

Савремени приступ супортивној терапији у мултиплом мијелому

Ненад Говедаровић, Томислав Вукићевић

Клиника за хематологију, Клинички центар, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Мултипли мијелом је малигна болест крви у чијој су основи моноклонска експанзија малигнух плазмочита, прекомерно стварање моноклоналног протеина и ослабљена нормална хематопоеза. Специфичне одлике мијелома укључују лезије костију, оштећење функције бубрега и ослабљен имунитет, што доводи до симптома који погоршавају квалитет живота ових болесника. Стога су превенција и супортивна терапија болести скелета, анемије, бола, мучнине, инфекција и хиперкалцијемije неизоставни вид лечења болесника с мултиплим мијеломом. Напредак остварен у погледу специфичног хематолошког лечења, али и потпорних видова терапије наведених компликација мултиплом мијеломом, историјски дефинисаног као инфаустна болест, довели су до продужења укупног преживљавања ових болесника и значајног побољшања њиховог квалитета живота, квалификујући мултипли мијелом као хронично стање.

Кључне речи: мијелом; болест скелета; анемија; хиперкалцијемija

УВОД

Специфичне одлике мијелома укључују лезије костију, оштећење функције бубрега и супресију нормалне хематопоезе, што доводи до хетерогене клиничке презентације – од асимптоматског болесника до болесника с угроженим животним функцијама [1]. У последње време све више пажње се поклања тзв. супортивној (енгл. *support* – потпора) или потпорној терапији, чиме се ублажавају или спречавају компликације болести и побољшава квалитет живота ових болесника. Стога су превенција и супортивна терапија болести скелета, анемије, бола, мучнине, инфекција, хиперкалцијемije и емоционалних тешкоћа неизоставни вид лечења болесника с мултиплим мијеломом [2].

БОЛЕСТ СКЕЛЕТА У МУЛТИПЛОМ МИЈЕЛОМУ

Бол у костима је најизраженији симптом и типично је локализован, мада може бити и мултифокалног и миграторног типа. При дијагностиковању скоро сви болесници имају знаке остеопорозе (70% остеопороза, 30% преломи) [3].

Преломи дугих костију настају као последица разређења коштане масе и најчешће се виђају на надлактицама или бутној кости. Овакви преломи обично захтевају хируршку фиксацију. Ирадијација, као једини вид терапије, може се извести у појединим случајевима, али је треба применити над свим регијама скелета склоним прелому. Препоручена дозе фракције је 8-10 Gy. Остеопороза може постојати као изолован пореме-

ћај коштане грађе у мијелому, али се најчешће виђају остеолитичне промене, и то у пределу кичмених пршљенова, које доводе до компресивних прелома и колапса тела кичменог пршљена. Клинички се манифестује оштрим, локализованим болом на месту лезије, па болна места треба третирати зрачењем у појединачним фракцијама јачине 8-10 Gy [4].

За хитну контролу бола и стабилизацију кичмених пршљенова користи се вертебропластика, и то у случајевима када су лезије ограничене на један или пар суседних пршљенова. Код болесника с нестабилним кичменим стубом потребне су сложене неурохируршке и ортопедске интервенције, како би се сачувала и повратила његова функција [5].

БИСФОСФОНАТИ

Бисфосфонати инхибирају пролиферацију и диференцијацију остеокласта из њихових прекурсора и њихово прегруписавање око зоне тумора. Ови агенси се везују за површину костију, штитећи је тако од деструкције, а инхибирају стварање интерлеукина 6 (IL-6), најважнијег фактора раста за мијеломске ћелије. На овај начин стимулишу апоптозу остеокласта и мијеломских ћелија [6].

