

Lenalidomid - Revlimid®

PRIRUČNIK ZA OBOLJELE OD MULTIPLOG MIJELOMA

Sadržaj

1. Uvod.....	3
2. Što je multipli mijelom?.....	4
3. Liječenje multiplog mijeloma.....	6
4. Što je Revlimid?.....	7
5. Kako Revlimid djeluje?	8
6. Kako se Revlimid uzima?	9
7. Uzima li se Revlimid samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima?	9
8. Dostupnost Revlimida u Republici Hrvatskoj.....	10
9. Kako ću znati da je liječenje Revlimidom uspješno i kakvu bih reakciju mogao očekivati?	11
10. Koje su moguće nuspojave Revlimida te kako se liječe i prevladavaju?.....	11
Defekti u novorođenčadi	11
Nizak broj krvnih stanica.....	11
Periferna neuropatija.....	12
Kožni osip.....	12
Ostale moguće nuspojave	13
Uzrokuje li Revlimid sekundarne zloćudne tumore?.....	13
11. Propisivanje, čuvanje i uzimanje Revlimida.....	15
12. Revlimid u kliničkim studijama	16
13. Budućnost	17
14. Pitanja za vašeg liječnika/medicinski tim.....	18
Dodatak 1	19

Odricanje od dogovornosti

Podaci iz ovog priručnika ne smiju zamijeniti savjete vašeg medicinskog tima kojemu se trebate obratiti s pitanjima vezanim za vašu osobnu situaciju.

Zahvaljujemo Myeloma UK koja nam je ustupila prava da ovaj tekst prevedemo na hrvatski jezik i objavimo.

Također zahvaljujemo prof. dr. Toni Valkoviću, KBC Rijeka na prilagodbi teksta za naše uvjete.

1. Uvod

Ovaj Priručnik napisan je za oboljele od multiplog mijeloma te isto tako može biti koristan za njihove obitelji i prijatelje. Pruža informacije o Revlimidu, lijeku koji se koristi u liječenju multiplog mijeloma.

Cilj ovog priručnika je:

- pružiti informacije o Revlimidu kao načinu liječenja multiplog mijeloma
- odgovoriti na neka vaša pitanja vezana uz Revlimid
- pomoći vam da donesete odluke o mogućnostima liječenja koja su vam na raspolaganju

Cilj udruge **Mijelom CRO** je pružiti vam informacije o svim raspoloživim terapijama i lijekovima koji se koriste u liječenju multiplog mijeloma.

Tekstove i priručnike dobili smo od *Myeloma UK* te smo ih prilagodili našem zdravstvenom sustavu.

Opće informacije o multiplom mijelomu i životu s multiplim mijelomom potražite u Priručniku o multiplom mijelomu. Besplatni primjerak možete zatražiti na **telefon 01 550 98 05**. Ovi podaci mogu se preuzeti i s internetske stranice **www.mijelom.hr**.

Za razgovor i pitanja u vezi s bilo kojim aspektom multiplog mijeloma, molimo nazovite broj 01 550 9805.

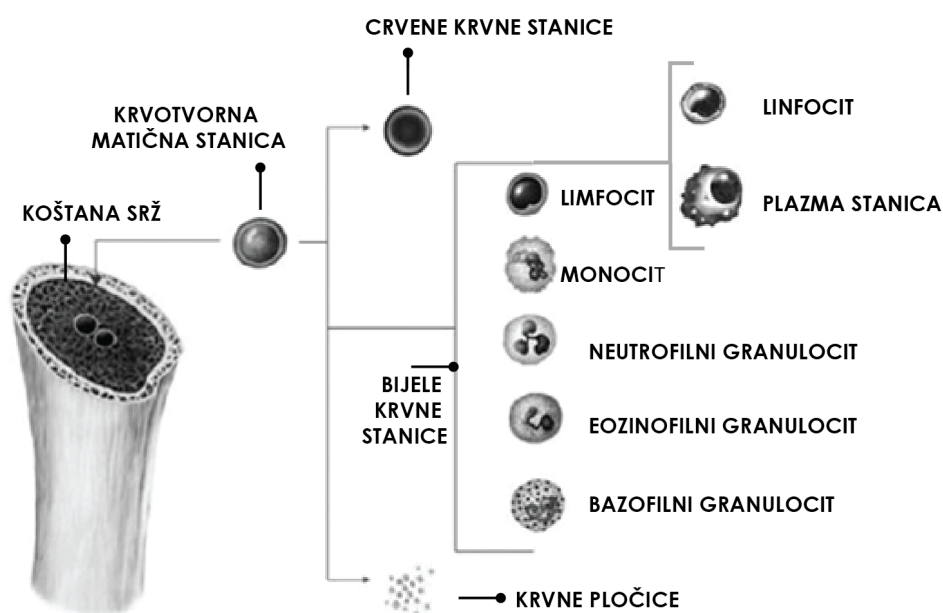
2. Što je multipli mijelom?

