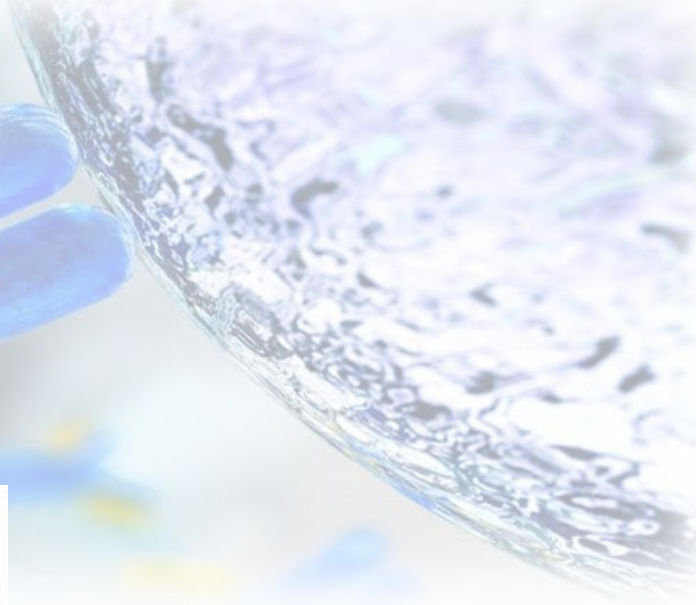
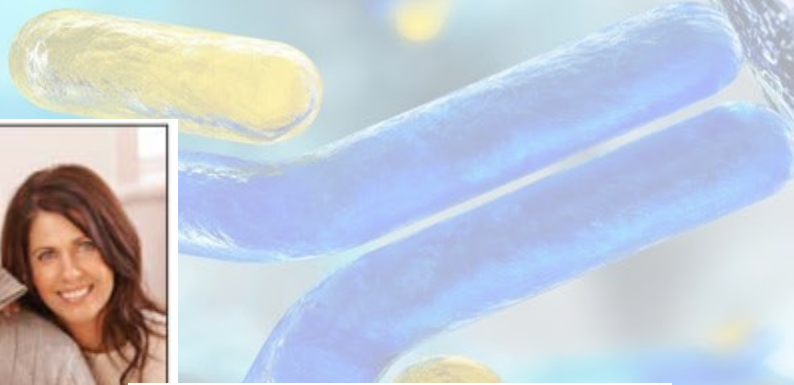




# Διαχείριση επιπλοκών Πολλαπλού Μυελώματος

Άννα Χριστοφορίδου  
Αιματολόγος



# Νέα IMWG κριτήρια 2014

wmcc.org

## Active Myeloma

Not CRAB but now **SLiM CRAB**

- **S** (60% Plasmacytosis)
- **Li** (Light chains I/U >100)
- **M** (MRI 1 or more focal lesion)
- **C** (Calcium elevation)
- **R** (Renal insufficiency)
- **A** (Anemia)
- **B** (Bone disease)



# Στόχοι Θεραπείας

- Αύξηση επιβίωσης/επιβίωσης χωρίς νόσο
- Αντιμετώπιση/πρόληψη επιπλοκών
- Ποιότητα ζωής

# Επιπλοκές νόσου

A microscopic image showing several rod-shaped bacteria. Some are blue, while others are yellow. They are scattered across the field of view, with a larger, more detailed view of a blue rod-shaped bacterium in the foreground.

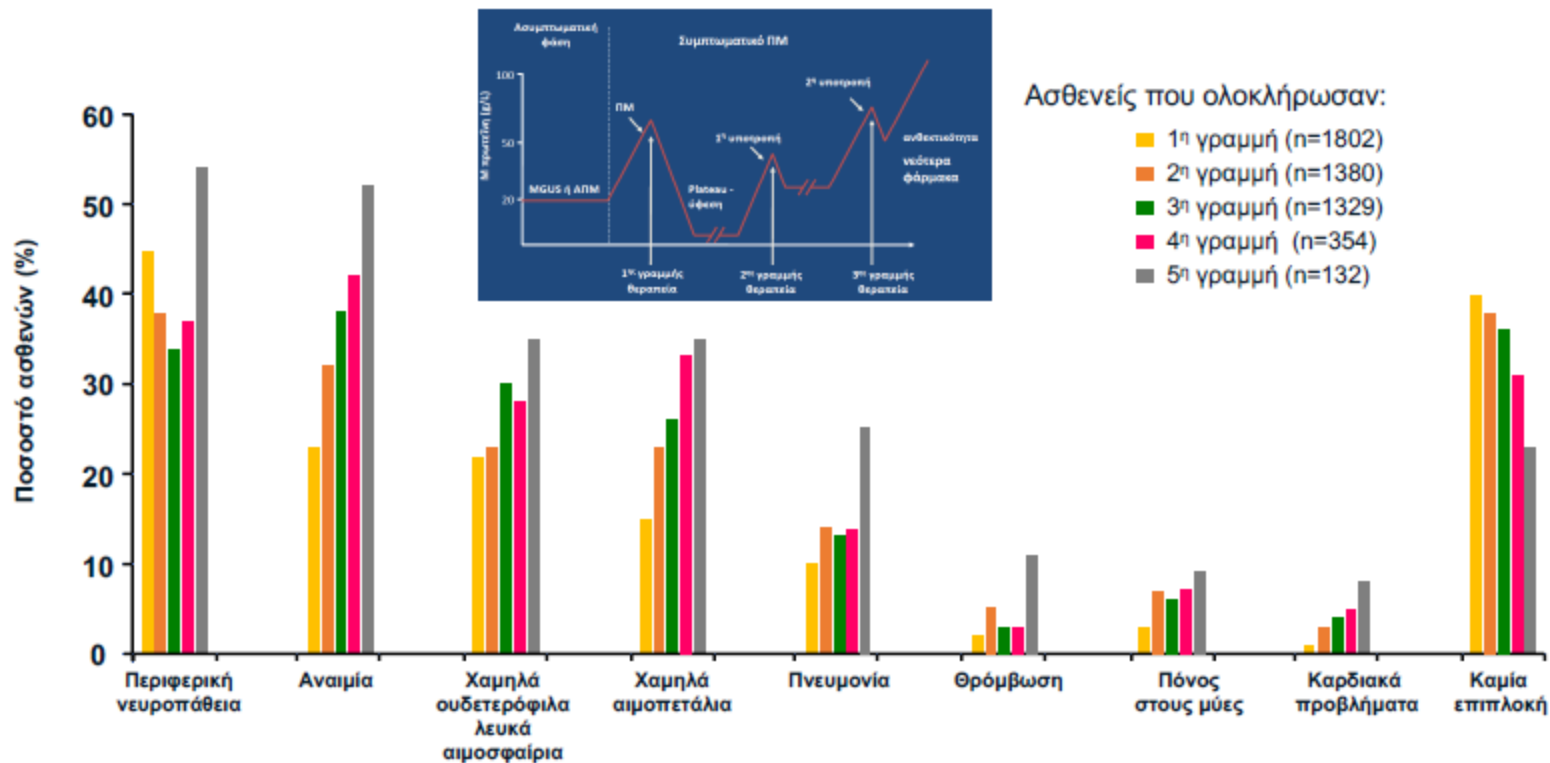
- Αναιμία
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Υπερασβεστιαμία
- Οστικά άλγη/κατάγματα
- Λοιμώξεις

