rozměrů se doporučuje celková dávka 50 Gy ve 25 frakcích. Technikou postupného zmenšování polí (tzv. shrinking technikou) lze dávky ev. navýšit až na 56–60 Gy (Soutar, 2004; Šlampa, 2014).

13.2.5. Hodnocení účinnosti léčby solitárního plazmocytomu

Účinnost léčby velkého solitárního plazmocytomu je metodou MR špatně hodnotitelná, protože vždy zůstane měkkotkáňové reziduum a metodou MR nelze vyhodnotit, zda jde o reziduum proliferující nádorové tkáně anebo se jedná o již neaktivní vazivovou tkáň.

Optimální zobrazovací technikou pro hodnocení účinnosti léčby solitárního plazmocytomu je vyšetření kombinující pozitronovou emisní tomografii s počítačovou tomografií (PET/CT). Obvyklé je zhodnocení 2–3 měsíce od ukončení radioterapie nebo po chirurgickém řešení. Následné sledování je v ročních intervalech nejméně první 2–3 roky (Caers, 2018).

Podrobnosti o léčbě ložiskových plazmocytomů lze najít v doporučeních Britské hematologické společnosti a recentní práci evropských hematologů (Caers, 2018; Soutar, 2004).

13.3. PERIFÉRNA NEUROPATIA

Periférna neuropatia (PN) patří mezi komplikace, či už samotného myelómu (MM) alebo jeho léčby. Neuropatia sa u pacientov s MM vyskytuje v 2–20 % (Richardson, 2009). Postihuje senzorický, motorický alebo autonómny nervový systém. Etiológia neuropatie je multifak-

toriálna. Môže byť spôsobená neurologickými komplikáciami pri myelóme, ako sú patologické fraktúry alebo plazmocytóm s kompresiou miechy a nervových koreňov. PN môže vzniknúť aj toxickým pôsobením paraproteínu. Je známa asociácia medzi MGUS a polyneuropatiou. POEMS syndróm, AL amyloidóza a kryoglobulinémia sú často spojené s PN (uveďenú problematiku podrobne spracováva publikácia autorov (Vičková, 2023). Komorbidity, ako diabetes, chronická renálna insuficiencia alebo nedostatok vitamínu B12 ďalej prispievajú k akcelerácii PN. V neposlednom rade na rozvoj PN má podiel aj samotná antitymyelómová liečba, ako je bortezomib a talidomid.

13.3.1. Bortezomibom indukovaná PN

Prejavuje sa ako senzorická neuropatia a neuropatická bolesť, autonómna dysfunkcia alebo progredujúca motorická neuropatia. Vyskytuje sa u 8,4–80,5 % (medián 37,8 %) pacientov a závažná neuropatia 3. a 4. stupňa býva u 1–33,2 % (medián 8 %) pacientov. Neurotoxicita sa objavuje už v priebehu prvých cyklov a zvyčajne ustupuje v priebehu 3 mesiacov po vysadení, avšak až 30 % pacientov môže trpieť perzistujúcou PN (Pancheri, 2020). Podávanie bortezomibu 1× týždenne, redukcia dávky alebo podkožné podávanie je spojené s redukciami PN (Minařík, 2016).

13.3.2. Talidomidom indukovaná PN

Manifestuje sa bilaterálnymi a symetrickými senzorickými prejavmi (distálne parestézie a hypestézie postihujú prsty na nohách a rukách). Menej často býva prítomná motorická a autonómna PN. Vyskytuje sa u 25–83 % pacientov, a jej výskyt narastá s dĺžkou podávania (viac ako 12 mesiacov), jednorázovou dávkou (viac ako 200 mg/deň) a kumulatívnou dávkou (viac ako 20 g). PN často perzistuje aj po vysadení liečby (Mohty, 2010).

13.3.3. Inovatívna liečba

Ostatné antitymyelómové lieky sú spojené iba s minimálnym rizikom PN. Neuro-

patia indukovaná lenalidomidom a pomalidomidom je menej častá a menej závažná, výskyt v klinických štúdiách bol < 2–3 %. Podobne aj výskyt PN pri iných inhibítoroch proteazómu (carfilzomib, ixazomib), pri monoklonálnych protilátkach (daratumumab, isatuximab) a pri bišpecifických protilátkach (talquetamab, teclistamab) a CAR-T bola veľmi nízka.

13.3.4. Liečba neuropatie

Včasná redukcia dávky talidomidu a bortezomibu, podkožné podávanie bortezomibu a aplikácia 1× týždenne významne redukuje riziko vzniku PN. Progresia neuropatie do > 2. stupňa by mala byť dôvodom na ukončenie liečby bortezomibom alebo talidomidom v prípade, že existujú iné dostupné liečebné možnosti (Loprinzi, 2020; Snowden, 2011). Neuropatická bolesť nedostatočne reaguje na štandardnú analgetickú liečbu. Podľa českých odporúčaní na farmakoterapiu neuropatickej bolesti sa za lieky prvej voľby považujú tricyklické antidepresíva (amitriptylin, nortriptylin, kломipramín, imipramín), skupina antidepresív charakterizovaná selektívnou inhibíciou spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI; duloxetin, milnacipran, venlafaxín) a antiepileptiká (gabapentin, pregabalin). Do skupiny liekov druhej voľby patria lokálne prípravky (5 % lidokaínová náplast a 8 % kapsaicínová náplast) a tramadol. Ako lieky tretej a štvrtej voľby je možné využiť silné opioidy (Rajdová, 2020).

Rutinné užívanie výživových doplnkov sa neodporúča pre nedostatok dôkazov, i keď ich deficit by mal byť korigovaný.

13.4. DOPORUČENÍ

- Radioterapie je štandardní léčebnou metodou pro solitární plazmocytom i extramedulární plazmocytom (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).
- Adjuvantní chemoterapie není doporučena u solitárního plazmocytomu po provedení radioterapie

nebo chirurgickém zákroku z důvodu nedostatečného množství dat k vyhodnocení účinnosti postupu. Výjimkou je stále aktivní ložisko po radioterapii zhodnocené PET/CT (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- **Konzultace a případná stabilizace problematických osteolytických fraktur je nezbytnou součástí komplexní péče. Akutní neurologické příznaky vyžadují rovněž akutní konzultaci a zpravidla i akutní odstranění příčiny (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**
- **Pacienti so vzniknutou PN by mali mať redukovanosť dávky lieku, pri stupni > 2 alebo progredujúcej PN by sa mala neurotoxická liečba vysadiť (stupeň odporúčania C, úroveň dôkazov IV).**
- **Pacientom s neuropatickou bolesťou by sa mala nasadiť liečba blokátormi iónových kanálov, SNRI alebo opiátmi (stupeň odporúčania A, úroveň dôkazov Ib).**
- **Povrchová neuropatická bolesť môže byť liečená náplastami s lokálnym 5% lidokaínom (stupeň odporúčania A, úroveň dôkazov Ib).**

Literatura

1. Caers J, Paiva B, Zamagni E, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *J Hematol Oncol*. 2018;11:10.
2. Cantone E, Borzillo V, Di Lullo AM, et al. Cyberknife® system: a new therapeutic strategy for sinonasal solitary extramedullary plasmacytoma. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31:763–768.
3. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38(28):3325–3348.
4. Matuschek C, Ochtrop TA, Bölke E, et al. Effects of radiotherapy in the treatment of multiple myeloma: a retrospective analysis of a single institution. *Radiat Oncol*. 2015;10:71.
5. Minarik J, Pavlíček P, Pour L, et al. Subcutaneous bortezomib in multiple myeloma patients induces similar therapeutic response rates as Intravenous application but it does not reduce the incidence of peripheral neuropathy. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123866.
6. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, et al. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: Background and practical recommendations. *Haematologica*. 2010;95(2):311–319.
7. Pancheri E, Guglielmi V, Wilczynski GM, et al. Non-hematologic toxicity of bortezomib in multiple myeloma: The neuromuscular and cardiovascular adverse effects. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2540.
8. Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJ, et al. Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:1452–1457.
9. Rajdová A, Vlčková E. Farmakoterapie neuropatické bolesti v dospělém věku. *Neurol Prax*. 2020;21(5):373–377.
10. Richardson PG, Xie W, Mitsiades C. Single-agent bortezomib in previously Untreated multiple myeloma: efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3518–3525.
11. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, et al. Guidelines working group of the UK myeloma forum; British committee for standards in haematology; British society for haematology. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol*. 2004;124:717–726.
12. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*. 2011;154(1):76–103.
13. Šlampa P. Radiační onkologie v praxi. 4. aktualiz. Vyd. Brno, Masarykův onkologický ústav 2014, 275.
14. Vlčková E, Adam Z, Zeman D, et al. Neuromuskulární onemocnění asociovaná s monoklonálním imunoglobulinem. In: Monoklonální gamapatie klinického významu a další nemoci. Ed. Adam Z., Pour L., Harvanová L., et al. 1. vydanie, Praha: Grada 2023, in press.
15. Wong ET, Lu XQ, Devulapalli J, et al. Cyberknife radiosurgery for basal skull plasmacytoma. *J Neuroimaging*. 2006;16:361–363.
16. Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastase. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:594–605.

14. Léky inhibující osteolýzu u mnohočetného myelomu

Více než 80 % pacientů s MM má v době stanovení diagnózy přítomna osteolytická ložiska. Skeletální bolest, velmi často na podkladě patologických fraktur, je jedním z hlavních faktorů ovlivňujících kvalitu života, morbiditu i mortalitu nemocných s touto diagnózou. Další významnou komplikací MM je hyperkalcémie na podkladě zvýšené osteolýzy navozené plazmocytů (Terpos, 2021). Kromě účinné protinádorové terapie důležitou roli v léčbě kostní nemoci u MM hrají léky ovlivňující osteolýzu, tzv. antiresorbční léčba, ke které řadíme bisfosfonáty a denosumab. Tyto léky jsou účinné, ale na druhou stranu mohou být spojeny s vážnými nežádoucími účinky (zejména osteonekrózou čelisti). Proto musí být před jejich nasazením a v průběhu léčby důsledně dodržována preventivní opatření.

14.1. BISFOSFONÁTY

Bisfosfonáty jsou analoga pyrofosfátů, které se vážají na krystaly hydroxyapatitu. Po endocytóze do cytoplazmy osteoklastů způsobí jejich apoptózu. Tímto mechanismem inhibují osteolýzu při remodelaci kostí. V současnosti se u MM z 1. generace bisfosfonátů („nedusíkatých“ bisfosfonátů) užívá klodronat, z druhé generace (aminobisfosfonáty „dusíkaté“ bisfosfonáty) zolendronat, pamidronat a ibandronat. Publikované klinické studie i metaanalýzy prokázaly, že bisfosfonáty snižují riziko patologické fraktury, jiných kostních událostí (SRE) a mají analgetický efekt ve srovnání s placebem (Chatziravdeli, 2022; Geng, 2015). V metaanalýze byl u zolendronatu ve srovnání kontrolní skupinou (placebo nebo žádná léčba) prokázán příznivý efekt na dobu bez progresu (*progression free survival* – PFS) a celkové přežití (Mhaskar, 2017).

V randomizované studii porovnávací intravenózní zolendronat a perorální

klodronat byl prokázán signifikantně nižší počet kostních komplikací a prodloužené celkové přežití ve skupině se zolendronatem (Morgan, 2010). V metaanalýze Palmieriho byl zaznamenán benefit zolendronatu nad ibandronatem při hodnocení rizika kostních komplikací u pacientů s metastatickým postižením skeletu u nádoru prsu, prostaty a MM (Palmieri, 2013). V léčbě hyperkalcémie navozené nádorem byl zolendronat účinnější než pamidronat (Major, 2001). Na druhou stranu jiné práce vč. metaanalýz nepřinesly jednoznačný důkaz o vyšší účinnosti zolendronatu oproti jiným bisfosfonátům (Mhaskar, 2017; Chatziravdeli, 2022; Geng, 2015). Panel odborníků IMWG (*International Myeloma Working Group*) doporučuje zolendronat jako bisfosfonát 1. volby při terapii kostní nemoci i hyperkalcémii vyvolané MM (Terpos, 2021).

Zolendronat je parenterální lék podávaný ve formě infuze každé 4 týdny. U pamidronatu je doporučena aplikace 90 mg intravenózně každé 4 týdny. Randomizovaná klinická studie neprokázala rozdíl v počtu skeletálních komplikací při srovnání dávkování 90 mg vs. 30 mg 1× měsíčně (Gimsing, 2010). Ibandronat je aplikován v dávce 6 mg v intravenózní infuzi 1× za 3–4 týdny, alternativou je 50 mg p.o. denně. Klodronat je v současnosti dostupný pouze v perorální formě, doporučené dávkování je 1 040 mg dinatrium klodronátu denně. K aplikaci intravenózních bisfosfonátů je nutné užívat infuzní roztoky neobsahující kalcium. U všech bisfosfonátů je při zhoršení ledvinových funkcí nezbytné upravovat dávku nebo délku podání. V případě významné renální insuficience (pokles clearance kreatininu pod 30 ml/min) je zolendronat a pamidronat kontraindikovaný. Konkrétní informace o nutnosti redukce jednotlivých bisfosfonátů při

renální insuficienci najdeme vždy v souhrnu údajů o léčivém přípravku (*summary of product characteristics* – SPC).

14.1.1. Indikace bisfosfonátů

Bisfosfonáty jsou indikovány u aktivního MM v rámci terapie a prevence kostní nemoci, tedy i u pacientů, u kterých nebyly zobrazovacími metodami prokázány skeletální komplikace. Tyto léky hrají důležitou roli v léčbě hyperkalcémie navozené nádorovým onemocněním. U osob s doutnajícím MM (SMM) nebo monoklonální gamapatií nejasného významu (MGUS) by měly být bisfosfonáty nasazeny při průkazu osteoporózy a jejich podávání by se mělo řídit doporučeními pro léčbu osteoporózy (Terpos, 2021).

Podle 2 studií u pacientů se SMM roční léčba zolendronatem nebo pamidronatem významně snížila výskyt skeletálních komplikací (SRE) v době progresu onemocnění, ale monoterapie bisfosfonáty neměla vliv na PFS, tedy neprodloužila asymptomatickou fázi myelomu (Musto, 2008; D'Arena, 2011).

14.1.2. Délka podávání

Mezinárodní doporučení pro léčbu MM preferují vysazení bisfosfonátů u nemocných, kteří dosáhli dlouhodobé kompletní remise (CR) nebo velmi dobré partiální remise (VGPR). U těchto pacientů by neměla léčba bisfosfonáty trvat déle než 2 roky od dosažení CR, VGPR. Důvodem je, že po 2 letech terapie bisfosfonáty významně stoupá riziko osteonekrózy čelisti. V případě biochemického relapsu, kdy ještě není indikována protimyelomová léčba, je doporučeno bisfosfonáty znovu nasadit (Garcia-Sanz, 2015). Pokud pacient dosáhl partiální remise nebo horší odpovědi, léčba bisfosfonáty by měla pokračovat (Larocca, 2013).

V případě zolendronatu IMWG doporučuje měsíční aplikaci po dobu jed-

noho roku a po dosažení CR, VGPR lze interval prodloužit na 3–6 měsíců nebo vysadit. Při rozhodování vysazení by měl lékař vzít v potaz rizika spojená s osteoporózou (věk, pohlaví, stupeň osteoporózy, přidružené léky – zejména kortikoidy) a s osteonekrózou čelisti (ONJ) (Grossman, 2010).

14.2. DENOSUMAB

Denosumab je humánní vysoce specifická protilátka cílená proti RANKL (receptor activator of nuclear factor Kappa- β ligand). Brání navázání této molekuly na receptory RANK na osteoklastech, čímž tlumí jejich aktivitu a snižuje osteolýzu (Terpos, 2021). Většina klinických studií porovnávající denosumab a zolendronat prokázala podobnou účinnost obou léků, jak u MM, tak i u dalších nádorů postižujících skelet (Raje, 2016; Henry, 2011). V randomizované dvojité slepé klinické studii NCT01345019 zahrnující 1718 pacientů s nově diagnostikovaným MM byl dosažen primární cíl, non-inferiorita denosumabu ve srovnání se zolendronatem týkající se doby do rozvoje první kostní příhody od zahájení léčby (Raje, 2018). Dodatečné analýzy této studie, zahrnující data o dalších 15 měsících, prokázaly, že denosumab statisticky významně prodloužil PFS (o 10 měsíců) i dobu do první kostní příhody ve srovnání se zolendronatem. Největší přínos denosumabu byl zaznamenán u nemocných indikovaných k autologní transplantaci periferních kmenových buněk (Terpos, 2021).

