

Hulgimüeloomi ravi

Madli Pintson^{1, 2}, Marju Hein³

Hematoloogiliste kasvajate esinemise korral on 10–15%-l juhtudest tegu müeloomtõvega (1). Müeloomtõbi ei ole väljaravitav, kuid ravimitega on võimalik aeglustada haiguse progresseerumist, parandada patsientide elukvaliteeti ning pikendada elu. Viie aasta elulemus Eesti patsientidel aastatel 2010–2014 oli 33% ja ühe aasta elulemus 61% (2). Paranenud elulemuse tõttu on oluline, et tervishoiutöötajad oleksid ravivõimalustega tuttavad. Artiklis on tutvustatud müeloomtõve ravis kasutatavaid peamisi ravimeid ja nende toimemehhanisme.

MÜELOOMTÕBI

Müeloomtõbi on B-rakuline lümfo proliferatiivne haigus, mis tekib plasmarakkude klonaalse paljunemise tagajärjel. Plasmarakud akumulieruvad luuüdis ja toodavad monokloonset immunoglobuliini. Peamised haigustunnused on tingitud monokloonsest immunoglobuliinist, paraproteiinist ning selle kuhjumisest seerumis ja/või uriinis, aga ka osteolüütilisest aktiivsusest. Eesti vähiregistri andmetel diagnoositi 2013. aastal Eestis 76 hulgimüeloomi esmasjuhtu. Standarditud haigestumuskordaja 100 000 inimese kohta meestel oli 3,6 ja naistel 2,2 (3). Müeloomi haigestumisrisk suureneb vanusega. Keskmise vanus diagnoosimisel on 65 aastat (16).

Haiguse progresseerumisel väheneb süveneva immuunpuudulikkuse foonil organismi vastupanuvõime infektsioonidele, tekib luude destruktsioon luuvalu, patoloogiliste murdude ja hüperkaltseemiaga, aneemia, neerupuudulikkus, aga ka neuroloogilised komplikatsioonid. Epidemioloogiliste uuringute põhjal eelneb müeloomtõvele asümpto-

maatiline ebaselge tähendusega monokloonne gammopaatia (ingl *monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS) (1, 16).

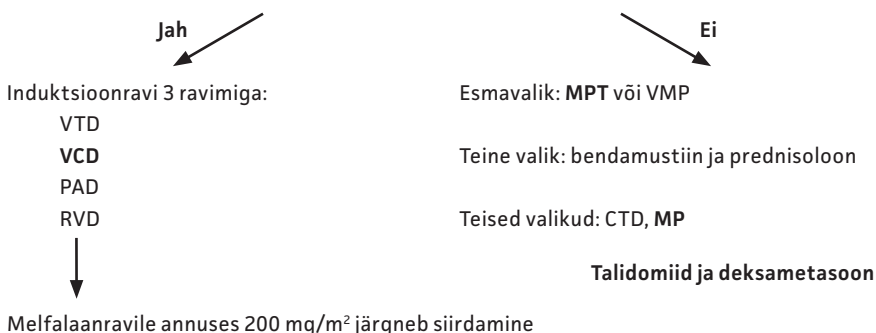
Vaatamata tsüstostaatilisele ravile ei ole võimalik haigusest terveneda, mistõttu ka hea esmase ravivastuse korral on haiguse progresseerumine paratamatu (4). Keemiaravi ei ole näidustatud ebaselge tähendusega monokloonne gammopaatia või loiu kuluga müeloomi korral. Loiu kuluga müeloom on ebaselge tähendusega monokloonne gammopaatia ja hulgimüeloomi vahevorm, mis areneb väga aeglaselt. Keskmise aeg indolentse müeloomi progresiooniks hulgimüeloomiks on 1–2 aastat (4). Ravi ei alustata seni, kuni

pole elundi või koe müeloomist tingitud düsfunktsiooni. Juhuslikustatud uuringud on näidanud, et asümptomaatilise müeloomi korral rakendatav keemiaravi ei paranda elulemust (1).