# Επιπλοκές Θεραπείας

A hand holding a glass of water with a blue and yellow pill. The background is a soft-focus image of water and a hand holding a glass.

- Θρόμβωση
- Κυτταροπενίες
- Περιφερική νευροπάθεια
- Λοιμώξεις
- Δερματικά εξανθήματα
- Διάρροια
- Καρδιοτοξικότητα

## Επιπλοκές ανάλογα με τη γραμμή θεραπείας



# Γενικοί κανόνες

- Συν-νοσηρότητες
- Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων
- Γηριατρική εκτίμηση
- **IMWG score και revised Myeloma Comorbidity Index:** προβλέπουν επιβίωση, τοξικότητα θεραπείας, απαραίτητα στην επιλογή θεραπείας πχ ASCT

IMWG score κατηγορία	3ετής επιβίωση (%)	Βαθμού $\geq 3$ μη αιματολογική τοξικότητα στους 12 μ (%)	Διακοπή θεραπείας στους 12 μ (%)
Fit	84	22	16
Intermediate	76	27	21
Frail	57	34	31



# Calculators

- <http://www.myelomafraailtyscorecalculator.net/>
- [http://www.myelomacomorbidityindex.org/en\\_calc.html](http://www.myelomacomorbidityindex.org/en_calc.html)

# Αναιμία

- Σχεδόν 75% στη διάγνωση



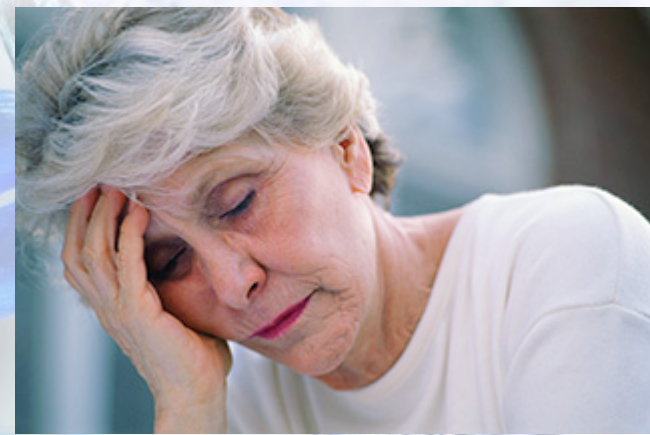
## Πολυ-παραγοντική

- Διήθηση μυελού (κυρίως μέσω επαγωγής ↑ απόπτωσης EB)
- Αιμοαραιώση λόγω υπεργλοιότητας
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Ανεπάρκεια αιματινικών παραγόντων (B12)
- Θεραπεία (αλκυλιωτικοί παράγοντες, ακτινοβολία)
- \*ελαττωμένη απάντηση προγονικών κυττάρων στην Epo, αναιμία χρόνιας φλεγμονής λόγω ↑ εψιδίνης

# Αντιμετώπιση αναιμίας

- Αποκλεισμός ανεπάρκειας σιδήρου, B12 κλπ
- Μεταγγίσεις (αρχικά έως ολοκλήρωση 1-2 κύκλων)
- **Βελτίωση κυρίως με τον έλεγχο της νόσου**
- ESAs
  - Στη μικρότερη δυνατή δόση ώστε Hb ~ 10g/dl, αλλά  $\leq 12\text{g/dl}$
  - Αν παράλληλα αληθής ή λειτουργική σιδηροπενία με TSAT < 20% και/ή HYP0% > 5%, τότε Fe iv
  - Κίνδυνοι: ΕΦΘ, υπέρταση

# Κόπωση



Αποτέλεσμα:

- Αναιμίας
- Κυτταροκινών μυελώματος
- Χρόνιου πόνου
- Αντιμυελωματικής θεραπείας

Αντιμετώπιση με:

- Διόρθωση αναιμίας
- Έλεγχος μυελώματος
- Ήπια άσκηση, περπάτημα
- Διατροφή με μικρά γεύματα, φρούτα και λαχανικά, πρωτεΐνες, αρκετό νερό, αποφυγή επεξεργασμένων σνακ και αλκοόλ
- Ανάπαυση τις ημέρες της θεραπείας

# Νεφρική ανεπάρκεια

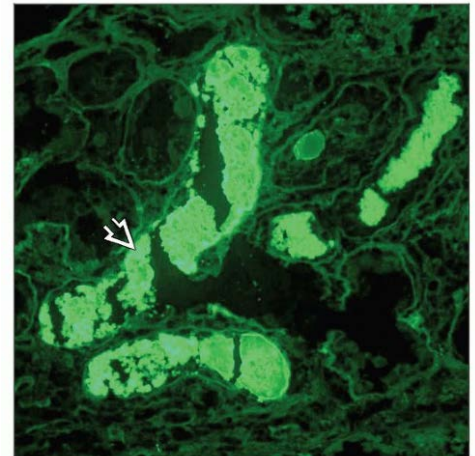
- 20% στη διάγνωση, έως 50% στην πορεία (eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- Με ποια φόρμουλα?
- **Πολλοί μηχανισμοί:**

