



ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ
(ΦΕΚ 505/ΥΟΔΔ/13.10.2017)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ (AL) ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε.	6
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ	7
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ (AL) ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ	9
A. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	9
ΔΙΑΓΝΩΣΗ	9
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ	10
ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ (AL) ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗΣ	16
ΧΡΗΣΙΜΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΑΓΩΓΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ (AL) ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ	17
ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ (AL) ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗΣ	18
ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ (ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΠΛΗΡΟΥΣ ΥΦΕΣΗΣ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΡΝΗΤΙΚΗΣ ΕΛΑΧΙΣΤΗΣ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ (AL) ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ	19
B. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ	19
1. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΓΡΑΜΜΗ	19
1.1 ΣΧΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΙ ΓΙΑ ΑΥΤΟΛΟΓΗΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ	24
1.2 ΣΧΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΙ ΓΙΑ ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ	25
2. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ	26
2.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1ΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ 2ΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ	26
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	27

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος (Συντονιστής), Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρύτανης Ε.Κ.Π.Α.

Βασιλακόπουλος Π. Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αναπλ. Καθηγητής Αιματολογίας ΕΚΠΑ, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Γρουζή Ελισάβετ, Αιματολόγος, Συντονίστρια Δ/ντρια ΕΣΥ Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ν. Αθηνών «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Ηλιάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αιματολογικό Τμήμα Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Καττάμης Αντώνης, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Ογκολογικής Αιματολογικής Μονάδας, Α΄ Παν/κή Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείου Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Κουράκλη Αλεξάνδρα, Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών, Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών

Ματσούκα Χάρης, Αιματολόγος, Δ/τρια Αιματολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Πρόεδρος Εθνικού Κέντρου Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α.)

Παγώνη Μαρία, Αιματολόγος, Δ/ντρια, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Πλατά Ελένη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Σακελλάρη Ιωάννα, Αιματολόγος, Δ/ντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν. Θεσ/νίκης «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

Συμεωνίδης Αργύρης, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Π. Πατρών, Δντής Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ»

Τέρπος Ευάγγελος, Αιματολόγος, Αν. Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν. Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Τσαταλάς Κωνσταντίνος, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Δημοκρίτειο Παν. Θράκης, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Τσιριγώτης Παναγιώτης, Αιματολόγος, Επ. Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Χαρχαλάκης Νικόλαος, Διευθυντής, Επιστημονικά και Διοικητικά υπεύθυνος, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Θηραίος Ελευθέριος, Γενικός Ιατρός, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

Μήτρου Παναγιώτα, MD, PhD. Ειδικός Παθολόγος. Συνεργάτις Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

Ποδηματάς Ιωάννης, Φαρμακοποιός. Ειδικός Σύμβουλος Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

Αραπίδου Ζωή, Ειδικευόμενη Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική και Κλινική Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών, Π.Γ.Ν. "Ευαγγελισμός"

Γαβριατοπούλου Μαρία, Επ. Καθηγήτρια Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Γκίρκας Κωνσταντίνος, Επικουρικός Επιμελητής Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο, Δελαπόρτα Πολυξένη, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ

Διαμαντίδης Μιχάλης, MSc, PhD, Διδάκτωρ ΑΠΘ, Αιματολόγος, Επιμελητής Β ΕΣΥ, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γ.Ν. Λάρισας

Καστρίτης Ευστάθιος, Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Κατσαρού Όλγα, Παθολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Κώτση Παρασκευή, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Μαρινάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Διευθυντής, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. "Γ. Γεννηματάς"

Νομικού Ευφροσύνη, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας- Κέντρο Αιμορροφιλικών Γ.Ν. "Ιπποκράτειο"

Πλατοκούκη Ελένη, Παιδίατρος, Συντονίστρια Διευθύντρια, Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων και Κέντρο Αιμορροφιλικών Παιδιών, Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία Σοφία"

Σολωμού Έλενα, Επ. Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίο

Σταμούλη Μαρία, Επιμελήτρια Α' Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο

Σταυρογιάννη Νίκη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική-ΜΜΜΟ, Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Κακούτη Φωτεινή
Λεγάντη Μαρία

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

Το Υπουργείο Υγείας βρίσκεται σε διαδικασία υλοποίησης μιας μεγάλης μεταρρυθμιστικής προσπάθειας προς όφελος του Πολίτη. Συγκεκριμένα, σε μία προσπάθεια διασφάλισης της ταχύτερης διάγνωσης, της βέλτιστης θεραπείας, της αποτελεσματικότερης παρακολούθησης των ασθενών αλλά και της πλέον αποδοτικής διαχείρισης των πόρων για την υγεία, έχει προχωρήσει από τον Μάιο του 2017 σε ανασύσταση της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την κατάρτιση και επεξεργασία των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων ασθενών.