Multipli mijelom (ili samo mijelom) vrsta je zloćudnog tumora u kojeg **oboljevaju plazma stanice** koje se normalno nalaze **u koštanoj srži**. Plazma stanice su **vrsta bijelih krvnih stanica** koje čine **dio imunološkog sustava**.

Zdrave plazma stanice proizvode razne vrste **antitijela** (tj. imunoglobulina) koji pomažu u borbi protiv infekcija. Kod multiplog mijeloma, plazma stanice postaju **maligne** i stvaraju samo jednu vrstu antitijela, poznatu kao paraprotein, koja nema korisnu funkciju. Multipli mijelom se najčešće dijagnosticira i detektira otkrivanjem paraproteina.

Koštana srž je „spužvasta“ tvar koja se nalazi u središtu većih kostiju tijela. Osim što sadrži plazma stanice, u koštanoj srži se stvaraju krvne stanice (**crvene krvne stanice**, bijele krvne stanice i **krvne pločice**) (vidi sliku 1). Sve ove stanice potječu od **krvotvornih matičnih stanica**. Plazma stanice redovno čine manje od 5% ukupnog broja krvnih stanica u koštanoj srži.

Slika 1. Koštana srž – odgovorna za proizvodnju krvnih stanica



Multipli mijelom se razvija i raste na više mjesta u kostima (odatle i naziv „multipli mijelom“) gdje je koštana srž aktivna kao što su kosti kralježnice, zdjelice, prsnog koša i područja oko ramena i kukova. Područja koja obično ne zahvaća su ekstremiteti – ruke i stopala – jer kosti u ovim dijelovima ne sadrže aktivnu koštanu srž.

Većinu komplikacija i simptoma multiplog mijeloma uzrokuju gomilanje mijelomskih stanica u koštanoj srži i prisutnost paraproteina u krvi i urinu.

Česti simptomi tj. znakovi bolesti su: bol u kostima, prijelom kostiju, umor uzrokovan anemijom, česte ili povratne infekcije (kao što su bakterijska upala pluća, infekcije urinarnog trakta i herpes zoster), oštećenje bubrega i hiperkalcemija.

Multipli mijelom obično se pojavljuje u poznim godinama života tj. nakon 60-te godine, iako su neki oboljeli mlađi. Također je nešto učestaliji u muškaraca nego li u žena.

Uzroci mijeloma nisu poznati. Izloženost kemikalijama, radijaciji, virusima i oslabljen imunološki sustav smatraju se potencijalnim uzrocima ili faktorima aktivacije bolesti. Vjerojatno je da će se multipli mijelom razviti kada je podložna osoba bila izložena jednom ili više ovih faktora.

Postoji blaga tendencija da se multipli mijelom pojavi među članovima obitelji. Iako se to rijetko događa, postoji mogućnost postojanje nasljednog faktora. Posljednja istraživanja pokazuju da naslijeđene genetske varijacije mogu povećati rizik od multiplog mijeloma iako su potrebni i drugi okolišni faktori za njegov razvoj. Međutim, trenutno ne postoje testovi probira (screeninga) za multipli mijelom.

Osnovni podaci

- Procjenjuje se oko 250 novih slučajeva godišnje
- Između 650 i 750 je broj oboljelih od multiplog mijeloma u Hrvatskoj
- Multipli mijelom čini 15% zloćudnih tumora krvi i 1% svih zloćudnih novotvorina
- Multipli mijelom većinom zahvaća starije osobe, iako se čini da taj broj raste kod mlađih osoba

3. Liječenje multiplog mijeloma

Liječenje multiplog mijeloma može biti vrlo učinkovito u NAPREDOVANJA njegova razvoja, ublažavanju simptoma i komplikacija te u **poboljšanju kvalitete života**. Međutim, iako liječenje produljuje život ono još uvijek ne dovodi do izlječenja. U većini slučajeva provodi se kako bi se postiglo sljedeće:

- što više smanjila tumorska masa (broj stanica multiplog mijeloma)
- što duža kontrola bolesti kada se **provodi liječenje u svrhu održavanja postignutog rezultata liječenja**
- kontrola multiplog mijeloma ako se bolest ponovno vrati (**relaps**)
- ublažavanje simptoma i smanjenje komplikacija uzrokovanih multiplim mijelomom
- poboljšanje kvalitete života
- produljio život

Međutim, neće svima oboljelima od multiplog mijeloma biti potrebno odmah početi s liječenjem i obično se čeka dok mijelom aktivno ne počne uzrokovati simptome i komplikacije.

Liječenje multiplog mijeloma obično je najučinkovitije kada se zajedno koriste dva ili više lijekova s različitim, ali sinergičnim i komplementarnim mehanizmima akcije.

U prošlosti je broj opcija za liječenje multiplog mijeloma bio ponešto ograničen, ali s razvojem novih liječenja u posljednjem desetljeću danas postoji više opcija.