MDRD equation

CKD-EPI

CKD-EPI creatinine–cystatin C equation

- Cast nephropathy  
(εναπόθεση FLC σε σωληνάρια)
- Αμυλοείδωση
- Υπερασβεστιαμία
- Επίδραση φαρμάκων  
(σκιαστικά, αντιφλεγμονώδη)
- Ουρολοίμωξη
- LCCD (εναπόθεση FLC σε σπειράματα)



# Πρόγνωση/σταδιοποίηση νεφρικής νόσου: KDIGO 2012

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased  <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased  30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Severely increased  >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Serum Creatinine:

2

mg/dL   $\mu\text{mol/L}$

Serum Cystatin C:

2

mg/L

Age:

75

Years

Gender:

Male  Female

Race:

Black  Other

Standardized Assays:

Yes  No  Not Sure

Remove body surface adjustment:

Yes  No  Not Sure

What is the patient's ACR?†

- <30 mg/g  <3 mg/mmol  
 30-300 mg/g  3-30 mg/mmol  
 >300 mg/g  >30 mg/mmol

## Results

CKD-EPI creatinine equation (2009)

32

mL/min/1.73m<sup>2</sup>

CKD-EPI creatinine-cystatin equation (2012)

30

mL/min

CKD-EPI cystatin C equation (2012)

29

mL/min

MDRD study equation

33

mL/min

GFR category is:‡

G3b

ACR category is:\*\*

A2

CKD classification is:

G3b/A2

Risk of progression is:

Very high

Frequency of monitoring should be:

3 times per year

Referral to a nephrologist is:

Recommended

# Πρόληψη νεφρικής ανεπάρκειας

- Διαβήτης, υπέρταση
- Έγκαιρη αντιμετώπιση λοιμώξεων
- Αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων
- Καλή ενυδάτωση
- Αντιμετώπιση υπερασβεστιαμίας
- Περιοδικός έλεγχος με ανοσοηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών σε ούρα 24ώρου. Σε αλβουμινουρία σκεφτόμαστε αμυλοείδωση
- Έγκαιρη αντι-μυελωματική θεραπεία
- Το ζολεανδρονικό οξύ απαιτεί μείωση δόσης σε CrCl 30-60 mL/min
- Αλλαγή σε denosumab όταν υπάρχει σοβαρή ΝΑ



# Αντιμετώπιση υπερασβεστιαϊμίας

Table 1. Treatments for hypercalcemia of malignancy.

Agent	Mechanism of action	Dose	Onset of action	Duration of action	Notable adverse reactions
-------	---------------------	------	-----------------	--------------------	---------------------------

- Μελέτη φάσης II denosumab (120 mg sc denosumab on days 1, 8, 15, and 29) σε **κακοήθη υπερασβεστιαϊμία ανθεκτική σε διφωσφονικά**: 64 και 70% διόρθωσαν ασβέστιο ορού σε  $\leq 10.8$  mg/dl /  $\leq 11,5$  mg/dl την H10 και κατά τη διάρκεια της μελέτης, αντίστοιχα.
- Μελέτη φάσης III denosumab vs zoledronic acid για πρόληψη υπερασβεστιαϊμίας έδειξε στατιστικά σημαντική **καθυστέρηση στο χρόνο εμφάνισης και υποτροπής HCM** στο σκέλος denosumab
- Προς το παρόν ένδειξη μόνο σε **1) νεφρική ανεπάρκεια και 2) δυσανεξία διφωσφονικών**

# Αντιμετώπιση νεφρικής ανεπάρκειας

- Ενυδάτωση, επείγουσα αντιμετώπιση υπερασβεστιαμίας
- Αιμοκάθαρση με high-cutoff hemodialysis membranes (απομάκρυνση FLC)
- **Θεραπεία με βάση το bortezomib+dexa ή άλλο PI**
- Πλασμαφαίρεση? αμφιλεγόμενη
- Προσοχή:
  - Η λεναλιδομίδη απαιτεί μείωση δόσης

# ΧΘ σχήματα σε ΝΑ

- VCD, VTD, PAD (grade 1A)
- Carfilzomib?
- IMiDs επίσης αποτελεσματικά σε ήπια/μέτρια ΝΑ-η λεναλιδομίδη απαιτεί μείωση δόσης
- **Χρόνος** για την επίτευξη μείζονος νεφρικής ανταπόκρισης (renal CR or PR) με thalidomide, bortezomib ή lenalidomide: 2, 1.12 και 1.25 μήνες αντιστοίχως
- Lenalidomide grade 1B
- Daratumumab όχι μείωση δόσης σε ΝΑ, πιθανώς και σε αιμοκαθαιρόμενους
- Αυτόλογη δυνατή με ελαττωμένη μελφαλάνη (140mg/m<sup>2</sup>)

# Οστική νόσος

>80% αναπτύσσουν οστική νόσο

- **Οστεοπόρωση**
- **Οστεολύσεις:** ΣΣ, μακρά οστά, κρανίο, πλευρά, πύελος
- **Παθολογικά κατάγματα**
- **Skeletal-related events:**
  - πίεση νωτιαίου μυελού
  - ανάγκη για χειρουργική επέμβαση για την πρόληψη ή την αποκατάσταση καταγμάτων
  - ανάγκη ακτινοβολίας οστού για τον έλεγχο του μυελώματος και ανακούφιση του πόνου

## **Ορισμός IWG οστικής νόσου για active myeloma:**

- ΜΙΑ ή περισσότερες **οστεολυτικές εστίες** σε α/ες, CT, low dose ολοσωματική CT, PET-CT ( $\geq 5\text{mm}$ )
- ΔΥΟ ή περισσότερες **εστιακές αλλοιώσεις** σε MRI ΣΣ ή ολοσωματική ( $\geq 5\text{mm}$ )
- Οστεοπόρωση μόνο ή συμπιεστικό κάταγμα σπονδύλου μόνο, **δεν** αρκούν χωρίς άλλες ενδείξεις