Η Επιτροπή αυτή είναι υπεύθυνη για την έγκριση και εφαρμογή των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων συνταγογράφησης στην κλινική πράξη, μέσω της ενσωμάτωσής τους στις ηλεκτρονικές εφαρμογές υγείας. Παράλληλα προωθείται η ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων τα οποία θα ενσωματωθούν στα πληροφοριακά συστήματα των νοσοκομείων και θα διασυνδεθούν με το σύστημα των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων, η ανάπτυξη και ενσωμάτωση στη συνταγογράφηση ενός συνοπτικού ιατρικού ιστορικού, η ανάπτυξη του Ατομικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενή και η δημιουργία Μητρώων Χρονίων Παθήσεων.

Η σύνταξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασίστηκε στις εισηγήσεις των αντίστοιχων Επιστημονικών Ομάδων Εργασίας αποτελούμενων από ιατρούς με αποδεδειγμένη εκπαίδευση, εξειδίκευση και εμπειρία στο εκάστοτε γνωστικό αντικείμενο.

Απώτερος στόχος είναι να αποτελέσουν τα εργαλεία αυτά ηλεκτρονικής υγείας ένα χρήσιμο βοήθημα για την εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτική με στόχο την αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας, αλλά και ένα εργαλείο συλλογής μεγάλων δεδομένων (big data) για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με πολιτικές υγείας.

Ευχαριστούμε θερμά όσους εργάστηκαν με συνέπεια, υπευθυνότητα και θυσία του προσωπικού τους χρόνου για την ολοκλήρωση του έργου.

Γιώργος Γιαννόπουλος

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

Πρόεδρος της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης,
την ολοκλήρωση των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και
τη δημιουργία μητρώων ασθενών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε

Την πρόσφατη δεκαετία οι εξελίξεις στα νοσήματα της Αιματολογίας είναι ραγδαίες. Έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη νέες διαγνωστικές εξετάσεις. Έχουν εγκριθεί πολλά νέα φάρμακα και στοχευμένες θεραπευτικές αγωγές. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με αιματολογικές παθήσεις αλλά μεγαλύτερη δυσκολία των Αιματολόγων να επιλέξουν την καταλληλότερη εξέταση και αγωγή για την αντιμετώπιση των ασθενών τους.

Η Ομάδα Εργασίας (ΟΕ) της Αιματολογίας συγκροτήθηκε με σκοπό τη δημιουργία Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων σε όλο το φάσμα των Αιματολογικών παθήσεων. Η Ο.Ε. της Αιματολογίας πλαισιώθηκε από έγκριτους αιματολόγους με εξειδίκευση σε συγκεκριμένα καλοήθη και κακοήθη νοσήματα του αίματος. Στην ΟΕ συμμετέχουν με αλφαβητική σειρά οι:

