Dr. Utku Iltar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya

E-posta:

utq_07@hotmail.com

Anahtar Sözcükler

Kemik sağlığı, ağrı, hematolojik hastalıklar

ERİŞKİN HEMATOLOJİ PRATİĞİNDE KEMİK SAĞLIĞI VE AĞRI YÖNETİMİ

ÖZET

Primer hematolojik hastalığın yanısıra ilerleyen yaş, komorbid hastalıklar ve hastalığa yönelik uygulanan tedaviler nedeniyle hastalar kemik sağlığı açısından risk altındadır. Kemikleri ilgilendiren önemli komplikasyonlar olarak sayılabilen osteoporoz, patolojik kırıklar, spinal kord basısı ve şiddetli kemik ağrısı hastalar için morbidite ve mortalite kaynağı olmaktadır. Tedavinin temelini ise altta yatan hastalığın tedavisi yanında meydana gelen komplikasyonların yönetimi oluşturmaktadır.

HEMATOLOJİ PRATİĞİNDE KEMİK SAĞLIĞI

Talasemi, orak hücreli anemi ve otoimmün hemolitik anemi gibi selim hastalıkların ve kronik myelositik lösemi, polisitemia vera ve esansiyel trombositemi gibi myeloproliferatif neoplazilerin genellikle ciddi kemik kaybına yol açtığı bilinmektedir (1-3). Sistemik mastositoz hastalarında osteoporoz ve osteoporotik kırık sıklığının arttığı bildirilmiş olup bu durum artmış kemik döngüsüne ek olarak mast hücrelerinden salgılanıp osteoklastları aktive eden tümör nekroz faktör-alfa ve diğer sitokinler ile ilişkilendirilmiştir (4,5). Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile 2000'li yıllarda tanışılmış olup günümüzde nerdeyse tüm kronik myeloid lösemi (KML) hastaları TKİ ile tedavi edilmektedir. İn vitro çalışmalar, osteoklast aktivitesi ve mezenkimal kök hücre proliferasyonu üzerinde imatinibin bir inhibitör etkisinin olduğunu göstermiştir (6). Ancak imatinib tedavisi altındaki KML hastalarının kemik mineral yoğunluğunun 4 yıllık prospektif bir gözlem süresi boyunca stabil kaldığı gösterilmiştir (7,8). KML hastalarındaki kırık oranlarındaki artışın TKİ öncesi ve TKİ sonrası dönemlerde benzer olduğu bildirilmiştir (3).

Kemik iliği hücreselliğinin arttığı hematopoetik bozukluklarda etkilenen hücrenin tipinden bağımsız olarak kemik sağlığında belirgin bozulma gözlenmektedir. Primer myelofibrozda ise kemik dansitesinde diğerlerinin aksine bir artış mevcuttur (9). Primer myelofibrozda kemik iliğindeki fibrozise ek olarak bir dizi iskelet değişikliği eşlik edebilir. Asemptomatik olabilir ancak özellikle alt ekstremitelerde tedavisi zor olan ciddi kemik ve eklem hassasiyetine veya ağrısına neden olabilir. Ruxolitinib'in kemik ağrısının hafifletilmesindeki etkinliği, plasebo (10) ve diğer tedavilerle (11) karşılaştırıldığı faz III çalışmalarda gösterilmiştir.

Hematolojik hastalıkların kemikler üzerine etkilerini açıklamak için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bunlar içerisinde artmış demir yükü (12), eritropoetinin etkisi (13), oksidatif stres (14), enflamasyon (15), kemik iliğinde artmış proliferasyon (16,17), kemik iliğinde değişen yağ oranı (18) ve bazı interlökinlerin (19) etkisi yer almaktadır.

Otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni, Langerhans hücreli histiositoz ve lenfoma hastalarında uzun süreli steroid kullanımı ile ilişkili olarak osteoporoz, kırıklar ve femur başı osteonekrozu gibi komplikasyonların gelişebileceği bilinmektedir. Steroidler kemik rezorpsiyonunu arttırır ve kemik oluşumunu azaltır (20). Steroid tedavisisnin ilk birkaç ayında kemik kaybı en fazla olup sonraki süreçte daha yavaş fakat sabit bir seyir izler (21). Aynı kemik mineral yoğunluğuna sahip de olsa postmenapozal osteoporoz ile kıyaslandığında kırık riski steroid ilişkili osteoporozda daha yüksektir (22). Steroide bağlı osteoporoz potansiyel olarak önlenebilir bir komplikasyon olduğundan, glukokortikoidlerle uzun süreli tedavi gören hastalara bisfosfonatlar, D vitamini ve kalsiyum verilmesi önerilir. Ayrıca uzun süre bile kullanılsa steroidler gün aşırı verildiğinde bu yan etkiler beklenmediğinden günaşırı kullanılması bir seçenek olabilir.

ORAK HÜCRE HASTALIĞI

Orak hücre hastalığının kemik ilişkili komplikasyonları arasında osteoporoz, vazo-oklüzif kemik ağrısı, osteonekroz ve enfeksiyonlar (osteomiyelit ve septik artrit) yer alır. Kemik komplikasyonları genellikle homozigot hemoglobin SS (HbSS) veya S-beta0 talasemi genotiplerine sahip bireylerde hemoglobin SC (HbSC) genotipine sahip bireylere göre daha sık görülür ve daha erken yaşta ortaya çıkma eğilimindedir. Akut vazo-oklüzif ağrı atakları orak hücre hastalığının tıbbi müdahale gerektiren en sık belirtisidir ve hastane yatışlarının en sık nedenidir. Uzun kemikler en sık etkilenen bölgedir. Ancak kostalar, sternum, vertebral cisimler ve kranium dahil olmak üzere kırmızı kemik iliği içeren hemen hemen her kemik etkilenebilir. Kronik hemoliz ve artmış eritropoez nedeniyle zamanla medüller boşluktaki genişleme trabekülde ve kortekste incelme ve osteoporoza neden olur (23,24). Yüksek oranda D vitamin eksikliği meydana gelir. Bu hastaların takibinde kalsiyum ve D vitamini alımının sorgulanması, D vitamini seviyesi ve kemik yoğunluğunun takibi önemlidir. Yıllık D vitamini ve kemik yoğunluğu ölçümü önerilir. Tekrarlayan vazo-oklüziv ataklar kemikte iskemik hasara, enflamasyona, nekroza, dejeneratif değişikliklere ve femurbaşının avasküler nekrozu veya vertebrada çökme kırığı gibi diğer komplikasyonlara yol açabilir. Ayrıca vazo-okluziv ataklardan farklı olarak kronikleşen bir ağrı tablosu meydana gelebilir (25).