Viimasel kümnendil on lisandunud sümptomaatilise müeloomi raviskeemi mitmeid ravimeid, mis on praegu ravi alustalaks: bortesomiib (proteasoomi inhibiitor), talidomiid (immunomodulaator, toimemehhanismi ei ole lõplikult välja selgitatud) ja lenalidomiid (immunomodulaator) (1). Enamik patsiente reageerib esialgsele ravile ning saavutatakse haiguse stabiilsus, mis on üldjuhul seotud parema elukvaliteediga.

Euroopa onkoloogide ravisoovituste kohaselt on võrreldes Eestiga ravivalikuid rohkem (vt joonis 1). Tüvirakkude siirdamiseks sobivate patsientide jaoks kasutatakse Eestis ravikombinatsiooni, mis koosneb bortesomiibist, tsüklofosfamiidist ja deksametasoonist (VCD-skeem). Tüvirakkude siirdamiseks mittesobivate patsientide jaoks kasutatakse

Patsient on vereloome autoloogsete tüvirakkude siirdamiseks sobilik kandidaat



MPT – melfalaan, prednisoon, talidomiid; VMP – bortesomiib, melfalaan, prednisoloon; CTD – tsüklofosfamiid, talidomiid, deksametasoon; MP – melfalaan, prednisoloon; VTD – bortesomiib, talidomiid, deksametasoon; VCD – bortesomiib, tsüklofosfamiid, deksametasoon; PAD – bortesomiib, doksorubiin, deksametasoon; RVD – lenalidomiid, bortesomiib, deksametasoon (17)

¹ TÜ Kliinikumi sisekliinik,

² Raviamet,

³ TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik

Kirjavahetajaautor:

Madli Pintson

madli.pintson@gmail.com

Võtmesõnad:

hulgimüeloom, keemiaravi

Joonis 1. Müeloomtõve algoritm Euroopa onkoloogide seltsi (ESMO) ravisoovituste järgi. Paksus kirjas on märgitud ravivalikud Eestis.

Eestis kombinatsioonravi melfalaani, prednisolooni ja talidomiidiga (MPT-raviskeem) ning talidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooni. Talidomiidi talumatuse korral kasutatakse ka melfalaani ja prednisolooni kombinatsioonravi (MP-raviskeemi) (18).

KÕRGDOOSIS KEEMIARAVI KOOS VERELOOME TÜVIRAKKUDE SIIRDAMISEGA

Enne esmavaliku ravi alustamist tuleb otsustada, kas patsient on vereloome autoloogsete tüvirakkude siirdamise kandidaat või mitte, kuna sellest tulenevad erinevad ravivõimalused. Tsütostaatiline ravi koos vereloome tüvirakkude siirdamisega on näidustatud patsientidele vanuses kuni 65 eluaastat, vanuses 65–70 eluaastat sõltub siirdamisotsus patsiendi seisundist ja kaasnevatest haigustest. Üle 70aastastele inimestele tavaliselt kõrgdoosis ravi ei tehta seoses ravist tulenevate suurenenud riskidega. Tsütostaatiline ravi koos vereloome autoloogsete tüvirakkude siirdamisega on efektiivne ravimeetod hulgimüeloomi korral, ent paljud patsiendid ei talu suurtes annustes ravi vanuse, kaasuvate haiguse või halva üldseisundi tõttu (4).

Autoloogsele tüvirakkude siirdamisele eelnev esmane sissejuhatav ravi peaks säilitama tüvirakkude funktsiooni, et neid saaks siirdamiseks koguda. Tsütostaatiline ravi koos vereloome autoloogsete tüvirakkude siirdamisega ei ole müeloomi puhul kuratiivne, rohkem kui 90%-l patsientidest haigus retsidiiveerub (4). Sissejuhatavaks raviks soovitatakse kasutada bortesomiibi koos deksametasooniga, kuid tavaliselt lisatakse juurde ka kolmas ravim järgmisest valikust: talidomiid, tsüklofosfamiid, lenalidomiid või doksorubiitsiin (1, 7, 17).