# Απεικονιστικός έλεγχος

- **Απλές ακτινογραφίες:** παραμένουν standard of care
- **Χαμηλής δόσης ολοσωματική CT (WBLD-CT):** EMN και NCCN guidelines whole-body low-dose CT προτιμώμενη μέθοδος (grade 1A)
- **MRI (ολοσωματική ή spinal-pelvic):** ευαίσθητη μέθοδος ανίχνευσης πρώιμων εστιακών αλλοιώσεων στο μυελό (πχ για πρόγνωση ασυμπτωματικού μυελώματος). Σε ασθενείς με αρνητικό τον κλασικό και WBLD-CT έλεγχο
- **PET-CT:** διάγνωση, πρόγνωση, **ανταπόκριση** (MRD), εξωμυελική νόσος
- **Dexa-scan:** σε ασθενείς χωρίς εμφανή οστική νόσο

# Αντιμετώπιση οστικής νόσου

## 1) Αντι-μυελωματική θεραπεία

## 2) «Bone-modifying» treatment

- ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ: όχι σε ασυμπτωματικό μυέλωμα. Zometa 4mg/4w, επ'αόριστον (EMN) ή q4w 1<sup>ο</sup> έτος, q3 μήνες 2<sup>ο</sup> έτος και στοπ (Mayo). Επαναχορήγηση σε υποτροπή. Άγνωστο αν ωφελούνται ασθενείς σε  $\geq$ VGPR. Άγνωστο αν ωφελούνται ασθενείς με (-) MRI. Μείωση δόσης Zometa σε CrCl 30-60 mL/min. Αν οστεοπόρωση άλλης αιτιολογίας τότε κλασική θεραπεία οπ.
- ΝΤΕΝΟΣΟΥΜΑΜΠΗ (όχι άδεια)
- Σε ασθενείς με τελική Ν.Α. σε αιμοκάθαρση συνέχιση μηνιαίου Zometa

# Παρενέργειες "bone-modifying" treatment

- ✓ Οστεονεκρωση γνάθου (ΟΝΓ), άτυπα κατάγματα μηριαίου, οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου
- ✓ **Οδηγίες πρόληψης ΟΝΓ**

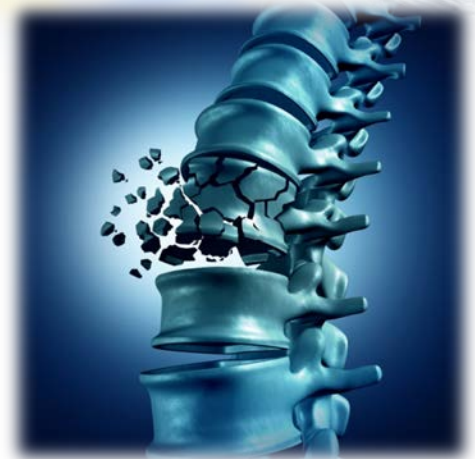
Πριν από τη χορήγηση BP, λεπτομερής οδοντιατρική εξέταση και επίλυση όλων των μείζονων οδοντικών προβλημάτων. Διακοπή BP για 90<sup>η</sup> προ και μετά επεμβατικής στοματικής θεραπείας. Σε περιπτώσεις ΟΝΓ, διακοπή BP και στην κρίση του ιατρού εάν επαναχορηγηθούν μετά την επούλωση



- ✓ Υπασβεσταιμία:
  - Η προϋπάρχουσα υπασβεσταιμία πρέπει να διορθώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με ζολεανδρονικό ή XGEVA (βιταμίνη D3 400IU+600 mg ασβέστιο/ημέρα)
  - Ετήσια μέτρηση επιπέδων βιτ D3
- ✓ Υπερασβεσταιμία μετά τη διακοπή της θεραπείας με denosumab σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών
- ✓ Νεφρική ανεπάρκεια με ζολεανδρονικό: διακοπή έως επάνοδο σε baseline

# Αντιμετώπιση οστικής νόσου: **συμπιεστικά κατάγματα**

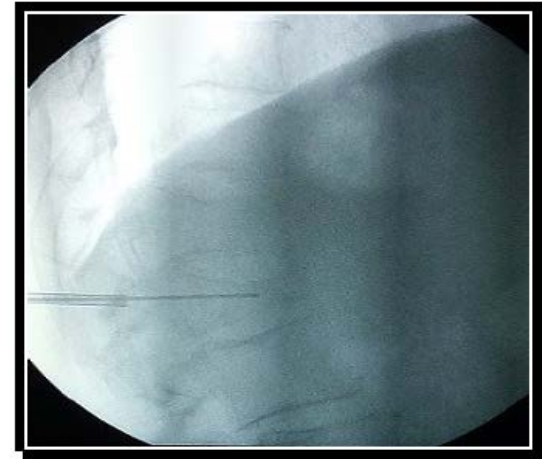
- Αναλγησία
- Ακινοβολία: για μη ελεγχόμενο πόνο ή για επικείμενη πίεση Ν.Μ.
- Ζώνες μπορεί να παρέχουν επαρκή στήριξη έως ότου δράσει η θεραπεία
- Σπονδυλοπλαστική
- Κυφοπλαστική





# Σπονδυλοπλαστική-κυφοπλαστική

- Ελάχιστη επεμβατική θεραπεία με διαδερμική προσπέλαση: ορθοπαιδικός, νευροχειρουργός, επεμβατικός ακτινολόγος
- Πρόσφατο κάταγμα < 6 εβδομ
- Άλγος που δεν υποχωρεί: 80% ύφεση
- Όχι σε πίεση N.M. (ακτινοβολία, χειρουργείο αν τεμαχίδια οστού)
- Πρόληψη κύφωσης
- Επιπλοκή: διαφυγή τσιμέντου στην περιοχή (19,7%) συνήθως ασήμαντη, αλλά μπορεί πίεση νεύρων, είσοδος στην κυκλοφορία. Λιγότερο με balloon Kyphoplasty





# Θρόμβωση

- ΕΦΘ
  - ΠΕ
  - Επιπολής ΦΘ
  - Αρτηριακές θρομβώσεις
- 
- ✓ Κυρίως πρώτοι 6 μήνες, λιγότερο στην ύφεση ή σε υποτροπή
  - ✓ Κυρίως σε θεραπεία με IMiDs μόνο ή μαζί με DXM, Carfilzomib, Doxo, ESAs

## **Παθογένεση σε επίπεδο ΠΚ:**

- Κυτταροκίνες
- NETs
- ↑ von Willebrand factor, fibrinogen, FVIII
- επίκτητη APCR
- ↓PS