14.2.1. Indikace a délka užívání

Denosumab se podává subkutánně v dávce 120 mg měsíčně. Je indikován u nemocných s nově diagnostikovaným nebo relabujícím/refrakterním MM u kterých bylo zobrazovacími metodami prokázáno kostní postižení. Vzhledem k bezpečnostnímu profilu je preferován před bisfosfonáty u pacientů se závažnou renální insuficiencí. Denosumab je lékem volby u hyperkalcémie nereagující na bisfosfonáty (Terpos, 2021). Denosumab by měl být podáván dlouhodobě, pokud ne-

nastane významná toxicita. Nejsou dostupná klinická data týkající se vysazení nebo úpravy dávkovacího schématu u nemocných s MM na dlouhodobé léčbě RANKL inhibitorem. Na základě dat s jinými diagnózami panel odborníků doporučuje zvážit prodloužení dávkovacího intervalu denosumabu až na 6 měsíců nebo jeho vysazení v případě dosažení dlouhodobé léčebné odpovědi MM (tzn. VGPR a CR trvající déle než 2 roky). Před vysazením denosumabu je důležité zohlednit i další okolnosti (stupeň osteoporózy, užívání kortikoidů, komorbidit, rizika ONJ). V případě vysazení RANKL inhibitoru je doporučeno do 6 měsíců od poslední dávky denosumabu podat jednorázově intravenózní bisfosfonát jako prevence rebound fenoménu v podobě nadměrné osteoklastické reakce (Tsourdi, 2017).

14.3. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ANTIRESORBČNÍ TERAPIE

Mezi nejčastější nežádoucí účinky anti-resorbční terapie patří hypokalcémie, proto je nutné léčbu RANKL inhibitorem i bisfosfonáty doplnit o vápník a vitamin D, pokud není přítomna hyperkalcémie. Minimální denní dávka kalcia by měla být 500 mg a vitamínu D 400 IU s eventuální další úpravou dle kontrolních hladin (Badros, 2008; Kreutle, 2014; Raje, 2018). Vzhledem k nefrotoxicitě bisfosfonátů je nezbytné kontrolovat renální funkce. Především u intravenózních „dusíkatých“ bisfosfonátů se doporučuje kontrola kreatininu při každé aplikaci. S ohledem na renální funkce je nutné dávku bisfosfonátů upravovat nebo je vysadit. V klinických studiích byla u denosumabu zaznamenána podstatně nižší nefrotoxicita než u zolendronatu, proto u renální insuficience není nutné dávku redukovat. U pacientů s clearance kreatininu pod 30 ml/min je nezbytné často monitorovat minerály a ledvinou funkci (Cheng, 2017).

14.3.1. Osteonekróza čelisti a atypické fraktury kostí

Osteonekróza čelisti (ONJ) představuje nejzávažnější komplikaci léčby bisfosfo-

náty i denosumabem. Při ONJ dochází k progredující destrukci kosti v maxillo-faciální krajině (více v mandibule než v maxile). Nejčastěji vzniká jako následek extrakce zubu, ale vzácně se na rozvoji ONJ může podílet zubní implantace (Badros, 2008; Lazarovici, 2010). Co se týká bisfosfonátů, ONJ se více vyskytuje u osob užívající preparáty 2. generace (tzv. „dusíkaté“ bisfosfonáty). V klinických studiích byl zolendronat spojen s ONJ v 1–11 % případů, pamidronat 0–18 % případů. U perorálního klotronatu je udávaná frekvence kolem 0,5 % (Mhaskar, 2017). Je prokázáno, že riziko vzniku ONJ stoupá s délkou podávání bisfosfonátu. U zolendronatu je riziko v prvních 12 měsících léčby 1 %, po 4 letech podávání stoupá až na 11 % (Bamias, 2005). V klinických studiích přímo porovnávající RANKL inhibitor s bisfosfonáty byl výskyt osteonekrózy podobný (Chatziravdeli, 2022; Henry, 2011). Ve studii NCT01345019 byla incidence ONJ u denosumabu 4,1 % a u zolendronatu 2,8 % (Raje, 2018). Závislost délky léčby a incidence ONJ není u denosumabu tak významná jako u bisfosfonátů, proto je menší obava z dlouhodobé terapie RANKL inhibitorem.

Léčba již vzniklé ONJ je omezeně úspěšná, proto se klade důraz na prevenci. Před nasazením anti-resorbční léčby je důležité vyšetření stomatologem vč. panoramatického snímku. Doporučuje se preventivní extrakce zubů s velkou mobilitou, nebo s významným endodontálním a peridentálním nálezem. Pokud by extrakce více zubů však měla za následek významné zhoršení kvality života, musí lékař s pacientem zhodnotit, zda léčbu bisfosfonáty či denosumabem vůbec zahájit. V případě elektivní invazivní dentální procedury se doporučuje léčbu bisfosfonátem přerušit přibližně 3 měsíce před výkonem a léčbu obnovit nejdříve 3 měsíce po výkonu a úplném zhojení rány. Jedná se o názor odborníků, který není podpořen žádnou klinickou studií (Damm, 2013). Denosumab by měl být vysazen 1 měsíc před invazivním zákrokem v dutině ústní a opět na-

sazen až po úplném zhojení rány (*Terpos, 2021*). Stomatochirurgické zákroky (vč. neodkladných extrakcí zubů) u pacientů užívající antiresorbční terapii se doporučuje provádět s antibiotickou profylaxií (*Rosella, 2016*). Při plánování zubní implantace je nutné pacienta užívajícího bisfosfonáty poučit o zvýšeném riziku ONJ a uvolnění implantátu. Při tomto výkonu je nutné použít perioperativní antimikrobiální profylaxií (*Walter, 2016*). Již vzniklá ONJ by měla být léčena na pracovišti se zkušenostmi s touto komplikací.

U osob dlouhodobě užívající bisfosfonáty i denosumab byly popsány atypické fraktury kostí vznikající bez jasného impulzu v místech, kde nejsou žádná osteolytická ložiska. Jedná se o podstatně vzácnější komplikaci než ONJ. Nejčastějšími lokalizacemi je femur, pánev, metatarsální kůstky. Za příčinu je považována ztráta pružnosti a zvýšená fragilita kosti při porušené kostní remodelaci následkem užívání bisfosfonátů (*Adam, 2013; Takahashi, 2019*).

14.4. DOPORUČENÍ

- **Bisfosfonáty jsou indikovány u nemocných s nově diagnostikovaným, resp. relabujícím/refrakterním MM bez ohledu na to, zda je vyšetřovacími prokázáno kostní postižení (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**
- **Denosumab je indikován u nemocných s nově diagnostikovaným, resp. relabujícím/refrakterním MM, u kterých je zobrazovacími metodami prokázáno kostní postižení (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Bisfosfonáty jsou indikovány v léčbě hyperkalcémie způsobené mnohočetným myelomem (stupeň A). Denosumab může být podáván u nemocných s hyperkalcémií způsobené MM, zejména při rezistenci na bisfosfonáty (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).**
- **U pacientů, kteří dosáhli kompletní remise nebo velmi dobrou parciální remise, by léčba bisfosfonáty měla trvat nejméně 1 rok od dosažení této odpovědi, ale neměla by přesáhnout**

2 roky od dosažení této odpovědi (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III).

- **Pokud není dosaženo velmi dobré parciální remise, může být podávání bisfosfonátů dlouhodobé (stupeň doporučení D, úroveň důkazu IV).**
- **Denosumab je doporučeno podávat dlouhodobě, pokud se nerozvine významná toxicita. V případě dosažení dlouhodobé léčebné odpovědi (velmi dobrá parciální remise nebo kompletní remise trvající déle než 2 roky) je možné zvážit prodloužení intervalu mezi aplikacemi nebo jeho vysazení (stupeň doporučení D, úroveň důkazu IVa).**
- **Pokud nastane laboratorní relaps MM u nemocných, kteří ukončili terapii bisfosfonátem nebo denosumabem, je doporučeno tuto léčbu opět zahájit (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).**
- **V případě významné renální insuficience je nutné upravit dávkování bisfosfonátů, event. je vysadit (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia). Denosumab může být preferován před bisfosfonáty u nemocných s MM a renální insuficiencí (stupeň doporučení B, úroveň důkazu II).**
- **Před nasazením i během léčby bisfosfonáty nebo denosumabem je nutné dodržovat preventivní opatření snižující riziko ONJ.**
- **V případě plánované extrakce zubu je doporučeno vysadit denosumab 30 dní před výkonem a bisfosfonáty přibližně 3 měsíce před výkonem. Antiresorbční léčbu je možné opět zahájit až po úplném zhojení rány, u bisfosfonátů nejlépe 3 měsíce po výkonu (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III). Stomatochirurgické zákroky (vč. neodkladných extrakcí zubů) u pacientů užívající antiresorbční terapii se doporučuje provádět s antibiotickou profylaxií.**

Literatura

1. Adam S, Sprláková-Puková A, Chaloupka R, et al. Atypická fraktura metatarsální kosti u pacienta s mnohočetným myelomem, který

byl dlouhodobě léčen bisfosfonáty. *Vnitr Lek.* 2013;59:1022–1026.

2. Badros A, Terpos E, Katodritou E, et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2008;26:5904–5909.

3. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005;23:8580–8587.

4. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A potential alternative to drug holidays. *Gen Dent.* 2013;61:33–38.

5. D'Arena G, Gobbi PG, Broglia C, et al. Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of a randomized study. *Leuk Lymphoma.* 2011;52:771–775.

6. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu 2018. *Transfuzie Hematol Dnes.* 2018;24(Suppl 1):134–142.

7. Garcia-Sanz R, Oriol A, Moreno MJ, et al. Zoledronic acid as compared with observation in multiple myeloma patients at biochemical relapse: results of the randomized AZABACHE Spanish trial. *Haematologica.* 2015;100:1207–1213.

8. Geng CJ, Liang Q, Zhong JH, et al. Ibandronate to treat skeletal-related events and bone pain in metastatic bone disease or multiple myeloma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open.* 2015;5:e007258.

9. Gimsing P, Carlson K, Turesson I, et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:973–982.

10. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1515–1526.

11. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011;29:1125–1132.

12. Chatziravdeli V, Katsaras GN, Katsaras D, et al. A systematic review and meta-analysis of interventional studies of bisphosphonates and denosumab in multiple myeloma and future perspectives. *Musculoskelet Neuronal Interact.* 2022;22(4):596–621.

13. Cheng BC, Chen YC. Young patients and those with a low GFR benefited more from denosumab therapy in femoral neck bone mineral density. *Clin Rheumatol.* 2017;36:929–932.

14. Kreutle V, Blum C, Meier C, et al. Bisphosphonate induced hypocalcaemia - report of six cases and review of the literature. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13979.

15. Larocca A, Child JA, Cook G, et al. The impact of response on bone-directed therapy

in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2013;122:2974–2977.

16. Lazarovici ST, Yahalom R, Taicher S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(4):790–796.

17. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2001;19:558–567.

18. Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network metaanalysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD003188.

19. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1989–1999.

20. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, et al. A multicenter, randomized clinical trial compa-

ring zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer*. 2008;113:1588–1595.

21. Palmieri C, Fullarton JR, Brown J. Comparative efficacy of bisphosphonates in metastatic breast and prostate cancer and multiple myeloma: a mixed-treatment metaanalysis. *Clinical Cancer Res*. 2013;19:6863–6872.

22. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19:370–381.

23. Raje N, Vadhan-Raj S, Willenbacher W, et al. Evaluating results from the multiple myeloma patient subset treated with denosumab or zoledronic acid in a randomized phase 3 trial. *Blood Cancer J*. 2016;6:e378.

24. Rosella D, Papi P, Giardino R, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016;6:97–104.

25. Takahashi, Y. Ozaki, R. Kizawa, et al. Atypical femoral fracture in patients with bone metastasis receiving denosumab therapy: a retrospective study and systematic review, *BMC Cancer*. 2019;19(1):980.

26. Terpos E, Zamagni E, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendation the Bone Working Group of the International Myeloma Working group. *Lancet Oncol*. 2021;22:e119–130.

27. Terpos E, Raje N, Croucher P, et al. Denosumab compared with zoledronic acid on PFS in multiple myeloma: exploratory results of an international phase 3 study. *Blood Adv*. 2021;5(3):725–736.

28. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017;105:11–17.

29. Walter C, Al-Nawas B, Wolff T, Schiegnitz E, Grötz KA. Dental implants in patients treated with antiresorptive medication - a systematic literature review. *Int J Implant Dent*. 2016;2:9.

15. Komplexní podpůrná léčba – anémie

15.1. ANÉMIE

V době stanovení diagnózy MM mají dvě třetiny nemocných anémii. U pacientů s relabující nebo progredující chorobou je anémie ještě častější. Mírná až střední anémie je běžná v průběhu chemoterapie. U většiny těchto nemocných je anémie způsobena samotnou chorobou, odpovídá tedy anémii chronických chorob (Ščudla, 1995 a 2001). Negativní vliv na tvorbu červených krvinek má i samotná léčba (Ščudla, 2002). Pokud je anémie velmi výrazná, takže její závažnost neodpovídá pokročilosti choroby, nebo ke vzniku či k prohloubení anémie došlo neočekávaně a velmi rychle, je nutné pomýšlet i na jiné příčiny chudokrevnosti a provést odpovídající diferenciálně diagnostická vyšetření (Ludwig, 2004). Koncentrace hemoglobinu se obvykle zvyšuje v případě ústupu nemoci po úspěšné léčbě (Ludwig, 2011).

15.2. TRANSFUZNÍ LÉČBA A RIZIKO HYPERVISKOZITY U PACIENTŮ S VYSOKOU HLADINOU PARAPROTEINU

Symptomatická anémie se tradičně řeší transfuzemi erytrocytárních koncentrátů. Pacientům s vysokou hladinou paraproteinu (celková bílkovina vyšší než 100 g/l) je třeba podávat krevní transfuze velmi obezřetně, neboť transfuze erytrocytární masy u nich mohou dále zvýšit již tak dosti vysokou viskozitu krve, což může dále zhoršit perfuzi životně důležitých orgánů.

15.3. INDIKACE LÉČBY ERYTROPOÉZU STIMULUJÍCÍMI FAKTORY

Erytropoetin je v indikovaných případech používán také pro léčbu anémie chronických chorob u pacientů s normální funkcí ledvin, tedy i pro léčbu anémie u pacientů s MM. Účinnost erytropoetinu byla potvrzena v řadě klinických studií (Baz, 2007; Caravita, 2009; Dam-

macco, 2001; Hedenus, 2003; Miller, 2012; Yang, 2008).

Vhodné je zvážit podání erytropoetinu u pacientů s MM u nichž byl vyloučen jiný původ anémie a u nichž anémie odpovídá anémii chronických chorob při MM. Preparáty stimulující erytropoézu je možné podat pacientům s koncentrací hemoglobinu pod 100 g/l, u nichž byl vyloučen:

- deficit železa pomocí stanovení koncentrace železa, ferritinu a transferinu,
- deficit dalších hematopoetických faktorů stanovením koncentrací vitamínu B 12 a kyseliny listové v séru,
- hemolytický původ anémie (vyšetření volného hemoglobinu, haptoglobinu, protilátek proti erytrocytům).

Podání preparátu erytropoetinu není nutné podmiňovat vyšetřením dalších prognostických faktorů léčebné odpovědi na erytropoetin. Obecně platí, že horší léčebnou odpověď na erytropoetin lze očekávat při koncentraci endogenního erytropoetinu nad 200 jednotek a velmi špatnou při hodnotě nad 500 jednotek. Pokud anémii provází závažná neutropenie a trombocytopenie, je pravděpodobnost účinnosti erytropoetinu menší než u pacientů s normálním počtem trombocytů a neutrofilů.