KEEMIARAVI

Patsientidele, kellele ei saa teha kõrgdoosis keemiaravi koos vereloome autoloogsete tüvirakkude siirdamisega, on ravi eesmärk saavutada kestev ravivastus nii, et ravist

tingitud toksilisus oleks minimaalne. Neil patsientidel on aastast 1960 raviks kasutatud melfalaani ja prednisolooni (MP) või tsüklofosfamiidi ja deksametasooni (CD) kombinatsiooni (1, 8). Uute kliiniliste uuringute tulemuste põhjal on raviskeemi lisandunud bortesomiib ja talidomiid. Kuuest uuringust koosneva metaanalüüsi põhjal parandab talidomiid progressioonivaba elulemust 5,4 kuu ja üldist elulemust 6,6 kuu võrra (5). Bortesomiib parandab üldist elulemust 13 kuu võrra (6).

Patsientidel, kellele esineb 3. või 4. raskusastme neuropaatia või neuropaatia koos valuga, on soovitatav ravi alustada vähem neurotoksilise ravimikombinatsiooniga, milleks sobib lenalidomiid koos deksametasooniga (8). Lenalidomiid on näidustatud ka patsientidele, kes on bortesomiibi-talidomiidi-deksametasooni kombinatsioonravi suhtes refraktaarsed. Tegu on teise valiku raviga ning eelduseks on, et varem on proovitud ravi bortesomiibiga. Lenalidomiidi kasutatakse kas ainult koos deksametasooniga või lisatakse ka tsüklofosfamiid.

Bendamustiin on näidustatud esmavaliku ravimina üle 65aastastele patsientidele, kes ei vasta autoloogsete tüvirakkude siirdamise tingimustele ja kellel on diagnoosimise ajal kliiniliselt väljendunud neuropaatia. Bendamustiinipuhune 1-aastane elulemus on 93% ja progressioonivaba elulemuse mediaan 6,1 kuud (16).

Järgnevalt on välja toodud müeloomtõve ravimite toimemehhanismid ning olulisemad kõrvaltoimed.

Melfalaan

Melfalaan (Alkeran, Aspen Pharma Trading Limited) takistab raku replikatsiooni ning ravimi keskmine absoluutne biosaadavus on 56–85%. Melfalaan läbib vähesel määral hematoentsefaalbarjääri. Melfalaan eritub nii neerude kaudu (umbes 40%) kui ka laguneb spontaanselt inaktiivseteks metaboliitideks (9).

Kõrgdoosis melfalaani toksilisus on suur: esineb luuüdi vereloomet

pärssiv toime koos võimaliku pöördumatu luuüdi-aplaasia tekke riskiga; sage on gastrointestinaalne toksilisus (anoreksia, mukosiit, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus). Nii müelosupressiooni kui ka gastrointestinaalsete kõrvaltoimete raskus ja kestus sõltuvad annusest (9). Samas võib ebapiisav annus kaasa tuua suboptimaalse ravivastuse. Melfalaani kasutamisel võib sageli tekkida ka juuste väljalangemine. Neerukahjustusega müeloomipatsientidel on melfalaanravi varajastes staadiumides esinenud ajutist, kuid märkimisväärset vere ureasisalduse suurenemist.

Luuüdi vereloomet pärssiva toime tõttu on vaja teha regulaarselt vereanalüüse, et vältida luuüdi ülemäärast supressiooni ja pöördumatu luuüdi-aplaasia teket. Vererakkude arvu vähenemine võib jätkuda ka pärast ravi lõpetamist.

Tsüklofosfamiid

Tsüklofosfamiidil (Endoxan, Baxter Oncology GmbH) on tsütostaatiline toime paljude kasvajatüüpide suhtes. Tsüklofosfamiid on inaktiivne eelravim, selle aktiivsed alküülivad metaboliidid tekivad maksametabolismi käigus ja saavutavad maksimaalse kontsentratsiooni 4–6 tundi pärast veenisest manustamist. Aktiivsed metaboliidid takistavad DNA normaalset sünteesimist, lisades DNA-le raku jagunemise ajal alküülriühmad. Suukaudse manustamise järel imendub tsüklofosfamiid kiiresti. Keskmine poolväärtusaeg on nii suukaudse kui ka veenisese manustamise korral vahemikus 4 kuni 8 tundi.

Tsüklofosfamiid jaotub kergesti kudedesse ning läbib hematoentsefaal- ja platsentaarbarjääri ning eritub ka astsiivedelikku. Metaboliidid eritatakse organismist neerude kaudu (10).

