

# 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, 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 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<sup>++</sup>, CD138<sup>+</sup>, CD19<sup>-</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD27<sup>-</sup>, CD45<sup>-</sup>, CD20<sup>-</sup>, CD117<sup>+</sup> (ckappa<sup>+</sup>)

**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<sup>++</sup>, CD138<sup>+</sup>, CD19<sup>-</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD27<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>, CD117<sup>-</sup>, CD20<sup>-</sup>

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 /  $\mu$ 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 /  $\mu$ l

% CAR T lymfocytů z CD4<sup>+</sup> T lymfocytů: 12,4 %

% CAR T lymfocytů z CD8<sup>+</sup> T lymfocytů: 10,9 %

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

% CD19<sup>+</sup>/CD20<sup>+</sup> 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 dřevě 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 dřevě 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 dřene (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 dřev 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 dřevě  $\geq 10\%$  nebo biopsicky potvrzený kostní nebo extramedulární plazmocytom<sup>1</sup> 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  $> 177$   $\mu$ 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/PET<sup>2</sup>

jedna nebo více z následujících známek maligního procesu:

- zmnožení klonálních plazmatických buněk v kostní dřevě  $\geq 60\%$ <sup>1</sup>
- poměr postižených/nepostiženým volným řetězcům v séru  $\geq 100$ <sup>3</sup>
- $> 1$  ložisko při vyšetření pomocí MR<sup>4</sup>

<sup>1</sup> klonalita by měla být stanovena pomocí průkazu  $\kappa/\lambda$  restrikce lehkých řetězců při vyšetření pomocí průtokové cytometrie, imunohistochemie nebo imunofluorescence, počet plazmatických buněk by měl být přednostně stanoven z biopie kostní dřevě; v případě rozdílu v procentuálním zastoupení plazmatických buněk zjištěném v aspirátu a biopsickém vzorku by měla být použita vyšší hodnota

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

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

<sup>4</sup> 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)  $\geq 30$  g/l nebo  $\geq 500$  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 stadium	Beta2-mikroglobulin (mg/l)	Abumin (g/l)
I	< 3,5 a současně	$\geq 35$
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 progresse	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 $\leq 4$ barevné průtokové cytometrie
CR	Negativní výsledek imunofixace séra i moči a normální počet plazmatických buněk v kostní dřeni ( $\leq 5\%$ ) a ústup tkáňové infiltrace plazmatickými buňkami
VGPR	$\geq 90\%$ 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	$\geq 50\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v séru a $\geq 90\%$ pokles původní koncentrace M-Ig v moči nebo M-Ig v moči $< 200$ mg za 24 h a $\geq 50\%$ 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	$\geq 25\%$ 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 – progresivní 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 $1 \times 10^5$ jaderných buněk
NGS MRD-negativita	absence klonu plazmatických buněk při vyšetření pomocí vyšetření NGS metodou LymphoSIGHT nebo ekvivalentní validovanou metodou s minimální citlivostí $1 \times 10^5$ 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 obdobu 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 <sup>2</sup> 1–2x	–	R 10 mg
Nevhodní k AT	VMP, VRD, VTD, CVD, RD,	MEL 100 mg/m <sup>2</sup>		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 <sup>2</sup> 1–2x	–	–
Nevhodní k AT	Dara-RD, Dara-VD, KRd, Ixa-RD, VRD, Dara-KD, Isa-KD, KD, RD, VTD, CVD, VMP, CTD	MEL 100mg/m <sup>2</sup>	–	–
≥ 3. relaps	Indukce	Myeloablace	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 <sup>2</sup>	–	–

\*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 neúčinnější 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 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 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 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 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 nejméně 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 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 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 dexametazonem 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 iniciální 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 použit 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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (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).

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 zvládnutím 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 léčená 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 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.

**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 indikovaný 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 estrogény, 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 neurofyziologickém 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  $\geq 15$  g/l a u všech IgA a IgM typů MGUS. Zobrazovací vyšetření není běžně doporučováno u pacientů s M-proteinem typu IgG  $\leq 15$  g/l a při M-proteinu typu IgA  $\leq 10$  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).**