15.4. RIZIKA LÉČBY ANÉMIE ERYTROPOETINEM

U pacientů, kteří byli léčeni erytropoetinem a u nichž se koncentrace hemoglobinu zvýšila výrazně nad fyziologickou hranici, byla zaznamenána zvýšená četnost trombembolických příhod nebo akcelerované hypertenze. Ty mohou zkrátit nemocnému život. Z tohoto důvodu se doporučuje přerušit podávání erytropoetinu, pokud se koncentrace hemoglobinu zvýší nad 120 g/l. Riziko trombembolických příhod se také zvyšuje, pokud je erytropoetin podáván současně s dalšími léky s prokoagulační aktivitou, jako

je thalidomid (Anaissie, 2012; Chennuru, 2007). Indikace erytropoetinu a postupy pro diagnostiku anémie chronických chorob jsou součástí doporučení České hematologické společnosti (Ščudla, 2002).

15.5. DOPORUČENÍ PRO LÉČBU ANÉMIE

- **U každého pacienta s anémií je třeba standardně provést diferenciální diagnostiku příčiny anémie.**
- **Pokud není nalezena jiná příčina anémie a anémie odpovídá anémii chronických chorob při MM, je v případě klinických příznaků (obvykle při hodnotách hemoglobinu nižších než 100 g/l) možné zvážit léčbu humánním rekombinantním erytropoetinem.**
- **Léčebný test s preparátem stimulujícím erytropoézu je na zvážení u všech nemocných s MM a symptomatickou anémií. Indikace musí korespondovat s obecnými indikacemi pro léčbu erytropoetinem vydanými Českou hematologickou společností (stupeň doporučení A úroveň důkazu 1b).**
- **Erytropoetin je indikovaný k léčbě anémie u pacientů s myelomem a chronickým renálním selháním (stupeň doporučení A úroveň důkazu 1b).**

Literatura

1. Anaissie EJ, Coleman EA, Goodwin JA, et al. Prophylactic recombinant erythropoietin therapy and thalidomide are predictors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma: limited effectiveness of thromboprophylaxis. *Cancer*. 2012;118:549–557.
2. Baz R, Walker E, Choueiri TK, et al. Recombinant human erythropoietin is associated with increased overall survival in patients with multiple myeloma. *Acta Haematol*. 2007;117:162–167.
3. Caravita T, Siniscalchi A, Montanaro M, et al. High-dose epoetin alfa as induction treatment for severe anemia in multiple myeloma patients. *Int J Hematol*. 2009;90:270–272.
4. Chennuru S, Baumann MA. Deep vein thrombosis occurring on treatment of patients receiving thalidomide with erythropoietin. *Intern Med J*. 2007;37:506–507.

5. Dammacco F, Castoldi G, Rodger S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Brit J Haematol.* 2001;113: 172–179.
6. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol.* 2003;122:394–403.
7. Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. *Clin Adv Hematom Oncol.* 2004;2:233–241.
8. Ludwig H, Zojer N. Supportive therapy in multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 2011;183:307–333.
9. Miller CP, Rattray K, Zhang Y, et al. Evaluating surface erythropoietin receptor in multiple myeloma. *Leukemia.* 2012;26:1883–1886.
10. Ščudla V, Adam Z, Ščudlová M. Diagnostika a léčba anémie chronických chorob. *Vnitr Lek.* 2001;47:400–406.
11. Ščudla V. Léčebné použití rekombinantního lidského erythropoetinu v klinické praxi. *Vnitr Lek.* 1995;41:210–214.
12. Ščudla V. Hematologická společnost České lékařské společnosti J.E. Purkyně. Anémie chronických chorob – standardní postupy pro diagnostiku a léčbu. Doporučení hematologické sekce Lékařské společnosti J.E. Purkyně. *Vnitr Lek.* 2002;48:422–426.
13. Yang S, Jun M, Hong-Li Z, et al. A multi-center open-labeled study of recombinant erythropoietin-beta in the treatment of anemic patients with multiple myeloma, low-grade non-Hodgkin's lymphoma, or chronic lymphocytic leukemia in Chinese population. *Int J Hematol.* 2008;88:139–144.

16. Profylaxe tromboembolické nemoci u pacientů s mnohočetným myelomem

Mnohočetný myelom (MM) je spojen se zvýšeným rizikem tromboembolické nemoci (TEN) i tepenné trombózy. Ve švédské studii (*Kristinsson, 2010*) byla u 18 627 pacientů s MM zjištěna v prvním roce po diagnóze 7,5× vyšší incidence TEN a 1,9× vyšší incidence tepenné trombózy. V rozsáhlé populační studii provedené v USA byla zjištěna incidence TEN u pacientů s MM 10,7/100 patientských let, polovina trombotických příhod byla zaznamenána v průběhu prvních 90 dní indukční léčby. Incidence byla vyšší při léčbě IMiDy, ale také při srdeční nedostatečnosti, v průběhu infekčních komplikací a zejména během hospitalizace (*Brown, 2016*).

16.1. RIZIKO TEN SPOJENÉ S LÉČBOU

U pacientů s MM se kromě obecně platných rizikových faktorů významně uplatňuje vliv některých léků. Důležitým se tento problém stal po zavedení kombinované léčby zahrnující thalidomid (*Bowcock, 2002; Zangari, 2001*), nicméně i kombinovaná konvenční chemoterapie zahrnující antracykliny a pulsní dexametazon (*VAD, VID*) přinášela nezanedbatelné riziko trombózy (*Kessler, 2011*). Zatímco indukční léčba samotným thalidomidem přináší riziko TEN jen kolem 3–4 % (*Rajkumar, 2003; Weber, 2003*), kombinace s vysoce dávkovaným dexametazonem zvyšuje riziko na 12–26 % (*Cavo, 2004; Rajkumar, 2006*). Kombinovaná chemoterapie s thalidomidem přináší v primoléčbě MM riziko TEN až 34 % (*Barlogie, 2006*). Léčba relapsu je spojena s nižším rizikem TEN než primoléčba (*Zangari, 2003*). Lenalidomid je při srovnání s thalidomidem stejně trombogenní (*Li, 2020*) a trombogenita je obecnou vlastností imidů.

V průběhu léčby kombinací melfalan, prednison, lenalidomid (MPR) byl při

tromboprofylaxi kyselinou acetylsalicylovou (ASA) výskyt TEN jen 3–6,7 % (*Palumbo, 2012; Stewart, 2015*), což lze vysvětlit nižší dávkou lenalidomidu a celkově nižší dávkou kortikoidů.

Na rozdíl od imidů se kombinovaná léčba s bortezomibem nejeví z hlediska TEN jako riziková (*Wang, 2016*), což může souviset s antiagregačním působením bortezomibu (*Avcu, 2008*). Toto ovšem neplatí pro karfilzomib, který je oproti bortezomibu více trombogenní – u nově diagnostikovaných pacientů léčených kombinací karfilzomib, lenalidomid, dexametazon byl výskyt TEN i přes profylaxi ASA 16,1 % oproti 4,8 % u pacientů léčených kombinací bortezomib, lenalidomid, dexametazon (*Piedra, 2022*).

Pacienti s refrakterním/relabovaným MM léčení pomalidomidem v monoterapii nebo v kombinaci s nízkou dávkou dexametazonu dostávali v randomizovaných studiích jako tromboprofylaxi ASA; výskyt TEN při této profylaxi byl ve směs akceptovatelný (2–3 %) (*Richardson, 2014*). Při léčbě kombinací karfilzomib, lenalidomid, dexametazon (*Stewart, 2015*) byl i přes paušální tromboprofylaxi (která však nebyla blíže specifikována) výskyt TEN nesignifikantně vyšší než v kontrolní skupině léčené kombinací lenalidomid s dexametazonem. Daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem výskyt TEN dále nezvýšil (*Dimopoulos, 2016*), stejně tak přidání daratumumabu nezvýšilo výskyt TEN při léčbě lenalidomid, bortezomib a dexametazon (*Sborov, 2022*).

Pro odhad rizika TEN u pacientů s MM byly vyvinuty a validovány 3 skórovací systémy – IMPEDE VTE a PRISM pro všechny pacienty s MM a SAVED pro pacienty léčené imidy. Skóre IMPEDE VTE zahrnuje imunomodulační látky, BMI ≥ 25 kg/m², frakturu pánve nebo femuru, erytropoézu stimulující agens, do-

xorubicin, dexametazon, anamnézu TEN a centrální žilní katetr jako rizikové faktory a asijskou etnicitu a profylaktickou nebo terapeutickou antikoagulaci (nebo aspirin) jako ochranné faktory. Šestiměsíční incidence TEN byla ve skupině s nízkým rizikem 3,3 %, ve skupině s intermediárním rizikem 8,3 % a ve skupině s vysokým rizikem 15,2 % (*Sanfilippo, 2019*). Skóre SAVED zahrnuje anamnézu VTE, věk nad 80 let, chirurgický výkon ne starší než 90 dní a léčbu dexametazonem jako rizikové faktory a asijskou rasu jako protektivní faktor (*Li, 2019*). Skóre PRISM zahrnuje anamnézu TEN, chirurgický výkon, léčbu imidy, abnormální cytogenetiku v metafázových buňkách a africkou rasu (*Chakraborty, 2022*).

16.2. PROFYLAXE TROMBÓZY U MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Základními léky používanými v profylaxi TEN jsou u různých skupin pacientů nízkomolekulární hepariny (LMWH), dále přímý orální inhibitor trombinu dabigatran a přímé orální inhibitory faktoru Xa – xabany (apixaban, rivaroxaban, edoxaban), ASA je méně účinná. Ve studii MEDENOX bylo zjištěno, že u pacientů hospitalizovaných pro akutní interní onemocnění dochází při léčbě enoxaparinem 40 mg denně ke snížení incidence TEN, konkrétně v podskupině pacientů se zhoubným nádorem o 50 % (*Alikhan, 2003*).

Vysoký výskyt TEN během indukční terapie MM vedl v několika studiích k přidání antitrombotické léčby k původnímu protokolu, což umožnilo – byť ne na podkladě randomizace – získání prvních zkušeností s efektivitou různých antitrombotik. V americké studii nedošlo u pacientů léčených thalidomidovým režimem ke snížení rizika TEN podáváním

1 mg warfarinu denně, ale léčba enoxaparinem 40 mg denně dokázala výskyt TEN významně snížit (Zangari, 2004). Zásadním přínosem byly poznatky z italské studie (Palumbo, 2006), kdy u pacientů léčených kombinací melfalan-prednison-thalidomid byl pozorován výskyt TEN ve 20 % a po přidání 40 mg enoxaparinu denně došlo ke snížení incidence TEN u těchto pacientů na 3 %. Ve studii České myelomové skupiny byl prokázán efekt LMWH na snížení rizika TEN u pacientů s MM léčených konvenční chemoterapií VAD nebo VID, nadto zde byl jako v jediné studii prokázán efekt závislý na dávce, kdy u pacientů léčených LMWH v dávce vyšší než 70 IU/kg denně byla TEN zcela eliminována (Kessler, 2011). LMWH představuje účinnou profylaxi TEN i při léčbě lenalidomid + dexametazon (Klein, 2009). ASA, jakkoli je v literatuře zabývající se profylaxí TEN v jiných situacích považována za méně přínosnou než léčba LMWH, byla použita u pacientů s MM opakovaně, a to jak při léčbě thalidomidovými, tak lenalidomidovými režimy (Niesvizky, 2007).

V roce 2011 byly uveřejněny výsledky první randomizované studie (Palumbo, 2011) porovnávající u pacientů s nově diagnostikovaným MM léčených thalidomidovým režimem antitrombotickou profylaxi LMWH (enoxaparin 40 mg denně), ASA 100 mg denně a nízkou dávkovaným warfarinem (1,25 mg denně). Bylo randomizováno 667 pacientů, primárním sledovaným výsledkem byl výskyt závažné TEN nebo akutní kardiovaskulární příhody nebo náhlé smrti během prvních 6 měsíců. Při léčbě LMWH byl výskyt těchto příhod 5 %, při léčbě ASA 6,4 % a při léčbě warfarinem 8,2 %. Rozdíly nebyly statisticky významné. Incidence velkého krvácení byla 1,4 % u pacientů léčených ASA, žádné případy velkého krvácení nebyly u pacientů léčených warfarinem nebo LMWH. Při interpretaci výsledků této studie je třeba vzít v úvahu, že 2/3 pacientů byly léčeny kombinací zahrnující též bortezomib, o němž je známo, že snižuje riziko trombózy.

V další randomizované studii (Larocca 2012) byl u pacientů léčených indukční léčbou lenalidomid-dexametazon a následně konsolidací melfalan-prednison-lenalidomid porovnáván profylaktický efekt ASA 100 mg denně s enoxaparinem 40 mg denně, incidence TEN v obou ramenech byla nízká a efekt LMWH byl statisticky nevýznamně lepší (1,20 vs. 2,27 %; $p = 0,452$). Celkově nízká incidence tromboembolických komplikací v této studii je dána vyloučením pacientů s vyšším rizikem trombózy a použitím nízké dávkovaného dexametazonu v indukci.

Poslední léta přinesla zásadní poznatky o přínosu xabanů v profylaxi TEN během ambulantní léčby rizikových pacientů se zhoubnými nádory obecně i u pacientů s MM. U pacientů s malignitou a Khorana skóre ≥ 2 vedla léčba apixabanem v dávce 2× denně 2,5 mg k poklesu výskytu TEN z 10,2 % na 4,2 % (Carrier, 2019), zatímco efekt rivaroxabanu 10 mg 1× denně nebyl dostatečně průkazný (Khorana, 2019).

Profylaxe apixabanem v obvyklé dávce (2,5 mg à 12 h) byla vyhodnocena ve skupině 50 pacientů léčených různými režimy obsahujícími imidy jako účinná (žádná trombóza) a bezpečná (žádné velké krvácení, 3 klinicky relevantní nevelká krvácení) (Cornell, 2020). V další skupině 104 pacientů byly pozorovány při systematickém screeningu 2 případy TEN – 1 asymptomatická a 1 symptomatická distální trombóza (Pegourie, 2019). U pacientů léčených v 1. linii kombinací karfilzomib, lenalidomid a dexametazon vedlo podávání rivaroxabanu 10 mg denně ke snížení výskytu TEN na 4,8 % oproti 16,1 % u pacientům užívajícím jako profylaxi ASA (Piedra, 2022).

16.3. DOPORUČENÝ POSTUP PRO PROFYLAXI TROMBOTICKÝCH KOMPLIKACÍ U PACIENTŮ S MM

1. U pacientů s MM, kteří jsou hospitalizováni pro komplikace inter-

ního i chirurgického charakteru, je indikována profylaxe TEN profylaktickou dávkou LMWH odpovídající 40 mg enoxaparinu 1× denně.

2. U pacientů bez rizikových faktorů TEN*, kteří jsou léčeni režimy neobsahujícími IMiDy ani kombinaci antracyklinu s vysoko dávkovaným dexametazonem, není nutná žádná farmakologická tromboprofylaxe, doporučena jsou jen režimová opatření (mobilizace, cvičení, řádná hydratace, kompresní punčochy) (úroveň důkazu IV, stupeň doporučení C).

3. U všech ostatních pacientů je doporučena farmakologická tromboprofylaxe. Je u nich možné použít LMWH v profylaktické dávce (enoxaparin 40 mg, bemiparin 3 500 j, dalteparin 5 000 j, nadroparin u osob s hmotností do 50 kg 0,3 ml, u osob s hmotností 50–69 kg 0,4 ml, u osob s hmotností nad 70 kg 0,6 ml – vše 1× denně) nebo apixaban v dávce 2× denně 2,5 mg nebo rivaroxaban v dávce 10 mg 1× denně.

4. U pacientů bez dalších rizikových faktorů TEN* lze po dosažení parciální remise považovat za srovnatelně účinný postup ASA 100 mg denně (úroveň důkazu Ib, stupeň doporučení A pro 1. linii léčby, úroveň důkazu IV, stupeň doporučení C pro další linie léčby).

5. U pacientů s velmi vysokým rizikem (TEN v anamnéze, nově diagnostikovaný MM léčený kombinací IMiDu nejméně s pulsním dexametazonem) je možné podat intermediární dávku LMWH (nadroparin, enoxaparin, dalteparin) 100 IU/kg 1× denně (úroveň důkazu IIa, stupeň doporučení B).

6. U pacientů bez dalších rizikových faktorů TEN* léčených pro relaps MM IMiDy v kombinaci s nízkou dávkou kortikoidů nebo v monoterapii je možné od počátku podávat ASA místo LMWH.

7. U pacientů léčených warfarinem nebo některým z přímých orálních

antikoagulanty (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) z jiné indikace je možné tuto léčbu ponechat, neboť lze předpokládat dostatečný tromboprotektivní efekt těchto léků během léčby MM.