Osteonekroz, iskemik nekroz veya aseptik nekroz olarak da adlandırılan *avasküler nekroz*, kemik trabeküllerindeki kanlanmanın bozulmasından kaynaklanır. Orak hücreli anemi olgularının %10'unda görülür. Femur ve humerus başı en sık etkilenen alanlardır. Kronik şiddetli bir ağrıya ve hareket kısıtlılığına neden olur. Değişiklikler en iyi manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tespit edilir. Fizik tedavi ve ortopedi hekimleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Genellikle konservatif davranılır ve analjeziklerle tedavi edilir (26).

Orak hücre hastalığında osteomiyelit sıklığı artmıştır. Genellikle uzun kemiklerin enfarkt alanında ve genellikle birden fazla alanda meydana gelir. En sık görülen organizma Salmonelladır (27). Orak hücre hastalığı olmayan hastalarda en sık görülen organizma olan *Staphylococcus aureus*, olguların dörtte birinden daha azını oluşturmaktadır. Eklem enfeksiyonu daha az görülür ve sıklıkla *Streptococcus pneumoniae*'ye bağlıdır. Osteomyelit ile vazo-oklüziv ağrıyı ayırt etmek zor olabilir (28). Bu nedenle ileri tetkikler

yapılırken hastalar bazen olası tüm nedenler için tedavi edilir. Kemik görüntüleme çalışmaları faydalı olabilir ve kültürler önemlidir.

Vazo-oklüzif ağrı, osteonekroz ve osteomiyelit ayırımı zor olabilir. Eritem, ısı artışı ve bölgesel hassasiyet herbirinde görülebilir ve ayrım yapmak için kullanılamaz. Ancak akut vazo-oklüzif ağrı atakları osteomiyelite göre çok daha sıktır (29). Bazı hastalar için vazo-oklüzif ağrının karakteri, şiddeti ve yeri ataklar arasında genellikle tutarlıdır. Bu nedenle hastanın mevcut olan ağrısının daha önceki tipik vazo-oklüzif ağrıları ile benzer olduğunu bildirmesi önemlidir. Ağrının farklı olduğunu bildirmesi durumunda ise vazo-oklüzyon dışındaki veya eşzamanlı diğer nedenler için değerlendirme derhal yapılmalıdır. Sadece tek bir kemiği etkileyen ağrı osteomiyelit için daha olasıdır. Yoğun analjezik tedaviye birkaç gün içinde yanıt veren ağrı vazo-oklüzyon ilişkili ağrıyı destekler. Ağrının şiddeti ayırıcı tanı için faydalı değildir. Ateş enfeksiyonu gösterebilir, ancak ateşin olmaması enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz. Septik artrit bulunan hastaların başvurularında ateş olmayabilir, 38,5 ºC üzerinde ateş veya akut olarak septik görünen bir kişide herhangi bir ateş değeri, yüksek lökosit sayısı, etkilenen bölgede şişlik, deride ülser veya drenaj ağzı, C-reaktif proteinin (CRP) yüksekliği enfeksiyon lehine olan bulgulardır. Enfeksiyondan şüpheleniliyorsa, tetkik sonuçlarını beklerken olası organizmalar için ampirik olarak tedavi başlamak gereklidir. Bununla birlikte, hasta septik olmadığı sürece, etken organizmanın gösterilmesi ve antibiyogram amaçlı örnekleme yapılana kadar sistemik antibiyotikler bekletilebilir. Orak hücre hastalığı olan bireylerin dalak fonksiyonu yetersiz olup sepsis gelişme riski bulunduğundan ateşi olan hastalarda kültürler alınmadan önce antibiyotik başlanması gerekli olabilir. İntravenöz antibiyotik tedavisi altında enflamatuvar belirteçlerin (örn. lökosit sayısı, CRP) normalleşmesi ve klinik iyileşme osteomiyelit tanısını destekler. Orak hücre hastalığı mevcut olan ve başvuruda ağrı kliniği mevcut olan tüm olgularda altta yatan ne olursa olsun ilk başvuruyla birlikte gecikmeden yeterli ağrı kontrolü sağlanmalıdır.

TALASEMİ

Düzenli kan transfüzyonu ve demir şelasyonu ile birlikte talasemi olgularında yaşam kalitesi artmış ve sağkalım uzamıştır. Uzayan sağkalım ile birlikte kemik hastalığı gibi geç dönem komplikasyonların görülme oranı artmıştır. Talasemide kemik hastalığı osteoporoz, kırıklar, büyüme bozukluğu, raşitizm benzeri özellikler, omurga deformiteleri ve ağrı gibi önemli morbiditelere neden olabilir.

Kemik iliğindeki genişleme, artmış demir yükü ve uygulanan demir şelasyonundan kaynaklanan toksisite, endokrin fonksiyon bozuklukları (hipogonadizm, hiperperparatiroidizm, hipotiroidizm, büyüme hormonu eksikliği, diyabet), vitamin (D, C, K) ve çinko eksiklikleri kemik hastalığına katıkıda bulunur. Bunların birçoğu bir arada bulunabilir. Artan eritropoez nedeniyle kemik iliğinde 30 kata kadar genişleme meydana gelebilir ve bu optimal bir transfüzyon rejimi ile bile tamamen önlenemez. Maksiller, frontal ve zigomatik kemiklerde hipertrofi ve dental deformiteler nedeniyle tipik talasemik yüz görünümü meydana gelir (30). İn vitro çalışmalar, artan demirin NF-kB ligandının (RANKL) osteoprotegerine (OPG) oranını arttırarak osteoblastik aktiviteyi inhibe ettiğini, osteoklast oluşumunu ve kemik rezorpsiyonunu arttırdığını göstermiştir (31,32).

Demir şelasyonunun kemikler üzerine hem olumlu hem de olumsuz etkileri bildirilmiştir. Desferoksamin özellikle erken başlandığında, düşük demir yükü ve yüksek ilaç dozları uygulandığında kemik displazisi ile ilişkilendirilmiştir (33). Bu değişiklikler oral şelatörlerde

gözlenmemiştir. Deferiprone, sinovyal ve kıkırdak değişikliklerine ve subkondral kemik zayıflamasına neden olarak artropatiye neden olabilir. Deferasiroks ise kemik mineral yoğunluğunda artış ile ilişkilendirilmiştir (34).