Prije početka liječenja, svaka opcija mora se pažljivo razmotriti kako bi se prednosti liječenja usporedili s mogućim rizicima od nuspojava. U većini slučajeva uzet će se u obzir vaše godine, opće zdravstveno stanje, kondicija i prethodna liječenja.

Duljina liječenja razlikuje se ovisno o vrsti liječenja i stadiju bolesti. Liječenje se obično vrši određeni broj tjedana nakon kojih može, ali i ne mora slijediti razdoblje odmora. Liječenje se najčešće sprovodi u ciklusima koji se ponavljaju i traju neko vrijeme, što ovisi o samim lijekovima i načinu njihove primjene.

4. Što je Revlimid?

Revlimid, poznat i kao lenalidomid, je **imunomodulatorni lijek** (IMiD), što znači da djeluje na način da modificira imunološki sustav. Glavna funkcija imunološkog sustava je zaštita tijela od bolesti i infekcija.

Revlimid je pokazao da posjeduje mnogo mehanizama djelovanja koji mogu utjecati na preživljavanje mijeloidnih stanica. Činjenica da djeluje na različite načine smatra se razlogom zbog čega je djelotvoran u borbi protiv multiplog mijeloma.

Kao i drugi lijekovi za liječenje multiplog mijeloma, Revlimid je još djelotvorniji kada se daje zajedno s drugim lijekovima koji imaju različite, ali sinergične i komplementarne mehanizme djelovanja.

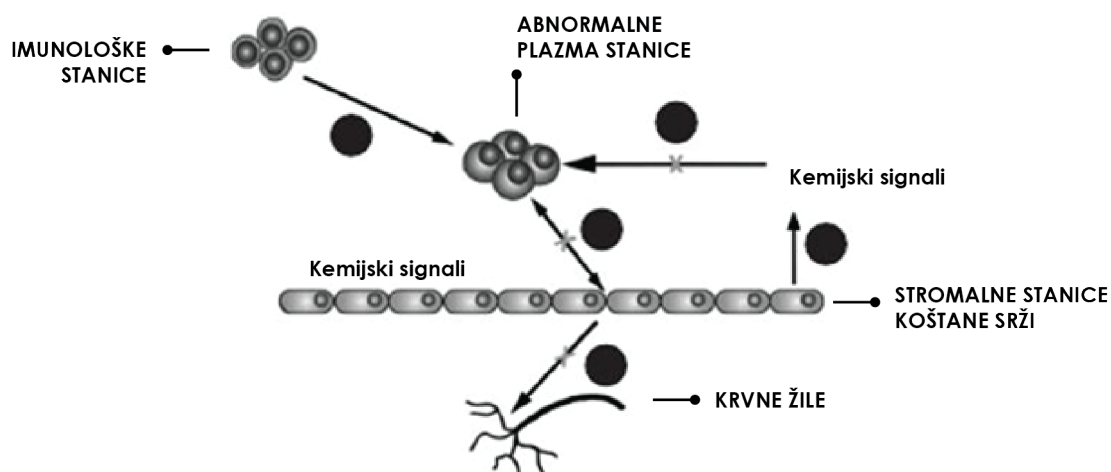
Revlimid je kemijski srodan drugom imunomodulatornom lijeku koji se često koristi u liječenju multiplog mijeloma zvanom **talidomid**. Međutim, smatra se da je Revlimid moćniji od talidomida i čini se da uzrokuje manje nuspojave od talidomida, što znači da pacijenti općenito lakše podnose Revlimid.

Moguće nuspojave Revlimida, kako ih se može izbjeći, liječiti i ovladavati, opisane su na stranicama 11 – 13 .

5. Kako Revlimid djeluje?

Iako točni mehanizmi djelovanja Revlimida u borbi protiv mijelomskih stanica nisu u potpunosti poznati, na slici 2 prikazani su vjerojatni mehanizmi njegova djelovanja.

Slika 2 – mehanizmi djelovanja Revlimida



Smatra se da Revlimid djeluje na sljedeće načine:

1. Direktno ubija ili zaustavlja rast mijelomskih stanica
2. Blokira rast novih krvnih žila koje opskrbljuju mijelomske stanice kisikom i hranjivim tvarima (anti-angiogeneza)
3. Pojačava imunološki odgovor na mijelomske stanice
4. Sprječava nastanjivanje mijelomskih stanica za koštanoj srži
5. Mijenja proizvodnju kemijskih signala koji sudjeluju u rastu i opstanku mijelomskih stanica

Svi načini na koje Revlimid djeluje značajni su za njegovu učinkovitost u liječenju multiplog mijeloma.

6. Kako se Revlimid uzima?

Revlimid se uzima svakodnevno na usta (peroralno) u obliku kapsule, obično 21 dan nakon čega slijedi stanka od sedam dana, što predstavlja jedan ciklus liječenja od 28 dana. Liječenje se obično nastavlja dok multipli mijelom ponovno ne uznapreduje. Revlimid je najučinkovitiji u kontroli multiplog mijeloma kada se uzima kontinuirano.