Ефикасност бисфосфоната, клодроната, памидроната и золендроната у превенцији коштаних лезија била је предмет неколико рандомизираних студија, док за ибандронат има мање података. С обзиром на уопште слабу гастроинтестиналну апсорпцију оралних бисфосфоната (мање од 3%), препоручује се примена лека најмање сат вре-

Correspondence to:

Nenad GOVEDAROVIĆ
Klinika za hematologiju
Klinički centar Niš
Bul. dr Zorana Đinđića 48
18000 Niš
Srbija
nenadg@junis.ni.ac.rs

мена пре obroka. Из података једне студије у Финској лечење клодронатом у дози од 2,4 грама смањила је за 50% развој остеолитичких лезија, ниво калцијума у серуму и ниво калциурије код болесника у односу на групу испитаника која је примала плацебо [7]. Слични резултати су постигнути и у британској студији са мањим дневним дозама лека (1,6 грама) [8]. Бол у леђима и смањење телесне висине били су мањи код болесника који су примали клодронат, а такође су имали бољи клинички налаз након 24 месеца, без утицаја на дужину преживљавања. Будући да орално дат памидронат има ограничено дејство, препоручује се примена у виду интравенске инфузије у дози од 90 mg током најмање три часа. Неколико студија потврдило је ефикасност памидроната у смањењу бола, хиперкалцијемije и компликација на скелету [9, 10].

Међу новим потентнијим бисфосфонатима најчешће се користе золендронат и ибандронат. Золендронат у дози 2-4 mg дат у петоминутној *i.v.* инфузији показује једнаку ефикасност као и памидронат у дози од 90 mg дат у виду двочасовне *i.v.* инфузије [5]. Због могуће нефротоксичности, препоручено време трајања инфузије је 15 минута, у дози од 4 mg, примењено у месечним интервалима. Код болесника са слабошћу бубрега треба избегавати примену золендроната, што налаже испитивање функције бубрега пре укључивања терапије. Такође, у време примене золендроната треба обуставити нефротоксичне агенсе, као што су нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), контрастна средства и аминокгликозиди. Ибандронат показује предност када је у питању утицај на брзо решавање стања хиперкалцијемije, али са слабијим резултатима у превенцији и лечењу мијеломске болести скелета [11]. Клодронат, ибандронат и памидронат ретко оштећују функцију бубрега, док се оно чешће јавља код примене золендроната [12].

Нежељена дејства бисфосфоната зависе од врсте лека и начина примене. Тако је орална примена повезана са гастроинтестиналним тегобама (губитак апетита, мучнина, дијареја), док су пролазне тегобе сличне грипу (тзв. *flu-like* симптоми), попут артралгије, миалгије и повишене телесне температуре, описане након прве *i.v.* инфузије код око 40% болесника [13]. Као најважнија компликација лечења бисфосфонатима наводи се остеонекроза вилице, с највећим ризиком након примене золендроната. Овај ризик се повећава с продужавањем лечења, као и услед постојања других декланширајућих чинилаца – ослабљеног имунитета, локалних инфекција, примене кортикоида и цитостатика и стоматолошких интервенција [14].

Према препорукама Клинике „Мејо“ (*Mayo Clinic*), интравенски дат памидронат или золендронат су подједнако ефикасни у лечењу оболелих од мијеломске болести скелета, с тим да се памидронату даје предност због мањег ризика од појаве тешких компликација, док британска школа изједначава терапијске ефекте клодроната, памидроната и золендроната, али наглашава да терапију треба изабрати према личном опредељењу лекара и болесника [8]. Код свих болесника с

активном болешћу скелета у мијелому препоручује се примена бисфосфоната у интравенском облику сваке четири недеље. Због описаног ризика од остеонекрозе, терапију треба обуставити након две године узастопне примене или у случају постизања комплетног одговора (плато фазе) болести. За све остале болеснике лечење је могуће наставити у виду појединачних доза на свака три месеца [15].