Při léčbě warfarinem je třeba častěji kontrolovat INR, při léčbě přírodními antikoagulanty je třeba kontrolovat renální funkce a respektovat jejich kontraindikaci při renální insuficienci podle SPC. U pacientů s renální insuficiencí je bezpečná léčba apixabanem 2× denně 2,5 mg.

***Za rizikové faktory TEN jsou považovány: upoutání na lůžko, imobilizace končetiny, fraktura pánve nebo femuru, akutní infekce, srdeční selhání NYHA III-IV, paréza nebo plegie končetiny, zavedený centrální žilní katétr, nadváha a obezita, známá vrozená nebo získaná trombofilní laboratorní odchylka, další aktivní nádorové onemocnění, současná léčba estrogeny, léčba erythropoetinem nebo jeho deriváty, věk nad 80 let.**

Literatura

1. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14:341–346.
2. Avcu F, Ural AU, Cetin T, et al. Effects of bortezumab on platelet aggregation and ATP release in human platelets, in vitro. *Thromb Res*. 2008;121:567–571.
3. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006;354:1021–1030.
4. Bowcock S, Rassam SM, Ward SM, et al. Thromboembolism in patients on thalidomide for myeloma. *Hematology*. 2002;7:51–53.
5. Brown JD, Adams VR, Moga DC. Impact of time-varying treatment exposures on the risk of venous thromboembolism in multiple myeloma. *Healthcare (Basel)*. 2016;4:93.
6. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. AVERT investigators. apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):711–719.
7. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica*. 2004;89:826–831.
8. Cornell RF, Goldhaber SZ, Engelhardt BG, et al. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. *Br J Haematol*. 2020;190(4):555–561.
9. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:1319–1331.
10. Chakraborty R, Rybicki L, Wei W, et al. Abnormal metaphase cytogenetics predicts venous thromboembolism in myeloma: derivation and validation of the PRISM score. *Blood*. 2022;140(23):2443–2450.
11. Kessler P, Pour L, Gregora E, et al. Nízkomolekulární hepariny v tromboprotekci během indukční chemoterapie u pacientů s mnohočetným myelomem. *Klin Onkol*. 2011;24:281–286.
12. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. CASSINI investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):720–728.
13. Klein U, Kosely F, Hillengass J, et al. Effective prophylaxis of thromboembolic complications with low molecular weight heparin in relapsed multiple myeloma patients treated with lenalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol*. 2009;88:67–71.
14. Kristinsson SY, Pfeiffer R, Björkholm M, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2010;115:4991–4998.
15. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119:933–939.
16. Li A, Wu Q, Luo S, Warnick GS, et al. Derivation and validation of a risk assessment model for immunomodulatory drug-associated thrombosis among patients with multiple myeloma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(7):840–847.
17. Li A, Wu Q, Warnick G, et al. The incidence of thromboembolism for lenalidomide versus thalidomide in older patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2020;99(1):121–126.
18. Niesvizky R, Martínez-Baños D, Jalbrzikowski J, et al. Prophylactic low-dose aspirin is effective antithrombotic therapy for combination treatments of thalidomide or lenalidomide in myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2007;48:2330–2337.
19. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:825–831.
20. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:986–993.
21. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1759–1769.
22. Pegourie B, Karlin L, Benboubker L, et al. Apixaban for the prevention of thromboembolism in immunomodulatory-treated myeloma patients: Myelaxat, a phase 2 pilot study. *Am J Hematol*. 2019;94(6):635–640.
23. Piedra K, Peterson T, Tan C, et al. Comparison of venous thromboembolism incidence in newly diagnosed multiple myeloma patients receiving bortezomib, lenalidomide, dexamethasone (RVD) or carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone (KRD) with aspirin or rivaroxaban thromboprophylaxis. *Br J Haematol*. 2022;196(1):105–109.
24. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia*. 2003;17:775–779.
25. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:431–436.
26. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014;123:1826–1832.
27. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol*. 2019;94(11):1176–1184.
28. Sborov DW, Baljevic M, Reeves B, et al. Daratumumab plus lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: analysis of vascular thrombotic events in the GRIFFIN study. *Br J Haematol*. 2022;199(3):355–365.
29. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372:142–152.
30. Wang X, Li Y, Yan X. Efficacy and safety of novel agent-based therapies for multiple myeloma: a meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6848902.
31. Weber D, Rankin K, Gavino M, et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2003;21:16–19.
32. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood*. 2001;98:1614–1615.
33. Zangari M, Barlogie B, Thertulien R, et al. Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival. *Clin Lymphoma*. 2003;4:32–35.
34. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol*. 2004;126:715–721.

17. Profylaxe infekčních komplikací

Infekční komplikace jsou zdrojem signifikantní morbidity a mortality pacientů s MM především v časně fázi diagnózy a léčby onemocnění a také v relapsu onemocnění. Pacienti s MM mají celkově sedmkrát vyšší riziko infekcí ve srovnání se zdravými kontrolami, přičemž riziko bakteriálních a virových infekcí je 7násobně, resp. 10násobně vyšší. V prvním roce po stanovení diagnózy MM je riziko infekcí ještě mnohem vyšší, přičemž bakteriální infekce 11krát vyšší než u odpovídajících kontrol a virové infekce 18× vyšší ve srovnání s kontrolami (*Blimark, 2015*). Nové léčebné modality, zejména imunoterapie, vedou ke zvýšenému výskytu frekvence infekčních komplikací. Nejčastějšími infekcemi, které postihují pacienty s MM, zůstávají bakteriální infekce respiračního traktu.

17.1. RIZIKOVÉ FAKTORY PRO ROZVOJ INFEKCE U PACIENTŮ S MM

Vybrané skupiny nemocných jsou ve vyšším riziku rozvoje infekce (*Raje, 2022*):

- vysoká nádorová masa (ISS II-III),
- vysoká koncentrace LDH v séru,
- špatný výkonnostní stav,
- zhoršená funkce ledvin,
- imobilizace,
- relaps onemocnění.

17.2. MONITORACE INFEKČNÍCH KOMPLIKACÍ A PROFYLAXE INFEKČNÍCH KOMPLIKACÍ

Před zahájením léčby MM by mělo být provedeno vyšetření sérostatu infekcí virových hepatitid B, C, dále HIV infekce a vyšetření hladin imunoglobulinů IgG, IgA a IgM U pacientů, kteří podstupují terapii bispecifickými protilátkami a/nebo CAR-T terapii, je vhodná monitorace reaktivace herpetických virů (CMV a EBV) a v případě horečky zahrnout tyto do diferenciální diagnostiky.

17.2.1. Profylaxe bakteriálních infekcí

Antibakteriální profylaxe může být individuálně zvážena v prvních 12 týdnech od zahájení terapie MM. Na základě studie Draysona et al. při podávání levofloxacinu prvních 12 týdnů léčby MM došlo ke snížení incidence horečky a úmrtí v kohortě profylaktovaných pacientů (*Drayson, 2019*). Na celkové přežití pacientů ovšem tato strategie nemá vliv. U pacientů ve vysokém riziku bakteriální infekce (viz výše) lze tuto profylaxi podat.

Standardní bakteriální profylaxe je doporučena v průběhu neutropenie dle institucionálních guidelines, zejména u pacientů, kteří podstupují autologní transplantaci periferních krevetvorných buněk (PKB). Obvykle lze využít profylaxi chinolonem (např. ciprofloxacin 500 mg 2× denně). U pacientů s recidivujícími infekcemi a hypogamaglobulinémií lze zvážit podávání cotrimoxazolu 1× denně jako prevenci současně pneumocystové pneumonie (PJP) a běžných bakteriálních infekcí.

17.2.2. Profylaxe virových infekcí

Protivirová profylaxe se týká především pacientů léčených všemi inhibitory proteazomu (bortezomibem, karfilzomibem, ixazomibem), pacientů po autologní transplantaci (ASCT) a pacientů léčených bispecifickými protilátkami a CAR-T. Při této léčbě je nutná profylaxe acyklovirem nebo valacyklovirem s ohledem na vysoký výskyt herpes zoster. Dávku acykloviru lze efektivně snížit dávku až na 200–400 mg 1× denně (*Minarik, 2012; Pour, 2009*). V případě profylaxe valacyklovirem obvykle postačuje dávka 500 mg 1× denně. Po autologní transplantaci je doporučena profylaxe acyklovirem po dobu 3–6 měsíců. Profylaxe je VZV/HSV je také často doporučována u pacientů léčených anti-CD38 monoklonálními protilátkami.

V průběhu terapie pacientů s MM může dojít k reaktivaci viru hepatitidy B (*Mya, 2012*). Z tohoto důvodu je doporučeno vyšetřit serologický status pacienta před léčbou (HBSAg, antiHBc Ig, antiHBS Ig, antiHBe Ig). V případě infekce virem hepatitidy B/C je nutné konzultovat infektologa a ev. nasazení profylaxe lamiudinem či tenofovirem

17.2.3. Profylaxe fungálních infekcí

Profylaxe fungálních infekcí není rutinně doporučovaná. Antifungální profylaxe je u pacientů s MM vyhrazena pro nemocné podstupující autologní transplantaci a CAR-T terapii. Obvykle je doporučeno podávat flukonazol u pacientů s očekávanou neutropenií v délce trvání nad 7 dnů a/nebo s přítomností mukositivity.

17.2.4. Profylaxe pneumocystové pneumonie (PJP)

PJP představuje závažnou infekci plic u predisponovaných jedinců. Obvyklá profylaxe zahrnuje trimetoprim-sulfamethoxazol (TMP/SMX). Dávkovací schémata jsou různá a možnosti zahrnují:

- TMP/SMX 960 mg tbl perorálně (PO) 1-0-1 2× týdně 2 dny po sobě jdoucí (lépe tolerováno),
- TMP/SMX 960 mg tbl PO 1-0-1 Po, St, Pá (chrání současně proti toxoplazmóze),
- TMP/SMX 960 mg tbl PO 1-0-0 denně (chrání proti bakteriálním infekcím).

INDIKACE PRO PJP PROFYLAXE JE DOPORUČENA U (NCCN GUIDELINES, 2023):

- dlouhodobé steroidy (nad 20 mg prednisonu denně nebo ekvivalent > 28 dnů,
- 3–6 měsíců po autologní transplantaci,
- 6–12 měsíců po CAR-T terapii,
- terapie bispecifickými protilátkami po celou dobu léčby,
- individuálně na základě rozhodnutí ošetřujícího lékaře kdykoliv.

Tab. 17.1. Možnosti vakcinace u pacientů s mnohočetným myelomem.

Infekce	Typ vakcíny	Doporučení	Dávky
influenza	trivalentní/kvadrivalentní	všichni pacienti, rodinní příslušníci, blízké osoby	1–2, 1× ročně
hepatitida A	inaktivovaná vakcína proti hepatitidě A	pacienti cestující do oblastí s vysokým výskytem	2
hepatitida B	rekombinantní hepB vakcína	všichni pacienti	3
pneumokoky	PCV13	všichni pacienti	1
	PPV23	> 2 nebo 6–12 m po PCV13	1–3 (opakovat za 3 roky)
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> typ B konjugovaná	všichni pacienti	1
meningokoky	konjugovaná	pacienti po splenektomii, deficitem komplementu, opakovanými epizodami bakteriálních infekcí	1
tetanus, diphtheria toxoid, pertuse	toxoidy tetanu a záškrtu a acelulární pertuse	pacienti, kteří nebyli očkováni primární vakcínou proti TDP nebo posilovací dávka vakcíny proti tetanu a záškrtu.	3
<i>Herpes zoster</i>	rekombinantní VZV glycoprotein E vakcína	všichni pacienti	2
COVID-19	mRNA vakcína	všichni pacienti	3

17.3. SUBSTITUCE IMUNOGLOBULINŮ

Hypogamaglobulinémie je charakterizována nízkou koncentrací protilátek v séru v důsledku snížené tvorby protilátek a/nebo zhoršené hladiny funkčních protilátek (Ig), což predisponuje k závažným a život ohrožujícím infekcím (převážně bakteriálním). Všechny skupiny léků užívaných v léčbě MM mohou snižovat hladiny Ig, zejména pak léčiva moderní imunoterapie (bispecifické protilátky, CAR-T). Pravidelná monitorace hladin IgG je u pacientů léčených bispecifickými protilátkami nebo CAR-T doporučena.

Substituce Ig by měla být zvážena u všech pacientů, u kterých se vyskytne závažná hypogamaglobulinémie a kteří již dříve prodělali infekci (Giralt, 2023). Doporučeny jsou obě formy Ig (intravenózní (IVIG) nebo subkutánní (SCIG)) pro pacienty, kteří trpí závažnými nebo opakujícími se infekcemi, selháním specifické ochrany (vakcinace) nebo kteří mají hladinu IgG v séru < 4 g/l. Při výpočtu dávky by se mělo vycházet z tělesné hmotnosti pacienta. Doporučená dávka IVIG je 0,2–0,4 g/kg skutečné tělesné hmotnosti, podávaná každé 3–4 týdny.

Doporučený režim SCIG by měl směřovat k dosažení hladiny IgG 6 g/l. Dávka SCIG je zvykle 0,2–0,5 g/kg. Substituce může být přerušena či ukončena, pokud jsou infekce pod kontrolou po dobu ≥ 6 měsíců a pacient vykazuje známky imunologického zotavení. Délka trvání a udržovací dávkování je individuální a je závislé na stavu pacienta a také roční sezóně. Substituce Ig bude velmi často používána v profylaxi závažných infekcí u nemocných léčených bispecifickými protilátkami, neboť významně snižuje počet závažných infekcí (Lancman, 2023).

17.4. VAKCINACE

Očkování je jedním z nejdůležitějších preventivních opatření proti infekci. Očkování je zvláště důležité u pacientů s MM, kde je zvýšené riziko infekcí v důsledku imunoprese. Měla by být využita všechna vhodná opatření k vyvolání účinné imunitní odpovědi na běžné patogeny, jako jsou chřipka, pneumokoky, virus Varicella zoster, a také na ty bakterie a viry (*Haemophilus influenzae*, *meningokoky* a *hepatitidy*), které často mohou představovat významné riziko pro pacienty s MM (Ludwig, 2021). Pacienti po autologní a zejména po alo-

genní transplantaci mají výrazně snížené titry protilátek, a proto mohou vyžadovat širší spektrum očkování. U pacientů s MM lze obecně očekávat nižší účinnost očkování v porovnání se zdravou populací (obecně mezi 30– a 80 % v závislosti na typu vakcíny a patogenu). Přeočkování pacientů po autologní transplantaci PKB je doporučeno. V ČR je větší část vakcín po autologní transplantaci hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Zahájení očkování je obvykle za 3 měsíce po autologní transplantaci. Tab. 17.1 shrnuje vakcinační možnosti u pacientů s MM. Dle dostupnosti vakcín se mohou aktuální doporučení lišit. Přehled farmakologické profylaxe u jednotlivých skupin léků shrnuje tab. 17.2.

17.5. DOPORUČENÍ

- **Profylaxe bakteriálních infekcí je doporučena na základě posouzení individuálního rizika (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III).**
- **Profylaxe proti herpetickým virům je doporučena všem pacientům léčeným PI, anti-CD38 protilátkami a po veškeré CAR-T terapii a terapii bispecifickými protilátkami (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

Tab. 17.2. Přehled farmakologické profylaxe u jednotlivých skupin léků (upraveno dle Raje, 2022).