Kapsule se trebaju popiti čitave s vodom i mogu se uzimati sa ili bez hrane. Revlimid se može uzimati u bilo koje vrijeme dana, ali je važno uzeti ga svakoga dana u približno isto vrijeme.

Doza Revlimida može se razlikovati od pacijenta do pacijenta ovisno o prirodi i stadiju bolesti, nuspojavama i reakciji multiplog mijeloma na liječenje.

Obično je standardna početna doza 25mg dnevno. Međutim, doza se može smanjiti na 15 mg, 10 mg ili 5 mg dnevno ako nuspojave stvaraju probleme. Doze se također mogu smanjiti ako Revlimid uzimate već neko vrijeme i dobro na njega reagirate. Čak i u ovako malim dozama, razne kliničke studije pokazale su da Revlimid zadržava svoje pozitivno djelovanje uz smanjeni rizik od pojave nuspojava.

Liječenje Revlimidom nastavlja se sve dok se ne pokaže da na njega više ne reagirate i da vaš multipli mijelom počinje napredovati unatoč povećanju doze ili dodavanju drugih lijekova. U ovom slučaju, s liječnikom ćete razmotriti druge opcije liječenja.

7. Uzima li se Revlimid samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima?

Liječenje multiplog mijeloma je gotovo uvijek učinkovitije kada se uzimaju dva ili više lijekova s različitim, ali sinergičnim i komplementarnih mehanizmima djelovanja. Kod multiplog mijeloma, Revlimid se najčešće uzima sa **steroidom deksametazonom**. Ponekada se može uključiti **kemoterapijski lijek** kao što je **ciklofosamid**.

8. Dostupnost Revlimida u Republici Hrvatskoj

Liječenje na teret sredstava HZZO-a, sukladno Popisu posebno skupih lijekova s Osnovne liste lijekova HZZO-a, moguće je za odrasle bolesnike s multiplim mijelomom, u 2. i 3. liniji liječenja, u kombinaciji s deksametazonom, koji su prethodno liječeni bortezomibom. Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.

Oboljeli koji ne spadaju u ovu kategoriju, mogu dobiti Revlimid samo putem bolničkog proračuna svake pojedine bolnice, od slučaja do slučaja, ako bolnica ima sredstva za to. Ovo vodi neujednačenom liječenju ovisno o tome gdje se liječite.

Oboljeli koji su primili bortezomib u 3. liniji liječenja nemaju pravo na Revlimid prema smjernicama HZZO. Ako ste u toj skupini, obavezno se javite Udruzi.

9. Koje su moguće nuspojave Revlimida te kako se liječe i prevladavaju?

Kao i ostali lijekovi Revlimid ima određeni broj mogućih nuspojava. Podaci iz kliničkih studija pokazuju da se Revlimid općenito dobro podnosi i da ima manje nuspojava od talidomida. Međutim, nuspojave se značajno razlikuju od pacijenta do pacijenta i mogu biti blage ili ozbiljnije. Budući da se nuspojave obično mogu liječiti ili prevladati, važno je da o njima odmah obavijestite svog liječnika/medicinsku sestru.

Vaš liječnik/medicinska sestra znat će za vaše nuspojave jedino ako im to kažete. Što ih prije upozorite na nuspojavu, prije će vam moći pružiti pomoć u sprječavanju razvoja potencijalnih posljedica nuspojava uzrokovanih liječenjem.

Često je smanjenje doze Revlimida najbolji način za smanjenje nuspojava. Postoji dokaz o tome da je niža doza Revlimida još uvijek učinkovita, a uzrokuje manje nuspojava. Nažalost ako nuspojave nastave stvarati poteškoće, možda će biti potrebno prestati s liječenjem i razmotriti druge opcije.

Moguće nuspojave Revlimida su:

Defekti u novorođenčadi

Važno je da su oboljeli koju uzimaju Revlimid svjesni njegovih mogućih rizika za poremećaj razvoja ekstremiteta u novorođenčadi (fokomelija). Muškarci kao i žene koje uzimaju Revlimid mogu prenijeti ove nuspojave na svoje nerođene potomke.

Iako se smatra da su rizici manji od onih koje izaziva talidomid, program za prevenciju u trudnoći još je uvijek na snazi kako bi se osiguralo da se Revlimid pohranjuje, pripisuje, koristi i uzima na siguran način. Za više informacija na ovu temu molimo pogledajte Pripisivanje i primjena Revlimida na stranici 15.

Nizak broj krvnih stanica

Revlimid može uzrokovati smanjen broj crvenih i bijelih krvnih stanica te krvnih pločica u vašoj krvi. Nizak broj crvenih krvnih zrnaca može uzrokovati anemiju i umor. Ako postanete anemični, može vam biti potrebna transfuzija krvi ili drugi lijek kako bi se povećao broj crvenih krvnih stanica.