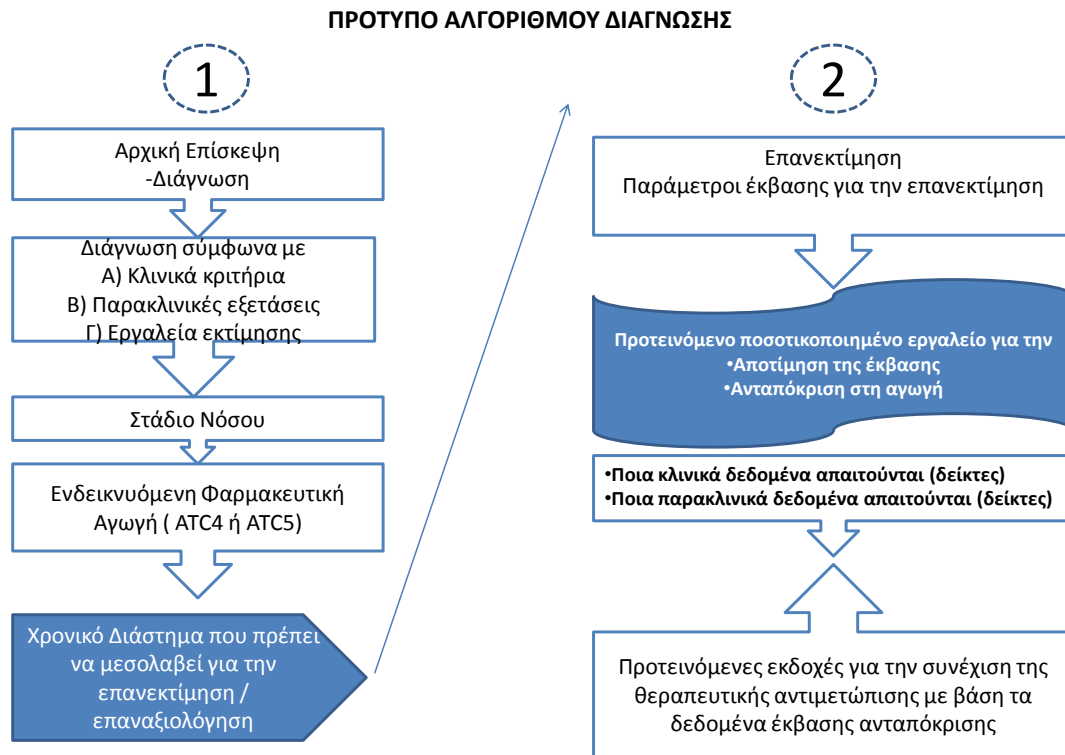
Θ. Βασιλακόπουλος, Ε. Γρουζή, Θ. Ηλιάκης, Α. Καττάμης, Α. Κουράκλη, Χ. Ματσούκα, Μ. Παγώνη, Ε. Πλατά, Ι. Σακελλάρη, Α. Συμεωνίδης, Ε. Τέρπος, Κ. Τσαταλάς, Π. Τσιριγώτης, Ν. Χαρχαλάκης. Μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, οι συνάδελφοι περιέγραψαν σε εξαιρετικά κείμενα τις εργαστηριακές εξετάσεις που είναι απαραίτητες για τη διάγνωση του κάθε νοσήματος, την παρακολούθησή του και την αξιολόγηση των παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής καθώς και των εξετάσεων που χρειάζονται στην υποτροπή συγκεκριμένων ασθενειών. Επίσης παρουσιάστηκαν με σαφήνεια οι θεραπευτικές επιλογές για κάθε φάση της νόσου και αναλύθηκαν οι δόσεις των φαρμάκων και τα θεραπευτικά σχήματα που έχουν λάβει έγκριση για χρήση στην Ελλάδα. Σε δεύτερο χρόνο, τα πρωτόκολλα αυτά παρουσιάστηκαν σε όλα τα μέλη της Ο.Ε. τα οποία βοήθησαν με συγκεκριμένες προτάσεις στην τελική διαμόρφωσή τους. Το έργο της Ο.Ε. υποστηρίχτηκε ουσιαστικά από συναδέλφους (Ε. Θηραίος, Π. Μήτρου) και υπαλλήλους του Υπουργείου Υγείας. Θα ήθελα από τη θέση του Προέδρου της ΟΕ να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλλαν στη δημιουργία των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων.

Στόχος μας είναι τα διαγνωστικά και θεραπευτικά αυτά πρωτόκολλα, που καλύπτουν όλο το φάσμα των αιματολογικών νόσων, να αποτελέσουν ένα πολύτιμο οδηγό για τους συναδέλφους αιματολόγους στην καθημερινή πρακτική τους αλλά και να βοηθήσουν την Πολιτεία στη διαμόρφωση του απαραίτητου πλαισίου για την ομαλή συνταγογράφηση των απαραίτητων εξετάσεων και φαρμακευτικών σκευασμάτων για τους αιματολογικούς ασθενείς.

Με τη συνεργασία όλων πιστεύω ότι αυτός ο στόχος είναι εφικτός.

Μελέτιος Α. Δημόπουλος,
Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας
Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής
Νοσοκομείο Αλεξάνδρα
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Πρύτανης ΕΚΠΑ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα

- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)
- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ (AL) ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

A. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αμυλοείδωση είναι αποτέλεσμα της εναπόθεσης αδιάλυτων εξωκυττάρων ινιδίων, του αμυλοειδούς. Τα ινίδια αυτά σχηματίζονται από τμήματα πρωτεϊνών που κυκλοφορούν στον οργανισμό. Πολλές και διαφορετικές πρωτεΐνες μπορεί να σχηματίσουν ινίδια αμυλοειδούς. Η συνηθέστερη μορφή αμυλοείδωσης είναι αυτή που προέρχεται από μονοκλωνικές ελαφρές αλυσίδες που προέρχονται από ένα πλασματοκυτταρικό κλώνο, δηλαδή σε έδαφος υποκείμενης κακοήθους πλασματοκυτταρικής δυσκρασίας (AL αμυλοείδωση)¹⁻⁴.

