

Kakovost v zdravstvu/Quality in health service

SMERNICE ZA ODKRIVANJE IN ZDRAVLJENJE DISEMINIRANEGA PLAZMOCITOMA

Združenje hematologov Slovenije SZD

*Uroš Mlakar¹, Dušan Andoljšek¹, Nataša Fikfak², Marjana Glaser³, Mateja Grat⁴,
Tatjana Grmek-Zemljčič³, Irena Preložnik-Zupan¹, Jože Pretnar¹, Samo Zver¹*

¹ Klinični oddelek za hematologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

² Interni oddelek, Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca, Ul. padlih borcev 13/A, 5290 Šempeter pri Novi Gorici

³ Oddelek za hematologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

⁴ Oddelek za sistemske in presnovne bolezni, Odsek za hematologijo, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje

Uvod

Plazmocitom je maligna novotvorba imunskih celic B. Najbolj pogosta oblika je diseminirani plazmocitom (DP). Zanj je značilno razraščanje plazmocitovskih celic v kostnem mozgu. Glede na način rasti razlikujemo intersticijsko, nodularno in difuzno infiltracijo. DP je klonška bolezen. Iz ene maligno spremenjene celice nastane rod (klon) plazmocitovskih celic, ki proizvajajo imunoglobulin določenega razreda ali del njegove molekule. Imenujemo ga monoklonovski imunoglobulin (MIg). Glede na razred MIg ločimo več vrst DP: IgG, IgA, IgD in IgE. Če plazmocitovske celice proizvajajo samo lahke verige določene vrste, ki jih najdemo v seču, govorimo o Bence-Jonesovi vrsti DP. Količina proizvedenega MIg je običajno sorazmerna s številom plazmocitovskih celic v telesu. V redkih primerih plazmocitovske celice ne izločajo MIg (nesekrecijski DP).

DP je bolezen starejših ljudi. Najbolj pogost je med 60. in 70. letom starosti. Moški obolevajo nekoliko bolj pogosto kot ženske. Računa se, da za DP zbolijo letno 3-4 bolniki na sto tisoč prebivalcev.

Diagnostika

Klinična slika je lahko posledica: 1. razgradnje okostja (osteolize/osteoporoza) z ali brez hiperkalcemije, 2. odpovedi kostnega mozga (anemija), 3. pomanjkljive imunske odzivnosti, 4. okvare ledvične funkcije, 5. kopičenja MIg (sindrom hiperviskoznosti, amiloidoza, krioglobulinemija, motnje v hemostazi). Zato moramo pomisliti na DP pri bolnikih s bolečinami v kosteh, patološkimi zlomi, nepojasnjeno anemijo in ponavljajočimi se okužbami. Prvi znak bolezni je lahko ledvična odpoved (akutna ali kronična). Nekateri bolniki so brez simptomov. Pri teh boleznih ugotovimo slučajno zaradi drugih preiskav (npr. močno pospešena sedimentacija).

Laboratorijske preiskave

Večina priporočenih preiskav za diagnozo DP je uveljavljenih in široko sprejetih (1). V Razpredelnici 1 navajamo preiskave, ki so potrebne ob ugotovitvi bolezni. Presejalna preiskava za ugotavljanje prisotnosti MIg v serumu ali urinu je elektroforeza. Hkrati nam ta preiskava omogoči tudi določitev njegove koncentracije v serumu (denzitometrija monoklonškega vrha). Količino v urinu izločenih lahkih verig določimo neposredno s 24-urnim zbiranjem urina ali posredno z izračunom količnika med koncentracijama MIg in kreatinina v naključnem vzorcu urina. Namesto določanja lahkih verig v urinu se vedno bolj uveljavlja določanje prostih lahkih verig v serumu in izračun količnika kapa/lambda. Čeprav citološka analiza punktata kostnega mozga lahko zadošča za potrditev diagnoze, priporočajo, da se ob ugotavljanju DP napravi biopsija. Z njo bolje ocenimo stopnjo infiltracije in je izhodišče za kasnejšo oceno uspešnosti zdravljenja (2). Rentgenska preiskava skeleta je zlati standard za oceno prizadetosti kosti. Slikamo prsni koš, hrbtenico (vratno, prsno in ledveno), stegenenici, nadlaktnici, lobanjo in medenico (plazmocitovska serija). Računalniška tomografija se uporablja za natančnejši prikaz sumljivih osteolitičnih sprememb, posebno v predelih, ki jih standardna rentgenska preiskava težko prikaže. Magnetnoresonančno slikanje omogoča oceno vrste in obsega prizadetosti mehkih tkiv. Koristi se predvsem za pregled aksialnega skeleta zlasti pri sumu na kompresijo hrbtenjače. Preiskava celega telesa s pozitronsko emisijsko tomografijo omogoča prikaz skeletne in ekstramedularne razširjenosti plazmocitoma. Preiskava je zaenkrat teže dostopna. Če se bo širše uporabljala, bo omogočila boljše izhodiščno oceno obsega bolezni, kasneje pa boljše spremljanje zdravljenja.