Ravi tsüklofosfamiidiga võib põhjustada müelosupressiooni ja immuunreaktsioonide olulise pärssumise, võib tekkida pantsütopeenia. Seetõttu võivad esineda sagedased infektsioonid. Sageli võib tekkida juuste väljalangemine ning sperma-

togeneesi häired. Tsüklofosfamiidi kasutamisel on täheldatud hemorraagilise tsüstiidi, püeliidi, uretriidi ja hematuria esinemist.

Doksorubitsiin

Doksorubitsiin on antratsükliin-antibiootikum. Selle toime mehhanism ei ole veel täielikult selge, kuid on tõestatud, et doksorubitsiin avaldab antineoplastilist toimet tsütotoksilise toimemehhanismi kaudu, eriti DNA mõjutamise, ensüüm topoisomeraas II inhibeerimise ja vabade hapnikuradikaalide moodustumise (ROS) kaudu (14).

Pärast veenisest manustamist jaotub doksorubitsiin kiiresti ulatuslikult kudedesse, sh kopsudesse, maksa, südamesse, põrna, lümfisõlmedesse, luuüdisse ja neerudesse. Jaotusruumala on ligikaudu 25 liitrit kilogrammi kohta. Doksorubitsiin metaboliseeritakse kiiresti maksas. Peamine metaboliit on farmakoloogiliselt aktiivne doksorubitsinool. Ligikaudu 40 kuni 50% manustatud annusest eritub sapiga 7 päeva jooksul, sellest peaaegu pool eritub muutumatul kujul ja ülejäänud metaboliitidena. Ainult 5–15% manustatud annusest eritub uriiniga (14).

Kõrvaltoimete esinemissagedust ja iseloomu mõjutavad manustamise kiirus ja annus. Luuüdi vereloome supressioon on äge annust piirav kõrvaltoime, kuid see on enamasti mööduv. Doksorubitsiini luuüdi või hematoloogilise toksilisuse kliinilisteks tagajärgedeks võivad olla palavik, infektsioonid, sepsis, septiline šokk, verejooksud ja kudede hüpoksia. Ravim on tugeva oksele ajava toimega ning lisaks põhjustab peaaegu kõigil patsientidel alopeetsiat (14).

Kardiotoksilisus on antratsükliinraviga kaasnev sage oht, mis võib ilmnedas varase (s.t ägeda) või hilise (s.t kroonilise) toimena. Doksorubitsiini varase kardiotoksilisuse peamised väljendused on siinustahhükardia ja/või EKG muutused, nagu mittespetsiifilised ST-T-laine muutused. Hilise avaldumisega kardiomiopaatia sümptomiks on vasaku vatsakese väljutusfrakt-

siooni (LVEF) vähenemine ja/või südame paispuudulikkuse sümptomid. Patsiente tuleb informeerida, et doksorubitsiin võib anda uriinile punase värvuse, eriti esimesel urineerimisel pärast ravimi manustamist (14).

Deksametasoon

Deksametasoon on sünteetiline glükokortikoid, millel on tugev põletikuvastane toime ning vähene mineralokortikoidne aktiivsus. Suurte annuste korral (nt 40 mg) vähendab deksametasoon immuunvastust. Deksametasoon tekitab hulgemüeloomi apoptoosi. Kuni 80% deksametasoonist on seotud plasmavalgudega. Jaotusruumala on ligikaudu 1 liiter kilogrammis. Pärast ravimi suukaudset manustamist saabub deksametasooni maksimaalne plasmakontsentratsioon 3 tunni pärast. Deksametasooni biosaadavus on ligikaudu 80%. Väike osa manustatud deksametasoonist eritub muutumatul kujul neerude kaudu, enamik eritub uriiniga metaboliitidena (15).