# Προδιαθεσικοί παράγοντες ΘΕΝ- Guidelines θρομβοπροφύλαξης IMWG

## ΝΟΣΟΣ

- Υπεργλοιότητα
- Ενεργός νόσος

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- IMiDs μαζί με:
- HD-DXM
  - Doxo
  - Συνδυασμένη ΧΘ

## ΑΣΘΕΝΗΣ

- Ιστορικό ΕΦΘ
- Παχυσαρκία (>30kg/m<sup>2</sup>)
- Συν-νοσηρότητες (ΚΑ, ΣΔ, ΧΝΑ, λοίμωξη, ακινησία)
- Συγγενής ή επίκτητη θρομβοφιλία
- Χειρουργείο
- Κεντρικός καθετήρας ή βηματοδότης
- ESAs

0-1 παράγοντας ασθενής ή νόσος: ασπιρίνη 81–325mg/Η

>1 παράγοντας ασθενής η νόσος: LMWH προφυλακτική ή κουμαρινικά full

1 παράγοντας θεραπεία: LMWH προφυλακτική ή κουμαρινικά full

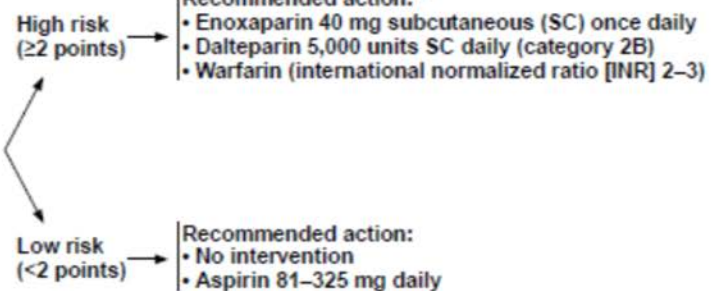
# Προφύλαξη ΕΦΘ

- Διάρκεια πρωτογενούς προφύλαξης?
  - LMWH για τουλάχιστον 4 μήνες και αλλαγή σε aspirin (EMN grade 2C)
- Συντήρηση Len?
- DOACs? (apixaban 2.5mgx2 όχι εγκεκριμένο, προσοχή στη Ν.Α.)
- Νέα **validated** models: SAVED, IMPEDE VTE score (NCCN 2020)

### SAVED Score<sup>m</sup> for Patients Treated with IMiDs

Variable	Point Score
Surgery within 90 days	+2
Asian Race	-3
VTE history	+3
Age $\geq 80$ years	+1
Dexamethasone (regimen dose)	
Standard dose (120–160 mg/cycle)	+1
High dose (>160 mg/cycle)	+2

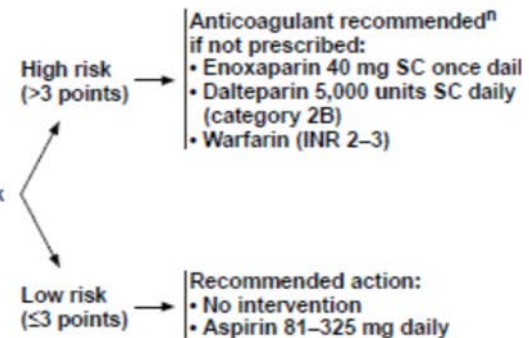
Calculate risk



### IMPEDE VTE Score<sup>o</sup>

Variable	Point Score
IMiD therapy	+4
BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>	+1
Pelvic, hip, or femur fracture	+4
Erythropoiesis-stimulating agent	+1
Dexamethasone (regimen dose)	
Low dose ( $\leq 160$ mg/month)	+2
High dose (>160 mg/month)	+4
Doxorubicin	+3
Ethnicity/Race = Asian/Pacific Islander	-3
History of VTE before multiple myeloma diagnosis	+5
Tunneled line or central venous catheter	+2
Existing thromboprophylaxis: therapeutic LMWH or warfarin	-4
Existing thromboprophylaxis: prophylactic LMWH or aspirin	-3

Calculate risk



# Αντιμετώπιση ΘΕΝ

- Αρχικά: LMWH θεραπευτικές, μείωση δόσης μετά 3 μήνες
- Διάρκεια δευτερογενούς προφύλαξης?
- Διακοπή φαρμάκου και επανέναρξη ή όχι? (ανάλογα κίνδυνος/ωφέλεια)
- Σχέση ΕΦΘ με ελαττωμένη επιβίωση?
- DOACs (εκτός ένδειξης)

# Περιφερική νευροπάθεια

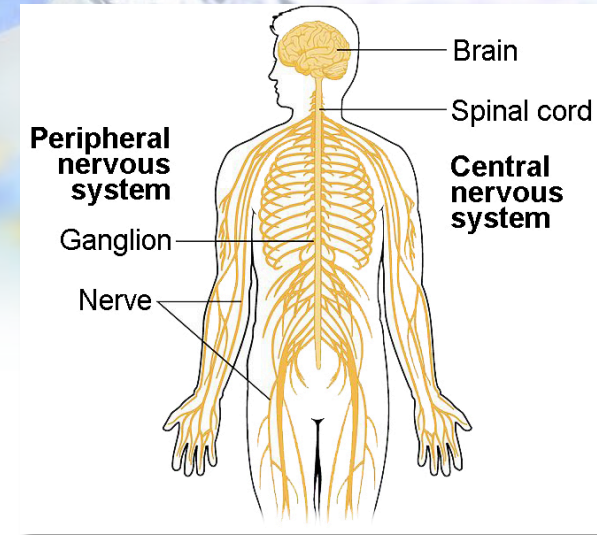
- Έως **75%** των ασθενών υπό αντι-μυελωματική θεραπεία
- Συχνά οδηγεί σε μείωση δόσης ή διακοπή θεραπείας

- Πόνος, διαξιφιστικός ή καυσαλγία
- Αιμωδίες, «μυρμήγκιασμα», «τσιμπήματα καρφίτσας»
- Υπαισθησία
- Δυσαισθησία, ευαισθησία σε ζέστη ή κρύο, υπεραισθησία
- Δυσκολία χρήσης δακτύλων, απώλεια δεξιοτήτων
- Διαταραχή ισορροπίας
- Διαταραχές εγκεφαλικών συζυγιών πχ κώφωση
- Κινητικές διαταραχές
- Μυϊκή αδυναμία/ατροφία, τρόμος, κράμπες
- Υπόταση, βραδυκαρδία
- Διάρροια/δυσκοιλιότητα, ακράτεια



