

Efeitos adversos dos tratamentos para Mieloma Múltiplo: tudo o que precisa saber

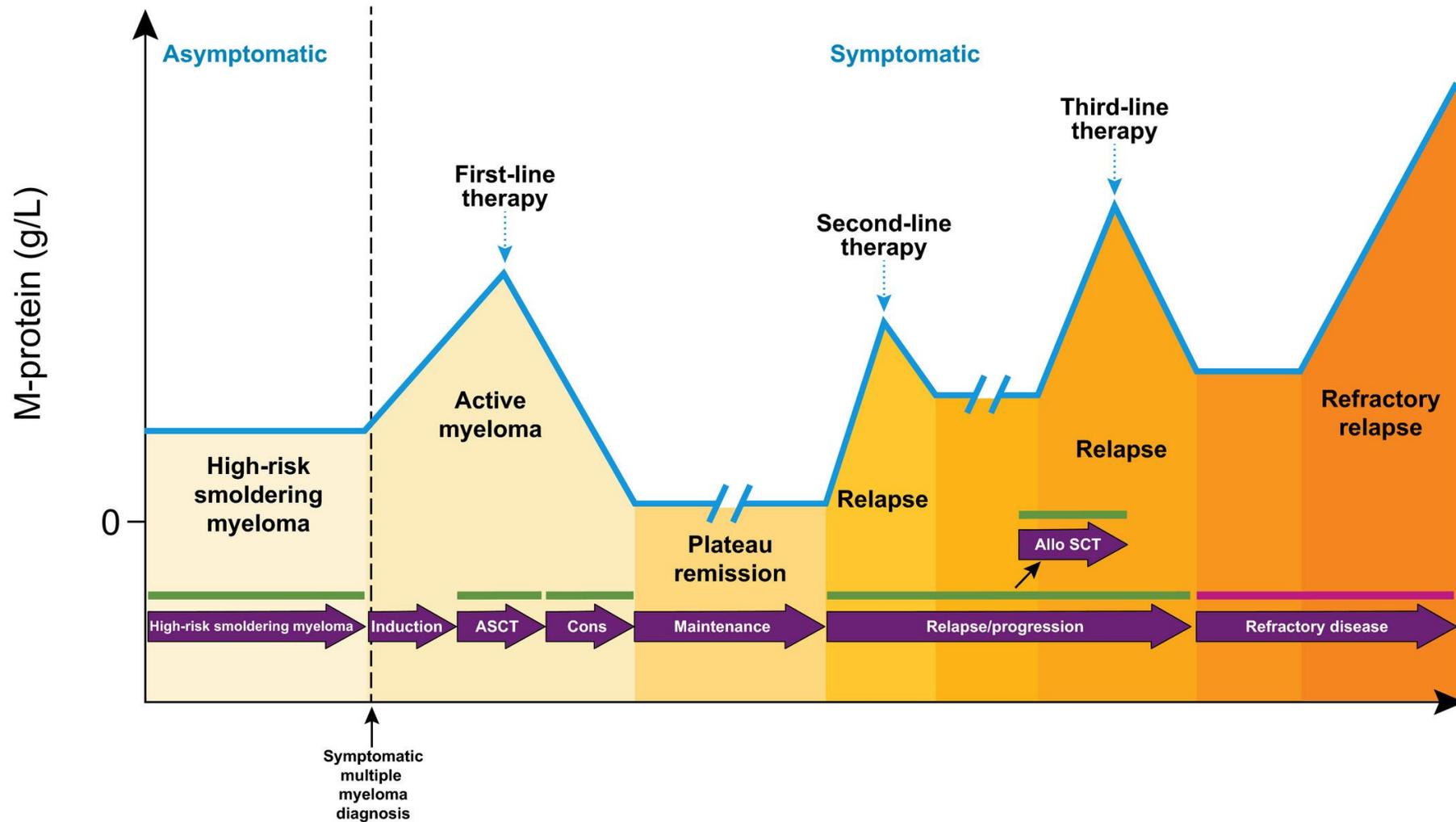
José Guilherme Freitas
Assistente Hospitalar Hematologia Clínica
ULS Braga
23 Março 2024