БОЛ

Већина болесника с мијеломом осећа умерени до тешки бол у костима, посебно у лумбалном делу кичменог стуба. У настанку бола има удела инфламаторно дејство цитокина и простагландина на нервне завршетке, док микрофрактуре пршљенова и патолошки преломи ребара, карлице и дугих костију доводе до раздирућег бола с изненадним почетком. Бол је доминантни симптом при постављању дијагнозе и уједно показатељ релапса или прогресије болести. Због свега овога, код већине болесника је, уз хемиотерапију и зрачење, потребна и терапија усмерена на сузбијање бола.

Како је осетљивост на бол субјективна категорија, коришћењем скала за градирање врши се неопходна процена јачине бола од стране самог болесника, како при укључењу, тако и при праћењу аналгетске терапије. Код скоро свих болесника с мијеломом оралним аналгетцима могуће је постићи задовољавајућу аналгезију. У пракси се за сузбијање бола изазваног туморима користи скала Светске здравствене организације (Табела 1) [16]. НСАИЛ својим аналгетичким

Табела 1. Скала терапије за бол према критеријумима Светске здравствене организације

Table 1. World Health Organization guidelines on pain management

Ниво Level	Лекови Drugs	
1	НСАИЛ NSAIDs	Аспирин Aspirin
		Ибупрофен Ibuprofen
		Напроксен Naproxen
		COX-2 инхибитори COX-2 inhibitors
2	Слаби опиоиди Weak opioids	Кодеин Codein
		Дихидрокодеин Dihydrocodein
		Трамадол Tramadol
		Тилидилат Tilidilat
3	Јаки опиоиди Strong opioids	Морфин Morphine
		Левометадон Levometadon
		Бупренорфин Buprenorphine
		Фентанил Fentanyl

НСАИЛ – нестероидни антиинфламаторни лекови; COX-2 инхибитори – инхибитори циклооксигеназе 2
NSAIDs – non-steroid anti-inflammatory drugs; COX-2 inhibitors – ciklooxigenase 2 inhibitors

и антиинфламаторним дејством у извесној мери могу успорити ресорпцију кости узроковану простагландинима. У последње време се замењују новим агенсима, COX-2 инхибиторима, који показују мању нефротоксичност и бољу подношљивост гастроинтестиналног тракта. У другој линији терапије бола користе се слаби опиоидни аналгетици, који своје аналгетско дејство остварују блокадом специфичних рецептора за бол у централном нервном систему. Трећу линију ове скале чине јаки опиоидни аналгетици, као и фентанил за трансдермалну примену, који има предност због дугог дејства и добре подношљивости.

Јасно издвајање опиоида као лекова друге или треће линије није увек изводљиво, будући да и сами опиоиди међу собом варирају у аналгетичком дејству и нежељеним ефектима. Код око 70% болесника потребна је замена једног опиоидног лека другим, како би се превазишло ослабљено аналгетичко дејство и ублажили нежељени ефекти, као што су мучнина и сувоћа уста.

У складу са скалом Светске здравствене организације, појачање ефикасности терапије опиоидима може се остварити додавањем гликокортикоида, антидепресива или неуролептика. Код болесника код којих се наведеним мерама не може сузбити бол препоручује се континуирана интравенска или интратекална примена морфина.

АНЕМИЈА

Анемија је уобичајена компликација мијелома и јавља се код 20-60% болесника при постављању дијагнозе, да би током трајања болести практично сви болесници постали анемични [5, 17]. Патогенеза анемије у мијелому је комплексна и укључује смањено стварање еритропоетина код свих болесника с инсуфицијенцијом бубрега и око 25% болесника с нормалном вредношћу креатинина и смањен број еритроидних прекурсора који је изазван директним проапоптотским дејством FAS-лиганд позитивних мијеломских ћелија, скраћеним веком еритроцита, ослабљеним искоришћавањем гвожђа и парапротеином узрокованим повећањем волумена, што доводи до дилуционе анемије. У наставку сама терапија може изазвати или погоршати постојећу анемију [18].