Smanjen broj bijelih krvnih stanica može vas učiniti više podložnim infekcijama. Možda ćete trebati poduzeti dodatne mjere opreza, kao što su izbjegavati mjesta s puno ljudi i zamoliti obitelj i prijatelje da vas ne posjećuju ako imaju infekciju, kao što su kašalj ili prehlada. Ako vam je jako nizak broj bijelih krvnih stanica, možete dobiti lijek kao što je **faktor stimulacije kolonija granulocita (G-CSF)**, da vam se poveća broj bijelih krvnih stanica.

Nizak broj krvnih pločica (**trombocitopenija**) povećava vaš rizik od krvarenja. Ovo se može liječiti transfuzijama krvnih pločica ako se njihov broj znatno smanji.

Vaša krvna slika će se pratiti najprije svakih 7 dana, a kasnije svakih mjesec dana kako bi se utvrdilo jesu li unutar referentnih vrijednosti. U nekim slučajevima potrebno je odgoditi slijedeći ciklus liječenja Revlimidom dok se krvna slika ne popravi. Ovo može trajati nekoliko tjedana, što ne bi trebalo utjecati na aktivnost multiplog mijeloma i ne znači da će vaš multipli mijelom odjednom znatno napredovati bez neposrednog liječenja.

Ugrušci krvi ili venska tromboembolija (VTE)

Revlimid može uzrokovati stvaranje ugrušaka krvi u određenim venama. Ovo se najčešće događa u nogama i poznato je kao **duboka venska tromboza** (DVT). Rjeđe se ovi ugrušci mogu otisnuti i doći do pluća gdje uzrokuju **plućnu emboliju** (PE) – ugrušak krvi u plućima, što može biti ozbiljna nuspojava Revlimida.

Doktor vam može propisati **antikoagulans** kao što su heparin ili varfarin u niskoj dozi kako bi se spriječila (**profilaksa**) ili liječila VTE. Trenutno ne postoje čvrste preporuke za liječenje s antikoagulantima i odluke se donose na individualnoj bazi. Ako vas brine profilaksa VTE-a trebate se obratiti svom liječniku.

Periferna neuropatija

Periferna neuropatija je naziv za oštećenja živaca u perifernim djelovima tijela kao što su šake, stopala, ruke i noge. Ovo može uzrokovati utrnulost, trnce, pojačanu osjetljivost ili bol.

Perifernu neuropatiju češće uzrokuju drugi lijekovi za liječenje multiplog mijeloma, kao što su talidomid, Velcade® i vinkristin, kao i sam multipli mijelom.

Međutim, ako ste do sada već patili od periferne neuropatije, kod vas može postojati veći rizik da ju dobijete u liječenju Revlimidom. Posljednja istraživanja sugeriraju na to da rizik od periferne neuropatije uzrokovane liječenjem može biti pod utjecajem genetskih čimbenika.

Najbolji način na koji se može izbjeći periferna neuropatija je budno pratiti i što prije izvijestiti svoga liječnika/medicinsku sestru o simptomima kao što su utrnulost, trnci, promjene u osjetima ruku i stopala. Mnoge bolnice koriste upitnik za praćenje nuspojava koji može biti od velike pomoći kao objektivan prikaz vaših simptoma.

Ako dobijete simptome periferne neuropatije, možda će se trebati smanjiti doza Revlimida ili promijeniti raspored uzimanja (npr. svaki drugi dan) kako bi se smanjio rizik trajnih oštećenja. U mnogo slučajeva stanje će se poboljšati ili simptomi nestati nakon što uslijede promjene.

Bol i nelagoda zbog periferne neuropatije često se mogu otkloniti nježnom masažom, toplom kupkom, korištenjem hladnih/toplih obloga imajući na umu položaj tijela. Ova vrsta boli uzrokovana oštećenjem živaca često zahtijeva određene tablete za ublažavanje boli kao što su **gabapentin** i **pregabalin**.

Druge intervencije za koje se pokazalo da pomažu u ublažavanju simptoma periferne neuropatije predstavljaju dodaci prehrani kao što su vitamin B, folna kiselina, razni dodaci amino kiselina i masaža s koko maslacem. Međutim ovo nisu zvanična liječenja i prikupljeni dokazi o prednostima ovih liječenja su ograničeni. O ovim opcijama trebate se posavjetovati s liječnikom prije nego ih odlučite primijeniti.

Kožni osip

Revlimid ponekad može uzrokovati suhu kožu, svrbež i osip. Ovo se može dogoditi unutar prvih nekoliko tjedana liječenja i obično samo od sebe nestane.

Ponekad osip treba liječiti antihistaminicima i/ili steroidnim kremama, posebno ako svrbi. Ako osip ne nestane i uzrokuje probleme, privremeno se može smanjiti ili zaustaviti upotreba Revlimida.