Določitvi koncentracij mikroglobulina beta2 in albuminov v serumu sta pomembni predvsem za oceno napovedi izida bolezni. Tudi citogenetske nenormal-

nosti imajo prognostični pomen. Zaenkrat se določa jo pri bolnikih, ki so vključeni v klinične raziskave. S pretočno citometrijo lahko določimo fenotip plazmatk, potrdimo klonskost in določimo delež v celic v krogu delitve (indeks označbe). Ugotavljanje nenormalnega fenotipa in klonskosti je koristno, če je v kostnem mozgu < 10% plazmatk.

Razpr. 1. Preiskave ob ugotovitvi diseminiranega plazmocitoma.

Klinični pregled
 Celotna krvna slika
 Kreatinin in kalcij v serumu
 Elektroforeza in imunofiksacija beljakovin v serumu
 Kvantitativna določitev imunoglobulinov z nefelometrijo
 Elektroforeza in imunofiksacija beljakovin v urinu (Proste lahke verige v serumu)
 Punkcija in biopsija KM (citogenetika, imunofenotip, IO)
 RTG plazmocitomska serija (CT, MRI, PET)
 B2M, albumini (CRP, LDH)

KM – kostni mozeg, IO – indeks označbe, CT – računalniška tomografija, MR – magnetnoresonančno slikanje, PET – pozitronska emisijska tomografija, B2M – mikroglobulin beta2, CRP – C-reaktivni protein, LDH – laktat dehidrogenaza. Preiskave v oklepajih niso obvezne, so pa v določenih primerih koristne.

Diagnostična merila in ocena napovedi izida (razvrščanje v stadije)

Običajno potrdimo diagnozo DP, če ugotovijo Mlg v serumu ali urinu in/ali osteolize hkrati s povečanim številom plazmatk v kostnem mozgu. V diferencialni diagnostiki moramo upoštevati predvsem druga stanja, pri katerih je lahko prisoten Mlg. Sem sodijo: monoklonski imunoglobulin nedoločenega pomena (MINP), amiloidoza AL, solitarni plazmocitom in nekatere novotvorbe zrelih celic B (limfoplazmocitni limfom, kronična limfocitna levkemija). Pri večini oseb, pri katerih slučajno ugotovimo Mlg, gre pogosteje za MINP kot DP. Vzrok je v pogostosti MINP med starejšim prebivalstvom (1% pri starejših od 50 let). Da bi čim lažje razlikovali MINP in posamezne vrste DP, je Mednarodna delovna skupina za plazmocitom izdelala merila za klasifikacijo teh stanj (3). Poleg meril za MINP so objavili tudi merila za asimptomatski, simptomatski in asekrecijski DP (Razpr. 3). Natančnejša opredelitev poškodb organov/tkiv zaradi plazmocitoma omogoča razlikovanje med asimptomatskim in simptomatskim DP. Štiri glavne poškodbe so: [H] hiperkalcemija, [A] anemija, [L] ledvično odpovedovanje in [O] osteolize/osteoporoza (kratica HALO). Za diagnozo simptomatskega plazmocitoma se ne zahteva določena minimalna koncentracija Mlg ali delež plazmatk v kostnem mozgu. Ključna je prisotnost okvare organov/tkiv zaradi DP. V skupino simptomatski DP sodijo tudi nekateri bolniki brez simptomov bolezni, če je prisoten kateri od laboratorijskih izsledkov, navedenih v Razpredelnici 2.

DP je neozdravljiva bolezen. Potek je različen. Nekateri bolniki umrejo kljub zdravljenju v nekaj tednih. Pri drugih je potek počasen in živijo več kot 10 let. Ocena napovednih dejavnikov je nujna pri bolnikih,

Razpr. 2. Poškodbe organov/tkiv zaradi diseminiranega plazmocitoma.