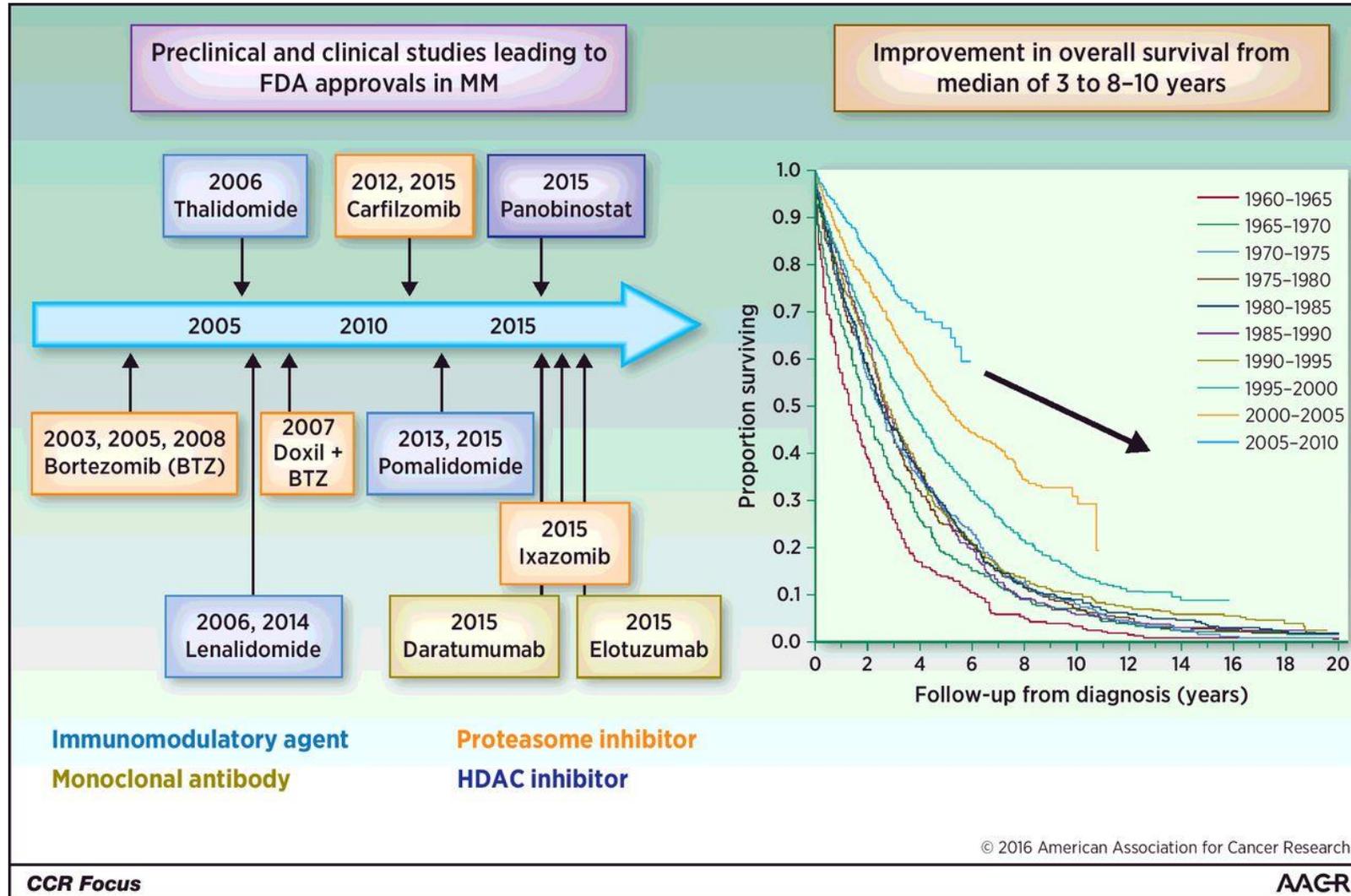
Índice

- O que é o Mieloma e os princípios do tratamento
- Toxicidade farmacológica no tratamento do MM
 - IMiDs: Talidomida, Lenalidomida, Pomalidomida
 - PIs: Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib
 - Anticorpos monoclonais: Daratumumab
 - Imunoterapia: Bi-específicos e CAR-T
 - Transplante autólogo progenitores hematopoiéticos
 - Terapêutica adjuvante: Dexametasona, ácido zoledrónico

História natural da doença



Evolução no tratamento no Mieloma



O que é o Mieloma e quais os critérios de diagnóstico

- Doença maligna de um tipo de células que existem na medula óssea, os plasmócitos
- Os plasmócitos produzem os anticorpos (imunoglobulinas), que nos defendem das infeções. No MM há uma transformação maligna que leva à proliferação desordenada de um grupo desses plasmócitos que produzirá um determinado tipo de imunoglobulinas em excesso (a proteína monoclonal ou proteína M)



| Criterion | Definition |
|---------------------|--|
| Sixty percent | Plasma cell infiltration in bone marrow |
| Light chains | Quotient involved: uninvolved > 100 |
| MRI | > focal bone lesion |
| Calcium | Hypercalcemia > 2.75 mmol/l or > 0.25 mmol/l above ULN |
| Renal insufficiency | Creatinine > 173 µmol/l or CCl < 40 ml/min |
| Anemia | Hb < 100.0 g/dl or > 20 g/dl below LLN |
| Bone lesions | ≥1 osteolysis on skeletal radiography, CT or PET/CT |

Objetivo do tratamento

Respostas profundas e duradoiras

Garantir a qualidade de vida

Tolerabilidade

Tratamento no MM

Recomendações do Grupo Português do Mieloma Múltiplo para Tratamento do Mieloma Múltiplo

Multiple Myeloma Treatment Guidelines by the Portuguese Group of Multiple Myeloma

Cristina JOÃO^{1,2}, Rui BERGANTIM^{3,4,5}, Joana SANTOS⁶, Celina AFONSO⁷, Paulo BERNARDO⁸, Henrique COELHO⁹, Carlos COSTA¹⁰, Graça ESTEVES¹¹, José Guilherme FREITAS¹², Rita GERVAZ¹³, Ana JORGE¹⁴, Ana MACEDO^{15,16}, Ana MONTALVÃO^{16,17}, Manuel NEVES¹⁸, Cláudia L. PEDROSA¹⁹, Susana PEREIRA¹⁹, Adriana ROQUE^{20,21}, Patrícia SEABRA¹⁹, Helena M. SILVA²², Maria P. SILVEIRA^{23,24}, Ana TOME¹⁵, Fernanda TRIGO²⁵, Ana Bela SARMENTO^{26,27,28}, Paulo LÚCIO¹, Catarina GERALDES^{29,30,31}, em representação do GRUPO PORTUGUÊS DO MIELOMA MÚLTIPLO
Acta Med Port 2023 Jul-Aug;36(7-8):517-526 • <https://doi.org/10.20344/amp.19037>