Rijetko je osip znak potencijalno ozbiljnije nuspojave Revlimida i dovodi do crvenjenja kože, pojave mjehura i ljuštenja kao što su na primjer Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza.

Ako dođe do toga, treba odmah obavijestiti liječnika i obustaviti uzimanje Revlimida jer ako se liječenje nastavi stanje može postati puno ozbiljnije. Liječenje Stevens-Johnsonova sindroma vrši se u specijaliziranim jedinicama intenzivne njege i jednako je kao i kod opekotina.

Mnogi drugi lijekovi mogu uzrokovati osip. Važno je da posjetite liječnika ako dobijete osip kako bi se odredio njegov uzrok i kako bi se što prije počelo s prikladnim praćenjem i liječenjem.

Ostale moguće nuspojave

Ostale poznate nuspojave koje se mogu pojaviti općenito su blage i uključuju umor, zatvor i/ili proljev. Mnogi pacijenti koji uzimaju Revlimid osjećaju umor, iako je ponekad teško razlučiti između umora koji je direktno uzrokovan liječenjem Revlimidom i umora koji uzrokuje sam multipli mijelom. Postoji nekoliko medicinskih i nemedicinskih strategija za ublažavanje umora ovisno o njegovim uzrocima i jačini.

Uzrokuje li Revlimid sekundarne zloćudne tumore?

U posljednje vrijeme postoje izvješća o malom broju oboljelih od multiplog mijeloma u kojih se razvio novi sekundarni tumor (također zvan sekundarna primarna malignost). Ovo je zapaženo u tri kliničke studije oboljelih koji su primili Revlimidom kao terapiju održavanja.

U svim studijama kao dio liječenja pacijenti su dobili i lijek **melfalan**: dvije studije proučavale su održavanje Revlimidom koje je slijedilo nakon terapije visokom dozom melfalana i transplantacije krvotvornih matičnih stanica; treća studija ocijenila je ulogu održavanja Revlimidom nakon liječenja kombinacijom standardne doze melfalana, **prednizolona** i Revlimida.

Jedna studija utvrdila je 18 slučajeva sekundarnog zloćudnog tumora od ukupno 231 pacijenta nakon liječenja održavanja Revlimidom za razliku od 5 slučajeva sekundarnih tumora od ukupno 229 pacijenata koji nisu liječeni održavanjem Revlimidom. U drugoj studiji, 17 od 306 pacijenata koji su primili Revlimid kao terapiju održavanja razvilo je sekundarni tumor za razliku od 3 slučaja novih zloćudnih tumora od 302 pacijenta koji nisu liječeni održavanjem s Revlimidom. Iako je rizik od sekundarnog tumora bio viši u pacijenata koji su dobili održavano liječenje Revlimidom, ukupan broj pacijenata kod kojih se razvio sekundarni tumor još uvijek je bio jako malen.

Europska agencija za lijekove (EMA) nakon toga pregledala je podatke prikupljene od 170.000 oboljela od multiplog mijeloma diljem svijeta i nije pronašla povećanje u sekundarnim tumorima kada se Revlimid koristio u drugim okolnostima.

Održavano liječenje Revlimidom nastavlja se istraživati. U UK, studija Multipli mijelom XI za novo dijagnosticirane pacijente razmatra prednosti Revlimida kada se koristi sam ili u kombinaciji s novim lijekom **vorinostatom** nakon inicijalnog tretmana.

Sve u svemu, stručnjaci vjeruju su da uz postojeće dokaze prednosti Revlimida daleko veće od potencijalnih rizika za razvoj sekundarnih tumora. Međutim, ako ste zabrinuti oko rizika za razvoj sekundarnih zloćudnih tumora trebate o tome porazgovarati s liječnikom.

10. Kako ću znati da je liječenje Revlimidom uspješno i kakvu bih reakciju mogao očekivati?

Cilj liječenja multiplog mijeloma je smanjiti broj mijelomskih stanica u koštanoj srži i na taj način smanjiti razinu paraproteina u krvi i/ili u urinu. Posljedica liječenja je obično i poboljšanje kvalitete života.

Međutim, kao i kod ostalih liječenja multiplog mijeloma, teško je predvidjeti točno kako će pacijent reagirati.

Reakcija i odgovor na liječenje ovise o nizu faktora uključujući jedinstvenu prirodu vašeg mijeloma, broj i vrstu prethodnih liječenja i nuspojave koje imate prilikom liječenja.

Obično će vaš liječnik odrediti vašu reakciju na liječenje prema definiranom skupu kriterija (pogledati u Dodatku 1 na stranici 24). Pozitivnu reakciju na liječenje možete odrediti na sljedeći način:

- ublažavanje simptoma i komplikacija
- opće poboljšanje zdravstvenog stanja iako se ovo može predvidjeti ako imate nuspojave koje su izrazite
- poboljšanje kvalitete života

Podaci o uspješnosti liječenja dobiveni su iz kliničkih iskustava i podataka iz **kliničkih studija**.