[H] Hiperkalcemija: > 2,75 mmol/L ali porast za 0,25 mmol/L nad zgornjo normalno mejo
 [A] Anemija: Hb < 100 g/L ali padeč za 20 g/L pod spodnjo normalno mejo
 [L] Ledvično popuščanje: kreatinin > 173 mmol/L
 [O] Osteolize ali osteoporoza s kompresijskimi zlomi
 Drugo: sindrom hiperviskoznosti, amiloidoza, ponavljajoče se okužbe (> 2-krat v 12 mesecih)

Razpr. 3. Diagnostična merila za diseminirani plazmocitom (DP) in monoklonski imunoglobulin nedoločenega pomena.

Simptomatski DP
 Mlg v serumu in/ali urinu
 Klonski plazmatk v KM ali solitarni plazmocitom
 Poškodbe organov/tkiv zaradi plazmocitoma

Asimptomatski DP
 Mlg v serumu > 30 g/L in/ali
 Klonski plazmatk v KM > 10%
 Ni poškodb organov/tkiv ali simptomov zaradi plazmocitoma

Nesekrecijski DP
 V serumu in urinu ni Mlg (imunofiksacija)
 Klonski plazmatk v KM > 10% ali solitarni plazmocitom kosti
 Poškodbe organov/tkiv zaradi plazmocitoma

Monoklonski imunoglobulin nedoločenega pomena (MINP)
 Mlg v serumu < 30 g/L
 Klonski plazmatk v KM < 10% in/ali minimalna stopnja infiltracije, ugotovljena z biopsijo KM
 Ni znakov za drugo novotvorbo celic B
 Ni poškodb organov/tkiv zaradi proliferacije klona plazmatk

Mlg – monoklonski imunoglobulin, KM – kostni mozeg

ki so vključeni v različne terapevtske raziskave zaradi primerjave z drugimi študijami. Koristna je tudi ocena preživetja pri posameznem bolniku. Pomembna neodvisna napovedna dejavnika sta koncentraciji albuminov in mikroglobulina beta2 v serumu (4). Preživetje bolnikov z visoko koncentracijo mikroglobulina beta2 in znižano koncentracijo albuminov v serumu je krajše. Napovedno vrednost imajo tudi citogenika (del13, nehiperploidnost, t[4;14], t[14;16]), morfologija (plazmablasti) in delitvena aktivnost plazmocitomskih celic (5, 6). Najbolj poznan napovedni model je razvrščanje v stadije po Durieju in Salmonu (7). Model ima vrsto pomanjkljivosti in ne vključuje novejših napovednih kazalcev (koncentracije albuminov in mikroglobulina beta2). Zato so za oceno napovedi izida leta 2003 predlagali mednarodni prognostični indeks. To je mednarodno sprejeti sistem razvrščanja bolnikov v tri stadije glede na koncentracijo albuminov in mikroglobulina beta2 v serumu (8).

Razpr. 4. Mednarodni prognostični indeks (IPI) za diseminirani plazmocitom.

Stadij	Merila
1.	B2M < 3,5 mg/L in albumin ≥ 35 g/L
2.	B2M < 3,5 mg/L in albumin < 35 g/L ali B2M 3,5–5,5 mg/L
3.	B2M > 5,5 mg/L

B2M – mikroglobulin beta2

Priporočila (vse stopnje C)

Uporabljajo naj se diagnostična merila Mednarodne delovne skupine za plazmocitom in mednarodni prognostični indeks.

Pri odločitvi za obseg preiskav pri bolniku brez simptomov z MIg je potrebno upoštevati starost bolnika, prisotnost drugih bolezni in koncentracijo MIg.

Za diagnozo MINP nista obvezni rentgenska preiskava okostja in preiskava kostnega mozga, če ni ustreznih simptomov DP (anemije, hiperkalcemije ali ledvičnega odpovedovanja). Ti preiskavi sta priporočljivi pri mlajših bolnikih, pri starejših pa le, če je koncentracija MIg > 20 g/L.

Zdravljenje

Pri bolnikih z asimptomatskim DP odložimo zdravljenje, dokler se ne pojavijo znaki napredovanja bolezni. Da napredovanje pravočasno odkrijemo, je potrebno skrbno spremljanje poteka bolezni.

Priporočilo

Bolnike z asimptomatskim DP spremljamo (na 3 mesece) s kliničnimi pregledi in merjenjem MIg v serumu in urinu. Od ostalih preiskav se spremljajo še krvna slika ter koncentraciji kreatinina in kalcija v serumu. Za ponoven rentgenski pregled skeleta in pregled kostnega mozga se odločimo, če se pojavijo simptomi.