IMiDs

- Talidomida, Lenalidomida e Pomalidomida

IPs

- Bortezomib, Carfilzomib e Ixazomib

Imunoterapia

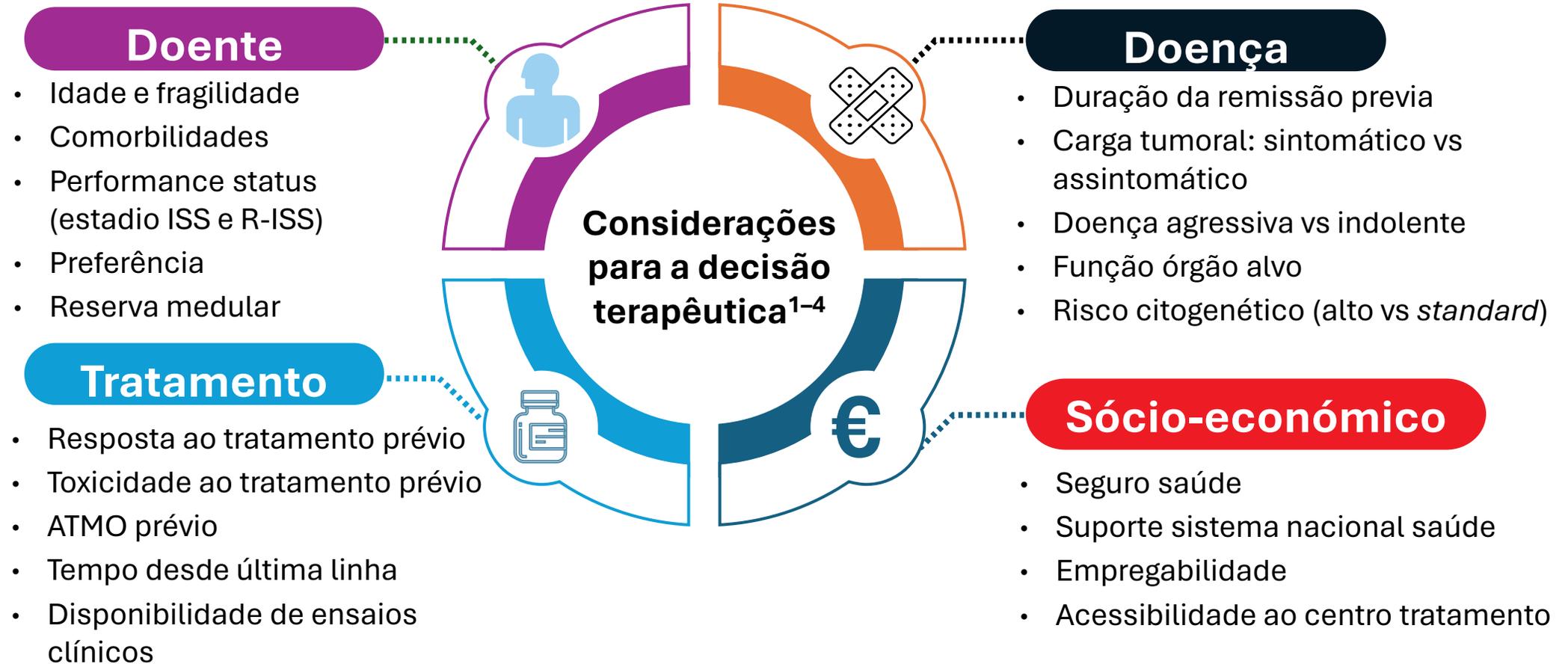
- Anticorpos monoclonais (Daratumumab, Isatuximab)
- Bi-específicos (teclistamab, erlanatamab, talquetamab)
- CAR-T

Transplante autólogo progenitores hematopoiéticos

Terapêutica adjuvante

- Corticóide, bifosfonatos

Escolha do tratamento não é um processo linear



1. Nijhof I, et al. *Drugs* 2018;78:19-37.

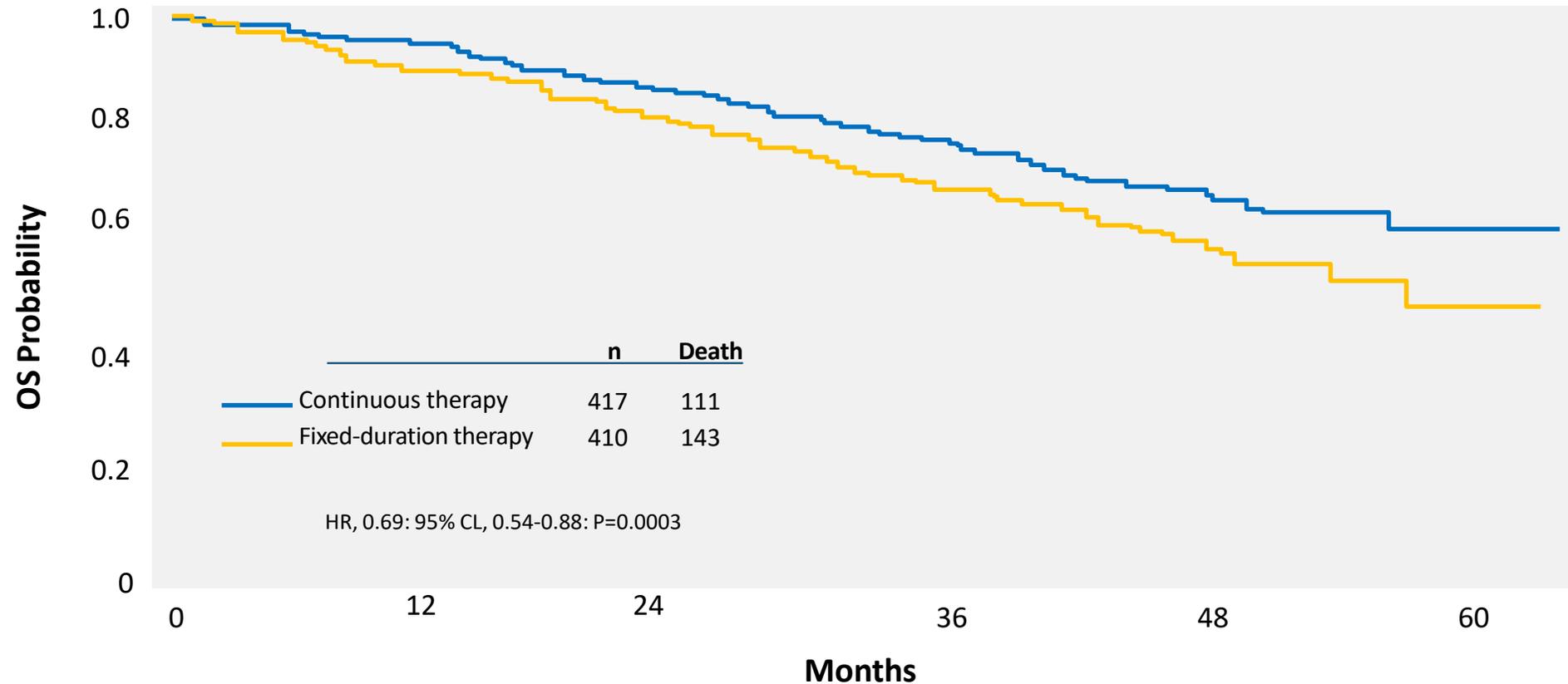
2. Orlowski R, et al. *Clin Cancer Res* 2016;22:5443-52.