Yaşamın ilk yıllarında ağrı nadirdir ve yetişkin dönemde sık görülür. Otuzbeş yaşından büyük hastaların çoğu kronik ağrı bildirmektedir. Ağrı şiddeti yaşla birlikte artar ve ağrı nedeniyle yaşam kalitesi, genel popülasyona kıyasla büyük ölçüde düşer. Sonradan düzenli transfüzyona başlayan ve talasemi intermedia tanısı mevcut olan hastalarda kronik ağrı daha sık görülür (35). Ağrı genişleyen hiperselüler kemik iliği ile ilişkilidir. Hidroksiüre tedavisi ağrıyı hafifletebilir (36). Kronik ağrının en sık formu bel ağrısıdır. Ağrı, ağır kaldırma gibi fiziksel aktiviteler ile tetiklenebilse de en sık görülen tetikleyici faktör, özellikle düzenli transfüzyon döngüleri olan hastalarda transfüzyonlara ara verilmesi ile birlikte meydana gelen düşük hemoglobin düzeyidir (35). Omurganın MRG ile görüntülemesinde anormal vertebral morfoloji, disk dejenerasyonu ve çeşitli derecelerde osteoporoz saptanabilir. Vertebral cismin çökme kırıkları da sık görülür.

Genel önlemler arasında aneminin kontrolü, yeterli şelasyon tedavisi, komorbid durumların yeterli yönetimi, hipogonadizmli hastalarda hormon replasman tedavisi, D vitamini takviyesi ve hastaların diyet, fiziksel aktivite, güneş ışığı maruziyeti ve yaşam tarzı ile ilgili uzun vadeli sağlıklı alışkanlıklar elde etmesi bulunur. Demir şelasyon tedavisi, talasemik kemik hastalığının tedavisi veya önlenmesinde her zaman bir öncelik olmalıdır. Demir yükünün yakın takibi ve uygun doz ayarlaması ile şelatörlerin gerekenden fazla kullanımı engellenebilir. Düzenli transfüzyonun başlaması kemikte genişlemesinin durdurulmasını ve hatta düzelmesini sağlayabilir. Düzenli transfüzyon ile tam düzelme ancak yaşamın ilk yıllarında mümkündür. Hipogonadizmi ve büyüme hormon eksikliğini önlemek için demir şelasyonu mümkün olduğunca erken başlamalıdır. Büyüme hormonu veya cinsel hormonların eksik olduğu talasemi hastalarında eksik hormonun replasmanının etkili olduğu kanıtlanmıştır (37). Çinko seviyesi düşük olan hastalara çinko takviyesi düşünülebilir. D vitamini eksikliğini önlemek için 25-OH vitamin D serum seviyelerinin düzenli olarak takibi ve gereğinde replasmanı yapılmalıdır. Kalsiyum açısından zengin bir diyet ve kolekalsiferol tercih edilmelidir (38). Talasemide bisfosfonatların kemik mineral yoğunluğunu iyileştirdiği gösterilmiştir (39,40). Bisfosfonatlar, talasemi olmayan bireyler için belirlenen endikasyonlara göre kullanılır. Osteoporoz, kırık öyküsü veya kırık riski yüksek osteopeni varsa bisfosfonat tedavisi düşünülmelidir. Erişkin talasemi hastalarının takibinde, seri boy ölçümleri ile boyda kısalmanın takibi vertebral kırığı olan hastaların saptanmasında ve gelecekteki kırılma riskinin azaltılmasında yararlı bir yöntemdir.

MULTİPL MYELOM

Multipl myelomda kemik ağrısı başvuruda olguların üçte ikisinden fazlasında bildirilen en yaygın semptomdur (41). Kemik ağrısının muhtemel nedeni kemik yapılanmasındaki düzensizliktir. Normal kemik yapılanması osteoklastlar tarafından eski kemiğin yıkımı ve yerine osteoblastlar tarafından kolajen sentezi ve mineralizasyon yoluyla yeni kemik yapımını içeren dinamik bir süreçtir. Myelom kemik hastalığında bu kemik yapılanması yıkım lehine bozulmuştur, osteoklastik aktivite artmış ve osteoblastik aktivite baskılanmıştır. Nükleer faktör kappa-B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) ve RANKL'nin tuzak reseptörü olan osteoprotegerin (OPG) gözlemlenen bu artmış osteoklast aktivitesinde önemli bir rol oynar (42).

Pirofosfat analoğu olan bisfosfonatlar myelom kemik hastalığı tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte bisfosfonatlar osteoklast

aktivitesini baskılayarak kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektedir. Osteoklastlar tarafından oluşturulan kemik yıkımı, litik lezyonlar içinde hidroksiapatit moleküllerinin birikimi ile sonuçlanır. Bisfosfonatlar hidroksiapatite bağlanarak birikir. Oluşan yüksek ilaç konsantrasyonu osteoklast aktivitesini inhibe eder (43). Kesin yarılanma ömrü bilinmemekle birlikte, kemikteki bifosfonatların 10 yıla kadar kaldığı düşünülmektedir (44).

Azot içermeyen ve azot içeren olmak üzere iki bisfosfonat sınıfı vardır. Etidronat ve klodronat azot içermeyen, pamidronat, zoledronik asit, ibandronat ve risedronat ise azot içeren bisfosfonatlardır. Kemik yıkımının önlemesi açısından etidronata göre; pamidronat 100-700 kat, zoledronik asit ve ibandronat ise 10.000-100.000 kat daha güçlüdürler (45). Bisfosfonatlar için ayrca tümör mikroçevresini etkilediği ve doğrudan anti-tümör aktivitesine sahip olabileceği de bildirilmiştir (46).

Konvansiyonel radyografide litik kemik lezyonlarının varlığına bakılmaksızın birinci basamak antimyelom tedavi alan tüm myelom hastalarında bisfosfonatlar düşünülmelidir. Bununla birlikte, MRG veya PET/BT ile saptanabilir bir kemik hastalığı olmayan hastalarda bisfosfonatların herhangi bir avantaj sağlayıp sağlamadığı bilinmemektedir. Oral klodronat, intravenöz pamidronat ve zoledronik asit myelom kemik hastalığının tedavisi için onay almıştır. İntravenöz bisfosfonat tüm aktif myelom olgularına 3-4 hafta arayla uygulanmalıdır. Zoledronik asit ile 2 yıldan fazla tedavi almış hastalarda sağkalım daha iyi bulunmuş ve iskelet ilişkili olaylar azalmıştır (47). Tam yanıt veya çok iyi kısmi yanıt elde edilemeyen hastalarda progresyona kadar uygulanmalıdır (43). TY/ÇİKY sağlanan hastalarda ise bifosfonatların optimal tedavi süresi net değildir; Uluslararası Myelom Çalışma Grubu'na göre bifosfonatlar en az 12 ay olmak üzere 24 aya kadar kullanılabilir ve daha sonrası hekimin takdirine bırakılmıştır. Ancak uzatılmış tedavi süresi ile bildirilen daha yüksek çene osteonekrozu oranları nedeniyle TY veya ÇİKY elde edilen hastalarda 1-2 yıl sonrasında zoledronik asit veya pamidronatın kesilmesi uygun olacaktır (48). Nüks hastalıkta tekrar kullanılmalıdır.