(Stopnja C)

Bolniki s simptomatskim DP potrebujejo takojšnje zdravljenje. Uspešnost zdravljenja ocenjujemo iz spremembe koncentracije MIg v serumu ali spremembe izločanja lahkkih verig v urinu. V Razpredelnici 5 je povzetek meril za oceno odgovora na zdravljenje, kot jih priporočata »European Group for Blood and Marrow Transplantation« in »International Bone Marrow Transplant Registry« (9). Popolni odgovor (remisijo) potrdimo, če z imunofiksacijo ne ugotovimo MIg v serumu in urinu. Preiskava kostnega mozga je ključna za potrditev popolnega odgovora pri nesekrecijskem DP, pa tudi za opredelitev ostalih vrst odgovorov. Proste lahke verige v serumu so koristne za spremljanje nesekrecijske in Bence-Jonesove vrste DP. Ta preiskava je koristna tudi pri večini bolnikov, ki izločajo neokrnjeni MIg, ker monoklonske proste lahke verige zaradi kratke razpolovne prej pokažejo spremembo tumorske mase kot koncentracija neokrnjenega MIg.

Cilj zdravljenja je podaljšati preživetje in izboljšati kakovost življenja. To dosežemo s kombinacijo specifičnega proti plazmocitomu usmerjenega zdravljenja (kemoterapija) in podpornega zdravljenja.

Razpr. 5. Merila uspešnosti zdravljenja.

Popolni odgovor	Odsotnost MIg v serumu ali urinu (imunofiksacija) pri 2 zaporednih meritvah v presledku vsaj 6 tednov in < 5% plazmatk v KM
Delni odgovor*	zmanjšanje MIg v serumu za > 50% in/ali zmanjšanje izločanja lahkkih verig v urinu (ali < 200 mg/24 h) za 90% v trajanju vsaj 6 tednov
Minimalni odgovor**	zmanjšanje MIg za 25–49% v serumu in/ali zmanjšanje izločanja lahkkih verig v urinu za 50–89%, če je to > 200 mg/24 h; v trajanju 6 tednov
Ni spremembe	Ni meril za minimalni odgovor ali napredovanje bolezni
Plato	Ni dokazov za nadaljnje poškodbe organov/tkiv, < 25% sprememba MIg in izločanja lahkkih verig v 3 mesecih
Napredovanje bolezni	Ponoven pojav ali nadaljnje poškodbe organov/tkiv kljub zdravljenju v obdobju platoja > 25% porast MIg (> 5 g/L) in/ali > 25% porast lahkkih verig v urinu (> 200 mg/24 h) in/ali > 25% porast deleža plazmocitomskih celic v KM (vsaj 10% absolutno)
Relaps	Ponoven pojav bolezni pri bolniku s popolnim odgovorom

* - nesekrecijski DP: > 50% zmanjšanje plazmocitomskih celic v KM

** - nesekrecijski DP: 25–49% zmanjšanje plazmocitomskih celic v KM

KM - kostni mozeg

MIg - monoklonski imunoglobulin

Proti plazmocitomu usmerjeno zdravljenje

V sklopu specifičnega proti plazmocitomu usmerjenega zdravljenja razlikujemo začetno oziroma prvo zdravljenje, vzdrževalno zdravljenje in zdravljenje neodzivnosti (refraktarnost) ali relapsa. Razlikujemo dve vrsti začetnega zdravljenja: standardno zdravljenje in zdravljenje z visokimi odmerki citostatikov.

Standardno zdravljenje

Bolnike, starejše od 65 let, pa tudi mlajše, ki zaradi sočasnih drugih bolezni niso primerni za zdravljenje z visokimi odmerki citostatikov, zdravimo na standardni način. Cilj standardnega zdravljenja je doseči terapevtski odgovor s čim manj neželenimi toksičnimi učinki. Prednost imajo citostatiki, ki jih bolnik lahko zaužije. Največ se uporabljata melfalan in ciklofosamid. Oba sta enako učinkovita (10). V nekaterih raziskavah so ugotovili, da dodatek prednizolona izboljša odgovor, vendar tega druge raziskave niso potrdile. Zato se lahko uporablja melfalan ali ciklofosamid s prednizolonom oziroma z metilprednizolonom ali brez. Odmerek citostatika se prilagodi glede na najnižjo število nevtrofilcev in trombocitov v krvi. Pri tem pazimo, da je odmerek citostatika tak, da povzroči manjši padec omenjenih celic v krvi. Ker je zavora kostnega mozga pri ciklofosamidu manjša kot pri melfalanu, se priporoča za bolnike s številom nevtrofilcev pod $1 \times 10^9/L$ ali s številom trombocitov pod $75 \times 10^9/L$ (11). Zdravljenje nadaljujemo, dokler ne dosežemo platoja.