	Bakterie	Viry	Fungi	PJP
Alkylační látky a ostatní standardní chemoterapie	chinolon při neutropenii	ACV/VACV při neutropenii	flukonazol při neutropenii	při steroidech
Kortikoidy	ne rutinně	ACV/VACV	ne rutinně	TMP/SMX
Autologní transplantace	chinolon při neutropenii	ACV/VACV +3–6	flukonazol při neutropenii	TMP/SMX + 3–6M
Monoklonální protilátky (anti-CD38)	ne rutinně	zvážit ACV/VACV	ne rutinně	ne rutinně
Imunomodulační léky	ne rutinně	zvážit ACV/VACV	ne rutinně	ne rutinně
Proteazomové inhibitory	ne rutinně	ACV/VACV	ne rutinně	ne rutinně
Bispecifické protilátky	chinolon při neutropenii	ACV/VACV	ne rutinně	TMP/SMX
CAR-T	chinolon při neutropenii	ACV/VACV	flukonazol při neutropenii	TMP/SMX + 6–12M

ACV/VACV – acyklovir, valacyklovir; TMP/SMX – trimetoprim/sulfamethoxazol

- **Profylaxe pneumocystové pneumonie je doporučena na základě individuálního rizika a pro všechny pacienty po CAR-T terapii a terapii bispecifickými protilátkami (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Očkování neživými vakcínami je doporučeno všem pacientům (stupeň doporučení A, úroveň důkazu II).**

Literatura

1. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist U-H, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(1):107–113.
2. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1760–1772.
3. Giral S, Jolles S, Kerre T, et al. Recommendations for management of secondary antibody deficiency in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23(10):719–732.
4. Lancman G, Parsa K, Kotlarz K, et al. IVIg use associated with ten-fold reduction of serious infections in multiple myeloma patients treated with anti-BCMA bispecific antibodies. *Blood Cancer Discov*. 2023;OF1–OF12; publikováno elektronicky 28. září 2023; doi: 10.1158/2643-3230.BCD-23-0049.
5. Ludwig H, Boccadoro M, Moreau P, et al. Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*. 2021;35(1):31–44.
6. Minarik J, Pika T, Bacovsky J, Langova K, Scudla V. Low-dose acyclovir prophylaxis for bortezomib-induced herpes zoster in multiple myeloma patients. *Br J Haematol*. 2012;159(1):111–113.
7. Mya DHT, Han ST, Linn YC, et al. Risk of hepatitis B reactivation and the role of novel agents and stem-cell transplantation in multiple myeloma patients with hepatitis B virus (HBV) infection. *Ann Oncol*. 2012;23(2):421–426.
8. NCCN guidelines: infections.pdf. Publikováno elektronicky 27. května 2023.
9. Pour L, Adam Z, Buresova L, et al. Varicella-zoster virus prophylaxis with low-dose acyclovir in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(2):151–153.
10. Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol*. 2022;9(2):e143–61.

18. Fyzioterapie u nemocných s mnohočetným myelomem

Díky obrovskému pokroku v léčbě MM, se významně prodlužuje doba přežití pacientů. Cílem léčby by však neměly být pouze parametry jako PFS či OS. Stále více je potřeba se zaměřit i na zvyšování kvality života, která pacientům může umožnit rychlejší návrat do běžného aktivního života. Do tohoto podpůrného léčebného segmentu spadá fyzioterapie. Fyzioterapii u pacienta s MM lze rozdělit dle průběhu nemoci na 3 části: a) lůžková péče zejména v období provedení autologní transplantace (ASCT) (Mohammed, 2019; McCourt, 2023), b) fyzioterapie v průběhu ambulantní péče, c) rekondice po navození remise myelomu. Léčebná doporučení za hospitalizace jsou všeobecně známa a publikována (Mccourt, 2023).

Horší je situace při snaze vytvořit jednoznačná doporučení fyzioterapie pro ambulantní péči. Většina publikací na toto téma začíná větou „pro pacienty s MM jednotná doporučení fyzioterapie neexistují“ (Jeevanantham, 2018). Hlavním důvodem je různorodost projevů – renální projevy, anemie, postižení skeletu, polyneuropatie (Jeevanantham, 2021). Nejčastěji je fyzioterapie u MM indikována z důvodu vertebrogenního algického syndromu (VAS) či polyneuropatie. Proto se zde zaměříme pouze na tyto 2 indikace.

Dominantní příčinou VAS u pacientů s MM je osteolytické postižení obratlů s jejich možnými kompresivními frakturami či kořenové dráždění, ev. míšní útlak při paramedulárním plazmocytomu. Mnoho pacientů je po různých ortopedických výkonech – vertebroplastiky, kyfoplastiky, osteosyntézy. Před zahájením fyzioterapie je proto nutné přesné určení příčiny bolesti a rozsahu postižení. Obecně jsou u nádorových onemocnění s metastázami do skeletu zakazovány procedury zvyšující lokální průtok krve

(ultrazvuková terapie, některé formy elektroterapie kromě transkutánní elektrické nervové stimulace (TENS)) a termoterapie v místě nádoru z obavy rizika podpory růstu nádoru či metastáz. Při „klasickém“ osteolytickém postižení obratlů myelomem se však nejedná o metastatické postižení. Zda tyto fyzikální metody zasahují i do procesu osteolýzy navozené MM nebylo prokázáno. Přesto je nutno tyto procedury vždy indikovat zcela individuálně dle tíže postižení při selhání ostatních metod. Při nálezů paramedulárního či extramedulárního plazmocytomu lze stav chápat obdobně jako „nádorovou metastázu“. V těchto lokalizacích platí obecná kontraindikace fyzikálních metod (Navrátil, 2019).

18.1. OBECNÁ DOPORUČENÍ

Obecně by u pacientů s MM během fyzioterapie měla být dodržována základní opatření, aby se minimalizovalo riziko zlomenin i bez jasného průkazu osteolýzy, tedy nepoužívat aktivity s vysokým tlakem, nárazem, pohybové aktivity s maximálním rozsahem pohybu a případně rotační pohyby, trakční techniky, dodržovat zásady péče o záda a používat vhodné pomůcky pro mobilitu (např. ortézy, korzety) a řádně pacienty edukovat jakým pohybům se mají vyvarovat. Zásadní je dodržování pravidel prevence pádu.

Každý léčebný plán proto musí být sestaven s komplexní znalostí fyzioterapeuta celkového stavu nemocného nejen stran postižení skeletu, ale současně i s ohledem na další rizika – rizika krvácení při trombocytopenii, antikoagulační léčbě, rizika infekce při neutropenii, kardiovaskulárního rizika při anemii, poruchy stability při polyneuropatii, hyperviskozitě. Každé poučení pacienta by mělo obsahovat pravidla prevence pádu. Je třeba varovat pacienty před

neodbornou „tzv. rehabilitační péčí“ spočívající v masážích, cvičení ve fitness, lymfodrenážích bez indikace lékařem aj.

Vzhledem k tolika odlišnostem v péči o pacienta s VAS na podkladě myelomu by se měla fyzioterapeutická péče koncentrovat na pracoviště se zkušeností s léčbou těchto nemocných v těsné spolupráci s onkohematology, ortopedy a spondylochirurgy (Keilani, 2019).

V případech navození remise MM je možno pacientům doporučit lázeňskou léčbu.

18.2. DOPORUČENÉ FYZIOTERAPEUTICKÉ METODY U MM PACIENTŮ S POSTIŽENÍM OSOVÉHO SKELETU

- individuální léčebná tělesná výchova (LTV) – škola zad, posílení hlubokého stabilizačního systému vč. dechových cvičení v domácím prostředí,
- měkké techniky, fasciální techniky (jemné), techniky a metodiky na neurofyzilogickém podkladě,
- reflexní masáž bez tlaku,
- vodoléčba – cvičení v bazénu, končetinové vířivé koupele,
- pravidelná fyzická aktivita a cvičení.

Ve zcela individuálních případech po vyloučení para(extra)medulárního postižení a bez většího omezení u pacientů v paliativní fázi léčby s dominantně analgetickým cílem:

- elektroterapie (zejména TENS),
- lokální krátkodobá termoterapie.

18.3. NEDOPORUČENÉ FYZIOTERAPEUTICKÉ METODY

- klasické masáže (velký tlak),
- akupresura,
- manipulační techniky s nárazem,
- mobilizační a trakční techniky,

- celotělové horké koupele a zábaly,
- rázová vlna,
- elektroterapie v místě aktivního nádoru.

18.4. DOPORUČENÉ LÉČEBNÉ FYZIOTERAPEUTICKÉ METODY U POLYNEUROPATIE

- střídavé šlapací koupele dolních končetin (DK) (Kneipův chodník),
- vířivé koupele – končetinové,
- lymfoterapie (manuální dle indikace lékaře),
- rašelinový zábal – pouze lokální,
- reflexní terapie plosky nohy,
- elektrostimulace (dle indikace RHB lékaře).

Díky výraznému pokroku v léčbě MM stále přibývá nemocných s roky trvající kompletní remisí, bez léčby, bez známek osteolýzy a osteoporózy. I k těmto nemocným je však nutno z pohledu fyzioterapie přistupovat s respektem a vždy

zvážit poměr rizika a přínosu indikovaných procedur.

Na závěr ještě připomenutí pro fyzioterapeuty v běžné praxi. Při progredujících bolestech zad se nespolehejte jen na radiologické nálezy, ale vždy doporučte pacientovi doplnění laboratorních vyšetření k případnému včasnému zachytu MM – viz projekt CRAB (Adam, 2006). Panel vyšetření by měl obsahovat: krevní obraz (KO), sedimentaci (FW), kreatinin, vápník (Ca), celkovou bílkovinu, elektroforézu (ELFO) proteinů, moč + sediment, eventuálně při proteinurii ELFO moči. Případně je možno vyšetřit volné lehké řetězce v séru pro zachyt pacienta s myelomem z lehkých řetězců.

Literatura

1. Adam Z, Bednarík J, Neubauer J, et al. Doporučení pro časně rozpoznání postižení skeletu maligním procesem a pro časnou diagnostiku mnohočetného myelomu. Vnitr Lek. 2006;52(Suppl 2):9–31.
2. Jeevanantham D, Rajendran V, Tremblay L, Larivière C, Knight A. Evidence-based guidelines

for physiotherapy management of patients with multiple myeloma: study protocol. Syst Rev. 2018;7(1):118.

3. Jeevanantham D, Rajendran V, McGillis Z, Tremblay L, Larivière C, Knight A. Mobilization and exercise intervention for patients with multiple myeloma: clinical practice guidelines endorsed by the Canadian Physiotherapy Association. Phys Ther. 2021;101(1):180.

4. Keilani M, Kainberger F, Pataria A, et al. Typical aspects in the rehabilitation of cancer patients suffering from metastatic bone disease or multiple myeloma, Wien Klin Wochenschr. 2019;131(21–22):567–575.

5. McCourt O, Fischer A, Ramdharry G, et al. Exercise prehabilitation for people with myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: results from PERCEPT pilotrandomised controlled trial, Acta Oncol. 2023;15:1–10.

6. Mohammed J, Aljurf M, Althumayri A, et al. Physical therapy pathway and protocol for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the Eastern Mediterranean Blood and Marrow Transplantation (EMBT) Group. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2019;12:127–132.

7. Navrátil L, Brach M, Dylevský I, et al. Fyzikální léčebné metody pro praxi, Grada Publishing, a.s. 2019;1.

19. Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) – doporučení pro diagnostiku a sledování

Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) je klinicky němý, bezpříznakový a potenciálně maligní stav, který se vyznačuje pozvolnou a klonální proliferací plazmatických buněk produkujících monoklonální protein (M-protein) (Sandecká, 2018). Termín MGUS je definován na základě přítomnosti M-proteinu, který lze detekovat v séru nebo v moči pacienta a současně nejsou splněna diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (MM), Waldenströmovy makroglobulinémie (WM), primární AL-amyloidózy (AL) či jiného maligního lymfoproliferativního onemocnění (Kyle, 2002; Rajkumar, 2014 a 2016). V populaci bělochů a afroameričanů prevalence MGUS s věkem stoupá. U osob mladších 50 let se vyskytuje v 0,2 %, nad 50 let v 1,0–1,7 %, nad 70 let již ve 3 % a v období nad 80 let dokonce ve 4–5 % (Landgren, 2014; Therneau, 2012).

19.1. STANOVENÍ DIAGNÓZY MGUS

Diagnóza MGUS se stanovuje per exclusionem, to znamená na podkladě splnění všech vytyčených laboratorních kritérií a po vyloučení jiné benigní a ma-

ligní monoklonální gamapatie (Rajkumar, 2014 a 2016; Ronald, 2018).

Rozlišujeme 3 typy MGUS (tab. 19.1).

19.2. PROGNOSTICKÉ MODELY MALIGNÍ TRANSFORMACE MGUS

Osoby s non-IgM MGUS (IgG, IgA, IgD) mohou progredovat do maligních forem plazmocelulárních nemocí, nejčastěji do MM, přičemž riziko maligní transformace je přibližně 1 % ročně (Kyle, 2002 a 2007). Osoby s IgM MGUS mohou progredovat do MW, AL-amyloidózy, lymfomů, nebo jiných maligních lymfoproliferativních nemocí a riziko maligní transformace je o něco vyšší – 1,5 % ročně (Kyle, 2005).

Mezi významné rizikovo-stratifikační modely maligní transformace MGUS patří:

- Mayo model – čtyři rizikové skupiny pacientů s MGUS definovány na základě přítomnosti 0–3 rizikových faktorů: ≥ 15 g/l koncentrace sérového M-proteinu, non-IgG izotyp těžkého řetězce M-proteinu a abnormální poměr FLC v séru (Rajkumar, 2005).
- Pérez-Persona model (2007) – dvě rizikové skupiny pacientů s MGUS defi-

novány na základě 0–2 rizikových faktorů: ≥ 95 % proporce aPC v rámci všech PC v kostní dřeni a aneuploidie DNA (Perez-Persona, 2007).

- Pérez-Persona model (2010) – tři rizikové skupiny pacientů s MGUS definovány na základě 0–2 rizikových faktorů: ≥ 95 % proporce aPC v rámci všech PC v kostní dřeni a evolving povaha sérového M-proteinu (Perez-Persona, 2010).
- CMG model – definován na základě 0–5 rizikových faktorů: ≥ 15 g/l koncentrace M-proteinu v séru, patologický poměr FLC ($< 0,26$ nebo $> 1,65$), infiltrace kostní dřene aPC > 5 %, přítomnost imunoparézy jednoho nebo více imunoglobulinů, < 120 g/l hodnota sérového hemoglobinu (Sandecká, 2017).

19.3. DIAGNOSTICKÝ ALGORITMUS MGUS

Doporučený standardní panel vyšetření u všech pacientů s podezřením na MGUS nebo v průběhu sledování osob s MGUS

- 1) krevní obraz + diferenciální rozpočet buněk

Tab. 19.1. Diagnostická kritéria MGUS (převzato a upraveno dle Rajkumar 2016).

	Non-IgM MGUS	IgM MGUS	Light-chain MGUS
M-protein (g/l)	< 30 g/l	< 30 g/l	0 g/l v séru negativní imunofixace séra M-protein v moči < 500 mg/24 h
FLC	–	–	$< 0,26$ nebo $> 1,65$
Infiltrace KD PC	< 10 % klonálních PC	< 10 % lymfoplazmocytů	< 10 % klonálních PC
Orgánové postižení	Nepřítomnost C: S-Ca $< 2,75$ mmol/l R: S/kreatinin < 177 μ mol/l nebo CrCL < 40 ml/min A: Hb > 100 g/l B: kostního postižení + AL-amyloidózy	Nepřítomnost Hb > 100 g/l hyperviskozity hepatosplenomegálie lymfadenopatie + AL-amyloidózy	Nepřítomnost C: S-Ca $< 2,75$ mmol/l R: S/kreatinin < 177 μ mol/l Nebo CrCL < 40 ml/min A: Hb > 100 g/l B: kostního poškození + AL-amyloidózy

2) základní biochemické vyšetření zahrnující stanovení sérových koncentrací urey, kreatinu, vápníku, celkové bílkoviny, C-reaktivního proteinu, beta2-mikroglobulinu, albuminu, laktátdehydrogenázy, jaterních enzymů, glukosy, kvantitativní stanovení imunoglobulinů a volných lehkých řetězců (FLC) v séru vč. stanovení jejich poměru, elektroforézu, případně imunofixaci séra a moči. Při pozitivním vyšetření na proteinurii by měla být vyšetřena proteinurie kvantitativně (za 24 h) (Jain, 2019; van de Donk, 2016).