MM hastalarında bisfosfonat tedavisi iyi tolere edilir. Hipokalsemi genellikle hafif ve asemptomatiktir. Bazı hastalarda ciddi hipokalsemi gözlense de bu genellikle oral kalsiyum ve D3 vitamini uygulanmasıyla önlenebilir. MM hastalarının %60'ında D vitamini eksikliği olduğundan hastalar rutin olarak kalsiyum (600 mg/gün) ve D3 vitamini (400 IU/gün) takviyesi almalıdır (49). Böbrek yetmezliği olan hastalarda kalsiyum takviyesi dikkatli kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliği ve çene osteonekrozu bisfosfonat kullanımı ile sık olmayan ancak ciddi olan yan etkilerdir. Bisfosfonat ilişkili böbrek hasar riski bifosfonatların serum konsantrasyonuna bağlıdır. Yüksek dozların veya hızlı infüzyonun uygulanmasından sonra istenmeyen yüksek serum konsantrasyonları meydana gelebilir. Bu nedenle bifosfonatlar kısa infüzyon sürelerinde (pamidronat için <2 saat ve zoledronik asit için <15 dakika) uygulanmamalıdır. Her IV bisfosfonat infüzyonu uygulanmadan önce hastaların böbrek fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. Önceden mevcut böbrek yetmezliği (CrCl 30-60 mL/dak) olan hastalarda intravenöz olarak uygulandığında zoledronik asit ve klodronat için renal doz ayarı yapılmalıdır. Zoledronik asitin ciddi böbrek yetmezliği (CrCl <30 mL/dak) olan hastalarda kullanılması önerilmez. Litik lezyonları ve böbrek yetmezliği olan myelom hastaları için 4-6 saat boyunca infüze edilen 90 mg'lık pamidronat önerilebilir.

Çene osteonekrozu bisfosfonat kullanımı ilişkili nadir ancak ciddi bir komplikasyondur. %2-10 oranında bildirilmekte olup daha uzun süreli bisfosfonat kullanımı ile bu oran artmaktadır (50). İnvaziv diş operasyonu başta olmak üzere kötü ağız hijyeni, hasta

yaşı ve myelom süresi gibi çene osteonekrozu gelişimini tetikleyen birçok risk faktörü mevcuttur. Bifosfonatlar içerisinde en yüksek çene osteonekrozu riski zoledronik asite aittir (51). Bifosfonat tedavisine başlamadan önce diş muayenesi yapılmalı ve gerekli ise invaziv olan girişimler bifosfonat öncesinde yapılmalıdır. Hastalar diş hijyeni konusunda uyarılmalıdır. Bisfosfonat tedavisine başlandıktan sonra çok gerekli olmadıkça invaziv diş oprasyonlarından kaçınılmalıdır ve yıllık dental muayene yapılmalıdır. Diş problemleri mümkünse konservatif olarak tedavi edilmelidir. İnvaziv diş girişimleri gerekliyse bisfosfonat tedavisine geçici olarak ara verilmelidir. Diş operasyonu (diş çekimi, diş implantları ve çene ameliyatı gibi) öncesi ve sonrası toplam 180 gün boyunca (işlemlerden 90 gün öncesinden 90 gün sonrasına kadar) bisfosfonatların kesilmesi önerilmektedir. Kanal tedavisi dahil rutin diş işlemleri için bisfosfonatların kesilmesine gerek yoktur. Çene osteonekrozu varlığında iyileşme gerçekleşene kadar bisfosfonatların kesilmesi öncelikle yapılmalıdır. Bisfosfonat tedavisi sırasında önleyici tedbirlerin alınması çene osteonekrozu insidansını yaklaşık %75 azaltır (52). Profilaktik antibiyotik tedavisi dental prosedürlerden sonra çene osteonekrozu oluşumunu önleyebilir (53).

Bisfosfonatlara ek olarak, myelom kemik hastalığının patogenezinde rol oynadığı bilinen bazı medyatörler potansiyel tedavi hedefleri olarak araştırılmaktadır. Multipl myelomlu hastalarda sağkalımı arttırdığı bilinen proteazom inhibitörü bortezomib bu ajanlardan birisidir. RANKL osteoklastik aktivite için önemli bir bileşen olup, RANKL'ye karşı monoklonal bir antikor olan denosumab osteoklastik aktiviteyi baskılayarak kemik rezorpsiyonunu önleyebilir. Bisfosfonatlar ile karşılaştırıldığında etkinliği benzerdir ancak daha maliyetlidir. Bu nedenle böbrek fonksiyonları normal hastalarda ilk tercih bisfosfonatlar iken bisfosfonatların tolere edilemediği durumlarda veya ciddi böbrek yetmezliği varlığında alternatif bir tedavi seçeneğidir (54). Ayrıca başlangıçta böbrek yetmezliği nedeniyle tedaviye denosumab ile başlanan ve anti-myelom tedavi altında böbrek fonksiyonu düzelen hastalarda tedaviye bisfosfonat ile devam edilebilir. Denosumab subkütan olarak dört haftada bir 120 mg uygulanır. Denosumab tedavi sürecinde hastaların hipokalsemi ve hipofosfatemi açısından düzenli takibi yapılmalı, kalsiyum ve D vitamini desteği sağlanmalıdır. Çene osteonekrozu açısından ağız ve diş sağlığı kontrolleri düzenli aralıklarla yapılmalıdır. Denosumab tedavisi sonlandırıldığında rebaund bir etki olarak osteoklastik aktivitede bir artış; hızlı bir kemik kaybı ve kırık riskinde bir artış meydana gelebilir. Bu nedenle denosumab kesilirse en azından bir doz intravenöz bisfosfonat uygulanmalıdır (55).