Στην AL αμυλοείδωση η κλινική εικόνα και η πρόγνωση καθορίζεται από την εναπόθεση των ινιδίων και την προσβολή των οργάνων και λιγότερο από την βιολογική συμπεριφορά του πλασματοκυτταρικού κλώνου.

Σε άλλες μορφές αμυλοείδωσης η πρωτεΐνη που σχηματίζει το αμυλοειδές μπορεί να παράγεται φυσιολογικά από όργανα όπως το ήπαρ και να εκτελεί συγκεκριμένες φυσιολογικές λειτουργίες, όπως είναι η τρανσθυρετίνη. Όμως μια κληρονομούμενη μετάλλαξη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα η πρωτεΐνη αυτή να αποκτήσει την ιδιότητα να σχηματίζει αμυλοειδές. Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις, απόλυτα φυσιολογικές πρωτεΐνες μπορεί να σχηματίζουν ινίδια αμυλοειδούς κάτω από ορισμένες ειδικές συνθήκες. Τα ινίδια του αμυλοειδούς εναποτίθενται σε διάφορα όργανα, όπως η καρδιά, οι νεφροί, το ήπαρ, τα περιφερικά νεύρα, το έντερο, το δέρμα και προκαλούν δυσλειτουργία αυτών των οργάνων.

Συχνότερα κλινικά σύνδρομα λόγω των εναποθέσεων του αμυλοειδούς στους ιστούς είναι το νεφρωσικό σύνδρομο, η καρδιακή ανεπάρκεια (με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως στις περισσότερες περιπτώσεις), η ηπατομεγαλία και ηπατική δυσλειτουργία, η περιφερική και αυτόνομη νευροπάθεια, η μακρογλωσσία, οι αλλαγές στην χροιά της φωνής, οι διαταραχές της πήξης, το σύνδρομο δυσσαπορρόφησης²⁻³.

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Η συχνότητα της πρωτοπαθούς συστηματικής αμυλοείδωσης εξ ελαφρών αλυσίδων (AL) είναι περίπου 5-10 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο η περίπου σε συχνότητα 1:5 έως 1:6 του πολλαπλού μυελώματος^{1,4-5}. Η υπολογιζόμενη επίπτωση στον Ελληνικό χώρο είναι περίπου 100 νέες περιπτώσεις / έτος.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της νόσου απαιτεί ισχυρή υποψία για την παρουσία της και εξειδικευμένο έλεγχο που καλύπτει πολλαπλά συστήματα (καρδιά, νεφρούς, ήπαρ, περιφερικό ΝΣ). Η διάγνωση της αμυλοείδωσης απαιτεί **ιστολογική τεκμηρίωση**, δηλαδή βιοψία που να αποδεικνύει την παρουσία αμυλοειδούς με την χρώση **Congo Red**. Οι βιοψίες μπορεί να ληφθούν από το υποδόριο λίπος, σιελογόνους αδένες, τον μυελό των οστών, το ορθό αλλά

και από προσβεβλημένα όργανα όπως είναι ο νεφρός, το ήπαρ, το έντερο, και η καρδιά. Η θέση από την οποία θα ληφθούν οι βιοψίες εξαρτάται από την συμπτωματολογία και την πιθανολογούμενη προσβολή, την ευκολία πρόσβασης αλλά και πιθανούς κινδύνους που μπορεί να υπάρχουν. Είναι αρκετά συχνό να χρειάζεται η λήψη πολλαπλών βιοψιών και από διαφορετικά όργανα και σημεία για να τεκμηριωθεί η διάγνωση της αμυλοείδωσης.