Doporučený standardní panel vyšetření u vybraných pacientů s podezřením na MGUS nebo v průběhu sledování osob s MGUS:

- 3) Vyšetření kostní dřeně (sternální punkce nebo trepanobiopsie) je indikováno u všech pacientů s IgG MGUS, při sérové hodnotě M-proteinu >15 g/l nebo abnormálním poměru FLC (Maciocia, 2017). Odběr kostní dřeně by měl zahrnovat morfologické vyšetření, analýzu průtokovou cytometrií, histologické vyšetření (koagulum / kostní váleček), FISH analýzu k detekci del (17q13), t (11;14), t (4;14), t (14;16). Na zvážení je doplnění vyšetření zisku/amplifikace 1q a delece 1p32 (Merz, 2018).
- 4) Zobrazovací vyšetření je doporučováno pouze u vysoce rizikové skupiny MGUS (Hillengas, 2019). Za nejvhodnější zobrazovací vyšetření je považováno celotělové low-dose CT, případně celotělové MRI, PET/CT nebo PET/MR vyšetření (Kaseb, 2022). Vzhledem k tomu, že IgM-MGUS obvykle progreduje do MM a nikoli do MGUS, rutinní zobrazování kostí se nedoporučuje (Kaur, 2023).

19.4. DISPENZARIZACE MGUS PACIENTŮ

Vzhledem k tomu, že u pacientů s MGUS nedochází s délkou sledování ke snížení rizika progresu, je doporučeno jejich celoživotní sledování. Při diagnostikování MGUS je vhodná stratifikace pacienta do

rizikové skupiny. K upřesnění dynamiky nárůstu M-proteinu, event. FLC se vyšetření 3. a 6. měsíc v prvním roce. Pacienti s nízkým rizikem by měli být dále sledováni po 6 měsících. Pokud jde o stabilní stav bez známek progresu, pak stačí dále již jen každé 2–3 roky. Všichni ostatní pacienti s MGUS, by měli být kontrolováni po 6 měsících. Pokud jde o stabilní stav, pacienti s nižším středním a vyšším středním rizikem stačí sledovat jednu ročně. Vysoce rizikové pacienti by měli být kontrolováni každých 6 měsíců (Sandecká, 2018; Kaur 2023).

19.5. DOPORUČENÍ PRO DIAGNOSTIKU A SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ S MGUS

- Po vyloučení jiného typu monoklonální gamapatie musí být pro stanovení diagnózy MGUS splněna kritéria dle IMWG z roku 2018 (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Optimálním diagnostickým výstupem je zápis obsahující: typ M-proteinu, určení rizika transformace s doporučenou frekvencí sledování (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).
- Doporučený panel vyšetření v rámci sledování zahrnuje: krevní obraz, základní biochemické vyšetření zahrnující stanovení sérových koncentrací urey, kreatinu, vápníku, celkové bílkoviny, C-reaktivního proteinu, beta2-mikroglobulinu, albuminu, laktátdehydrogenázy, jaterních enzymů, glukózy, dále kvantitativní stanovení imunoglobulinů a FLC v séru vč. stanovení jejich poměru, elektroforézu, případně imunofixaci séra a moči, proteinurii. Vyšetření kostní dřeně je doporučeno u IgG MGUS v případě sérového M-proteinu ≥ 15 g/l a u všech IgA a IgM typů MGUS. Zobrazovací vyšetření není běžně doporučováno u pacientů s M-proteinem typu IgG ≤ 15 g/l a při M-proteinu typu IgA ≤ 10 g/l bez kostních bolestí. U všech ostatních pacientů je vhodné provedení low-

-dose CT, případně celotělového MRI, PET/CT či PET/MRI vyšetření (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

- Frekvence sledování v prvním roce upřesňuje dynamiku MGUS (interval 3–6 měsíců). Kontrolní vyšetření od druhého roku sledování z jsou v intervalech od 3 do 36 měsíců v závislosti na míře rizika transformace (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).

Literatura

1. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):302–312.
2. Jain A, Haynes R, Kothari J, Khera A, Soares M, Ramasamy K. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv.* 2019;3(15):2409–2423.
3. Kaur J, Valisekka SS, Hameed M, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a comprehensive review, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023;23(5):195–212.
4. Kyle RA, Rajkumar V. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Myeloma.* London: Martin Dunitz Ltd 2002: 415–432.
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New Engl J Med.* 2002;346(8):564–569.
6. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression. *Brit J Haemat.* 2007;139(5):730–743.
7. Kyle RA, Rajkumar SV, Therneau TM, et al. Prognostic factors and predictors of outcome of immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Lymphoma.* 2005;5(4):257–260.
8. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, et al. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population – based study of 12 482 persons from the national health and nutritional examination survey. *Leukemia.* 2014;28(7):1537–1542.
9. Maciocia N, Wechalekar A, Yong K. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering myeloma (SMM): a practical guide to management. *Hematol Oncol.* 2017;35(4):432–439.
10. Merz M, Hielscher T, Hoffmann K, et al. Cytogenetic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia.* 2018;32(12):2717–2719.
11. Perez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progres-

ssion in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007;110:2586–2592.

12. Pérez-Persona E, Mateo G, García-Sanz R, et al. Risk of progression in smouldering myeloma and monoclonal gammopathies of unknown significance: comparative analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells. *Br J Haematol*. 2010;148(1):110–114.

13. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International myeloma working group up-

dated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:538–548.

14. Rajkumar SV. CME Information: multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-factors and management. *Am J Hematol*. 2016;91:719–734.

15. Ronald S, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018;131(2):163–173.

16. Sandecká V, Hájek R, Pour L, et al. A first Czech analysis of 1887 cases with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Eur J Haematol*. 2017;99(1):80–90.

17. Sandecká V, Pour L, Adam Z, et al. Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS). *Klin Onkol*. 2018;31(4):270–276.

18. Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ, et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:1071–1079.

19. Van de Donk NW, Mutis T, Poddighe PJ, Lokhorst HM, Zweegman S. Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(Suppl 1):110–122.

20. Kaseb H, Annamaraju P, Babiker HM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing 2022.

SARCLISA[®]

(isatuximab)

IsaPd je v ČR hrazen od 1. 6. 2023

K léčbě relabujícího a refrakterního mnohočetného myelomu¹

Ilustrační foto

PROKÁZANÁ ÚČINNOST

IKEMA: SARCLISA + Kd vs Kd (N=302)

mPFS 35,7 měs.

vs 19,2 měs. u samotného Kd

HR=0,58

(95,4% CI: 0,42–0,79, p=0,0013)

44% CR

vs 28% u samotného Kd

30% MRD-

vs 13% u samotného Kd

8,5% míra ukončení léčby

vs 13,9% u samotného Kd



**Vyšší
PFS¹**



**Významná
odpověď^{1,2}**



**Příznivý
bezpečnostní profil^{2,3}**

ICARIA-MM: SARCLISA + Pd vs Pd (N=307)

mPFS 11,14 měs.

vs 5,88 měs. u samotného Pd

HR=0,599

(95% CI: 0,460 - 0,780, p=0,001)

38,3% ≥VGPR

vs 10,5% u samotného Pd

5% MRD-

vs 0% u samotného Pd^b

7,2% míra ukončení léčby

vs 12,8% u samotného Pd

^bMedián předchozích linií terapie ve studii ICARIA-MM byl 3 (IQR: 2–4) pro obě větve studie.²

Přípravek SARCLISA je indikován:

- V kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí terapie, včetně léčby lenalidomidem a inhibitory proteazomu, a u nichž došlo k progresi onemocnění během poslední terapie¹
- V kombinaci s karfilzomibem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí terapii¹

References: 1. SPC SARCLISA, datum revize textu 30. 3. 2023, www.sukl.cz 2. Moreau P, Dimopoulos M-A, Mikhael J, et al; on behalf of the IKEMA study group. [Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma: a randomized phase 3 study. *Lancet*. Published, 2021. 3. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al; on behalf of the ICARIA-MM study group. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10214):2096–2107.

CR = kompletní odpověď; IQR = mezikvartilní rozsah; Kd = karfilzomib a dexamethason; mPFS = medián přežití bez progresce; MRD- = minimální reziduální nemoc; NR = nedosaženo; ORR = celková míra odpovědi; Pd = pomalidomid a dexamethason; PFS = přežití bez progresce; VGPR = velmi dobrá parciální odpověď.

MAT-CZ-2300780-10-7/2023

Nedílnou součástí této expozice je aktuální SPC přípravku Sarclisa
Určeno pro odbornou veřejnost

sanofi

Zkrácená informace o přípravku

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: SARCLISA 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

Léčivá látka: Jeden ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje 20 mg izatuximabu. Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg izatuximabu v 5 ml koncentráту (100 mg/5 ml). Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg izatuximabu v 25 ml koncentráту (500 mg/25 ml). Indikace: Přípravek SARCLISA je indikován v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem (MM), kteří absolvovali alespoň dvě předchozí terapie, včetně léčby lenalidomidem a inhibitory proteazomu a u nichž došlo k progresi onemocnění během poslední terapie, v kombinaci s karfilzomibem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí terapii. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek SARCLISA musí být podáván zdravotnickým pracovníkem na pracovišti, kde je k dispozici vybavení pro resuscitaci. Před infuzí přípravku SARCLISA je nutné použít premedikaci, aby se snížilo riziko a závažnost reakcí na infuzi: paracetamolem, difenhydraminem nebo ekvivalentem, dexamethasonem. Doporučená premedikace musí být podána 15–60 minut před začátkem infuze přípravku SARCLISA. Doporučená dávka přípravku SARCLISA je 10 mg/kg tělesné hmotnosti, podaná formou intravenózní infuze v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem (Isa-Pd) nebo v kombinaci s karfilzomibem a dexamethasonem (Isa-Kd). V prvním cyklu se podává přípravek SARCLISA jednou týdně 1., 8., 15. a 22. den 28denního léčebného cyklu. V druhém a dalším cyklu se podává přípravek SARCLISA každé dva týdny 1. a 15. den. Každý léčebný cyklus se sestává z 28denního intervalu. Léčba se opakuje do progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Další léčivé přípravky, které jsou podávány s přípravkem SARCLISA, jsou uvedeny v příslušném aktuálním souhrnu údajů o přípravku. **Úprava dávky:** Snížení dávky přípravku SARCLISA se nedoporučuje. Pokud se u pacienta vyskytne reakce na infuzi, je třeba upravit podávání přípravku, doporučené úpravy jsou uvedeny v SPC. **Zvláštní skupiny pacientů: Starší pacienti:** U starších pacientů není úprava dávkování doporučována. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku SARCLISA u dětí do 18 let nebyla stanovena. **Pacienti s poruchou funkce ledvin:** U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávky doporučována. **Pacienti s poruchou funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater se úprava dávky nedoporučuje. Údaje o pacientech se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Sledovatelnost:** pro zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků, má být jasně zaznamenán název a číslo šarže podávaného přípravku. **Reakce na infuzi:** Byly pozorovány reakce na infuzi, většinou lehké nebo středně těžké (38,2 %) ve studii ICARIA-MM a u 45,8 % u pacientů léčených pomocí Isa-Kd ve studii IKEMA. Ve studii ICARIA-MM došlo u všech reakcí na infuzi k nástupu během první infuze přípravku SARCLISA a u 98 % infuzí odezněly v tentýž den. Ve studii IKEMA se reakce na infuzi vyskytly v den podání infuze v 99,2 % případů a 94,4 % pacientů léčených pomocí Isa-KD, mělo reakci na infuzi během prvního cyklu léčby. Všechny reakce na infuzi odezněly. Během infuze přípravku SARCLISA mají být monitorovány vitální funkce. V případě potřeby je třeba přerušit infuzi přípravku SARCLISA a poskytnout příslušná lékařská a podpůrná opatření. Po podání přípravku Sarclisa byly pozorovány i závažné reakce na infuzi, včetně těžkých anafylaktických reakcí. **Neutropenie:** U pacientů léčených přípravkem SARCLISA byla pozorována neutropenie 3. až 4. stupně hlášená jako laboratorní abnormalita, nežádoucí účinek a neutropenická komplikace. Během léčby má být pravidelně monitorován kompletní krevní obraz. U pacientů s neutropenií je třeba sledovat známky infekce. **Infekce:** Během léčby přípravkem SARCLISA byl pozorován zvýšený výskyt infekcí, včetně infekcí ≥ 3. stupně. Známky infekce je třeba pečlivě sledovat a v případě potřeby zahájit odpovídající standardní terapii. **Další primární malignity:** Ve studii ICARIA-MM byly hlášeny případy dalších primárních malignit (SPM) u pacientů léčených pomocí Isa-Pd a u pacientů léčených pomocí Pd. Tyto případy zahrnovaly maligní nádor kůže, solidní nádory jiné než maligní nádor kůže a hematologické malignity (myelodysplastický syndrom). Po resekci nových malignit pacienti pokračovali v léčbě kromě dvou pacientů léčených pomocí Isa-Pd. U jednoho pacienta se rozvinul metastatický melanom a u druhého myelodysplastický syndrom. Ve studii IKEMA byly hlášeny SMP u pacientů léčených pomocí Isa-Kd a u pacientů léčených pomocí Kd. Tyto případy zahrnovaly maligní nádory kůže a solidní tumory jiné než maligní nádory kůže. Po jejich resekci pacienti pokračovali v léčbě. **Syndrom nádorového rozpadu:** Byly hlášeny případy syndromu nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS). Pacienty je nutné pečlivě sledovat a je třeba učinit vhodná preventivní opatření. **Interference se sérologickým vyšetřením (nepřímý antiglobulinový test):** Izatuximab se váže na glykoprotein CD38 na erytrocytech a může vést k falešně pozitivním výsledkům nepřímého antiglobulinového testu (nepřímého Coombsova testu). Pacienti léčení přípravkem SARCLISA mají před první infuzí podstoupit krevní testy pro stanovení krevní skupiny a screeningové vyšetření pro zamezení potenciálním problémům při transfuzi erytrocytů. **Interference se stanovením kompletní odpovědi:** Izatuximab je IgG kappa monoklonální protilátka, kterou lze detekovat jak elektroforézou sérových proteinů (SPE), tak i imunofixačními testy (IFE) používanými ke klinickému monitorování endogenního M-proteinu. **Interakce:** Izatuximab nemá žádný vliv na farmakokinetiku pomalidomidu nebo karfilzomibu či naopak. **Interference se sérologickým vyšetřením:** Protein CD38 je exprimován na povrchu erytrocytů, proto může izatuximab (tj. anti-CD38 protilátka) interferovat se sérologickými testy krevních bank s potenciálně falešně pozitivními reakcemi v nepřímých antiglobulinových (Coombsových) testech –při (screeningových) testech k detekci protilátek, identifikačních panelech protilátek a křížových zkouškách ke stanovení protilátek proti lidským globulinům (AHG) u pacientů léčených izatuximabem. **Interference s elektroforézou sérových proteinů a imunofixačními testy:** Izatuximab může být detekován elektroforézou sérových proteinů (SPE) a imunofixačními testy (IFE) použitými k monitorování M-proteinu a mohl by interferovat s přesnou klasifikací odpovědi na základě kritérií Mezinárodní pracovní skupiny pro mnohočetný myelom (IMWG). U pacientů s přetrvávající velmi dobrou parciální odpovědí, kde existuje podezření na interferenci izatuximabu, je třeba zvážit použití validovaného testu IFE specifického pro izatuximab, aby se odlišil izatuximab od jakéhokoliv zbývajících endogenního M proteinu v séru pacienta, za účelem usnadnění stanovení kompletní odpovědi. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby izatuximabem a po dobu 5 měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání izatuximabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Monoklonální protilátky podřídy IgG1 procházejí placentární bariérou po prvním trimestru těhotenství, použití izatuximabu u těhotných žen se nedoporučuje. Není známo, zda je izatuximab vylučován do lidského mateřského mléka. První dny po narození je nutné rozhodnout, zda je vhodnější kojení přerušit či léčbu ukončit / odložit, s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu. Poté může být izatuximab používán i během kojení, pokud je jeho použití klinicky nezbytné. K dispozici nejsou žádné údaje o účinku izatuximabu na fertilitu mužů a žen. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: SARCLISA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky** ve studii ICARIA-MM: **Velmi časté:** neutropenie, reakce na infuzi, pneumonie, infekce horních cest dýchacích, průjem, bronchitida, dyspnoe, febrilní neutropenie, nauzea, zvracení. **Časté:** snížená chuť k jídlu, fibrilace síní, snížená tělesná hmotnost, maligní nádorové onemocnění kůže, solidní nádor (jiný než maligní nádorové onemocnění kůže) a herpes zoster. **Nežádoucí účinky** ve studii IKEMA: **Velmi časté:** reakce na infuzi, hypertenze, průjem, infekce horních cest dýchacích, pneumonie, únava, dyspnoe, kašel, insomnie, bronchitida a bolest zad, zvracení. **Časté:** maligní nádorové onemocnění kůže, solidní tumory jiné než maligní nádorové onemocnění kůže, herpes zoster. **Předávkování:** Z klinických studií nejsou k dispozici žádné zkušenosti s předávkováním izatuximabem. Pro případ předávkování přípravkem SARCLISA není známo žádné specifické antidotum. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Neotevřená injekční lahvička: Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 5 ml koncentrátu obsahujícího 100 mg izatuximabu v 6ml injekční lahvičce. Velikost balení je jedna nebo tři injekční lahvičky. 25 ml koncentrátu obsahujícího 500 mg izatuximabu v 30ml injekční lahvičce. Velikost balení je jedna injekční lahvička. **Registrační čísla:** EU/1/20/1435/001-003. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail 94250 Gentilly, Francie

Datum poslední revize textu: 30.3. 2023. Přípravek je vydáván na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku. Další informace jsou k dispozici na adrese: Sanofi s.r.o. Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, nebo na www.sanofi.cz.