Multipl myelom hastalarında litik lezyon ilişkili kemik ağrısı analjezikler ve kombine tedavi rejimleri ile genellikle kontrol edilebilmektedir. Ancak vertebra çökme kırıkları varlığında şiddetli ağrı nedeniyle günlük yaşam aktivitelerinin ileri derecede kısıtlanması söz konusu olmaktadır. Bu noktada iyi tolere edilen girişimsel yöntemler olan perkütan vertebroplasti ve balon kifoplasti önerilen tedavi yaklaşımlarıdır. Bu yöntemler vertebra çökme kırıklarında ağrı kontrolünün sağlanması ve mobilitenin tekrar kazanılmasında oldukça başarılıdır. Perkütan vertebroplasti radyolojik görüntüleme eşliğinde bir enjeksiyon tabancası kullanarak kemik çimentosunun (metil metakrilat) vertebral cisme enjeksiyonu sayesinde vertebra kırığının daha fazla çökmesini engellemektedir (56). Balon kifoplasti, perkütan olarak çökmüş olan vertebral cisme yerleştirilen özel bir balonunun şişirilerek vertebral cisim yüksekliğinin geri kazanılması ve kemik çimentosu ile tespitidir (57). Multipl myelom hastalarında bu yöntemleri karşılaştıran bir çalışma mevcut değildir. Vertebroplasti ve kifoplasti arasındaki seçim genellikle işlemi gerçekleştiren hekimin deneyimine bağlıdır. Stabilizasyon sonrasında radyoterapi nadiren gerekli olmaktadır.

Sistemik tedaviye dirençli litik lezyon ağrısının kontrolü ve plazmasitom ilişkili spinal basının tedavisi amacıyla myelom hastalarının önemli bir kısmında hastalık seyrinin bir noktasında radyoterapi ihtiyacı gelişmektedir (58). Kemik iliği rezervini azaltarak otolog kök hücre toplanmasını önleyebileceği için geniş alana radyoterapiden kaçınılmalıdır. Litik lezyon ilişkili ağrı palyasyonu için 5-10 fraksiyonda uygulanan 20-30 Gy veya tek fraksiyonda 8-10 Gy yeterlidir (59). Spinal bası için ise daha yüksek dozlar gereklidir. Multipl myelom hastalarında şiddetli bel ağrısı, alt ekstremitede parestezi veya güç kaybı ve mesane veya bağırsak inkontinansı varlığında ekstramedüller veya kemik kaynaklı plazmositomun spinal basısı düşünülmelidir. Tüm spinal bölgenin MRG veya BT ile görüntülenmesi vakit kaybedilmeden yapılmalıdır. Acil tedavi spinal basısı olan hastalarda nörolojik fonksiyonun korunmasında kritik öneme sahiptir. Spinal bası nedeniyle nörolojik semptomları olan hastalarda deksametazon ile birlikte radyoterapi önerilir. Ancak hızlı etki gösteren yeni nesil anti-myelom ajanları içeren tedavi rejimleri, nörolojik defisitin minimal olduğu seçilmiş hastalarda radyoterapi yerine kullanılabilir. Cerrahi dekompresyon ise sadece nörolojik defisitin düzelmediği durumda veya kompresyon kemikten kaynaklanıyorsa tercih edilir (60).

AĞRI YÖNETİMİ

Ağrının hissedilmesinde kortikal ve subkortikal çok sayıda yapı rol alır (61). Son zamanlarda ağrıda rol alan fizyolojik ve kimyasal mekanizmaların anlaşılması ile ağrı tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Ağrı sinyali iletim sürecinde rol alan moleküller analjezik tedavi için önemli olan hedeflerdir. Ağrı yönetimi, merkezi sinir sistemindeki ağrı algısının değiştirilmesi (örn., Opioid analjezikler, asetaminofen), ağrı medyatörlerinin lokal üretiminin engellenmesi (örn. NSAİİ) ve omurilikteki nöral impulsların kesilmesi (örn., Nöroaksiyal blok için kullanılan lokal anestezik ajanlar) başlıkları altında sınıflandırılabilir.

Ağrı yönetiminin amacı, ağrıyı kabul edilebilir bir yaşam kalitesi sağlayacak bir seviyeye indirmektir. Bazı hastalar uyanık kalmak için belirli bir ağrı seviyesini tolere etmeyi tercih edebilir. Analjeziklere yanıtı değerlendirebilmek için subjektif bir deneyim olan ağrının objektif olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan çeşitli ağrı ölçekleri kullanılır (62). Görsel analog skalası (Visual analog scale; VAS) kullanarak ağrının değerlendirilmesi için hasta, bir ucunda ağrısızlık, diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrı yazan 10 cm'lik bir çizgi üzerinde kendi ağrısını işaretler. Sayısal ağrı ölçeği (Numeric rating scale; NRS) ağrı şiddetini belirlemeye yönelik hastanın ağrısını sayılarla açıklamasını amaçlar, ağrı yokluğu 0 ile başlayıp dayanılmaz ağrı 10 düzeyine kadar ulaşır. Sözel değerlendirme ölçeği (Verbal rating scale; VRS) hastanın ağrı durumunu tanımlayan en uygun kelimeyi seçmesine dayanır; ağrı şiddeti hafif, rahatsız edici, şiddetli, çok şiddetli ve dayanılmaz olarak derecelendirilir.

Ağrı, hematoloji pratiğinde, Multipl myelom başta olmak üzere hematolojik neoplazilerde ve orak hücre hastalığı başta olmak üzere bazı selim hastalıklarda oldukça sıktır. Ağrıya neden olan hastalığı kontrol altında olmayan hastalarda ağrı kliniği daha belirgindir. Bir kanserin bulunduğu yer genellikle ağrının kaynaklandığı yerdir. Kemikler, hematolojik ve non-hematolojik kanser hastalarında en sık ağrı kaynağıdır. Hastalar genellikle hareket ile kötüleşen ve palpasyona duyarlı olan iyi lokalize edilen bir ağrı ile başvururlar. Ağrıya olumsuz katkı sağlayan faktörler (örn. hipermetabolizma, artmış oksijen tüketimi, hiper koagubilite) düzeltilmelidir. Akut ağrının yetersiz kontrolü, merkezi ve periferik sinir sistemlerinde değişikliklere yol açarak ağrının kronikleşmesine yol açabilir.

Non-opioid analjezikler (NSAİİ veya asetaminofen), opioidler ve adjuvan analjezikler (antidepresanlar, antikonvülsanlar, topikal ajanlar ve kortikosteroidler) ağrı yönetiminin temel taşlarıdır. Ancak bunlar her zaman yeterli olmayabilir veya yan etkileri kullanımlarını kısıtlayabilir. Farmakolojik olmayan yöntemlerin (psikolojik ve fiziksel) optimum kullanımı önemli katkılar sağlayabilir. En uygun ilaca karar verirken hastanın ağrıya neden olan tanısı, eşlik eden komorbiditeleri ve potansiyel ilaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır.