Pri bolnikih z ledvičnim odpovedovanjem naj bi z začetnim zdravljenjem dosegli čim hitrejšo zmanjšanje koncentracije MIg in monoklonskih prostih lahkkih verig. Hkrati naj bi bila uporabljena kombinacija zdravil varna pri ledvičnem odpovedovanju. Oba pogoja izpolnjuje kombinacija vinkristin, doksorubicin in deksametazon (VAD). Prilagajanje odmerka glede na

stopnjo ledvičnega odpovedovanja tu ni potrebno. Kot monoterapija se pri ledvičnem odpovedovanju lahko uporabi tudi zdravljenje z visokimi odmerki deksametazona.

Priporočila

Najprimernejša začetna kemoterapija DP pri bolnikih z ledvičnim odpovedovanjem je VAD ali samo deksametazon.

(Stopnja B)

Če je pri bolniku z ledvičnim odpovedovanjem zdravljenje z VAD ali visokimi odmerki deksametazona relativno kontraindicirano, lahko zdravimo z melfalanom. Če je glomerularna filtracija < 30 ml/min, zmanjšamo v prvem krogu odmerek za 25%, kasneje pa odmerek prilagodimo glede na število trombocitov in nevtrofilcev (12).

(Stopnja C)

Začetno zdravljenje s talidomidom naj se zaenkrat izvaja v okviru kliničnih študij.

(Stopnja C)

Visoki odmerki citostatikov in avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic

Pri bolnikih, mlajših od 65 let, se zdravljenje sestoji iz začetnega hitrega zmanjšanja tumorske mase, ne da bi pri tem škodili kasnejši mobilizaciji krvotvornih matičnih celic (KMC). Nato sledi mobilizacija in zbiranje KMC. Zdravljenje nadaljujemo z visokim odmerkom citostatika (kondicioniranje) in vračanje KMC (avtologna presaditev KMC). Za hitro zmanjšanje tumorske mase se največ uporablja kombinacija VAD (vinkristin 0,4 mg iv, doksorubicin 9 mg/m² iv, deksametazon 40 mg po ali iv, vse 4 dni zapored). Zdravljenje ponavljamo na 4 tedne. Po treh do štirih krogih zdravljenja ocenimo uspešnost zdravljenja in pričnemo z mobilizacijo KMC. Premik KMC v periferno kri povzročimo s ciklofosfamidom (4 g/m²) in filgrastimom (G-CSF). Iz krvi nato s citoferezo zberemo KMC. Če je možno, zberemo toliko KMC, da zadoščajo za dve avtologni presaditvi. Za kondicioniranje se navadno uporabi visok odmerek melfalana (melfalan 200 mg/m²). Pri bolnikih s hudim ledvičnim odpovedovanjem (glomerularna filtracija < 30 ml/min) je potrebno odmerek melfalana zmanjšati na 140 mg/m² (13, 14). Druga avtologna presaditev (tandem) prihaja v poštev, če s prvo nismo dosegli popolnega odgovora (15).

Priporočila

Bolnikom do 65. leta starosti se priporoča zdravljenje z visokimi odmerki melfalana in avtologno TKMC.

(Stopnja A)

Za to zdravljenje se lahko odločimo tudi pri bolnikih nad 65. letom, če so v dobri fizični kondiciji.

(Stopnja B)

Za kondicioniranje se priporoča melfalan 200 mg/m², odmerek naj bo nižji pri bolnikih nad 65. letom starosti in pri ledvičnem odpovedovanju. (Stopnja B)

Vzdrževalno zdravljenje

Upravičenost vzdrževalnega zdravljenja, potem ko je dosežen plato po standardnem zdravljenju ali po presaditvi KMC, ni jasna. Le vzdrževalno zdravljenje z interferonom je morda koristno, vendar se zaradi neželenih učinkov poslabša kakovost življenja. Za druga zdravila zaenkrat ni dovolj podatkov, da bi se lahko izven kliničnih raziskav uporabljala za vzdrževalno zdravljenje.