3. Baz R, et al. *Support Care Cancer* 2015;23:2789-97.

4. Goodwin JA, et al. *Cancer Nurs* 2013;36:301-8.

5. Larocca A et al. *Leukemia* 2018

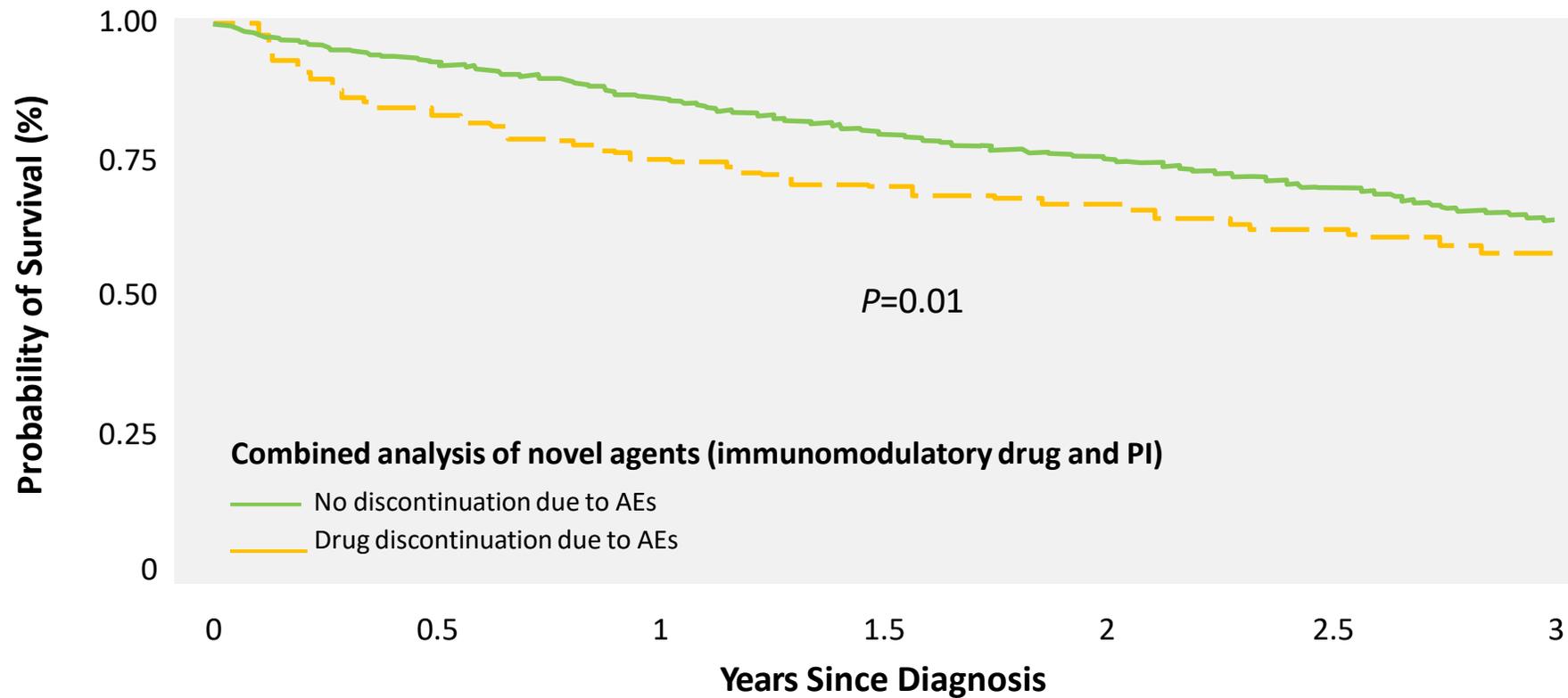
A importância do tratamento de manutenção



OS=overall survival.

Reference: 1. Palumbo, A. et al. *J Clin Oncol.* 2015; 33:3459-3466.

Discontinuação do tratamento pode afetar negativamente o prognóstico



AE = adverse event; CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

Reference: 1. Bringham S et al. *Haematologica*. 2013;98(6):980-987.