Solid organ kanserlerine kıyasla çok az çalışma hematolojik kanseri olan hastalarda kanser ağrı yönetimi konusunu ele almıştır ve hematolojik kanserle ilişkili ağrı için ayrıca bir analjezik tedavi önerisi bulunmamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kanser hastalarında ağrının şiddetine göre non-opioid, zayıf opioid ve güçlü opioidlerin kullanıldığı 3 basamaklı ardışık merdiven tedavisi uygulanmasını önermektedir (Tablo 1) (63). DSÖ merdiven tedavisinde non-opioid analjezikler tüm adımlarda seçenek olarak önerilmekle birlikte merdivenin ilk iki adımı için daha önemlidir. Pratik açıdan 1. basamak parasetamol ve NSAİİ anlamına gelir. Opioidler ağrı tedavisinin temelini oluşturur ve hafif-orta (2.basamak) ile şiddetli (3. basamak) ağrının kontrolünde kullanılırlar. İlk planda oral preperatlar tercih edilmelidir. Kanser ve ağrı hastada anksiyete, depresyon, korku veya umutsuzluk duygusu şeklinde psikolojik sorunları doğurabilir ve anksiyete ve depresyon da ağrıyı şiddetlendirebilir (64). Korku ve kaygıyı yatıştırmak için ek olarak adjuvanlar kullanılmalıdır. Adjuvan ilaçlar merdiven tedavisinin her basamağında yardımcı olarak ve analjezik dozunun azaltılması amacıyla kullanılan ilaçlardır. Adjuvan ilaçların seçimi ağrının karakterine göre yapılmalıdır ve tüm tedavi basamaklarında non-opioid ve opioid ilaçlara eklenebilmektedirler. Ağrıdan kurtulmak için ilaçlar "talep üzerine" değil "düzenli zaman aralıklarında" yani farklı ilaçların farklı olan yarılanma ömrü, biyoyararlanımı ve etki süresi gözönüne alarak verilmelidir. Doz, hasta rahatlayana kadar kademeli olarak artırılmalıdır. Üç aşamalı yaklaşım ile, yani doğru ilacı doğru zamanda doğru dozda uygulamayla %80-90 etkinlik sağlanabilir (65).

Hastanın ağrı şiddetine uygun bir güçte analjezik ile başlanmalıdır. Hafif ağrı (1-3 derece) varlığında kullanımına kontrendike bir durumu yok ise öncelikle NSAII'lar veya asetaminofen gibi non-opioid analjezikler ile adjuvan analjezikler düşünülmelidir. Orta veya şiddetli ağrı tedavisine tek başına hafif analjezikler (parasetamol, NSAID'ler) ile başlanmamalıdır. Orta derecede ağrı (4-7 derece) varlığında non-opioid analjezikler ile kombinasyon halinde tramadol, dihidrokodin ve kodein gibi zayıf opioidler verilebilir. Ayrıca zayıf opioidlere alternatif olarak, düşük doz güçlü opioidler bir seçenek olabilir, ancak bu öneriye DSÖ rehberinde yer verilmemiştir.

Şiddetli ağrısı mevcut hastalarda ilk planda uygulanacak olan kısa etkili kuvvetli bir opioid dozu belirlenmeli ve uygulanmalıdır. Kuvvetli opioidlerin hızlı ve yavaş salınımlı formları bulunmaktadır. Morfin, hidromorfin, buprenorfin, metadon, fentanil, alfentanil, heroin

Tablo 1. DSÖ tarafından kanser ağrısı için önerilen basamaklı ardışık merdiven tedavisi

1. basamak*	2. basamak*	3. basamak
Nonopioid ± adjuvan	Zayıf opioid + nonopioid ± adjuvan	Güçlü opioid + nonopioid ± adjuvan

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, *Ağrı sürüyor/artıyor

Avrupa'da en çok kullanılan güçlü opioidlerdir. Oral, parenteral, bukkal, transdermal, transmukozal ve nazal yollardan verilebilmektedir. Şiddetli kanser ağrısı için ilk tercih edilen opioid oral morfindir. Opioid almayan hastalar için bu doz 5-15 mg oral veya 2-5 mg IV morfin sülfat veya eşdeğeri olabilir. Opioid kullanmakta olan hastalar için ise bu doz hastanın kronik opioid dozuna ek olarak, önceki 24 saatte alınan toplam opioidin %10-20'sine eşit bir ek bir dozdur. Daha sonra uygulanacak olan dozu belirlemek amacıyla etkililik ve yan etkiler, oral opioidler için saatte bir ve IV opioidler için 15 dakikada bir değerlendirilmelidir. Değerlendirme sonucunda, ağrı skoru değişmeden kalır veya artarsa, ek opioid dozu %50-100 arttırılır. Ağrı azalır ancak yine de yeterince kontrol altına alınamazsa aynı opioid dozu tekrarlanır ve oral opioidler saatte bir ve IV opioidler için 15 dakikada bir yeniden değerlendirme yapılır. İki-üç opioid dozundan sonraki değerlendirmede ağrı skoru değişmeden kalırsa, orta veya şiddetli ağrısı olan hastalarda, uygulama yolunun oralden intravenöze (IV) değiştirilmesi veya alternatif tedaviler düşünülmelidir. Oral, subkütan veya intramüsküler yollardan ziyade IV uygulamanın tercih edilmesi, aralıklı uygulama yerine sürekli veya düzenli uygulamanın tercih edilmesi ve hasta kontrollü uygulama ile analjezik ilaçların etkinliği arttırılabilir. Kronik ağrısı olan hastalarda uzun salınımlı veya uzun etkili opioid formları tercih edilirken kronik ağrı zemininde alevlenmeler meydana geldiğinde ise kısa etkili ek dozlar uygulanabilir. Fentanil ve buprenorfin (transdermal veya iv) evre 4 veya 5 kronik böbrek hastalığı (tahmini glomerüler filtrasyon hızı <30 mL/dak) olan hastalarda en güvenli opioidlerdir. Fentanilin transdermal formları uygulanan kemoterapi ilişkili bulantısı da mevcut olan hastalar için günlük pratikte sıklıkla tercih edilmektedir. Ayrıca böbrek fonksiyonları normal de olsa Multipl myelom hastalarında daha nefrotoksik olabilen NSAİ ilaçların myelom hastalarında kullanımından kaçınılması daha uygun bir yaklaşımdır.