Ravi deksametasooni suurte annustega suurendab raskete infektsioonide, eelkõige bakter-, seen- ja/või parasiitinfektsioonide tekkeriski. Süsteemsete steroidide kasutamisel võivad tekkida tõsised psühhiaatrilised kõrvaltoimed (depressioon, suitsiidimõtted). Sellised sümptomid tekivad tüüpiliselt mõni päev või mõni nädal pärast ravi alustamist. Patsiente tuleb kortikosteroidide kasutamisel hoolikalt jälgida haavandilise koliidi (sooleperforatsiooni risk), hiljutiste sooleanastomooside, divertikuliidi, hiljutise müokardiinfarkti, diabeedi, neerupuudulikkuse, maksakahjustuse ja osteoporoosi korral. Deksametasooni kombineerimist talidomiidi ja selle analoogidega on seostatud venoosse (eelkõige süva-veeni tromboos ja kopsuemboolia) ning arteriaalse trombemboolia (eelkõige müokardiinfarkt ja ajuinsult) suurema riskiga (15).

Bortesomiib

Bortesomiib on proteasoomi inhibiitor, mis mõjutab mitmeid raku-

siseseid signaalkaskaade, mille tulemusena vähirakk hävib.

Pärast ühe- või mitmekordse annuse veenisisesi manustamist jääb tema keskmine jaotusruumala vahemikku 23,7 kuni 47 liitrit kilogrammi kohta. Bortesomiibi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg (t_{1/2}) mitmekordisel manustamisel on vahemikus 40 kuni 193 tundi (12).

Bortesomiibravi ajal esineb väga sageli seedetrakti kahjustust, sh iiveldust, kõhulahtisust, oksendamist ja kõhukinnisust. Samuti esineb väga sageli hematoloogilist toksilisust (trombotsütopeenia, neutropeenia ja aneemia). Üheks kõige tavalisemaks hematoloogiliseks kõrvaltoimeks on mööduv trombotsütopeenia. Bortesomiib põhjustab väga sageli perifeerset neuropaatiat, mis on domineerivalt sensoorset tüüpi. Siiski on teateid ka raske motoorse neuropaatia kohta, mis on esinenud nii koos sensoorse perifeerse neuropaatiaga kui ka eraldi. Lisaks perifeersele neuropaatiale võib esineda ka autonoomne neuropaatia, millest tingitud kõrvaltoimeteks on posturaalne hüpotensioon ja raske kõhukinnisus (12). Neuropaatiat tekib vähem ravimi nahaalusi manustamisel. Sageli võivad esineda ka peavalu, paresteesia, vähenenud söögiisu, düspnoe, lööve, herpes zoster'i infektsiooni avaldumine ja müalgia.

Talidomiid

Talidomiidil (Thalidomide Celgene, Celgene Europe Ltd) on immunomoduleeriv põletikuvastane ja antineoplastiline toime. *In vitro* katsete ja kliiniliste uuringute põhjal oletatakse, et talidomiidi immunomoduleeriv, põletiku- ja kasvajakvastane toime võib olla seotud tuumorinekroosifaktor alfa supressiooniga (TNF- α), vähendades endoteelirakkude adhesiooni ja mõjutades migratsiooni ning mikroveresoonte formeerumist. Talidomiid on ka tsentraalselt toimiv sedatiivne uinuti, seetõttu võetakse ravimit õhtuti (11).

Talidomiid imendub suukaudsel manustamisel aeglaselt. Talidomiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg

vereplasmas pärast suukaudseid üksikannuseid on 5,5 kuni 7,3 tundi. Põhiline eritumistee on uriiniga (üle 90%) ning väike osa eritub ka väljaheitega. Talidomiidi hinnanguline kliirens sõltub lineaarselt kehakaalust: kliirens suureneb 0,621 liitrit tunni kohta kehakaalu suurenedes 10 kg võrra (11).

Patsiente peab jälgima tromboemboolia, perifeerse neuropaatia, löövete jm nahareaktsioonide, bradükardia, uimasuse, neutropeenia ja trombotsütopeenia suhtes. Perifeerne neuropaatia on talidomiid-ravi väga sage ja raske pöördumatu kõrvaltoime. Talidomiidiga ravitaval patsientidel on suurenenud nii venoosse kui ka arteriaalse tromboemboolia risk. Risk on kõige suurem esimesel 5 ravikuul. Talidomiid on inimesele tugevalt teratogeenne ning põhjustab sageli raskeid ja eluohtlikke kaasasündinud väärarendeid.