Motivos de descontinuação do tratamento

Doença
estável/remissão

Toxicidade

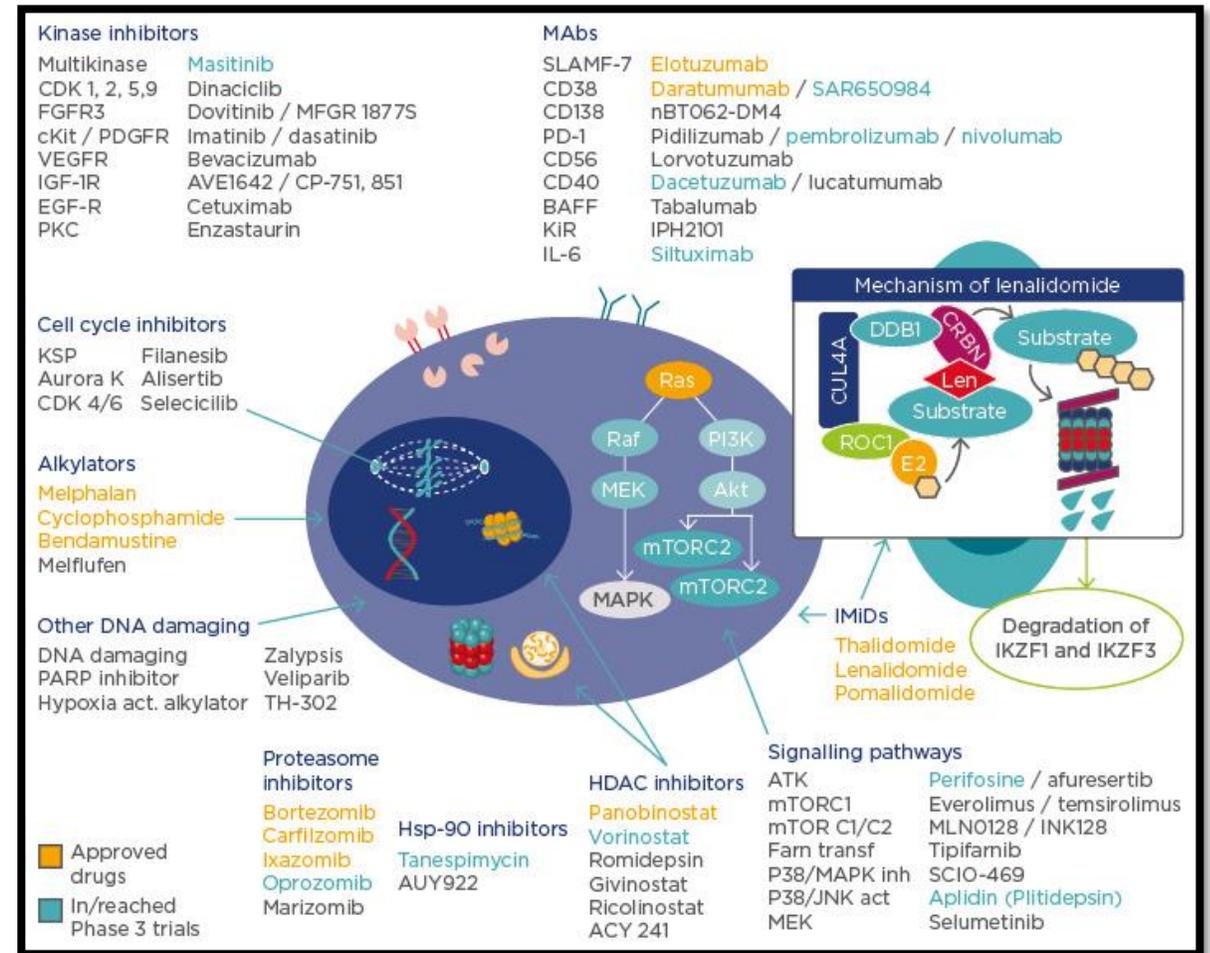
Como protocolo
de tratamento

Progressão
doença

Agravamento
*Performance
status*

Recusa do
doente

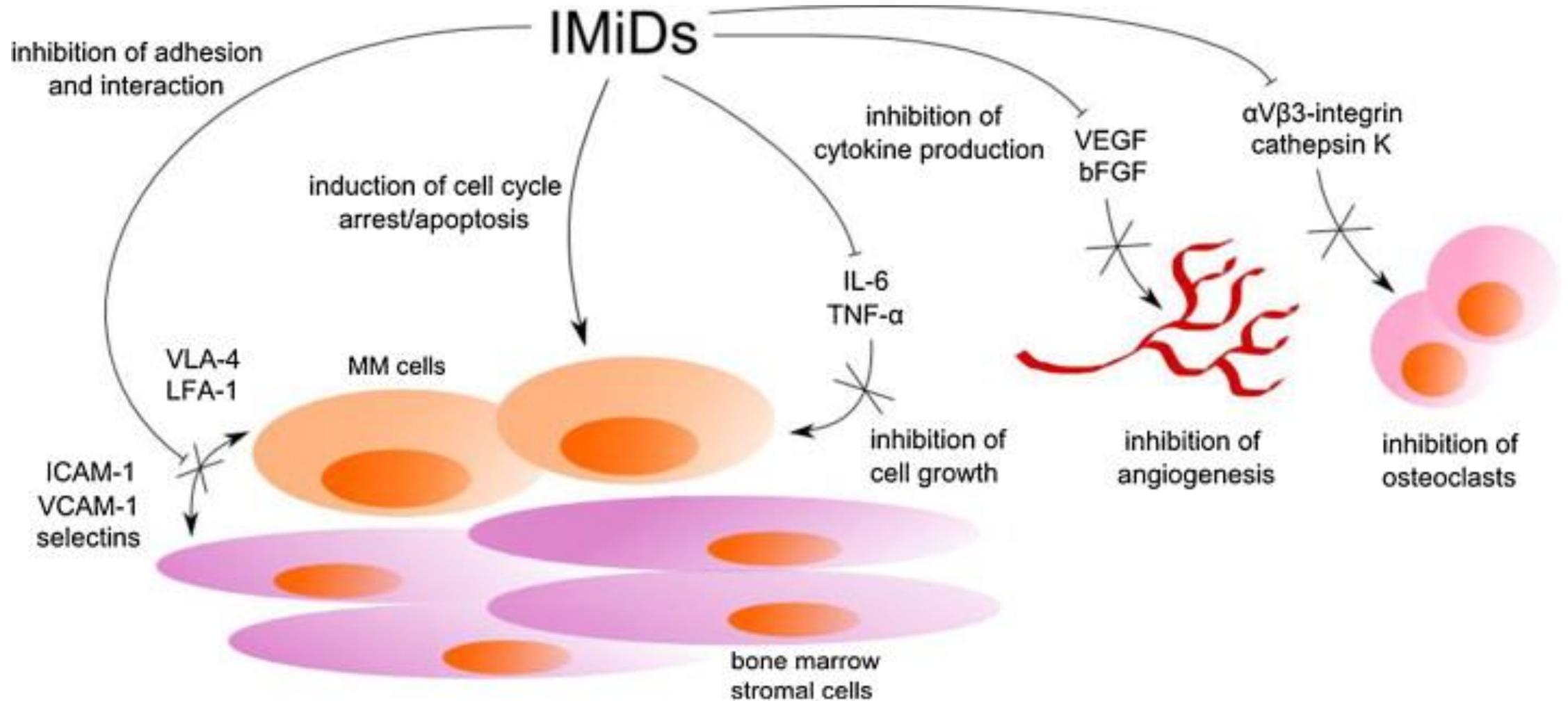
Toxicidade e gestão dos fármacos anti MM