Болесницима с тешким анемијским синдромом потребне су трансфузије издвојених еритроцита. Трансфузија две јединице издвојених еритроцита доводи до повећања вредности хемоглобина за 20 g/l.

Код већине болесника с мијеломом лечење еритропоетином је најпогоднија опција. При вредности хемоглобина мање од 100 g/l треба започети лечење еритропоетином α или β , у дози од 10.000 јединица два пута недељно, или у дози од 30.000 јединица недељно, односно дарбопоетином у дози од 150 μ g недељно. Вредности хемоглобина треба пратити једном недељно уз корекцију дозе, при чему је просечно време одговора на терапију око пет недеља [5]. Ако током шест недеља не дође до терапијског одговора, дозу еритропое-

тина треба удвостручити. Услед стимулације еритропоезе повећавају се и потребе за гвожђем, што налаже суплементацију препаратима гвожђа. Истовремена интравенска примена гвожђа болесницима с анемијом бубрежног порекла смањује потребну дозу еритропоетина за чак 30-70%, док је орална терапија гвожђем мање ефикасна [5].

Најважније нежељено дејство лечења еритропоетином је тромбоемболизам, при чему су ризику нарочито изложени болесници који су примали талидомид или леналидомид. Код болесника с ризиком препоручује се превентивна терапија нискомолекуларним хепарином или аспирином. Од других нежељених ефеката наводи се хипертензија, која је ретка, док се најчешће описују благе и пролазне реакције у виду благог бола и еритема на месту убода иглом [5].

ИНФЕКЦИЈЕ

Инфекције, посебно оне изазване бактеријским узрочницима, честе су компликације болести и најчешћи узрок морталитета особа оболелих од мијелома. Склоност ових болесника инфекцијама настаје као резултат смањеног стварања поликлоналних имуноглобулина, гранулоцитопеније и ослабљене функције Т-лимфоцита [19]. Болесници лечени великим дозама кортикостероида подложни су вирусним и гљивичним инфекцијама, при чему се ове потоње најчешће манифестују као орална или орофарингеална кандидијаза. Спектар изолованих узрочника у време фебрилности мења се током развоја болести. У почетној фази мијелома најчешће се јављају инфекције дисајног тракта (bronхитис, пнеумонија) изазване микроорганизмима *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*. У каснијим фазама болести и током неутропеније након хемиотерапије чешће се изолују *Staphylococcus aureus* и Грам-негативни сојеви, који су и главни узрочници инфекције уротракта и септикемије. Инфекције узроковане Грам-позитивним бактеријама бележе се код 20-40% болесника на високодозној терапији или након аутологне трансплантације матичних ћелија хематопоезе [20].

ПРОФИЛАКСА ИНФЕКЦИЈА

Применом имуноглобулина код болесника с мијеломом у знатној се мери може смањити склоност инфекцијама. У једној рандомизираној студији болесници у плато фази су месечно добијали *i.v.* имуноглобулин у дози од 0,4 g/kg током једногодишњег периода, што је значајно умањило учесталост и тежину инфекција у односу на групу испитаника који су примали плацебо [21]. Током индукционе хемиотерапије препоручује се превенција инфекције *Pneumocystis carinii* пероралним давањем триметоприм-сулфаметоксазола (160-800 mg) два пута дневно. Ипак, искуства досадашњих студија указују на то да антибиотска профилакса треба да се

заснива на профилу ризика за сваког болесника понаособ. У процењивању ризика за инфекцију веома су важни анамнеза болесника о претходним инфекцијама и модалитет претходно примењене хемиотерапије. Болесници на високодозном режиму кортикостероида, који примају VAD или бортезомиб у високом су ризику од инфекције или реактивације инфекције херпес вирусом. Код ових болесника потребна је профилакса оралним ацикловиром у дози од 800 mg сваких шест сати или новијим антивирусним лековима, као што су фамцикловир и валацикловир. Болесници лечени високим дозама кортикостероида су такође подложни гљивичним инфекцијама, посебно кандидијази проксималног дела гастроинтестиналног тракта, што захтева профилаксу антифунгалним лековима. У овим случајевима индикована је примена оралне суспензије амфотерицина сваких шест сати или оралног флуконазола у дози од 50 mg дневно [5].