Lenalidomiid

Lenalidomiidil (Revlimid, Celgene Europe Ltd) on antineoplastilised, antiangiogeensed, erütropoeesi stimuleerivad ja immunomoduleerivad omadused. Lenalidomiid pärsib teatud hematopoeetiliste kasvajakude proliferatsiooni, suurendab T-rakulist ja loomulike tapjarakkude (NK-rakud) vahendatud immuunsust, takistab mikroveresoonte formeerumist ning pärsib proinflammatoorsete tsütokiinide (nt TNF- α ja IL-6) tootmist monotsüütides (13).

Lenalidomiid imendub suukaudsel manustamisel tühja kõhuga kiiresti, saavutades maksimaalse plasma kontsentratsiooni 0,5 kuni 2 manustamisjärgse tunni jooksul. Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) ja kontsentratsiooni ajakõvera alune pindala (AUC) suurenevad proportsionaalselt annusega. Enamik lenalidomiidist eritub muutumatul kujul neerude kaudu. Renaaalse ekskretsiooni osa täiskliirensist on normaalse neerufunktsiooniga isikutel 90% ning 4% lenalidomiidist eritub väljaheitega (13).

Lenalidomiid on struktuuri poolest sarnane talidomiidiga. Tali-

domiid on inimesele teadaolevalt teratogeenne toimeaine, mis põhjustab raskeid ja eluohtlikke sündidefekte. Lenalidomiidi peamiseks annust piiravateks toksilisteks toimeteks on neutropeenia ja trombotsütopeenia. Hulgimüeloomiga patsientidel suurendab kombinatsioonravi lenalidomiidi ja deksametasooniga venoosse ja arteriaalse tromboemboolia tekkeriski. Väga sagedasteks kõrvaltoimeteks on ka infektsioonid, hüpokaleemia ja hüpokaltseemia, depressioon ja unetus, düspnoe, kõhukinnisus ja kõhulahtisus, väsimus, lööve ning lihasspasmid.

Bendamustiin

Bendamustiin on alküüliv kasvavastane ja tsütotsiidne aine, mille toime põhineb DNA ühe- ja kahekordsete ahelate ristsidumisel alküülimise teel. Bendamustiini põhiline kliirensitee on hüdrolüüs monohüdroksü- ja dihydroksübenadamustiiniks. Bendamustiini teine oluline metabolismitee hõlmab konjugatsiooni glutatiooniga. Ligikaudu 20% manustatud annusest väljub 24 tunni jooksul uriiniga. Polaarsed metaboliidid elimineeruvad põhiliselt sapiga (16).

Kõige sagedasemad bendamustiini kasutamisel esinevad kõrvaltoimed on hematoloogilised probleemid (leukopeenia, trombotsütopeenia), allergilised reaktsioonid, palavik ja seedetrakti sümptomid (iiveldus, oksendamine) (16).

UUED RAVIMID

Viimase kolme aasta jooksul on Euroopas müügiloo saanud järgmised hulgimüeloomi ravimid, mis on näidustatud juhul, kui eelnev ravi pole aidanud: pomalidomiid, karfilsomiib, daratumumab, elotuzumab ja panobinostaat. Ameerika toidu- ja ravimiamet (ingl *Food and Drug Administration, FDA*) on loa andnud ka iksazomiibi kasutamiseks, mis pole Euroopas saadaval.

Arendamisel on veel mitmeid ravimeid, nt proteasoomi inhibiitorid (marizomiib ja oprozomiib); histooni deatsetülaasi inhibiitorid (rikolinostaat, vorinostaat), kine-

siini valgu inhibiitor (filanesiib), tsükliinist sõltuva kinaasi inhibiitor (dinatsikliib), IL-6 inhibiitor (siltuksimab), Bcl-2 (ingl *B-cell lymphoma 2*) inhibiitorid (ABT 199), Brutoni türosiinkinaasi (B-raku antigeeni retseptori ja tsütokiini retseptori radade signaalmolekul) inhibiitor (ibrutiniib), proteiinkinaasi B inhibiitor (afuresertiib) ja fosfoinositiidi 3-kinaasi inhibiitorid (16).