IMiDs: immunomodulatory drugs; MABs: monoclonal antibodies; PARP: poly A ribose polymerases; HDAC: histone deacetylase; Hsp-90: heat shock protein 90; IL: interleukin; FGFR3: fibroblast growth factor receptor 3; PDGFR: platelet-derived growth factor receptor; VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor; IGF: insulin-like growth factor; EGF: epidermal growth factor; PD-1: programmed cell death protein 1; BAFF: B cell activating factor; KSP: kinesin spindle protein; MAPK: mitogen-activated protein kinase; MTORC: mammalian target of rapamycin complex

Adapted from Ocio EM et al.⁷⁹ and Fink EC, Ebert BL.⁸⁰

Imunomodeladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida)



Talidomida

| Efeito secundário | Frequência | Tratamento/orientação |
|-----------------------|------------|--|
| Risco de trombose | 23% | Aspirina; se doente de alto risco, heparina |
| Fadiga | 80% | Exercício, diminuir carbo-hidratos, cafeína, administrar talidomida à noite; redução de dose |
| Obstipação | 55% | Laxantes |
| Rash | 30% | Comum no início do tratamento. Corticóide tópico |
| Neuropatia periférica | 55% | *** Pode ser irreversível *** Neurobion, gabapentina, pregabalina, acunpultura? |



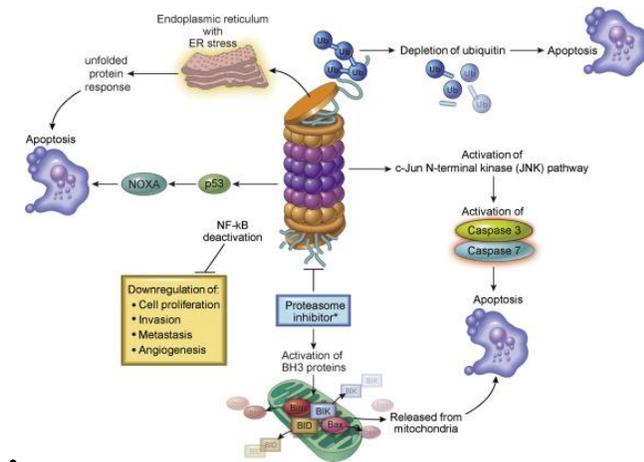
Lenalidomida

| Efeito secundário | Frequência | Tratamento/orientação |
|-----------------------------|------------|---|
| Citopenias (++ neutropenia) | 40% | Transfusões, G-CSF, eritropoietina |
| Aumento risco trombose | 22% | Aspirina; se alto risco, heparina |
| Fadiga | 32% | Exercício, diminuir carbo-hidratos, cafeína; redução de dose |
| Cãimbras | 21% | Magnésio |
| Diarreia | 46% | Loperamida; colestiramina |
| Rash | 28% | Comum no início do tratamento. Corticóide tópico |
| Fibrilhação atrial | 7% | **alto índice de suspeição; abordagem conforme standard of care |

Pomalidomida

| Efeito secundário | Frequência | Tratamento/orientação |
|----------------------------------|------------|---|
| Citopenias (++) neutropenia) | 50% | Transfusões, G-CSF, eritropoietina |
| Aumento risco trombose | 8% | Aspirina; se alto risco, heparina |
| Fadiga e astenia | 55% | Exercício, diminuir carbo-hidratos, cafeína; redução de dose |
| Dispneia | 35% | Reavaliar outras causas de dispneia (patológica cardíaca, pulmonar, infecções...) |
| Infeções (urinária/respiratória) | 23% | Tratar de acordo com a clínica |
| Tonturas/confusão | 20% | |

Bortezomib: Inibidor proteossoma



Efeito secundário

Frequência

Tratamento/orientação

Trombocitopenia

50%

Transfusões, ajuste dose

Neuropatia periférica

46%

Mudar para administração subcutânea;
redução dose; tratamento suporte
(neurobion, gabapentina, pregabalin)

