

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ
ПРИ МУЛТИПЕН МИЕЛОМ

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинското згрижување при мултипен миелом, преку практикување на медицина заснована на докази.

Член 2

Начинот на медицинско згрижување е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинско згрижување при мултипен миелом, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на постапката, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2949/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Годоров

МУЛТИПЕН МИЕЛОМ (ММ)

- Основи
- Патологија
- Епидемиологија
- Етиологија
- Дијагноза
- Диференцијална дијагноза
- Клиничка слика
- Типични лабораториски наоди
- Базични иследувања
- Додатни иследувања кога постоењето на миелом е извесно или веројатно
- Компликации на кои треба итно да се обрне внимание
- Прогресија на болеста и прогноза
- Следење на болеста и терапија
- Поврзани извори
- Референци

ОСНОВИ

- Заболуваат, главно, средновеќни и постари пациенти.
- Препознајте ги компликациите кои бараат итна интервенција.
- Пациент којшто нема симптоми на болеста обично не се лекува, додека пациент којшто е со симптоми, активно се лекува.

ПАТОЛОГИЈА

- ММ е клонално заболување со пролиферација на матурни Б клетки (плазма клетки) во коскениот мозок, а се карактеризира со појава на моноклонална имуноглобулинска фракција (М компонента, парапротеин) во серумот или, понекогаш, само при електрофореза на урина.
- 'Бенигната' форма (МГУС или моноклоналната гамапатија со неодредено значење) е околу 100 пати почеста од миеломот.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Приближно 3-4 нови случаи/100000/годишно.
- Дијагнозата обично се поставува на возраст од 50-70 години; ретко под 40-годишна возраст.
- Не постојат полови разлики.

ЕТИОЛОГИЈА

- Непозната.
- Јонизирачко зрачење лесно го зголемува ризикот.

ДИЈАГНОЗА

- Главна дијагностичка тешкотија е да се разграничат рани случаи на ММ од 'бенигните' парапротеинемии.

Критериуми за дијагноза на ММ

- Сите наведени три критериуми треба да се задоволени:
 - Моноклонален протеин или во серум или во урина.
 - Плазмоцитом или клонални плазма клетки >10% при биопсија на коска.
 - Оштетување на органи (еден или повеќе) кои можат да се припишат на миеломот (CRAB):
 - Хиперкалцемија (C).
 - Ренална (бубрежна) инсуфициенција (R).
 - Анемија (A).
 - Литички коскени (bone) лезии (B).

БАЗИЧНИ ИСЛЕДУВАЊА

- Крвна слика, серумски калциум, калиум, натриум, креатинин и седиментација на еритроцити.
- Иследување на коскена срцевина.
- Електрофореза на протеини во серум и урина (M компонента може да се најде само во урина кај 10-20% пациенти со ММ).

ДОДАТНИ ИСЛЕДУВАЊА КОГА ПОСТОЕЊЕТО НА МИЕЛОМ Е ИЗВЕСНО ИЛИ ВЕРОЈАТНО

- Рендгенографии (череп, граден кош/ребра, пршлени, лопатки, карлица и долги коски на екстремитетите).
- Тотални протеини, албумини, калиум, натриум, калциум, јонизиран калциум, креатинин, урати и имуноглобулини (IgG, IgA, IgM, понекогаш IgD) во серум/плазма, слободни лесни ланци во серум.
- Идентификација на тешките и лесните ланци на M компонентата со имунофиксација или со друг метод.
- Магнетната резонанца е посензитивна од рендгенографијата, но ретко е индицирана при базичното дијагностицирање. Сцинтиграфијата не ги покажува литичките промени.

КОМПЛИКАЦИИ НА КОИ ТРЕБА ИТНО ДА СЕ ОБРНЕ ВНИМАНИЕ

Компликации на кои треба да се обрне внимание во рок од 24 часа (особено кај нови пациенти):

- Сепса или пневмонија (интравенски антибиотици од широк спектар).
- Бубрежна инсуфициенција (дијализа или хемофилтрација).
- Хипервискозност (плазмафереза).
- Хиперкалцемија (надоместок на течности, бисфосфонати, стероиди).
- Компресија на лорбетен мозок (хирурска декомпресија, радиотерапија?)
- Патолошки фрактури (аналгетици, стабилизација).
- Компресија на пршлени (ортопедски третман).

ПРОГРЕСИЈА НА БОЛЕСТА И ПРОГНОЗА

- Со традиционалните терапии, медијаната на очекуваното преживување при дијагностицирањето е околу 3.5-4 години, а нешто подолго со поинтензивните терапии. Постојат значителни индивидуални разлики.
- Миеломските клетки постепено стануваат резистентни на хемотерапијата.
- Инфилтрати од миеломски клетки ја зафаќаат коскената срцевина и предизвикуваат анемија, тромбоцитопенија и леукопенија.
- Инфекции, крвавења и бубрежна инсуфициенција се чести компликации.

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

- 'Smouldering' (бавно прогредирачки) миелом
 - Серумскиот моноклонален протеин $>30\text{г/л}$ и $\geq 10\%$ плазма клетки во коскената срцевина, но без оштетување на целни органи.
- МГУС
 - Плазма клетки во коскената срцевина $<10\%$, серумски моноклонален протеин $<30\text{г/л}$, без оштетување на целни органи.
 - Waldenström макроглобулинемија (види Макроглобулинемија Waldenström).
 - Лимфоми со М компонента во некои случаи.
 - Други ретки болести каде има М компонента.