Pomalidomiid (Imnovid, Celgene Europe Ltd) pärsib spetsiifiliselt hematopoeetiliste kasvajakude proliferatsiooni ja kutsub esile apoptoosi. Ta pärsib ka angiogeneesi ning takistab hulgimüeloomi lenalidomiidiresistentsete rakuliinide proliferatsiooni.

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini nähtud kõrvaltoimed on vere ja lümfisüsteemi häired, sh aneemia, neutropeenia ja trombotsütopeenia; manustamiskoha reaktsioonid ja väsimus, palavik, perifeerne turse ning infektsioonid (8, 16).

Karfilsomiib (Kyprolis, Amgen Europe B.V.) on epoksüketoonipõhine tetrapeptiidne teise põlvkonna proteasoomi inhibiitor, millel on anti-proliferatiivne ja proapoptootiline toime hematoloogilistele kasvajatele. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (mis tekkisid enam kui 20%-l uuritavatest) on aneemia, väsimus, diarröa, trombotsütopeenia, iiveldus, palavik, düspnoe, kõha, hingamisteede infektsioon ja perifeerne turse (8, 16).

Daratumumab (Darzalex, Janssen-Cilag International N.V.) on inimese IgG1 κ monokloonne anti-keha, mis seondub CD38 proteiiniga. Seda valku ekspresseeritakse suurtes kogustes hulgimüeloomi kasvajakude pinnal, kuid erineval määral toodavad seda valku ka teist tüüpi rakud ja koed. Daratumumab indutseerib kasvajakude lüüsumist komplemendist sõltuva tsütotoksilisuse, antikehadest sõltuva rakulise tsütotoksilisuse ja antikehadest sõltuva rakulise fagotsütoosi mehhanismide kaudu. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks oli infusioonireaktsioon. Teised sagedamini esinenud kõrvalnähud ($\geq 20\%$) on

väsimus, palavik, köha, ülemiste hingamisteede infektsioon, iiveldus, seljavalu, aneemia, neutropeenia ja trombotsütopeenia (16).

Elotuzumab (Empliciti, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) on immunostimuleeriv humaniseeritud IgG1 monokloonne antikeha, mis spetsiifiliselt sihib SLAMF7 valku (tugevalt ekspresseeritud hulgmüeloomi rakkudes) (16).

Kõige sagedamini (enam kui 10%-l patsientidest) täheldatud kõrvaltoimed on infusioonireaktsioonid, kõhulahtisus, *herpes zoster*’i infektsioon, naosofarüngiit, köha, ülemiste hingamisteede infektsioon, pneumoonia, lümfopeenia ja kaalulangus (16).

Panobinostaat (Farydak, Novartis Europharm Limited) on histooni deatsetülaasi inhibiitor, mis pärsib histooni deatsetülaasi ensümaatilist aktiivsust. Panobinostaadil on kasvajarakkudele tugevam tsütotoksiline toime kui normaalsete rakkudele.

Ravist tulenev hematoloogiline toksilisus hõlmab trombotsütopeeniat, aneemiat, neutropeeniat ja lümfopeeniat. Kõige sagedasemad mittehmatoloogilised kõrvaltoimed on kõhulahtisus, väsimus, iiveldus ja oksendamise (16).

KOKKUVÕTE

Hulgmüeloom on ravimatu haigus, kuid tänu tänapäevasele ravile on see muutunud kroonilise kuluga haiguseks. Keemiaravi ja toetava raviga on võimalik haigete eluiga oluliselt pikendada ning parandada nende elukvaliteeti. Hulgmüeloomi ravi saab jagada kaheks: kõrgdoosis keemiaravi koos autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisega ning keemiaravi ilma tüvirakkude siirdamiseta. Esimese valiku ravi peaks mõlemal juhul sisaldama üht kolmest – bortezomiibi, talidomiidi või lenalidomiidi. Vereloome tüvirakkude siirdamist kasutatakse alla 65aastastel patsientidel, kellel ei ole südame, kopsu, neeru ega maksa talitluse häiret.

Müeloomtõve ravi kõige olulisemateks ja sagedasemateks kõrvaltoimeteks on infektsioonide sagene-

mine, perifeerse neuropaatia ja nii venoosse kui ka arteriaalse tromboemboolia teke. Patsiente tuleb nende kõrvaltoimete tekke suhtes hoolikalt jälgida, vastavalt raviskeemile rakendada profülaktilisi meetmeid ning vajaduse korral ravi vahetada või katkestada.