ВАКЦИНАЦИЈА

Премда се вакцинисање против грипа, пнеумокока, хемофилуса и менингокока може узети у обзир, опште је познато да је код болесника с мијеломом стварање заштитних антитела знатно смањено у поређењу са здравим особама. Тако је у једној студији утврђено да је након вакцине против грипа задовољавајући титар антитела постигнут код свега 19% болесника, док је у студији која се бавила антипнеумококном профилаксом свега 61% болесника одреаговало стварањем заштитних антитела. Стога је клиничка вредност вакцинације болесника с мијеломом и даље предмет истраживања [22].

ЛЕЧЕЊЕ ОД ИНФЕКЦИЈА

Болесници на високодозним режимима и кандидати за аутологну или алогену трансплантацију коштане сржи изложени су додатним ризицима за инфекцију. Ганцикловир, фоскарнет и цидовир су лекови избора код инфекције цитомегаловирусом, док је рибавирин индикован код тешких инфекција плућа изазваних респираторним синцицијалним вирусом [5].

У случају инвазивних гљивичних инфекција амфотерицин Б је и даље стандард, док је болеснике с апсцесима у централном нервном систему или аспергилозом плућних артерија, поред примене лекове, потребно подвргнути и неодложном хируршком лечењу. Каспофунгин и вориконазол су нови антифунгални лекови, који су, у поређењу са стандардним амфотерицином, показали бољу ефикасност и бољу подношљивост [23].

Гранулоцитни колонистимулишући фактор (G-CSF) рутински се користи за убрзање опоравка гранулоцитопоезе након аутологне или алогене трансплантације. Једна рандомизирана студија која је обухватила особе оболеле од мијелома с тешком неутропенијом након хемиотерапије показала је да примена G-CSF (5 mg/kg

дневно) уз антибиотике повољно утиче на исход лечења од инфекција. Ово дејство се односи на мању стопу морталитета, мањи број болничких дана и превениране суперинфекције и гљивичне инфекције. Нажалост, иако додавање G-CSF антибиотцима значајно повећава стопу терапијског одговора, нема утицаја на дужину преживљавања болесника [24].

ХИПЕРКАЛЦИЈЕМИЈА

Хиперкалцијемија је најчешћа метаболичка компликација у мултиплом мијелому и претежно је узрокована деструкцијом костију од стране тумора. Ресорпција костију у мијелому је посредована бројним цитокинима који су означени као остеокластни активирајући фактори. Код болесника с оштећеном функцијом бубрега смањено излучивање калцијума додатно може погоршати хиперкалцијемију. Лабораторијско дијагностиковање хиперкалцијемије може бити отежано јер се већи део калцијума у серуму везује за албумин, те је потребно одредити ниво јонизованог калцијума. Болесници са благо повишеним нивоом калцијума у серуму (мање од 3 mmol/l) обично немају симптоме обољења, док они са израженијом хиперкалцијемом (3-4 mmol/l) имају симптоме у виду губитка апетита, мучнине, гађења, сувоће уста, констипације, жеђи, полиурије и различитих облика поремећаја свести, па и коме. Вредности веће од 4 mmol/l могу довести до тзв. хиперкалцемичне кризе, која може бити и фатална ако се не предузму хитне терапијске мере. Најефикаснији вид лечења хиперкалцијемије је само лечење основне болести. Ипак, за болеснике с израженом хиперкалцијемом и симптомима индиковано је симптоматско лечење. Започиње се давањем физиолошког раствора (3-6 литара дневно), како би се надокнадила ванћелијска течност и покренула калциуреза. Понекад је само ова мера довољна да се ниво калцијум смањи за 0,3-0,5 mmol/l током 48 часова. Додавањем диуретика Хенлеове петље (фуросемид у дози 80-100 mg дневно) индукује се диуреза калцијума, али оваква терапија захтева брижљиво праћење промена централног венског притиска и електролитног статуса ако за то постоје одговарајући услови [5, 25].