Fadiga e astenia

25%

Aumento risco infecção Herpes

11%

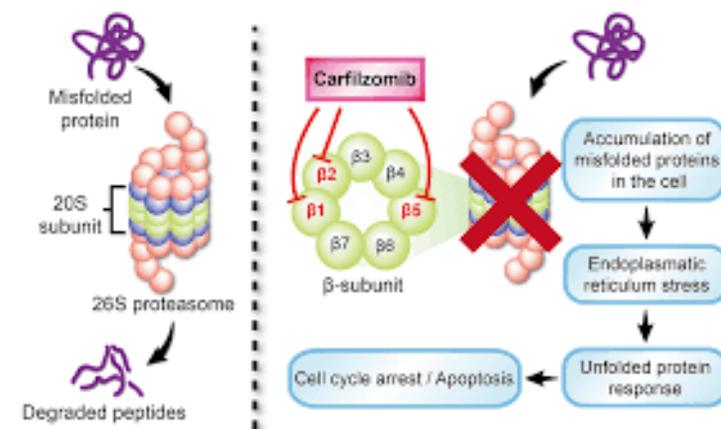
Diarreia

35%



Carfilzomib

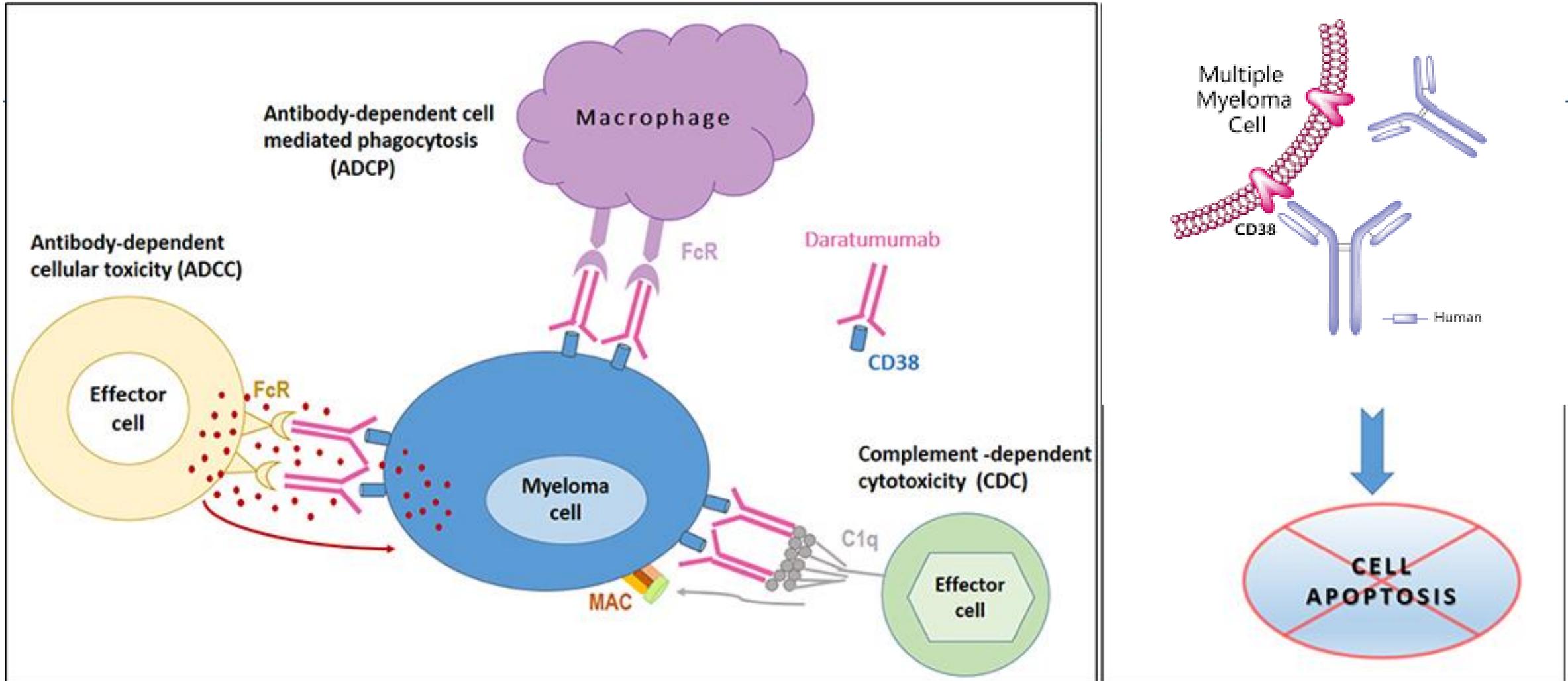
| Efeito secundário | Frequência | Tratamento/orientação |
|------------------------|------------|--|
| Anemia | 47% | Transfusões; redução dose |
| Fadiga | 56% | Exercício, diminuir carbo-hidratos, cafeína; redução de dose |
| Infeção trato urinário | 28% | Tratamento de acordo |
| Diarreia | 33% | Imodium, antibiótico (se suspeita de infecção) |
| Febre | 30% | Antipiréticos; excluir infecção |
| Hipertensão pulmonar | 2% | Suspender fármaco |
| Hipertensão | 18-30% | Antihipertensores |
| Insuficiência cardíaca | 12% | |



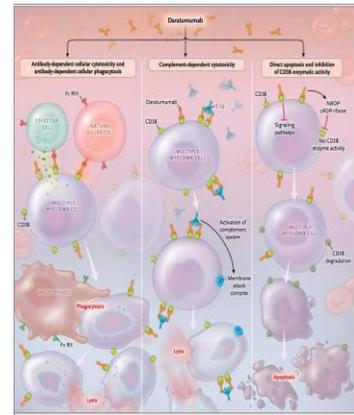
Ixazomib: Inibidor proteassoma oral

| Efeito secundário | Frequência | Tratamento/orientação |
|------------------------|------------|--------------------------------|
| Trombocitopenia | 78% | = bortezomib |
| Infeção trato urinário | 19% | |
| Diarreia | 42% | Imodium, probiótico |
| Obstipação | 34% | Laxantes |
| Náuseas e vômitos | 22% | Pré-medicação |
| Rash | 19% | Emolientes tópicos; CCT tópico |

Daratumumab: Anticorpo monoclonal Anti-CD38



Daratumumab: Anticorpo monoclonal Anti-CD38



| Efeito secundário | Frequência | Tratamento/orientação |
|-------------------|------------|--|
| Nasofaringite | 17% | Aumentar tempo perfusão; anti-histamínicos, CCT, pré-medicação |
| Tosse | 20% | Anti-tússicos; montelucaste |
| Fadiga | 39% | Exercício, diminuir carbo-hidratos, cafeína |
| Diarreia | 16% | Imodium |
| Obstipação | 15% | Laxantes |
| Febre | 21% | Antipiréticos, excluir infecção |
| Linfopenia | 72% | Profilaxia antivírica |