Rozšířená sdružená analýza léčby kombinací NINLARO + Rd u pacientů s RRMM* ukázala, že účinnost této léčby může být v reálné klinické praxi srovnatelná s účinností dosažené v registrační studii TOURMALINE-MM1.^{4,5}

Léčba kombinací NINLARO + Rd je pacienty léčenými v běžné klinické praxi dobře snášena, vč. starších pacientů a pacientů s pokročilým onemocněním a více komorbiditami.⁴

Výsledky léčby MM v běžné klinické praxi často neodpovídají výsledkům dosaženým v rámci klinických studií, do kterých jsou vybírány předem specifikované populace pacientů.^{6,7}

Pacienti s MM léčení v běžné klinické praxi často nedosahují stejně dobrých dlouhodobých výsledků jako pacienti v klinických studiích.^{6,7}



Účinnost a bezpečnost potvrzena v běžné klinické praxi⁴

* Do analýzy bylo v době ukončení sběru dat zařazeno 263 pacientů s RRMM (132 ze studie INSIGHT-MM a 131 z RMG), medián délky sledování pacientů byl 14,8 měsíce.⁷

Limitace studie: Analýzy z běžné klinické praxe (RWE) jsou často nerandomizované, observační, retrospektivní studie, které mohou mít nepozorované zkreslení výběru léčby, ale i další omezení, která by měla být vzata v úvahu při porovnávání výsledků s klinickými studiemi. Vzhledem k malé velikosti vzorku pacientů, krátké době sledování a nedostatečné zralosti dat by výsledky měly být interpretovány s obezřetností.

Design studie TOURMALINE-MM1: mezinárodní, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie superiority fáze 3 u pacientů s RRMM, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu. Randomizováno celkem 722 pacientů v poměru 1:1 k užívání buď kombinace ixazomib, lenalidomid a dexamethason (n=360), nebo kombinace placebo, lenalidomid a dexamethason (n=362) až do progresse onemocnění nebo výskytu nepříjemné toxicity. Primárním cílovým parametrem byla doba přežití bez progresse (PFS).

NINLARO 2,3 mg, 3 mg, 4 mg - Zkrácené informace o léčivém přípravku

Název: NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky, NINLARO 3 mg tvrdé tobolky, NINLARO 4 mg tvrdé tobolky. **Složení:** NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky. Jedna tobolka obsahuje ixazomib 2,3 mg (jako ixazomibi citras 3,3 mg), NINLARO 3 mg tvrdé tobolky. Jedna tobolka obsahuje ixazomib 3 mg (jako ixazomibi citras 4,3 mg), NINLARO 4 mg tvrdé tobolky. Jedna tobolka obsahuje ixazomib 4 mg (jako ixazomibi citras 5,7 mg). **Indikace:** Přípravek NINLARO v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem je indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka ixazomibu je 4 mg, podávaná perorálně jednou týdně 1., 8. a 15. den 28denního léčebného cyklu. Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 25 mg, podávaná perorálně denně od 1. do 21. dne 28denního léčebného cyklu. Doporučená počáteční dávka dexamethasonu je 40 mg, podávaná 1., 8., 15. a 22. den 28denního léčebného cyklu. Před zahájením nového cyklu léčby má být absolutní počet neutrofilů $\geq 1000/\text{mm}^3$, počet trombocytů má být $\geq 75000/\text{mm}^3$ a nehematologické toxicity se obvykle mají vrátit na hodnoty, jaké měl pacient při zahájení léčby, nebo na hodnotu $\leq$ stupně 1. Léčba má pokračovat až do progresse onemocnění nebo nepříjemné toxicity. **Zpoždění nebo vynechání dávky:** V případě, že dojde ke zpoždění nebo vynechání dávky ixazomibu, má se tato dávka užít jen tehdy, pokud je časový odstup od následující plánované dávky ≥ 72 hodin. Nemá se užívat dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka. Pokud pacient po užití dávky zvrací, nemá se dávka opakovat, ale má se pokračovat v užívání v době další plánované dávky. **Úprava dávkování:** Při výskytu středně těžké nebo těžké poruchy funkce jater, těžké poruchy funkce ledvin nebo terminálního stadia onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícího dialýzu je doporučena snížená dávka 3 mg. V případě překrývajících se toxicit, jako jsou trombocytopenie, neutropenie a vyrážka, se u ixazomibu a lenalidomidu doporučuje postup střídavé úpravy dávky. U těchto toxicit je prvním krokem při úpravě dávky vysazení/snížení dávky lenalidomidu. Postup při snižování dávky u těchto toxicit naleznete v SmPC lenalidomidu. Postup při snižování dávky ixazomibu je uveden v tabulce 1 a pokyny pro úpravu dávky jsou uvedeny v tabulce 2 v SmPC. **Souběžné podávání léčivých přípravků:** U pacientů léčených ixazomibem je třeba zvážit antivirovou profylaxi ke snížení rizika reaktive herpes zoster. U pacientů léčených ixazomibem v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem se doporučuje tromboprofylaxe, která má vycházet z vyhodnocení rizik a klinického stavu pacienta. **Starší pacienti:** U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávky ixazomibu. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky ixazomibu. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se doporučuje snížená dávka 3 mg. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) není nutná úprava dávky ixazomibu. Snížená dávka 3 mg se doporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícího dialýzu. Ixazomib není dialyzovatelný. **Způsob podání:** Ixazomib je určen k perorálnímu podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Vzhledem k tomu, že se ixazomib podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, je třeba si přečíst další zvláštní upozornění a opatření pro použití v SmPC těchto léčivých přípravků. Při léčbě ixazomibem byla hlášena trombocytopenie, přičemž k největšímu poklesu počtu trombocytů došlo obvykle mezi 14.-21. dnem každého 28denního cyklu a k obnově výchozích hodnot došlo před zahájením dalšího cyklu. V případě závažných příznaků gastrointestinální toxicity (stupeň 3-4) se má provést úprava dávky a doporučuje se sledovat hladinu draslíku v séru. U pacienta má být sledován případný výskyt příznaků periferní neuropatie. Pacienti s nově vzniklou nebo zhoršující se periferní neuropatií mohou vyžadovat úpravu dávky. Při léčbě ixazomibem byl hlášen výskyt periferního otoku. Při léčbě ixazomibem byla hlášena vyrážka. Při léčbě ixazomibem byl hlášen také Stevensův Johnsonův syndrom. Vyskytl se i Stevensův Johnsonův syndrom, ixazomib vysadte. U pacientů, kteří dostávali ixazomib, byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury. Při léčbě ixazomibem byla často hlášena poškození jater vyvolaná lékem. Jaterní enzymy mají být pravidelně sledovány a dávka má být upravena pro příznaky stupně 3 nebo 4. Ženy léčené ixazomibem se mají vyhnout otěhotnění. U pacientů užívajících ixazomib se vyskytl syndrom posteriori reverzibilní encefalopatie (PRES). U pacientů, u kterých se PRES vyskytl, ixazomib vysadte. Silné induktoři mohou snižovat účinnost ixazomibu, a proto je třeba se vyhnout souběžnému podávání silných induktorů CYP3A, jako jsou např. karbamazepin, fenytoin, rifampicin a třezalka tečkovaná. **Lékové interakce:** **Inhibitory CYP:** Souběžné podávání ixazomibu a klaritromycinu (silný inhibitor CYP3A) nebo souběžné podávání ixazomibu se silnými inhibitory CYP2A2 nevedlo ke klinicky významné změně v systémové expozici ixazomibu. **Induktoři CYP:** Souběžné podávání ixazomibu s rifampicinem vedlo ke snížení hodnoty C_{max} ixazomibu o 54 % a hodnoty AUC o 74 %. Proto se současné podávání silných induktorů CYP3A s ixazomibem nedoporučuje. **Účinek ixazomibu na jiné léčivé přípravky:** Nepředpokládá se, že u ixazomibu dochází k transportní interakci s jinými léčivy. **Transportní interakce:** Nepředpokládá se, že u ixazomibu dochází k transportní interakci s jinými léčivy. **Perorální kontraceptiva:** Pokud se ixazomib podává společně s dexamethasonem (slabý až střední induktor CYP3A4 i jiných enzymů a transportérů), je třeba vzít v úvahu riziko snížené účinnosti perorálních kontraceptiv. Ženy, které používají hormonální antikoncepci, mají navíc používat i některou z metod bariérové antikoncepce. **Nežádoucí účinky:** Ixazomib se podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, proto další nežádoucí účinky naleznete v SmPC těchto léčivých přípravků. Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, bronchitida, trombocytopenie, neutropenie, periferní neuropatie, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, bolest zad, periferní edém. Časté: Herpes zoster. Ostatní nežádoucí účinky - viz úplné znění SmPC. **Zvláštní opatření pro uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Ixazomib je cytotoxický. Tobolku vyjměte až těsně před užitím. Tobolky se nesmějí otvírat ani drtit. Je třeba zamezit přímému kontaktu s obsahem tobolky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbæk Strand, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/16/1094/001, EU/1/16/1094/002, EU/1/16/1094/003. **Datum poslední revize:** 11/2023.

*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku

Ixazomib je hrazen v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali jednu až tři předchozí linie léčby a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Před předepsáním se seznáme s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na AE.CZE@takeda.com. Podezření na nežádoucí účinky hláste také podle národních legislativních požadavků.

MM=mnohočetný myelom; Rd=Revlimid/dexamethazon; RRMM=relabující/refraktérní mnohočetný myelom; TOURMALINE-MM1=globální studie fáze 3 hodnotící perorální léčebný režim založený na inhibitoru proteasomu u 722 pacientů s RRMM; RMG=Registr monoklonálních gamapatií České republiky; INSIGHT-MM= rozsáhlá, globální, prospektivní studie v podmínkách běžné praxe, do které bylo zařazeno >4300 pacientů s RRMM.

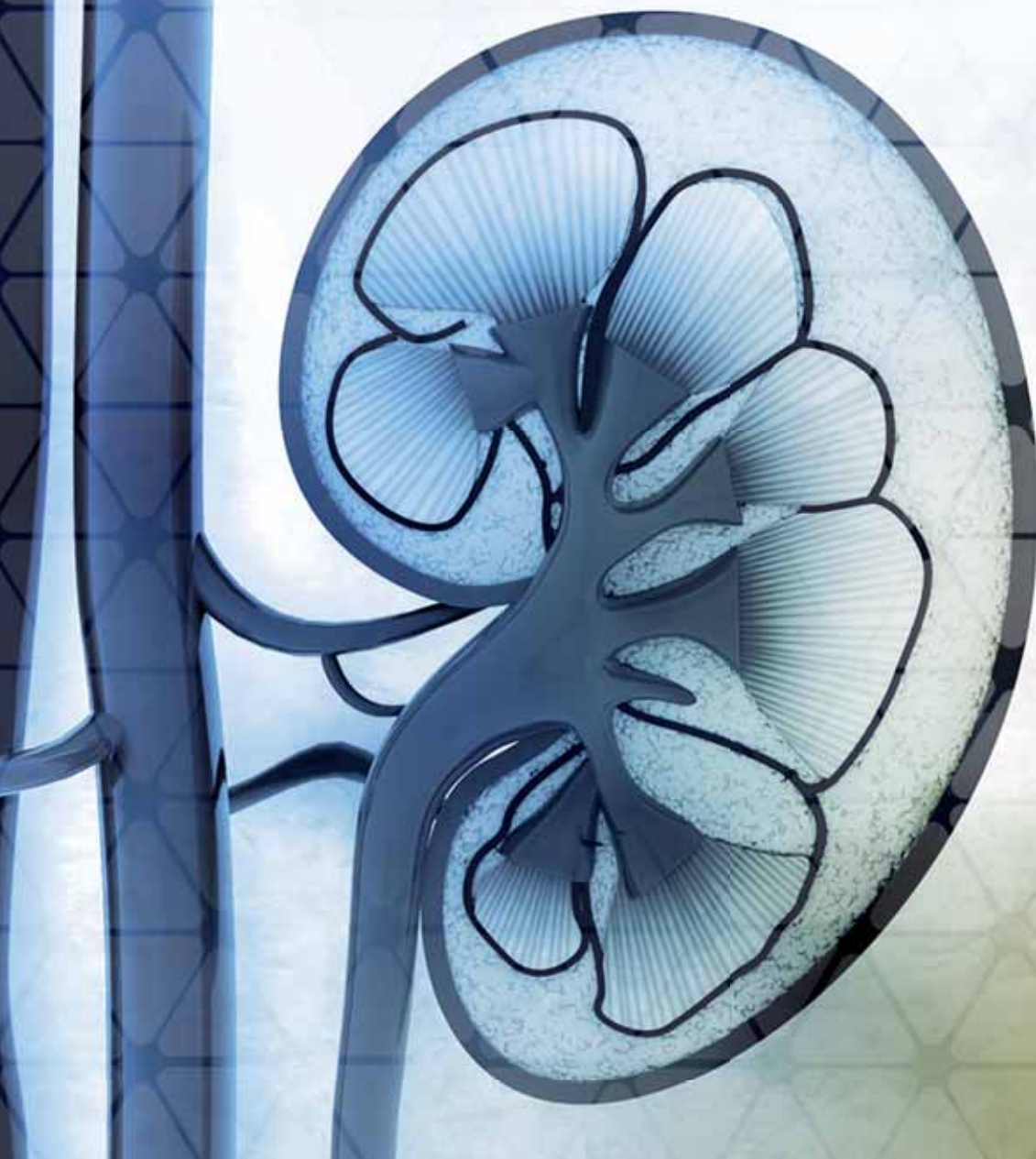
Reference: 1. Souhrn údajů o léčivém přípravku Ninlaro (SPC), datum poslední revize 11/2023, www.sukl.cz. 2. <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0219153&tab=prices>, datum přístupu 15.9.2022. 3. [https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=L01XX](https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=L01XX), datum přístupu 20.9.2022. 4. Hajeck R, et al. Future Oncol. 2021; 17:2499-2512. 5. Moreau P, et al. N. Engl. J. Med. 2016; 374(17):1621-1634. 6. Richardson PG, et al. Blood Cancer J. 2018; 8(11): 109. 7. Chari A, et al. Expert Rev. Hematol. 2020; 13(4):421-433.

C-APROM/CZ/NINL/0079 | Datum přípravy: 11/2023

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Panorama Business Center, Škrétova 490/12, 120 00 Praha 2 | www.takeda.cz

Takeda
ONCOLOGY



Freelite®

pro stanovení volných lehkých řetězců

VČASNÉ ROZPOZNÁNÍ RIZIKA MYELOMOVÉ LEDVINY

- záchyt pacienta s myelomem
- včasné rozpoznání rizika poškození ledvin
- snadná a rychlá identifikace rizikových pacientů

Care Comm s.r.o.

KOMUNIKACE ZDRAVOTNICKÝCH TÉMAT JE NAŠE SRDEČNÍ ZÁLEŽITOST



publikační
činnost: odborné
knihy a časopisy
pro lékaře
a specialisty



webové
portály se
zdravotnickou
tematikou



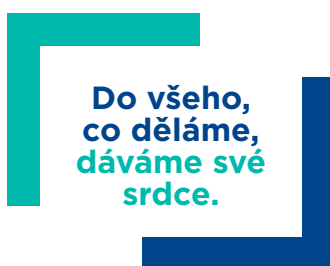
kompletní servis
při natáčení
videorozhovorů
a on-line
kongresového
zpravodajství



originální
kongresové
zpravodajství



pořádání
tiskových
konferencí
nebo kulatých
stolů



Care Comm
we care...