Примена бисфосфоната је уз хидратацију стандардна терапија хиперкалцијемиие код оболелих од мијелома. Може се применити клодронат, било као појединачна инфузија у дози од 1200 mg током шест сати, било у понављаним дневним дозама од 300 mg до 600 mg. Памидронат се даје као једнократна трочасовна инфузија у дози 60-90 mg. До смањења нивоа калцијума долази након два-три дана, а нормокалцијемија се обично постиже после 10-14 дана ако је примењен клодронат, односно 20-30 дана ако је дат памидронат. Лечење бисфосфонатима треба наставити оралним клодронатом (400 mg сваких осам сати), интермитентно клодронатом (600-1200 mg једном месечно) или памидронатом (60-90 mg једном месечно). Ибандронат (двочасовна i.v. инфузија у дози 2-6 mg) и золендронат (петнае-

сто минутна *i.v.* инфузија у дози од 4 mg делотворнији су од памидроната у лечењу хиперкалцијемije и погодни за *i.v.* примену у краћем временском интервалу. Ибандронат се може дати као спори *i.v.* болус [5, 26].

За болеснике код којих постоји ризик од хиперкалцијемичне кризе у обзир долази и терапија калцитонином. Калцитонин супримира ресорпцију костију од стране остеокласта, инхибира реасорпцију калцијума у бубрежним тубулама и може смањити ниво калцијума током два часа. Коначно, кортикостероиди, као саставни део терапијских режима лечења особа оболелих од мијелома, умањују цревну апсорпцију калцијума, а у извесном степену и инхибирају ресорпцију костију. Стога се у случају хиперкалцијемije могу комбиновати са горенаведеним видовима терапије [5].

ХИПЕРВИСКОЗНИ СИНДРОМ

Хипервискозни синдром се бележи код 4,2% болесника с мултиплим мијеломом [27]. Настаје због хиперпродукције М-протеина, чиме се мењају реолошка својства крви и ремети микроциркулација. Клиничко тројство овог синдрома чине ретинопатија с поремећајем вида, мукозна крварења и неуролошки поремећаји [28]. Вискозност се дефинише на основу релативне вискозности серума у односу на воду (нормално 1,8), те се знаци хипервискозности јављају при вредности већој од 5, што одговара концентрацији парапротеина IgG од 40 g/l, IgM од 50 g/l, односно IgA од 70 g/l. Плазмафереза је метода избора за све болеснике с хипервискозним синдромом, чиме се уклања вишак протеина у серуму. Плазмафереза је релативно безбедна процедура, коју је могуће понављати сходно индивидуалним индикацијама, а од нежељених дејстава могу се јавити хипотензија, електролитни поремећаји и алергијска реакција на растворе који се користе током извођења овог поступка [27, 29].

ЕМЕЗА

Мучнина и повраћање су честе тегобе болесника с канцером на агресивној полихемиотерапији, а клинички се испољавају као антиципација – психогена (пре укључења терапије), акутна и одложена. За контролу емезе предложене су смернице експерата донесене на консензус-конференцији у Перуђи (Табела 2) [30], ко-

Табела 2. Смернице за антиеметогену терапију
Table 2. Guidelines for the therapy of emesis

Стопа емезе* Rate of emesis*	Акутна емеза (1. дан) Acute emesis (1st day)	Одложена емеза (од 2. дана) Delayed emesis (after 2nd day)
Висока (>70%) High (>70%)	5HT3 + Dexason	Dexason + (MCP / 5HT3)
Умерена (30–70%) Moderate (30–70%)	5HT3 + Dexason	Dexason ± (MCP / 5HT3)
Ниска (10–30%) Low (10–30%)	Dex	-
Веома мала (<10%) Minimal (<10%)	-	-

* У загради је дат проценат болесника с емезом без профилаксе.