Viimastel aastatel on kasutusele võetud mitmeid uusi ravimeid, mis on näidustatud refraktaarse müeloomtõve raviks. Arendusjärgus on ravimeid, mis tulevikus loodetavasti parandavad müeloomtõvega patsientide elulemust ja elukvaliteeti veelgi.

SUMMARY

Multiple myeloma treatment

Madli Pintson^{1,2}, Marju Hein³

Multiple myeloma is a haematological cancer wherein neoplastic plasma cells accumulate in the bone marrow and produce a monoclonal protein. Although myeloma remains an incurable disease, new treatment options with supportive care have improved survival and quality of life.

Multiple myeloma treatment can be divided as follows: for patients who are young (generally <65 years) and fit enough, this is consolidated with high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation; older patients, or those with serious comorbidity, who are not fit enough to undergo autologous transplantation are treated with chemotherapy only. Initial chemotherapy regimens should include in both cases one of the following drugs: bortezomib, thalidomide or lenalidomide.

The most frequent adverse events of chemotherapy are increased infections, peripheral neuropathy,

¹Internal Medicine Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

²State Agency of Medicines, Tartu, Estonia,

³Haematology-Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Corresponding author:

Madli Pintson
madli.pintson@gmail.com

Keywords:
multiple myeloma, chemotherapy

venous and arterial thromboembolism. Patients should be carefully monitored for the occurrence of side effects and, if necessary, treatment should be switched or discontinued.

Five new chemotherapeutics that are indicated for refractory myeloma have recently reached the market. Many novel agents are being studied with the hope to further improve survival and quality of life of the myeloma patients.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Smith D. Multiple myeloma. *BMJ* 2013;346:f3863.
- Vähieelulemus Eestis 2010–2014. Tervise Arengu Instituut. Epidemioloogia ja biostatistika osakond. http://www.tai.ee/images/V%C3%A4hieelulemus_Eestis_2010-2014.pdf.
- Vähihaigestumus Eestis 2013. Tervise Arengu Instituut. Epidemioloogia ja biostatistika osakond. http://www.tai.ee/images/V%C3%A4ihaigestumus_2013.pdf.
- Everaus H, Hein M, Jõgi T, et al. Müeloomtõbi. Diagnostika- ja ravijuhis; 2013. http://www.myeloomiliit.ee/wp-content/uploads/2014/10/Myeloom_ravijuhis.pdf.
- Palumbo A, Sezer O, Kyle R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2009;23:1716–30.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Eng J Med* 2008;359:906–17.
- NICE guideline. Myeloma: diagnosis and management; 2016. www.nice.org.uk/guidance/ng35.
- London Cancer. Multiple Myeloma Guidelines; 2015 <http://www.londoncancer.org/media/111756/multiple-myeloma-london-cancer-guidelines-2015.pdf>.
- Nath CE, Shaw PJ, Trotman J, et al. Population pharmacokinetics of melphalan in patients with multiple myeloma undergoing high dose therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69:484–97.
- de Jonge ME, Huitema AD, Rodenhuis S, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1135–64.
- Teo SK, Colburn, Tracewell WG, et al. WA Clinical pharmacokinetics of thalidomide. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:311–27.
- Reece DE, Sullivan D, Lonial S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of two doses of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67:57–67.
- Chen N, Wen L, Lau H, Surapaneni S, Kumar G. Pharmacokinetics, metabolism and excretion of [¹⁴C]-lenalidomide following oral administration in healthy male subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:789–97.
- Plosker GL. Pegylated liposomal Doxorubicin: a review of its use in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Drugs* 2008;68:2535–51.
- Neofordex, INN-dexametasone. Ravimiomaduste kokkuvõte. http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004071/WC500204050.pdf.
- Naymagon L, Abdul-Hay M. Novel agents in the treatment of multiple myeloma: a review about the future. *J Hematol Oncol* 2016;9:52.
- Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi133-vi137.
- Männik A, Lutsar K, Kaare A, Kasak K, Kiivert R-A. Müeloomtõve ravistrateegiate efektiivsus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2013.