Neke od kliničkih studija služile su kao dokaz za odobrenje Revlimida u liječenju multiplog mijeloma.

Posebice podaci iz dvije ključne studije Faze III u kojoj je sudjelovalo gotovo 700 pacijenata s relapsom pokazuju da je **približno 60% oboljelih postiglo djelomični odgovor (DO) ili potpuni odgovor (PO) prilikom uzimanja Revlimida i deksametazona, naspram 20% oboljelih koji su dobili samo deksametazon**. Nadalje, Revlimid i deksametazon imali su **značajan pozitivan utjecaj na vrijeme do napredovanja bolesti** u obje studije.

11. Propisivanje, čuvanje i uzimanje Revlimida

Revlimid je po svojoj strukturi sličan talidomidu, lijeku koji je u prošlosti uzrokovao malformacije novorođenčadi zbog čega se korištenje talidomida i Revlimida pažljivo regulira posebnim programom.

Program se primjenjuje na sve koji primaju Revlimid bez obzira na godine i bit će vam potpuno objašnjen prije nego započnete s liječenjem.

Osnovne karakteristike programa nalaze se u nastavku:

- Stručnjaci iz zdravstvene zaštite uključujući liječnike i farmaceute trebaju se educirati i biti uključeni u program prije nego što mogu propisati Revlimid
- Žene koje mogu zanijeti trebaju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije s kojom treba započeti četiri tjedna prije početka liječenja Revlimidom, nastaviti za vrijeme liječenja i četiri tjedna nakon liječenja. Medicinski nadzirani testovi trudnoće izvode se prije početka liječenja, unutar 3 dana prije propisivanja svakog novog ciklusa liječenja i četiri tjedna nakon što je završeno liječenje Revlimidom.
- Revlimid se može nalaziti u spermi, stoga pacijenti muškog spola trebaju koristiti kondome prilikom snošaja sa ženom koja može zatrudnjeti, a ne koristi kontracepciju i to tijekom liječenja, tijekom privremenog prekida liječenja te tjedan dana nakon prestanka liječenja Revlimidom. Ovo je u svrhu sprječavanja rizika izloženosti Revlimidu nerođenog djeteta ukoliko je partner pacijenta žena koja može zatrudniti.
- Žene ne smiju dojiti dok uzimaju Revlimid
- Muškarci ne smiju donirati spermu dok uzimaju Revlimid i tjedan dana nakon završetka liječenja
- Ne smije se donirati krv dok se uzima Revlimid
- Revlimid se ne smije dijeliti s drugim osobama i treba se čuvati izvan dohvata djece
- Nekorištene kapsule trebaju se vratiti u bolnicu ili ljekarnu ako više nisu potrebne – ne smiju se baciti u zahodsku školjku ili umivaonik

Možete posebice ako ste stariji postaviti pitanje da li se dijelovi programa upravljanja rizikom odnose na vas. Program postoji u svrhu kontrole svih recepata Revlimida kako bi se osigurala svijest oko potencijalnih opasnosti lijeka te da je sigurno propisan, korišten i pohranjen. Mogu vam se postaviti različita pitanja ovisno o vašim osobnim uvjetima ali neovisno o vašim godinama trebate se registrirati i postupati u skladu s programom.

12. Revlimid u kliničkim studijama

Iako je Revlimid afirmiran lijek u liječenju multiplog mijeloma, nastavljaju se istraživanja u svim fazama multiplog mijeloma kako bi se pronašli bolji načini na koje se on može koristiti. Proučava se korištenje u kombinaciji s ostalim trenutno dostupnim i novim liječenjima u novo dijagnosticiranih pacijenata i u relapsu i/ili progresiji bolesti.

Tablica 1 prikazuje neke od kliničkih studija koje su u tijeku diljem svijeta.

Tablica 1. Kliničke studije Revlimida u tijeku

* vrše se u UK

Stadij multiplog mijeloma	Opis
Novo dijagnosticirani	<ul style="list-style-type: none">• *Revlimid u kombinaciji s ciklofosamidom i deksametazonom• *Revlimid u kombinaciji s elotuzamabom i deksametazonom• Revlimid u kombinaciji s Velcade, panobinostatom i deksametazonom• Revlimid u kombinaciji s Kyprolis™ (carfilzomib) i deksametazonom
Relaps/progresija bolesti	<ul style="list-style-type: none">• *Revlimid u kombinaciji s elotuzumabom i deksametazonom• *Revlimid u kombinaciji s MLN 9708 i deksametazonom• *Revlimid u kombinaciji s daratumumabom i deksametazonom• Revlimid u kombinaciji s bendamustinom i deksametazonom
Ostalo	<ul style="list-style-type: none">• *Održavanje bolesti Revlimidom• *Održavanje bolesti Revlimidom nakon terapije visokim dozama i transplantacije matičnih krvotvornih stanica• *Dopunsko liječenje Revlimidom s transplantacijom matičnih krvotvornih stanica

Nemamo informaciju o kliničkom ispitivanju u Hrvatskoj, moguće je ponekad uključiti se u ista u susjednim zemljama.