# Μηχανισμοί νευροπάθειας σε Π.Μ.

- Παραπρωτεΐνη
- Αμυλοειδές
- Υπεργλοιότητα
- Διήθηση νεύρων ή μηνίγγων από πλασματοκύτταρα
- Πίεση από πλασμοκύττωμα ή κάταγμα
- Κυτταροκίνες
- Λοιμώξεις πχ έρπητας ζωστήρ
- Τοξικότητα θεραπείας





# Νευροξικότητα Θεραπείας

## Προδιαθεσικοί παράγοντες

Προϋπάρχουσα νευροπάθεια (20% στη διάγνωση)

Το είδος του φαρμάκου

Η δοσολογία και οδός χορήγησης

Προηγούμενη ή ταυτόχρονη έκθεση σε νευροτοξικούς παράγοντες (φάρμακα, ουσίες κλπ)

Ηλικία, σακχαρώδης διαβήτης, αλκοολισμός, θυρεοειδοπάθεια, έλλειψη βιταμινών, ιογενείς λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα

# Κυριότερα φάρμακα σχετιζόμενα με νευροπάθεια

- Αλκαλοειδή vinca 28%
- Πλατίνα 30%
- **Θαλιδομίδη** 23-75%  
(δοσοεξαρτώμενη)
- **Bortezomib** 35-55%, (αθροιστική,  
αλλά συνήθως έως 5<sup>ο</sup> κύκλο, plateau σε  
30-45mg/m<sup>2</sup>)
- Άλλα φάρμακα: ixazomib,  
carfilzomib, lenalidomide,  
romalidomide → κλινικά ασήμαντη





# ΠΝ σχετιζόμενη με θεραπεία

	<b>Bortezomib (BiPNP)</b>	<b>Thalidomide (TiPNP)</b>
Έναρξη	ΠΡΩΙΜΗ Συνήθως μετά 2 <sup>ο</sup> κύκλο	ΟΨΙΜΗ 10-12 μήνες
Grade 3 /4	<10%	20%
Εξέλιξη	Αναστρέψιμη στο 60%, μέσος χρόνος 3-6 μήνες	Μερικώς αναστρέψιμη στο 25%, αργή βελτίωση (χρόνια)

# Αντιμετώπιση νευροπάθειας

- **ΠΡΟΛΗΨΗ**

- Νευρολογική εκτίμηση πριν την έναρξη νευροτοξικού φαρμάκου και τακτικά στη συνέχεια
- διόρθωση ανεπάρκειας βιταμινών Β, λήψη φολικού
- αλλαγή οδού χορήγησης bortezomib από iv σε subc (53% → 38%), μείωση συχνότητας 2 → 1/εβδομ, μείωση δόσεων, αλλαγή φαρμάκου

- **Φαρμακευτική αντιμετώπιση** νευροπαθητικού πόνου: αντιεπιληπτικά gabapentin (Neurontin®) or pregabalin (Lyrica®), SNRIs duloxetine, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (amitriptyline), οπιοειδή, fentanyl
- Μασάζ με μαλακτικά (λάδι καρύδας)
- Φυσικοθεραπεία, βελονισμός?
- Σωματική δραστηριότητα

# Καρδιακές επιπλοκές

- Νόσου: καρδιακή αμυλοείδωση
- Θεραπείας: carfilzomib

# Καρδιοτοξικότητα carfilzomib

Carfilzomib: 2<sup>ης</sup> γενιάς αναστολέας πρωτεασώματος για υποτροπιάζον/ανθεκτικό μυέλωμα, μη αναστρέψιμη αναστολή.

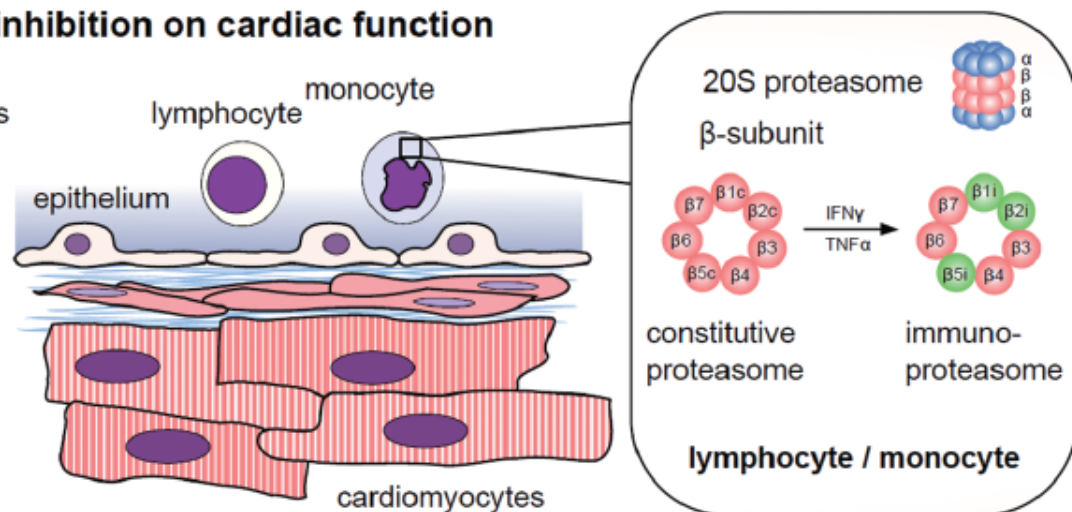
Καρδιακός ιστός/ενδοθήλιο έντονη εξάρτηση από πρωτεάσωμα

- Εμφάνιση ή επιδείνωση: υπέρταση, αρρυθμία, καρδιομυοπάθεια, κ. ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσος
- Αναστρέψιμη Κ.Α.