* In brackets is shown percent of patients with emesis without prophylaxis.

5HT3 – блокатори 5HT3 рецептора; MCP – метоклопрамид

5HT3 – blockers of 5HT3 receptors, MCP – metoclopramide

је укључују примену антагониста допаминских D2 рецептора (метоклопрамид), антагониста серотонинских 5HT3 рецептора – ондансетрона (4 mg *i.v.* или 8 mg *p.o.* сваких 12 сати) или гранисетрона (1-2 mg *p.o.* сваких 12 сати или 12.5 mg *i.v.*) и дексазона (20 mg *i.v.* током пет дана). Од осталих корисних агенса треба поменути и фенотизијазин и бутирофенон, који централном блокадом D2 рецептора повећавају праг надражаја за повраћање, као и апрепитант, лек новије генерације (125 mg *p.o.* првог дана, 80 mg *p.o.* другог и трећег дана), који своје антиеметско дејство остварује блокадом неурокинин (NK1) рецептора у мозгу [31].

ЗАКЉУЧАК

Супортивна терапија чини веома важан део лечења болесника с мијеломом. Лезије скелета треба третирати бисфосфонатима, локалном зрачном терапијом, вертебропластиком и другим хируршким поступцима за стабилизацију коштаног система, уз истовремено сузбијање бола у складу с тростепеном скалом коју је предложила Светска здравствена организација. С обзиром на то да анемија умањује квалитет живота ових болесника, може се разматрати примена еритропоетина, док је лечење трансфузијама индиковано у случајевима тешке анемије. Угроженост имунолошког система болесника с мијеломом индикује примену антибактеријске и антивирусне профилаксе, поготово током примене хемиотерапијских протокола који захтевају примену терапије емезе према прихваћеним међународним смерницама.

ЛИТЕРАТУРА

- Govedarović N, Mihailović D. Broj, volumen i areal nukleolarnih organizatorskih regiona (NOR-a) kao faktori prognoze u multipnom mijelomu. *Bilt Hematol.* 2004; 32(3):183-6.
- Govedarović N, Vukićević T, Milenović M, Mačukanović L, Tasić J. Naša iskustva u lečenju multipnog mijeloma. *Acta Fac Med Naiss.* 1998; 15(2):109-12.
- Govedarović N, Vukićević T, Koraćević S, Milenović M, Tasić J. Lečenje multipnog mijeloma – naši rezultati. *Bilt Hematol.* 1998; 26(2-3):89-95.
- Govedarović N. Aktuelna terapija multipnog mijeloma. *Acta Fac Med Naiss.* 2002; 19(2):81-7.
- Ludwig H, Zojer N. Supportive care in multiple myeloma. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* 2007; 20(4):817-35.
- Takahashi R, Shimazaki C, Inaba T, Okano A, Hatsuse M, Okamoto A, et al. A newly developed bisphosphonate, YM529, is a potent apoptosis inducer of human myeloma cells. *Leukemia Research.* 2001; 25:77-83.
- Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Finnish Leukaemia Group. Lancet.* 1992; 340:1049-52.

8. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, Chapman C, Dunn J, Kanis JA. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Haematol.* 1998; 100:317-25.
9. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334:488-93.
10. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol.* 1998; 16:593-602.
11. Jackson GH. Renal safety of ibandronate. *Oncologist.* 2005; 10(Suppl 1):4-18.
12. Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. *Oncologist.* 2005; 10:52-62.
13. Hewitt RE, Lissina A, Green AE, Slay ES, Price DA, Sewell AK. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood gd T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol.* 2005; 139:101-11.
14. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single- centre experience in 303 patients. *Br J Haematol.* 2006; 134:620-3.
15. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81:1047-53.
16. Cancer pain relief and palliative care. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1990; 804:1-75.
17. Birgegard G, Gascon P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey. *Eur J Haematol.* 2006; 77:378-86.
18. Musto P. The role of recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 1998; 29:283-91.
19. Massaia M, Dianzani U, Bianchi A, Camponi A, Boccadoro M, Pileri A. Defective generation of alloreactive cytotoxic T lymphocytes (CTL) in human monoclonal gammopathies. *Clin Exp Immunol.* 1988; 73:214-8.
20. Salutati P, Sica S, Laurenti L, Leone F, Chiusolo P, Piccirillo N, et al. Incidence of sepsis after peripheral blood progenitor cells transplantation: analysis of 86 consecutive hemato oncological patients. *Leuk Lymphoma.* 1998; 30:193-7.
21. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for immunoglobulin replacement therapy in multiple myeloma. *Lancet.* 1994; 343:1059-63.
22. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer.* 2000; 82:1261-5.
23. Bernard A, Caillot D, Couaillier JF, Casasnovas O, Guy H, Favre JP. Surgical management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Ann Thorac Surg.* 1997; 64:1441-7.
24. Anaissie EJ, Vartivarian S, Bodey GP, Uzun O, Pinczowski H, Kontoyiannis DP, et al. Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (*Escherichia coli*-derived in cancer patients with fever and neutropenia. *Am J Med.* 1996; 100:17-23.
25. Payne RB, Carver ME, Morgan DB. Interpretation of serum total calcium: effects of adjustment for albumin concentration on frequency of abnormal values and on detection of change in the individual. *J Clin Pathol.* 1979; 32:56-60.
26. Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, Delmas PD, Diel IJ, Fleisch H, et al. Current use of bisphosphonates in oncology. International Bone and Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1998; 16:3890-9.
27. Chow MP, Yung CH, Ho CH, Chong LR. Plasmapheresis in the treatment of Multiple myeloma with hyperviscosity syndrome: a case report. *J Med Sci.* 1987; 8(1):59-63.
28. Govedarović N, Mačukanović L, Marjanović G, Pavlović M, Vukićević T. Komplikacije nastale zbog hiperviskoznog sindroma u multiplom mijelomu. *Bilt Hematol.* 2002; 30(1;2/3):1-42.
29. Park MS, Kim BC, Kim IK, Lee SH, Choi SM, Kim MK. Cerebral Infarction in IgG Multiple Myeloma with Hyperviscosity. *J Korean Med Sci.* 2005; 20:699-701.
30. Aapro MS. How do we manage patients with refractory or breakthrough emesis? *Support Care Cancer.* 2002; 10:106-9.
31. Ho KY, Chiu JW. Multimodal antiemetic therapy and emetic risk profiling. *Ann Acad Med Singapore.* 2005; 34:196-205.

Current Approaches to Supportive Care in Multiple Myeloma

Nenad Govedarović, Tomislav Vukićević
Clinic of Haematology, Clinical Center of Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Myeloma multiplex is a malignant blood disease in which monoclonal expansion of malignant plasma cells occurs, together with hyperproduction of monoclonal protein, as well as impairment of normal haematopoiesis. Specific features of myeloma include bone destruction, renal failure and immunologic deficiency which decreases the overall quality of the patient's life. Thus, prevention and supportive therapy of skeletal disease, anaemia, pain, nausea, infection and hypercalcaemia, represent

the essential part of therapy in myeloma patients. Improvements achieved in the specific haematological treatment, including supportive measures of complications of multiple myeloma, previously defined as incurable malignant disease, results in the improvement of the overall survival and the quality of life of these patients, thus qualifying multiple myeloma into a chronic condition.

Keywords: myeloma; skeletal disease; anaemia; hypercalcaemia