КЛИНИЧКА СЛИКА

- Често
 - Остеолитични лезии и болки во коските.
 - Лесна анемија, хиперкалцемија, хиперурикемија.
 - Бубрежна инсуфициенција.
- Ретко
 - Хипервискозен синдром (особено при ИгА миелом).

ТИПИЧНИ ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

- Покачена седиментација на еритроцити (не кај миелом кај кој се зголемени само лесни ланци).
- М компонента во серум и/или во урина.
- Намалена концентрација на хемоглобин, често и леуко и тромбоцитопенија.
- Инфилтрација со малигни плазма клетки во коскениот мозок.
- Остеолитични лезии на рендгенографија на коски.
- Често покачени концентрации на урати и калциум во серум, но намалена концентрација на албумини.

СЛЕДЕЊЕ НА БОЛЕСТА И ТЕРАПИЈА

- Ако пациентите се без симптоми, обично не се дава хемотерапија, затоа што таа не ја продолжува добрата состојба на пациентот, ниту го продолжува преживувањето.
- Симптоматските пациенти активно се лекуваат.
При следењето на пациентите треба да се обрне внимание на:
- Концентрацијата на М компонентата (во серум и/или во урина).
- Крвната слика (го рефлектира степенот на инфилтрација на коскената срцевина).
- Општата состојба и симптоми, инфекции и болки во коските.
- Остеолитичните лезии (рендгенографии).
- Бубрежната функција и хиперкалциемијата.

Фармаколошка терапија на миелом

- Според инструкции, дадени од хематолог или специјалист по интерна медицина на кого му е позната терапијата на хематолошките заболувања. Целта е обично интензивна терапија со автологна трансплантација на матични хематопоетски клетки (за пациенти под 70 години).
- Цитотоксични лекови (циклофосфамид, мелфалан, винкристин или адриаамидин), често во комбинација со кортикостероиди.
- Само кортикостероиди (дексаметазон или метилпреднизолон).
- Талидомид или леналидомид, самостојно или во комбинација со други лекови.
- Бортезомиб (протеасомски инхибитор), особено ако е потребен брз одговор на пр. за да се зачува бубрежната функција.

- Интерферон кај одделни случаи, особено за одржување на постигнатиот одговор на терапијата.

Супортивната терапија опфаќа:

- Одржување на рамнотежа на течности и електролити (за превенција на бубрежна инсуфициенција).
- Терапија на хиперкалциемијата.
- Терапија на инфекции.
- Одржување на подвижноста, со цел да се спречи остеопороза и патолошки фрактури.
- Ако е потребно, терапија на анемијата и тромбоцитопенијата (трансфузии на еритроцити и тромбоцитна маса, еритропоетин).
- Ублажување на болката со аналгетици.
- Радиотерапија за локални скелетни фокуси е многу честа.
- Бисфосфонати за превенција и успорување на прогресијата на коскените промени и за терапија на хиперкалцемијата.

Трансплантација на матични хематопоеетски клетки

- Интензивна терапија со трансплантација на аутологни матични хематопоеетски клетки е често прволиниска терапија за пациенти под 70-годишна возраст.
- Алогената трансплантација на матични хематопоеетски клетки исто така сè почесто се користи, но сè уште е можна само за мал број пациенти.

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

- **Кохренови прегледи**
- **Други збирни докази**
- **Интернет извори**
- **За пациентот**
- **Литература**

Кохренови прегледи

- Рана терапија во ран стадиум на миелом изгледа дека ја успорува прогресијата на болеста и ја намалува компресијата на пршлените. Меѓутоа, раната терапија може да го зголеми ризикот од акутна леукемија. (ннд=В)
- Бисфосфонати, се чини, дека спречуваат појава на патолошки фрактури на пршлените и можат да ја намалат болката кај мултипен миелом. Во оваа индиректна метаанализа не е најдена супериорност на кој било посебен тип на бисфосфонати во однос на другите.

Други збирни докази

- Изгледа дека нема предности во однос на преживувањето доколку се даде интерферон како терапија на одржување кај мултипли миелом. (ннд= В)
- Остеонекрозата на вилицата може да е во врска со употребата на високи дози на интравенски аминоксифосфонати кај пациенти со миелом или со метастатски карцином. (ннд=С)

Интернет извори

- Berenson R. Multiple Myeloma. Merck Manual
- Grethlein S. Thomas L. Multiple myeloma. eMedicine
- Multiple myeloma. Orphanet ORPHA29073

За пациентот

- Merck Manual of Medical Information – Home Edition

Литература

Прегледи од клиничка пракса

1. Landgren O, Waxman AJ. Multiple myeloma precursor disease. JAMA 2010 Dec 1; 304(21): 2397-404. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC, Multiple myeloma. Lancet 2009; 25; 374 (9686): 324-39.
2. Sirohi B, Powles R, Sirohi B, Powles R, Multiple myeloma. Lancet 2004 Mar 13; 363(9412): 875-87.

Друга литература

1. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbergovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systemic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2009 Jan 21; 101(2): 100-6.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Petri Oivansen and Marjatta Smisalo Article ID:ebm00325 (015046) © 2012 Duodecim Medical Publications Ltd
 2. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OA, Miladinovic B, Glasmacher A, Kumar A, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev 2010; (3): CD003188.
1. **EBM-Guidelines, 20.6.2010**
 2. **Упатството треба да се ажурира на 3 години.**
 3. **Предвидено е следно ажурирање до јуни 2015 година.**