Biespecíficos e terapêutica CAR-T

Síndrome
libertação
citocinas

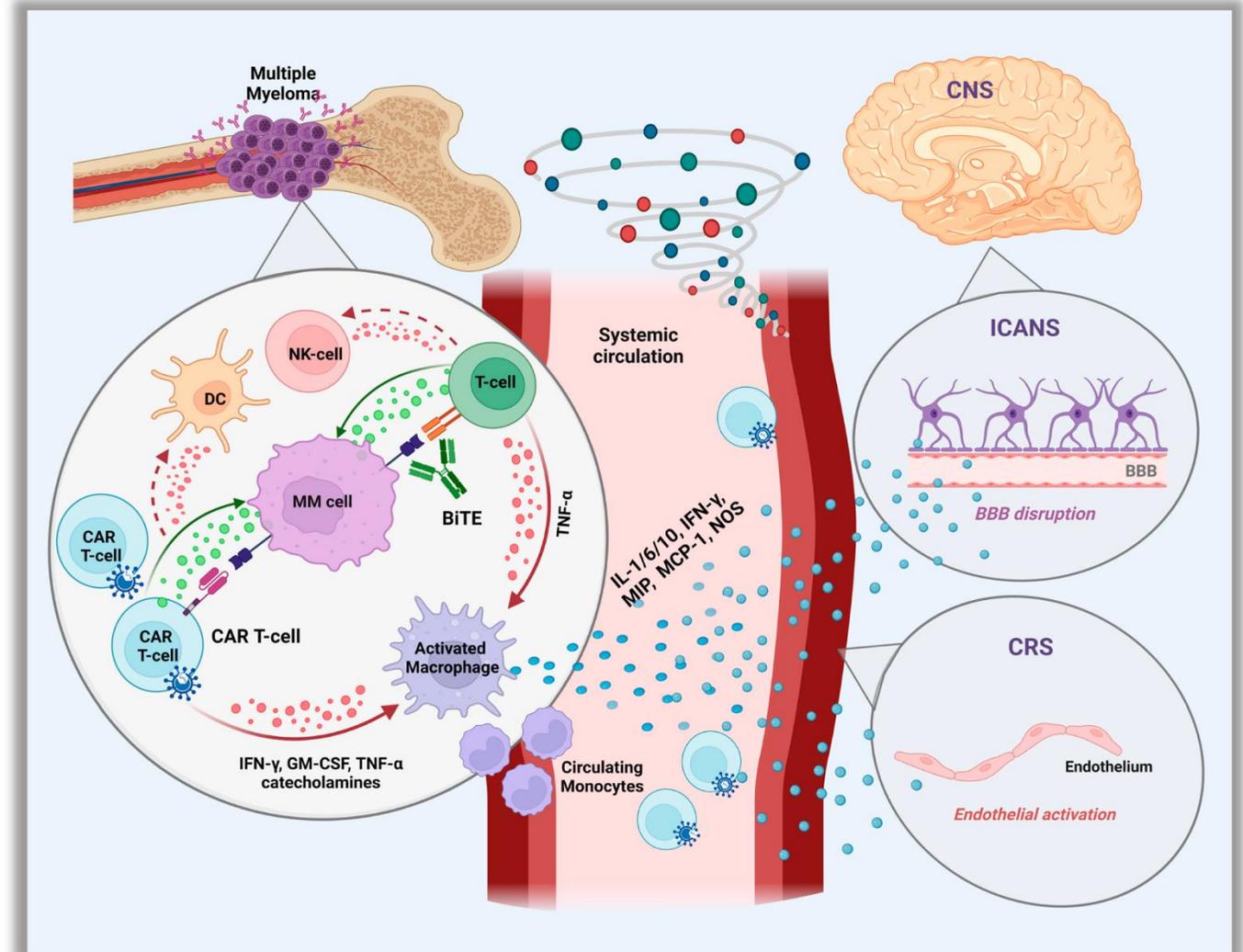
Neurotoxicidade
(ICANS)

Citopenias

Infeções

Alterações
cutâneas e leitos
ungueais

Disgeusia



Transplante autólogo progenitores hematopoiéticos



| Efeito secundário | Frequência | Tratamento/orientação |
|----------------------|------------|--|
| Fadiga | 100% | Melhoria progressiva |
| Mucosite | 75% | Analgesia; alimentação adequada; antibiótico; cuidados tópicos |
| Mialgias/artralgias | 50% | Anti-inflamatório |
| Diminuição apetite | 75% | Melhoria progressiva ao longo do tempo |
| Hipogamaglobulinémia | 100% | IVIG (se infecções frequentes) |

Dexametasona



Efeitos secundários

Hiperatividade/Insônia

Retenção fluidos

Hiperglicemia

Aumento risco infecção

Miopatia muscular

Cataratas

Tratamento/orientação

Benzodiazepinas; reduzir dose dexametasona

Diuréticos, limitar ingestão sal

Limitar carboidratos nos dias de dexametasona

Antibioterapia profilática (bactrim, dapsona, etc.)

Exercício

*** Incidência ~ 10% aos 2 anos de tratamento

Ácido zoledrónico: Bifosfonato

Efeitos secundários

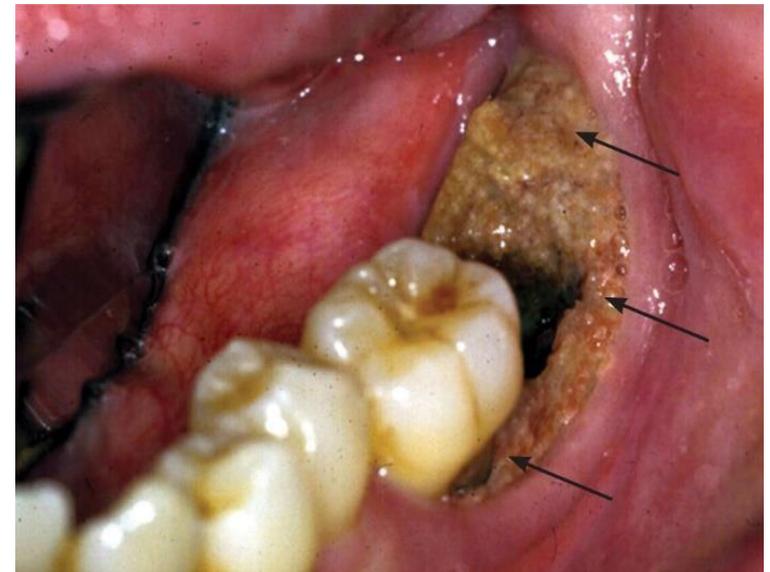
Toxicidade renal

Osteonecrose da mandíbula

Tratamento/orientação

Ajustar a dose e tempo perfusão

Avaliação por estomatologia; cuidados dentários; suspender ácido zoledrónico





Dúvidas?

Obrigado