13. Budućnost

Revlimid predstavlja značajan napredak u liječenju multiplog mijeloma i rezultat liječenja se za oboljele dramatično popravio s njegovim korištenjem ne samo kroz povećanje stope odgovora na liječenje, nego i preživljavanje.

Iako je sličan talidomidu, iz kliničkih studija i kliničke prakse postaje sve jasnije da je Revlimid u najmanju ruku jednako učinkovit kao talidomid, ali da nema težih oblika nuspojava kao što su mamurluk, periferna neuropatija i zatvor. Međutim, s obzirom da je Revlimid relativno nov način liječenja ostaje mnogo za naučiti o tome kako ga najbolje koristiti u liječenju multiplog mijeloma.

Kliničke studije u tijeku prate Revlimid u kombinaciji s trenutno dostupnim i/ili novim lijekovima u liječenju multiplog mijeloma. Dosadašnji rezultati su ohrabrujući i ukazuju na to da se Revlimid može sigurno i učinkovito kombinirati s nekoliko postojećih i novih lijekova u raznim sljedovima i shemama u cilju poboljšanja stope odgovora i produljenog preživljenja.

Bez obzira na njegovu učinkovitost u mnogih bolesnika, još uvijek ima oboljelih koji ne reagiraju dobro na Revlimid. Znatno naglasak stavlja se na proučavanje zašto do toga dolazi te bolje razumijevanje genetike multiplog mijeloma.

Nadamo se da će se pronaći karakteristike multiplog mijeloma pomoću kojih bi se predvidjela reakcija oboljelog na liječenje. U budućnosti ovo će dovesti do personaliziranih opcija liječenja za oboljele od multiplog mijeloma.

Drugi imunomodulatorni lijek sličan talidomidu i Revlimidu, poznat kao pomalidomid, također se proučava kao mogućnost liječenja multiplog mijeloma.

Nekoliko kliničkih studija pokazalo je ohrabrujuće dugotrajne reakcije u oboljelih s relapsom bolesti, posebno onih koji su postali otporni na Revlimid.

Studije u tijeku daljnje će definirati ulogu pomalidomida kao novog lijeka za multipli mijelom.

14. Pitanja za vašeg liječnika/medicinski tim

Može biti korisno zapisati pitanja i pružiti ih liječniku na početku konzultacija.

Sa sobom ponesite papir kako biste mogli zapisati pitanja koja vam se pojave.

Slijede neka od pitanja čiji odgovori su vam potrebni:

- Hoće li mi Revlimid pomoći?
- Uzimam li Revlimid kao dio kliničke studije?
- Koji su ciljevi liječenja Revlimidom?
- Postoje li alternativna liječenja?
- Da li mi je Revlimid prikladan u ovom stadiju multiplog mijeloma?
- Koliko imate iskustva vi i vaš tim s Revlimidom?
- Koliko dugo ću trebati uzimati Revlimid?
- Koje nuspojave trebam očekivati?
- Hoću li dobiti nešto za sprječavanje nuspojava?
- Što trebam učiniti ako nastupe nuspojave?
- Koje nuspojave trebam žurno obznaniti i kome?
- Koji su rizici sekundarnog primarnog tumora uzrokovanog Revlimidom?
- Što trebam učiniti ako propustim dozu?
- Kako se čuvaju Revlimid kapsule?
- Koje su opcije dostupne ako Revlimid ne pomaže ili prestane djelovati?

Dodatak 1

Pojednostavljeni kriteriji korišteni za mjerenje odgovora na terapiju prema *International Myeloma Working Group* (kriteriji su pojednostavljeni za potrebe pacijenata)

Ishod terapije tj. odgovor na terapiju	Definicija
Strogi kompletan odgovor (sCR)	Slobodni laki lanci ispod normalnih vrijednosti i odsutnost mijelomskih stanica u koštanoj srži (uz ostale kriterije koji vrijede za kompletni odgovor)
Kompletan odgovor (CR)	5% ili manje plazma stanica u koštanoj srži; nedetektabilan paraprotein u krvi i urinu
Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR)	Paraprotein se može dokazati u krvi ili urinu imunofiksacijom, ali ne i elektroforezom; smanjenje paraproteina za 90% ili više u krvi i urinu
Djelomičan odgovor (PR)	Smanjenje paraproteina za više od 50% u krvi i za 90% u 24h-urinu
Stabilna bolest (SD)	Ne odgovara kriterijima za CR, VGPR, PR ili progresivne bolesti
Progresivna bolest	Porast paraproteina za više od 25% u krvi i urinu, ili porast broja plazma stanica u koštanoj srži za 25% ili razvoj novih simptoma povezanih s mijelomom