Zdravljenje neodzivnosti in relapsa

Za bolnike, ki se ne odzovejo na en način zdravljenja, je lahko drug način zdravljenja uspešen. Če gre za neodzivnost na zdravljenje z alkilirajočimi citostatiki, bo lahko zdravljenje po shemi VAD uspešno (16). Pri mlajših bolnikih, pri katerih začetno zdravljenje z VAD ni bilo uspešno, dosežemo v približno v 2/3 ustrezen odgovor z visokimi odmerki melfalana in presaditvijo KMC (17). Pri starejših bolnikih, neodzivnih na prvo zdravljenje, se vedno pogosteje uporablja talidomid, sam ali v kombinaciji z deksametazonom.

Večina bolnikov z DP, pri katerih je bilo zdravljenje uspešno (popolni ali delni odgovor), po krajšem ali daljšem obdobju doživi relaps ali napredovanje bolezni. Zgodnji relaps ali napredovanje pomeni slabo napoved. Če ugotovimo napredovanje bolezni pri bolnikih, ki so bili po standardnem zdravljenju z alkilirajočimi citostatiki več kot 6 mesecev v obdobju platoja, ponovimo začetno zdravljenje. Če je prišlo do napredovanja po manj kot 6 mesecih, lahko poskusimo zdravljenje po shemi VAD. Zaradi svoje učinkovitosti se za zdravljenje relapsa ali napredovanja v zadnjem času uporablja predvsem talidomid, sam ali v kombinaciji z deksametazonom (18). Za zdravljenje s talidomidom se odločimo tudi pri bolnikih po avtologni presaditvi KMC, če je prišlo do relapsa v manj kot 12 mesecih. Če je remisija trajala dlje, prihaja v poštev ponovno zdravljenje z VAD, ki mu sledi druga presaditev KMC. Inhibitor proteosomov bortezomib prihaja v poštev kot zdravilo tretje linije. To je za zdravljenje drugega relapsa oziroma napredovanja (19).

Podporno zdravljenje

Preprečevanje skeletnih sprememb in zdravljenje hiperkalcemije

Pomemben vzrok bolnikovih težav so kostna bolečina, hiperkalcemija in patološki zlomi. Difosfonati zavirajo razgradnjo kosti in tako zmanjšajo pogostnost skeletnih zapletov. Za preprečevanje skeletnih sprememb se uporabljajo: klodronat (1600 mg/dan p. os), pamidronat (90 mg v 4 h infuziji 1-krat mesečno), zolendronat (4 mg v 20 min infuziji 1-krat mesečno), ibandronat (50 mg/dan p. os ali 4 mg v 30 min inf 1-krat mesečno). Neželeni učinek zdravljenja z difosfonatih, ki vsebujejo dušik (pamidronat, zo-

lendronat, ibandronat), je okvara delovanja ledvic. To se zgodi najraje, če prekoračimo priporočen odmerek ali hitrost infuzije. Priporočajo spremljanje delovanja ledvic. Posebna pozornost je potrebna, če je že prisotno ledvično odpovedovanje. Zdravljenje z zolendronatom se odsvetuje, če je koncentracija kreatinina > 265 µmol/L. Klodronat, pamidronat in zolendronat so se izkazali za enako učinkovite pri preprečevanju skeletnih zapletov (20). Izbira pripravka je odvisna od njegovih neželenih učinkov, načina jemanja in cene.

Priporočila

Dolgotrajno zdravljenje z difosfonati se priporoča pri vseh bolnikih s simptomatskim DP. (Stopnja A)

Zdravljenje naj traja najmanj 2 leti. (Stopnja A)

Hiperkalcemija se pojavi pri tretjini bolnikov z DP in je znak aktivne bolezni. Takojšnje zdravljenje zmanjša nevarnost ledvične okvare. Hiperkalcemijo zdravimo z intenzivno hidracijo in intravenskim dajanjem difosfonatov. Pri zdravljenju hiperkalcemije se je zolendronat izkazal za učinkovitejše zdravilo kot pamidronat (21). Pri srednji in hudi hiperkalcemiji (kalcij > 3 mmol/L) se odločimo za parenteralno hidracijo s fiziološko raztopino. Ves čas zdravljenja spremljamo tekočinsko in elektrolitsko ravnovesje ter delovanje ledvic in srca. Pri uravnavanju tekočinskega ravnovesja si lahko pomagamo z intravenskim dajanjem furosemda. Ta dodatno poveča očistek kalcija.