V případě zájmu
se na nás neváhejte obrátit:
www.carecomm.cz
info@carecomm.cz

Transfuze a hematologie *dnes*

VEDOUcí REDAKTOR

prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.
Hemato-onkologická klinika FN Olomouc
edgar.faber@fnol.cz

REDAKCE

ZA SPOLEČNOST PRO TRANFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ

MUDr. Renata Procházková, Ph.D.
Transfuzní oddělení, Krajská nemocnice, Liberec

MUDr. Jiří Masopust
Transfuzní oddělení, Krajská zdravotní a.s. –
Masarykova nemocnice Ústí nad Labem, o.z.

ZA ČESKOU HEMATOLOGICKOU SPOLEČNOST

doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc.
Klinika onkohematologie, Národní onkologický
ústav, Bratislava

prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

doc. MUDr. Daniel Lysák, Ph.D.
Hematoonkologické oddělení, FN Plzeň

doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.
Ústav hematologie a krevní transfuze,
Praha

doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D.
Klinika hematologie a transfúziologie, Univerzitná
nemocnica Bratislava Ústav biologie LF UP v Olomouci

MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

ZA ČESKOU SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU

doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika FN Hradec
Králové

MUDr. Jaromír Gumulec
Klinika hematoonkologie FN Ostrava

REDAKČNÍ RADA

ZA SPOLEČNOST PRO TRANFUZNÍ LÉKAŘSTVÍ

plk. gšt. MUDr. Miloš Bohoněk, Ph.D.
Oddělení hematologie a krevní transfuze,
ÚVN – VFN Praha

MUDr. Dana Galuszková, Ph.D., MBA
Transfuzní oddělení, FN Olomouc

doc. MUDr. Zdenka Gašová, Ph.D.
Ústav hematologie a krevní transfuze,
Praha

MUDr. Hana Lejdarová
Transfuzní a tkáňové oddělení,
FN Brno

MUDr. Martin Písačka
Ústav hematologie a krevní transfuze,
Praha

MUDr. Vít Řeháček
Transfuzní oddělení, FN Hradec Králové

MUDr. Petr Turek, CSc.
Transfuzní oddělení, Thomayerova
nemocnice, Praha

ZA ČESKOU HEMATOLOGICKOU SPOLEČNOST

prof. MUDr. Angelika Bátorová, CSc.
Klinika hematologie a transfúziologie,
Univerzitná nemocnica Bratislava

doc. MUDr. Jan Blatný, Ph.D.
Oddělení dětské hematologie, FN Brno

prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

prof. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D., MBA
Interní hematologická klinika
FN Královské Vinohrady, Praha

prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.
Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

prof. MUDr. Tomáš Papajik, CSc.
Hemato-onkologická klinika FN Olomouc

prof. MUDr. Jan Starý, CSc.
Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha

prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
I. interní klinika – klinika hematologie VFN v Praze

prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

ZA SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU

doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky,
VFN v Praze

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.
Oddělení klinické hematologie, FN Brno

© Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Praha 2023

Transfuze a hematologie *dnes*

Vydavatel: Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z. s., Sokolská 31,
120 26 Praha 2

Nakladatel: Care Comm s.r.o.,
Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

Vedoucí redaktor:
prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.

Odpovědný redaktor:
Mgr. Lucie Simonidesová

Grafická úprava: Karel Zlevor

Jazyková korektura:
Mgr. Eliška Škorpíková

Vychází 4x ročně.

Předplatné na rok pro ČR je 550 Kč + poštovné
a pro SK je 26 € + poštovné

Objednávka předplatného ČR na adrese:
predplatne@carecomm.cz

On-line verze časopisu je přístupná na adrese
<https://www.prolekare.cz/casopisy/transfuze-hematologie-dnes>.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá:

Jan Laitl, e-mail: jan.laitl@carecomm.cz,
+420 725 778 001.

Rukopisy nahrávejte přes redakční
systém Open Journal System na adrese
<https://redakce.carecomm.cz/tahd/>.
Zaslané příspěvky se nevracejí.

Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné
nakladatelské právo k jeho užití.

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.
Vydavatel a redakční rada upozorňují, že
za obsah a jazykové zpracování inzerátů
a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná
část tohoto časopisu nesmí být kopírována
a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování
v jakékoli formě či jakýmkoli způsobem, ať již
mechanickým nebo elektronickým, včetně
pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních
databází na magnetických nosičích bez
písemného souhlasu vlastníka autorských práv
a vydavatelského oprávnění.

Toto číslo vychází 22. 11. 2023

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU DARZALEX

NÁZEV: DARZALEX 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok, DARZALEX 1 800 mg injekční roztok. **ÚČINNÁ LÁTKA:** daratumumabum. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo s bortezomibem, melfalanem a prednisonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk. V kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých je vhodná autologní transplantace kmenových buněk. V kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo bortezomibem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň jednu předcházející terapii. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, u nichž předchozí léčba zahrnovala inhibitory proteazomů a imunomodulační látku, a kteří při poslední terapii vykazovali progresi onemocnění. Pouze pro DARZALEX 1 800 mg injekční roztok: v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem léčených jednou předchozí terapií zahrnující proteazomový inhibitor a lenalidomid a refrakterním k lenalidomidu, nebo léčených alespoň dvěma předchozími terapiemi, které zahrnovaly lenalidomid a proteazomový inhibitor a s prokázanou progresí onemocnění v průběhu nebo po poslední terapii. V kombinaci s cyklofosfamidem, bortezomibem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou systémovou AL amyloidózou.

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ: Přípravek má podávat zdravotnický pracovník v podmínkách, kde je dostupné vybavení pro resuscitaci. Koncentrát pro infuzní roztok se podává jako intravenózní infuze po naředění roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9% roztok). Subkutánní forma není určena k intravenóznímu podávání a má se podávat pouze subkutánní injekcí za použití specifikovaných dávek. Z důvodu omezení rizika vzniku reakcí souvisejících s infuzí (IRR - Infusion related reactions) daratumumabu je nutno před a po infuzi podat náležitou medikaci. Doporučená dávka přípravku DARZALEX koncentrát pro infuzní roztok je 16 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jako intravenózní infuze. K usnadnění podávání lze první dávku 16 mg/kg předepsanou v 1. týdnu rozdělit do dvou po sobě jdoucích dní, tj. 8 mg/kg 1. den a 8 mg/kg 2. den. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SmPC). Doporučená dávka přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok je 1 800 mg podaná během 3 až 5 minut. Dávkovací schéma v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo pomalidomidem a dexamethasonem (4týdenní cyklus) a v monoterapii je každý týden prvních 8 týdnů, následně každé 2 týdny 9. – 24. týden a nakonec každé 4 týdny od 25. týdne do progresse nemoci. Ohledně dávky a dávkovacího schématu léčivých přípravků podávaných s přípravkem DARZALEX viz úplná informace o přípravku (SmPC). Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem (6týdenní cyklus) je každý týden prvních 6 týdnů, následně každé 3 týdny 7. – 54. týden a nakonec každé 4 týdny od 55. týdne do progresse nemoci. Bortezomib se v prvním 6týdenním cyklu podává dvakrát týdně v 1., 2., 4. a 5. týdnu, v dalších 8 6týdenních cyklech následuje podávání jednou týdně v 1., 2., 4. a 5. týdnu. Ohledně informací o dávce bortezomibu, melfalanu a prednisonu a dávkovacího schématu při podávání s přípravkem DARZALEX viz úplná informace o přípravku (SmPC). Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (režim se 4týdenním cyklem) k léčbě nově diagnostikovaných pacientů, u kterých je vhodná autologní transplantace kmenových buněk (ASCT) je v rámci indukce týdně prvních 8 týdnů, následně každé 2 týdny 9. – 16. týden. Léčbu je třeba ukončit při vysokodávkové chemoterapii a ASCT. V rámci konsolidace je dávkovací schéma každé 2 týdny po dobu 8 týdnů. Ohledně dávky a dávkovacího schématu léčivých přípravků podávaných s přípravkem DARZALEX viz úplná informace o přípravku (SmPC). Dávkovací schéma přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok při AL amyloidóze v kombinaci s bortezomibem, cyklofosfamidem a dexamethasonem (4týdenní cyklus) je 1 800 mg každý týden prvních 8 týdnů, každé 2 týdny 9. – 24. týden a každé 4 týdny od 25. týdne do progresse onemocnění. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Reakce související s infuzí (IRR): přípravek DARZALEX může vyvolat závažné reakce související s infuzí (IRR), včetně anafylaktických reakcí. Během podávání infuze je nutno všechny pacienty sledovat s ohledem na IRR. U pacientů, u kterých se vyskytne IRR jakéhokoli stupně, pokračujte ve sledování po infuzi, dokud příznaky nevyjmí. Většina IRR se objevila během první infuze a byla stupně 1-2. Objevily se závažné reakce včetně bronchospasmu, hypoxie, dyspnoe, hypertenze, laryngeálního edému, plicního edému a očních nežádoucích reakcí (včetně choroidální efuze, akutní myopie a akutního glaukomu s uzavřeným úhlem). Příznaky převážně zahrnovaly nasální kongesci, kašel, podráždění v hrdle, zimnici, zvracení a nauzeu. Méně časté hlášené příznaky byly sípání, alergická rinitida, pyrexie, hrudní diskomfort, pruritus, hypotenze a rozmazané vidění (viz bod 4.8). Pacienti mají být premedikováni antihistaminiky, antipyretiky a kortikosteroidy. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo život ohrožující IRR, je nutno ihned zahájit příslušnou bezodkladnou resuscitaci. Léčbu přípravkem DARZALEX je nutno ihned a natrvalo ukončit. K prevenci pozdních IRR mají být všem pacientům po infuzích přípravku Darzalex podány perorální kortikosteroidy. Zvláštní profylaxe respiračních komplikací má být zvážena u pacientů s obstrukční plicní poruchou v anamnéze. Pokud se objeví oční příznaky, přerušete infuzi přípravku DARZALEX a před opětovným zahájením léčby přípravkem DARZALEX zajistěte okamžitě oftalmologické vyšetření. *Neutropenie/Trombocytopenie:* přípravek DARZALEX může prohlubovat neutropenii a trombocytopenii vyvolanou základní terapií. Během léčby sledujte pravidelně krevní obraz podle předepsaných informací výrobce základních terapií. Pacienty s neutropenií sledujte ohledně příznaků infekce. Proloužení intervalu mezi dávkami přípravku DARZALEX může být nutné k obnově hodnot krevního obrazu. Snížení dávky přípravku DARZALEX se nedoporučuje. Měla by být rovněž zvážena možnost podpůrné péče spočívající v transfuzi nebo podání růstových faktorů. *Interference s nepřímým antiglobulinovým testem (nepřímý Coombsův test):* daratumumab může vést k pozitivitě nepřímého Coombsova testu a může tak maskovat detekci protilátek proti minoritním antigenům v pacientově séru. Pozitivní nepřímý Coombsův test způsobený přítomností daratumumabu může přetrvávat po dobu až 6 měsíců po poslední infuzi daratumumabu. Stanovení pacientovy krevní skupiny AB0 a Rh není ovlivněno. Před začátkem léčby přípravkem DARZALEX má být určena krevní skupina pacienta a má být zvážena fenotypizace dle místní praxe. Genotypizaci červených krvinek lze provést kdykoli. V případě plánované transfuze je nutná adekvátní komunikace s transfúzním střediskem. Pokud je nutná neodkladná transfuze, je možné podat nezkříženou AB0/Rh kompatibilní erytrocytní masu. *Interference se stanovením kompletní odpovědi:* daratumumab je lidská monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 kappa, která může být detekována jak elektroforézou sérových bílkovin (SPE) tak i imunofixací (IFE), které jsou používány ke klinickému monitorování endogenního M proteinu. Tato interference může ovlivnit vyhodnocení kompletní odpovědi a progresse onemocnění u některých pacientů s myelomem s IgG kappa proteinem. Je třeba zvážit anti-virovou profylaxi jako prevenci reaktiveace viru herpes zoster. U přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok existuje možnost snížené účinnosti u pacientů s tělesnou hmotností > 120 kg. Léčivý přípravek obsahuje sorbitol (E420). Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemá být podán tento léčivý přípravek. Léčivý přípravek také obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SmPC). **ZVLÁŠTNÍ POPULACE:** *Porucha funkce ledvin:* na základě populačních analýz farmakokinetiky není u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná úprava dávkování; *Porucha funkce jater:* na základě populačních analýz farmakokinetiky není u pacientů s poruchou funkce jater úprava dávkování nutná.; *Starší pacienti:* úpravy dávky nejsou považovány za nezbytné; Bezpečnost a účinnost přípravku DARZALEX u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena, nejsou dostupné žádné údaje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **INTERAKCE:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Nepředpokládá se, že změny enzymů metabolizujících léky ovlivní eliminaci daratumumabu a stejně tak se neočekává, že daratumumab ovlivňuje enzymy metabolizující léky. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a 3 měsíce po ukončení léčby daratumumabem. Podávání přípravku DARZALEX se v těhotenství a u žen ve fertilním reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu přípravkem DARZALEX. Ke stanovení potenciálních účinků daratumumabu na fertilitu mužů a žen nejsou k dispozici žádné údaje. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) byly reakce spojené s infuzí, únava, nauzeu, průjem, zácpa, horečka, dušnost, kašel, neutropenie, trombocytopenie, anémie, periferní edém, asténie, periferní senzorká neuropatie a infekce horních cest dýchacích. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly sepsi, pneumonii, COVID-19, bronchitidu, infekci horních cest dýchacích, plicní edém, chřipku, horečku, dehydrataci, průjem, fibrilaci síní a synkopu. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SmPC). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Z klinických studií nejsou s předávkováním žádné zkušenosti. Proti předávkování daratumumabu není známo žádné specifické antidotum. Při předávkování je nutno pacienta sledovat kvůli známkám a příznakům nežádoucích účinků, přičemž se ihned musí zavést příslušná symptomatická léčba. **BALENÍ:** 1 injekční lahvička – buď s 5 ml koncentrátem (100 mg daratumumabu), nebo s 20 ml koncentrátem (400 mg daratumumabu), nebo s 15 ml injekčního roztoku (1 800 mg daratumumabu). Přípravek DARZALEX je také dodáván ve formě zahajovacího balení, které obsahuje 11 injekčních lahviček (6 x 5 ml injekční lahvičky + 5 x 20 ml injekční lahvičky). Injekční lahvičky jsou ze skla třídy I s elastomerovou zátkou a s hliníkovým uzávěrem s odtahovacím víčkem. **SKLADOVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po naředění má být přípravek ve formě infuzního roztoku použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba při uchování v chladničce (2 °C až 8 °C) a bez přístupu světla nesmí přesáhnout 24 hodin a následná doba při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) a pokojovém světle (včetně doby infuze) nesmí přesáhnout 15 hodin. Injekční lahvička s přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok se má vyjmout z chladničky (2 °C - 8 °C) a nechat ohřát na pokojovou teplotu (15 °C - 30 °C). Nepřipichujte injekční lahvičku se subkutánním roztokem lze uchovávat při pokojové teplotě a okolním světle maximálně 24 hodin v původní papírové krabici, aby byla chráněna před světlem. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/16/1101/001, EU/1/16/1101/002, EU/1/16/1101/003, EU/1/16/1101/004. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 09/02/2023 **VÝDEJ A ÚHRADA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU:** Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku, v písemné informaci pro uživatele nebo na adrese: JANSSEN-CILAG s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice, Česká republika.

*Prosím, všimněte si změny ve zkrácené informaci o přípravku.

REFERENCE

1. DARZALEX® (daratumumab) Souhrn údajů o přípravku, Janssen Cilag International NV, 09/02/2023.

JANSSEN-CILAG S.R.O.,

Walterovo náměstí 329/1,
158 00 Praha 5 - Jinonice,
Česká republika

Datum schválení: 9. 11. 2023

CP-420981

Zachyťte správný okamžik

Začněte léčbu pacientů
s mnohočetným myelomem
již v prvním relapsu
s přípravkem DARZALEX[®].¹



**Přivítejte pohodlí a jednoduchost
bez kompromisů se subkutánní
formou přípravku DARZALEX[®].¹**