## Effect of proteasome inhibition on cardiac function

increased plasma TNT levels

increased vascular tone  
perivascular fibrosis  
myocardial hypertrophy  
increase in apoptosis  
ultrastructural damage  
necrosis  
myocarditis (inflammation)  
interstitial fibrosis



# Η καρδιοτοξικότητα του carfilzomib σε μετα-ανάλυση

- Συχνότητα 8.6% για όλους τους βαθμούς και 5% βαθμού  $\geq 3$
- OR 2.03 για όλους τους βαθμούς και 2.04 για  $\geq 3$
- Συγχορήγηση iMIDs αυξάνει κίνδυνο
- Όχι διαφορά ανάμεσα σε νεοδιαγνωσθέντες και υποτροπές ή ανάμεσα σε υψηλή vs χαμηλή δόση carfilzomib



# Πρόληψη καρδιοτοξικότητας

- **Ποιοι κινδυνεύουν?**

- αρχικός έλεγχος με βιοδείκτες πχ NT-pro-BNP και με υπερηχοκαρδιογραφία ΔΕΝ προβλέπει κίνδυνο
  - Ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής ή καρδιακής νόσου → κίνδυνος επιδείνωσης
  - >75 ετών: υψηλότερος κίνδυνος
  - Προηγούμενη θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες, ακτινοβολία μεσοθωρακίου
- 
- Έγχυση σε τουλάχιστον 30', πρόληψη TLS με 250-500ml NS, παρακολούθηση ΑΠ

# Πρόληψη καρδιοτοξικότητας: EMN consensus



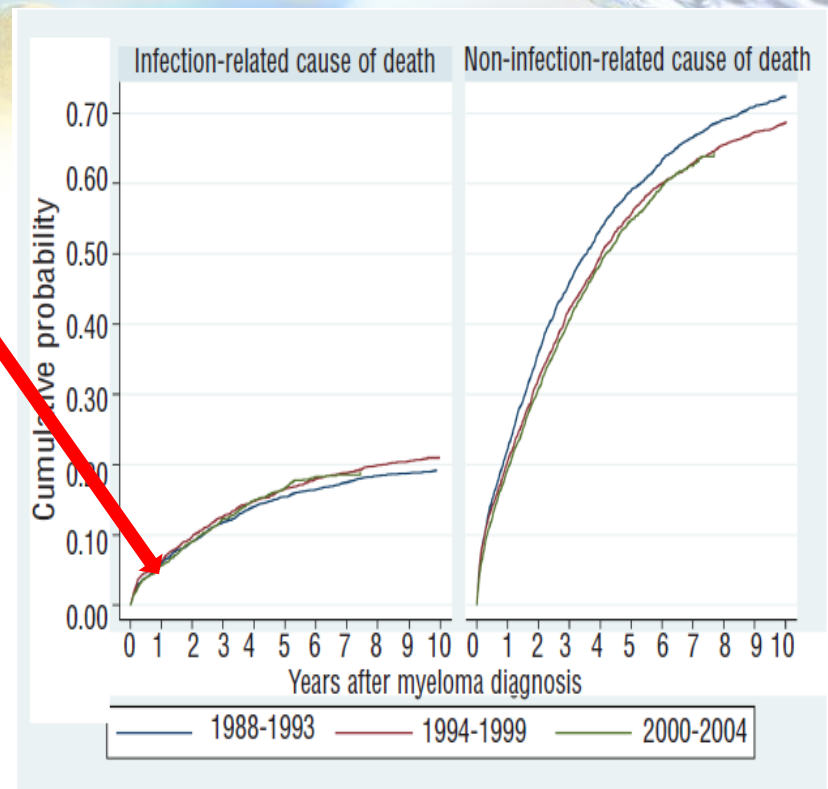
# Μυελοκαταστολή-Λοιμώξεις

- Κίνδυνος βακτηριακής λοίμωξης 7x, κίνδυνος ιογενούς λοίμωξης 10x
- Συχνότερα παθογόνα: Haemophilus influenzae, streptococcus pneumoniae, Gram negative bacilli, ιοί (influenza and herpes zoster), ρjρ, μύκητες

# Λοιμώξεις και θνησιμότητα

Παρακολούθηση 9253 ασθενών με ΠΜ στη Σουηδία

Οι λοιμώξεις ήταν υπεύθυνες για το 22% των θανάτων τους πρώτους 2 μήνες μετά τη διάγνωση αλλά και το 22% των θανάτων κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης



# Ευαισθησία σε λοιμώξεις: παθογένεση

## ΝΟΣΟΣ

- Ανεπάρκεια Β-, Τ, ΝΚ, δενδριτικών
- Νεφρική ανεπάρκεια

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Καταστροφή βλεννογόνων
- Ουδετεροπενία
- Ανοσοανεπάρκεια από IMiDs, PIs κορτικοειδή

## ΑΣΘΕΝΗΣ

- Μεγάλη ηλικία
- Συν-νοσηρότητες

# Πρόληψη λοιμώξεων

- **Χημειοπροφύλαξη**

- Ναι για έρπητα ζωστήρα αν PI ή Daratumumab (εως 6 εβδομάδες μετά)
- Ναι 3 πρώτους μήνες Iena, roma (τριμεθοπρίμη- σουλφομεθοξαζόλη, αμοξυκιλλίνη, ή κινολόνη)

- **Εμβολιασμός**

- γρίπη, Streptococcus pneumonia (PCV13 και  $\geq 8w$  αργότερα PCV23) και Haemophilus influenzae, HBV (ανοσοποιημένοι), αν και ανεπαρκής ανοσοποίηση
- VZV?(live vaccine)
- Όχι με εξασθενημένους ιούς

- **Υποκατάσταση IVIG σε υπογαμμασφαιριναιμία:**

- Αν συχνές, σοβαρές λοιμώξεις

- **G-CSF** σε ουδετεροπενία

# Δερματολογικές αντιδράσεις

- iMIDs: Thalidomide, lenalidomide, pomalidomide
- Εντοπισμένο ή εκτεταμένο **εξάνθημα** κηλιδοβλατιδώδες, δερματοπαθητικό, πομφώδες. Οποιοδήποτε βαθμού: 27%, high grade: 4%
- Κυρίως νωρίς, αλλά και όψιμα
- Αντι-ισταμινικά, τοπικά στεροειδή
- Χαμηλή δόση πρεδνιζολόνης
- Απευαισθητοποίηση με σχήμα προοδευτικά αυξανόμενης δόσης/συχνότητας λεναλιδομίδης
- Συνήθως υποχωρεί χωρίς επανεμφάνιση
- Λιγότερο με πομα