Zdravljenje anemije

Ko ugotovimo DP, ima približno 2/3 bolnikov anemijo. Če je kemoterapija uspešna, se običajno anemija popravi. Vzroki za anemijo so številni. Nastane zaradi sproščanja citokinov (anemija vnetja), zaradi mielosupresivnih učinkov kemoterapije in radioterapije, zaradi ledvičnega odpovedovanja in infiltracije kostnega mozga s plazmocitomskimi celicami. Ostali vzroki so še pomanjkanje železa, krvavitve, pomanjkanje vitaminov (B12, folati) in hemoliza. Zdravljenje anemije z epoetinom prihaja v poštev, če gre za anemijo vnetja, anemijo zaradi kemoterapije ali anemijo zaradi ledvičnega popuščanja. Zato moramo, preden se odločimo za to zdravljenje, izključiti druge vzroke za anemijo (krvavitev, pomanjkanje železa, vitamina B12, folatov in hemolizo). Glavna cilja zdravljenja anemije sta izboljšati kakovost življenja in zmanjšati odvisnost od transfuzij. Začetek zdravljenja z epoetinom priporočajo, če je koncentracija hemoglobina med 90–110 g/L in če so prisotni simptomi anemije. Zdravljenje prihaja v poštev tudi pri bolnikih brez simptomov z enako stopnjo anemije, če želimo preprečiti poslabšanje anemije zaradi kemoterapije (22). Visoka koncentracija endogenega eritropoetina in velike potrebe po transfuzijah sta negativna napovedna dejavnika za uspešnost zdrav-

ljenja z epoetinom. Ciljna koncentracija hemoglobina je 120–130 g/L. Če se odločimo za zdravljenje z epoetinom enkrat na teden s podkožno injekcijo, je odmerek za epoetin alfa 40.000 E, epoetin beta 30.000 E in darbepoetin alfa 2,25 µg/kg telesne teže. Če po 4 tednih zdravljenja poraste koncentracija Hb < 10 g/L, lahko povečamo odmerek epoetina. Če po 8 tednih ni porasta Hb za 10–20 g/L, prenehamo zdravljenje z epoetinom.

Kadar želimo hitro korekcijo anemije, se odločimo za zdravljenje s transfuzijami koncentriranih eritrocitov. Tak način zdravljenja je primeren, če gre za anemijo hude stopnje ob ugotovitvi bolezni, po intenzivni kemoterapiji (npr. po presaditvi KMC) ali pri refraktarni bolezni. S transfuzijami moramo biti previdni pri bolnikih z visoko koncentracijo MIg zaradi nevarnosti poslabšanja hiperviskoznega sindroma.

Priporočila

Ker uspešno zdravljenje DP navadno popravi anemijo, se za zdravljenje z epoetinom odločimo šele, ko ocenimo uspešnost začetne kemoterapije. (Stopnja C)

Med zdravljenjem z epoetinom je potrebno spremljati stanje železa v telesu. (Stopnja C)

Preprečevanje in zdravljenje ledvičnega odpovedovanja

Okvara funkcije ledvic je ob ugotovitvi bolezni prisotna pri približno tretjini bolnikov (23). Zdravljenje z dializo potrebuje 3–17% bolnikov (24). Vzroki za okvaro funkcije ledvic pri DP so številni. Proste lahke verige lahko povzročijo okvaro proksimalnih tubulov in tvorbo cilindrov v distalnih tubulih (mielomska ledvica). Drugi vzroki za okvaro ledvic so: dehidracija, hiperkalcemija, hiperurikemija, okužbe in uporaba nefrotoksičnih zdravil (aminoglikozidi, nesteroidna protivnetna zdravila). Med redkejše vzroke sodita amiloidoza in bolezen odlaganja lahkkih verig. Ustrezen vnos tekočine (vsaj 3 L/dan) je pomemben način preprečevanja ledvičnega odpovedovanja (25). Tudi zdravljenje ledvičnega odpovedovanja pričnemo z intenzivno hidracijo. Z intravenskim dajanjem tekočine poskušamo vzpostaviti diurezo prek 3 L/dan. Kadar je diureza zmanjšana, nadzorujemo vnos tekočin z merjenjem centralnega venskega tlaka. Ostali ukrepi so zdravljenje hiperkalcemije in okužbe ter izogibanje nefrotoksičnim zdravilom. Če se ledvična funkcija po 48 urah ne popravi, je potreben posvet z nefrologom. Če je potrebno, pričnemo zdraviti z dializo.