Hastalarda bağırsak disfonksiyonu (örn. kabızlık, şişkinlik, reflü), bulantı, kusma, kaşıntı, solunum depresyonu ve merkezi sinir sistemi toksisitesi (uyku hali, konsantrasyon bozukluğu, konfüzyon, halüsinasyonlar, miyoklonik hareketler ve nadiren, opioide bağlı hiperaljezi) gibi opioid ilişkili yan etkiler görülebilir. Laksatifler, kabızlık için hem tedavi hem profilaksi amaçlı rutin olarak reçete edilmelidir. Opioide bağlı bulantı/kusma tedavisi için metoklopramid ve antidopaminerjik ilaçlar önerilir. Kaşıntı için antihistaminikler ve serotonin antagonistleri önerilmektedir. Opioid kaynaklı solunum depresyonu varlığında Mu reseptör antagonistleri (örn. nalokson) derhal kullanılmalıdır. Opioidler etkili analjezikler olsa da potansiyel olarak istismar edilebilir ilaçlar olduğu da gözardı edilmemelidir. Ağrı tedavisi sırasında opioidlere bağımlılık geliştiyse, ilacın kesilme sürecinde yoksunluk semptomlarını önlemek için opioid dozları kademeli olarak azaltılmalıdır (66).

Kaynaklar

1. Middlemiss JH, Raper AB. Skeletal changes in the haemoglobinopathies. J Bone Joint Surg Br 1966;48:693-702.
2. Compston JE. Bone marrow and bone: a functional unit. J Endocrinol 2002;173:387-394.
3. Farmer S, Horváth-Puhó E, Vestergaard H, Hermann AP, Frederiksen H. Chronic myeloproliferative neoplasms and risk of osteoporotic fractures; a nationwide population-based cohort study. Br J Haematol 2013;163:603-610.
4. van der Veer E, van der Goot W, de Monchy JG, Kluin-Nelemans HC, van Doormaal JJ. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. Allergy 2012;67:431-438.

5. Barete S, Assous N, de Gennes C, Grandpeix C, Feger F, Palmerini F, Dubreuil P, Arock M, Roux C, Launay JM, Fraitag S, Canioni D, Billemont B, Suarez F, Lanternier F, Lortholary O, Hermine O, Francès C. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. Ann Rheum Dis 2010;69:1838-1841.
6. Berman E, Nicolaides M, Maki RG, Fleisher M, Chanel S, Scheu K, Wilson BA, Heller G, Sauter NP. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. N Engl J Med 2006;354:2006-2013.
7. O'Sullivan S, Horne A, Wattie D, Porteous F, Gamble G, Browett P, Grey A. Bone metabolism during long-term treatment with imatinib. Leuk Lymphoma 2013;54:1783-1785.
8. Jönsson S, Standal T, Olsson B, Mellström D, Wadenvik H. Secondary hyperparathyroidism but stable bone-mineral density in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. Am J Hematol 2012;87:550-552.
9. Steer K, Stavnichuk M, Morris M, Komarova SV. Bone Health in Patients With Hematopoietic Disorders of Bone Marrow Origin: Systematic Review and Meta-Analysis. J Bone Miner Res 2017;32:731-742.
10. 10-Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner E, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Vaddi K, Erickson-Viitanen S, Koumenis IL, Sun W, Sandor V, Kantarjian HM. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med 2012;366:799-807.
11. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T, Barosi G. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med 2012;366:787-798.
12. Weinberg ED. Iron loading: a risk factor for osteoporosis. Biometals 2006;19:633-635.
13. Singbrant S, Russell MR, Jovic T, Liddicoat B, Izon DJ, Purton LE, Sims NA, Martin TJ, Sankaran VG, Walkley CR. Erythropoietin couples erythropoiesis, B-lymphopoiesis, and bone homeostasis within the bone marrow microenvironment. Blood 2011;117:5631-5642.
14. Basu S, Michaëlsson K, Olofsson H, Johansson S, Melhus H. Association between oxidative stress and bone mineral density. Biochem Biophys Res Commun 2001;288:275-279.
15. Lacativa PG, Farias ML. Osteoporosis and inflammation. Arq Bras Endocrinol Metabol 2010;54:123-132.
16. Schnitzler CM, Mesquita J. Bone marrow composition and bone microarchitecture and turnover in blacks and whites. J Bone Miner Res 1998;13:1300-1307.
17. Gurevitch O, Khitrin S, Valitov A, Slavin S. Osteoporosis of hematologic etiology. Exp Hematol 2007;35:128-136.
18. Schwartz AV. Marrow fat and bone: review of clinical findings. Front Endocrinol (Lausanne). 2015;6:40.
19. Manolagas SC. Role of cytokines in bone resorption. Bone 1995;17(2 Suppl):63S-67S.
20. Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. J Bone Miner Res 1999;14:1061-1066.
21. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteoporos Int 2007;18:1319-1328.
22. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2002;13:777-787.
23. Sadat-Ali M, Al-Elq AH, Sultan O, Al-Turki H, Bukhari R, Al-Mulhim E. Low bone mass due to sickle cell anemia: is it becoming a real issue? West Afr J Med 2008;27:218-223.
24. Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J, Moktan S, Bellevue R. Bone mass density in adults with sickle cell disease. Br J Haematol 2007;136:666-672.