# Διάρροια

## Αίτια

- ΓΑΣ λοιμώξεις
- Βλεννογονίτιδα
- Αυτόνομη νευροπάθεια
- Δυσασπορρόφηση χολικών

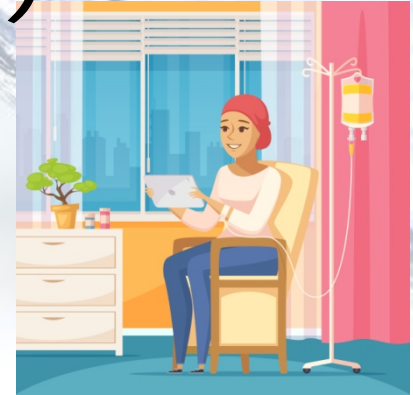
## Αντιμετώπιση

- Αντιβιοτικά
- Λοπεραμίδη
- Ανθεκτική διάρροια: σωματοστατίνη
- Όψιμη διάρροια από **λεναλιδομίδη**: cholestevlam έως 6 δόσεις των 625mg/H (Cholestagel), γρήγορη ύφεση
- **Bortezomib, Panobinostat, ixazomib**



# Αντιδράσεις σχετιζόμενες με έγχυση φαρμάκων (IRR)

- **Daratumumab:** anti-CD38 MoAb
- Κυρίως στην 1<sup>η</sup> χορήγηση. Κυρίως βαθμού 1-2.
- 45% στην 1<sup>η</sup> έγχυση, 6% αθροιστικά στις επόμενες
- Ρινική συμφόρηση, βήχας, δύσπνοια, ναυτία, ρίγος, κνησμός, υπόταση, οίδημα λάρυγγα
- Αυξημένος κίνδυνος σε προϋπάρχον ΧΑΠ (χορήγηση montelukast, βρογχοδιασταλτικών)
- Προετοιμασία με αντιπυρετικό, αντι-ισταμινικό και κορτικοειδές. Προοδευτικά αυξανόμενος ρυθμός έγχυσης. Κορτικοειδές για 2 επόμενες ημέρες (ή σαν μέρος του σχήματος)
- Η **υποδόρια** χορήγηση θα μειώσει τα IRR
- Elotuzumab: anti-CS1 MoAb, 10% IRR



# Θαλιδομίδη: τερατογένεση

- Υποχρεωτικό πρόγραμμα διαχείρισης κινδύνου



# SPM: δεύτερη κακοήθεια

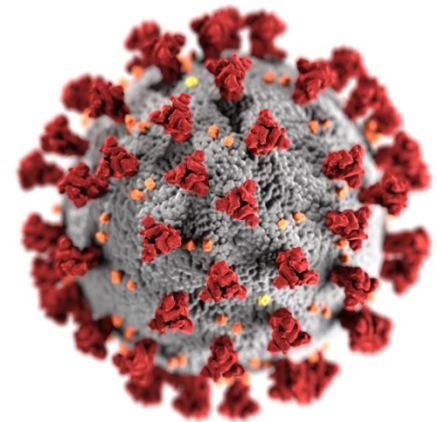
- IMiDs: αιματολογικές κακοήθειες (ΜΔΣ, ΟΜΛ, λεμφώματα), συμπαγείς όγκοι, βασικοκυτταρικό δέρματος
  - Αθροιστική συχνότητα 3.8% στα 3 έτη (2.9% χωρίς τους δερματικούς)
  - Συχνότερα σε ηλικιωμένους και σε μακρά συντήρηση
  - Χρόνος εμφάνισης: 2 έτη
- Elotuzumab

# Σύνοψη ΑΕ

	Τερατογενεση	Π. Νευροπάθεια	Καρδιοτοξικότητα	ΕΦΘ/ΠΕ	Θρομβοπενία	Ουδετεροπενία	Λοιμώξεις	Ιοί	Διάρροια	Δυσκοιλιότητα	SPM	Δερμα	IRR	TLS	PML
IMiDs	Θαλιδομιδή	•	•	•	•	•	•	•			•	•		•	
	Λεναλιδομιδή	•	•	•	•	•	•		•		•	•		•	
	Πομαλιδομιδή	•	•	•	•	•	•				•			•	
PIs	Bortezomib	•	•		•	•		•	•	•				•	•
	Carfilzomib	•		•	•	•							•	•	
	Ixazomib	•	•			•			•	•		•			
HDACi	Panobinostat	•			•	•	•		•	•					
mAbs	Daratumumab				•	•		•					•		
	Elotuzumab						•			•			•		

# COVID-19

- Αυξημένος κίνδυνος ασθενών με μυέλωμα λόγω:
  - Ηλικία
  - Ανοσοανεπάρκεια
  - Νεφρική ανεπάρκεια
  - Υπερπηκτικότητα



# EMN consensus 2020

## Θεραπεία μυελώματος

- PCR πριν από εισαγωγή, ASCT, νέα γραμμή θεραπείας
- Δεν καθυστερούμε θεραπεία σε νεοδιαγνωσθέντες
- Προτίμηση σε all oral σχήματα όπου είναι δυνατό
- Από-εντατικοποίηση θεραπείας πχ απαξ εβδομαδιαίως αντιδισ, μείωση dexa, μηνιαίο dara αντι 15<sup>η</sup>
- Νοσηλεία για επείγοντα πχ νεφρική ανεπάρκεια, πίεση NM
- Αναβολή ASCT και παράταση induction σε σταθερού ρίσκου
- Συντήρηση με λена συνεχίζει
- Αργή υποτροπή: αναβολή θεραπείας σε σταθερού ρίσκου
- Διφωσφονικά ανά τρίμηνο

# EMN consensus 2020

- **Ασθενείς με μυέλωμα και συμπτωματική λοίμωξη από COVID-19**
  - Μη έναρξη ή διακοπή αντι-μυελωματικής θεραπείας μέχρι τον έλεγχο της λοίμωξης
- **Ασθενείς με μυέλωμα και θετική PCR χωρίς συμπτώματα**
  - Καραντίνα για 14 ημέρες εφόσον η νόσος τους επιτρέπει την καθυστέρηση της θεραπείας ή τη διακοπή αυτής
  - Αν επείγει η θεραπεία (πχ ΝΑ ή κατάγματα) έναρξη θεραπείας με στενή παρακολούθηση για συμπτώματα