Priporočilo

Za preprečevanje in zdravljenje ledvičnega odpovedovanja je pomemben ustrezen vnos tekočine. (Stopnja C)

Preprečevanje in zdravljenje okužb

Bolniki z DP imajo oslabilen humoralni (hipoimunoglobulinemija) in deloma celični imunski odziv. Dodatno se tveganje za okužbe poveča tudi zaradi kemoterapije (nevtropenija) in zdravljenja z glukokortikoidi. Zato so bolniki z DP dovzetni za okužbe z bakterijami, glivami in virusi. Najbolj pogoste in nevarne so bakterijske okužbe. Te navadno prizadenejo dihalna (pljučnice) in sečila. Pogosti povzročitelji okužb so *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* in *Escherichia coli* (26). Tveganje za okužbe je največje ob ugotovitvi in ob relapsu bolezni prve tri mesece po začetku kemoterapije. Kasneje se tveganje zmanjša, če je zdravljenje uspešno (27).

Priporočila

Vsako vročinsko stanje narekuje takojšnje zdravljenje z antibiotiki širokega spektra, če je možno, se izognemo uporabi aminoglikozidov.

(Stopnja C)

Priporoča se cepljenje proti influenci, *S. pneumoniae* in *H. influenzae*.

(Stopnja B)

Bolniki v obdobju platoja s ponavljajočimi se okužbami imajo korist od profilaktičnega zdravljenja z imunoglobulini (0,4 g/kg 1-krat mesečno).

(Stopnja A)

Literatura

- Durie GM, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Haematol J* 2003; 4: 379-98.
- Raykumar SV, Fonseca R, Disperiensi A, Lacy MQ, Lust JA, Witzig TE, et al. Methods for estimation of bone marrow plasma cell involvement in myeloma: predictive value for response and survival in patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2001; 68: 269-75.
- Kyle RA, Child JA, Durie BMG, Blade J, Boccadoro M, Ludwig H, et al. 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: 749-57.
- Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80: 733-7.
- Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Research* 2004; 64: 1546-58.
- Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, Katzmann JA, Witzig TE, Kyle RA. Plasma cell labelling index and $\beta 2M$ -microglobulin predict survival independent of thymidin-kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood* 1993; 81: 3382-7.
- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975; 36: 842-54.
- Greipp PR, San Miguel J, Fonseca R, Avet-Loiseau H, Jacobson JL, Rasmussen E, et al. Development of an international prognostic index (IPI) for myeloma: report of the international myeloma working group. *Haematol J* 2003; 4 Suppl 1: 42-5.
- Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998; 102: 1115-23.
- Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults. Report on the second myelomatosis trial after five years of follow-up. *Br J Cancer* 1980; 42: 813-22.
- The UK Myeloma Forum. Guideline: diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; 115: 522-40.
- Carlson K, Hjorth M, Meldgaard K. Toxicity in standard melphalan-prednisone therapy among myeloma patients with renal failure - a retrospective analysis and recommendations for dose adjustment. *Br J Haematol* 2005; 128: 631-5.
- Badros A, Barlogie B, Siegel E, Roberts J, Langmaid C, Zangari M, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma with renal failure. *Br J Haematol* 2001; 114: 822-9.
- Lee CK, Zangari M, Barlogie B, Fassas A, van Rhee F, Thertulien R, et al. Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 823-8.
- Harousseau JL, Attal M, Facon T, Moreau P. Is double autograph the standard of care. *Haematologica* 2005; 90 Suppl 1: 19-20.
- Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 1984; 310: 1353-6.
- Alexanian R, Weber D, Delasalle K, Handy B, Champlin R, Giralt S. Clinical outcomes with intensive therapy for patients with primary resistant multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 229-34.
- Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, Pregno P, Bringhen S, Rus C, et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica* 2001; 86: 399-403.
- Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127: 165-72.
- Djulgovic B, Wheatley K, Ross J, Clark O, Bos G, Goldschmidt H, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; 3: CD003188.
- Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to Pamidronate in the treatment of hypercalcaemia of malignancy: a pooled analysis of two randomised controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558-67.
- Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2201-16.
- Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma—a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 1994; 53: 207-12.
- Clark AD, Shetty A, Soutar R. Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Reviews* 1999; 13: 79-90.
- Medical Research Council Working Party on Leukaemia in Adults. Analysis and management of renal failure in 4th MRC Myelomatosis trial. *Br Med J* 1984; 288: 1411-6.
- Jacobson DR, Zolla-Pazner S. Immunosuppression and infection in multiple myeloma. *Seminars in Oncology* 1986; 13: 282-90.
- Perri RT, Hebbel RP, Oken MM. Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma. *Am J Med* 1981; 71: 935-40.