25. Vanderhave KL, Perkins CA, Scannell B, Brighton BK. Orthopaedic Manifestations of Sickle Cell Disease. J Am AcadOrthop Surg 2018;26:94-101.
26. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, Jordan L, Lanzkron SM, Lottenberg R, Savage WJ, Tanabe PJ, Ware RE, Murad MH, Goldsmith JC, Ortiz E, Fulwood R, Horton A, John-Sowah J. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA 2014;312:1033-1048.
27. Kaplan J, Ikeda S, McNeil JC, Kaplan SL, Vallejo JG. Microbiology of Osteoarticular Infections in Patients with Sickle Hemoglobinopathies at Texas Children's Hospital, 2000-2018. Pediatr Infect Dis J 2019;38:1251-1253.
28. Fontalis A, Hughes K, Nguyen MP, Williamson M, Yeo A, Lui D, Gelfer Y. The challenge of differentiating vaso-occlusive crises from osteomyelitis in children with sickle cell disease and bone pain: A 15-year retrospective review. J Child Orthop 2019;13:33-39.
29. Vanderhave KL, Perkins CA, Scannell B, Brighton BK. Orthopaedic Manifestations of Sickle Cell Disease. J Am Acad Orthop Surg 2018;26:94-101.
30. Tyler PA, Madani G, Chaudhuri R, Wilson LF, Dick EA. The radiological appearances of thalassaemia. Clin Radiol 2006;61:40-52.
31. Morabito N, Gaudio A, Lasco A, Atteritano M, Pizzoleo MA, Cincotta M, La Rosa M, Guarino R, Meo A, Frisina N. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of thalassemia-induced osteoporosis: new pieces of the puzzle. J Bone Miner Res 2004;19:722-727.
32. Jeney V. Clinical Impact and Cellular Mechanisms of Iron Overload-Associated Bone Loss. Front Pharmacol 2017;8:77.
33. Poggi M, Sorrentino F, Pugliese P, Smacchia MP, Daniele C, Equitani F, Terlizzi F, Guitarrini MR, Monti S, Maffei L, Losardo A, Pasin M, Toscano V. Longitudinal changes of endocrine and bone disease in adults with β-thalassemia major receiving different iron chelators over 5 years. Ann Hematol 2016;95:757-763.
34. Casale M, Citarella S, Filosa A, De Michele E, Palmieri F, Ragozzino A, Amendola G, Pugliese U, Tartaglione I, Della Rocca F, Cinque P, Nobili B, Perrotta S. Endocrine function and bone disease during long-term chelation therapy with deferasirox in patients with b-thalassemia major. Am J Hematol 2014;89:1102-1106.
35. Lal A. Assessment and treatment of pain in thalassemia. Ann N Y Acad Sci 2016;1368:65-72.
36. Angastiniotis M, Eleftheriou A. Thalassaemic bone disease. An overview. Pediatr Endocrinol Rev 2008;6(Suppl 1):73-80.
37. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). Nicosia, Cyprus: Thalassemia International Federation, 2014.
38. Giusti A, Pinto V, Forni GL, Pilotto A. Management of beta-thalassemia-associated osteoporosis. Ann N Y Acad Sci 2016;1368:73-81.
39. Voskaridou E, Terpos E, Spina G, Palermos J, Rahemtulla A, Loutradi A, Loukopoulos D. Pamidronate is an effective treatment for osteoporosis in patients with beta-thalassaemia. Br J Haematol 2003;123:730-737.
40. Mamtani M, Kulkarni H. Bone recovery after zoledronate therapy in thalassemia-induced osteoporosis: a meta-analysis and systematic review. Osteoporos Int 2010;21:183-187.
41. Hameed A, Brady JJ, Dowling P, Clynes M, O'Gorman P. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. Cancer Growth Metastasis 2014;7:33-42.
42. Terpos E, Szydlo R, Apperley JF, Hatjiharissi E, Politou M, Meletis J, Viniou N, Yataganas X, Goldman JM, Rahemtulla A. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index. Blood 2003;102:1064-1069.

43. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, García-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, Ashcroft J, Bladé J, Cavo M, Delforge M, Dimopoulos MA, Facon T, Macro M, Waage A, Sonneveld P; European Myeloma Network. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. Ann Oncol 2009;20:1303-1317.
44. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. Bone 1996;18:75-85.
45. Terpos E, Berenson J, Raje N, Roodman GD. Management of bone disease in multiple myeloma. Expert Rev Hematol. 2014;7(1):113-25.
46. Mundy GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. N Engl J Med 1998;339:398-400.
47. Sanfilippo KM, Gage B, Luo S, Weilbaecher K, Tomasson M, Vij R, Colditz G, Carson K. Comparative effectiveness on survival of zoledronic acid versus pamidronate in multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2015;56:615-621.
48. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, Sezer O, García-Sanz R, Shimizu K, Turesson I, Reiman T, Jurczyszyn A, Merlini G, Spencer A, Leleu X, Cavo M, Munshi N, Rajkumar SV, Durie BG, Roodman GD. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. J Clin Oncol 2013;31:2347-2357.
49. Laroche M, Lemaire O, Attal M. Vitamin D deficiency does not alter biochemical markers of bone metabolism before or after autograft in patients with multiple myeloma. Eur J Haematol 2010;85:65-67.
50. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol 2005;23:8580-8587.
51. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, Krikelis D, Terpos E. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. Br J Haematol 2006;134:620-623.
52. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiakovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. Ann Oncol 2009;20:117-120.
53. Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Teresa Ambrosini M, Farina L, Piva S, Palumbo A, Boccadoro M, Corradini P. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. Leuk Lymphoma 2008;49:2156-2162.
54. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 2011;29:1125-1132.
55. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. Severe Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: 9 Clinical Cases Report. J Clin Endocrinol Metab 2017;102:354-358.
56. Hussein MA, Vrionis FD, Allison R, Berenson J, Berven S, Erdem E, Giralt S, Jagannath S, Kyle RA, LeGrand S, Pflugmacher R, Raje N, Rajkumar SV, Randall RL, Roodman D, Siegel D, Vescio R, Zonder J, Durie BG; International Myeloma Working Group. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. Leukemia 2008;22:1479-1484.
57. Dudeney S, Lieberman IH, Reinhardt MK, Hussein M. Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma. J Clin Oncol 2002;20:2382-2387.

58. Featherstone C, Delaney G, Jacob S, Barton M. Estimating the optimal utilization rates of radiotherapy for hematologic malignancies from a review of the evidence: part II-leukemia and myeloma. Cancer 2005;103:393-401.
59. Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. Radiother Oncol 1986;6:247-255.
60. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, Sezer O, García-Sanz R, Shimizu K, Turesson I, Reiman T, Jurczyszyn A, Merlini G, Spencer A, Leleu X, Cavo M, Munshi N, Rajkumar SV, Durie BG, Roodman GD. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. J Clin Oncol. 2013;31:2347-2357.
61. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. Int J Mol Sci 2018;19.
62. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, Kaasa S, Poulain P, Radbruch L, De Conno F. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. J Pain Symptom Manage 2002;23:239-55.
63. World Health Organization. Cancer Pain Relief, 2nd edn. (https://apps.who.int/iris/handle/10665/37896) Geneva: World Health Organization, 1996.
64. Syrjala KL, Jensen MP, Mendoza ME, Yi JC, Fisher HM, Keefe FJ. Psychological and behavioral approaches to cancer pain management. J Clin Oncol 2014;32:1703-1711.
65. Ripamonti C, Bandieri E. Pain therapy. Crit Rev Oncol Hematol 2009;70:145-159.
66. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018;29(Suppl 4):iv166-iv191.