Από την στιγμή που θα τεθεί η ιστολογική διάγνωση της αμυλοείδωσης μένει να διευκρινιστεί ο τύπος του αμυλοειδούς. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αποσαφηνιστεί ο τύπος της αμυλοείδωσης καθώς αυτό θα καθορίσει και την ενδεδειγμένη θεραπεία. Η τυποποίηση μπορεί να γίνει με **ανοσοϊστοχημεία** σε περιπτώσεις που χρησιμοποιείται φρέσκος ιστός (π.χ σε βιοψία νεφρού) αλλά έχει σημαντικά ελαττωμένη ειδικότητα και ευαισθησία σε άλλες βιοψίες και σε αρχειακό ιστό. Η χρήση **ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σε συνδυασμό με ανοσοϊστοχημεία** (Immunoelectron microscopy)⁶ και φασματοσκοπίας μάζας (mass spectrometry)⁷ για την τυποποίηση των εναποθέσεων του αμυλοειδούς έχει υψηλή ειδικότητα και αποτελούν εξετάσεις εκλογής αλλά δεν είναι διαθέσιμες στην Ελλάδα.

Η διάγνωση της πρωτοπαθούς αμυλοείδωσης (AL) απαιτεί τόσο την τεκμηρίωση της παρουσίας αμυλοειδούς αλλά και την τεκμηρίωση της **παρουσίας μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης, είτε στο αίμα είτε στα ούρα**, ή την τεκμηρίωση της φύσης του αμυλοειδούς με πολύ ειδικές τεχνικές.

Άλλες μορφές αμυλοείδωσης είναι δευτεροπαθείς (αντιδραστικές) σε περιπτώσεις χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων, όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα (όταν δεν αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά για πολλά έτη), η χρόνια οστεομυελίτιδα, φυματίωση και άλλα σπανιότερα νοσήματα όπως ο Οικογενής Μεσογειακός πυρετός. Ο **γενετικός έλεγχος** που αφορά γονίδια των οποίων μεταλλάξεις σχετίζονται με την ανάπτυξη αμυλοείδωσης μπορεί να είναι απαραίτητος για την τεκμηρίωση ή τον αποκλεισμό μιας μορφής αμυλοείδωσης. Τέτοια γονίδια είναι αυτά της τρανσθυρετίνης (TTR), της απολιποπρωτεΐνης A-I και A-II, της γκελσολίνης, της συστατίνης-C, του ινωδογόνου Aa, της λυσοζύμης και άλλα.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Τα κριτήρια συναίνεσης για την προσβολή των οργάνων (Πίνακας 1) και η αξιολόγηση της απόκρισης των οργάνων στη θεραπεία έχουν δημοσιευτεί⁸⁻⁹ και έχουν τροποποιηθεί πρόσφατα σχετικά με την αξιολόγηση της καρδιακής απόκρισης⁹ (Πίνακας 2). Η ανάπτυξη νέων δοκιμασιών και τεχνικών έχει αλλάξει τον τρόπο με τον οποίο αξιολογείται η συμμετοχή και η ανταπόκριση των οργάνων και πιθανώς θα εφαρμοστούν στο άμεσο μέλλον πρόσθετες αλλαγές. Ο βαθμός της καρδιακής δυσλειτουργίας είναι ο πιο κρίσιμος προγνωστικός παράγοντας¹⁰.

Πίνακας 1: Κλινικές εκδηλώσεις και κριτήρια προσβολής οργάνων σε αρρώστους με AL αμυλοείδωση

	Clinical Symptoms and Signs	Laboratory investigation	Organ Involvement Criteria (Biopsy of Affected Organ or Alternate Site Biopsy) ⁸
Cardiac	Dyspnoea at exertion, peripheral oedema, jugular venous distention, ascites, syncope	ECG: Low voltage in limb leads, poor R-wave progression in chest leads, AF Cardiac echo: thick LV and RV walls, IVS sparkling, atrial dilatation, restrictive pattern in Doppler studies Cardiac MRI: diffuse subendocardial heterogeneous pattern of increased signal on delayed contrast enhanced inversion recovery T1-weighted images, wall thickening, atrial enlargement, restriction of diastolic filling Increased NTproBNP/BNP, cardiac Troponins	Echo: mean wall thickness > 12 mm, and no other cardiac cause or NTproBNP > 332 ng/L in the absence of renal failure*
Renal	Periphebral oedema, anasarca, weight gain, foaming urine, symptoms of uraemia	Non selective proteinuria, non-active sediment Echo: enlarged kidneys, increased echogenicity, prominent medullary pyramids CT: enlarged kidneys, heterogeous contrast enhancement MRI: enlarged kidneys, affected areas are hypointense in T2 SAP scan: increased uptake of I ¹²³ -labelled serum amyloid P component	24-hr urine protein > 0.5 g/day, predominantly albumin
Liver	Distension of the abdomen, RUQ fullness, early satiety, weight loss, bleeding disorder	Increased alkaline phosphatase, γ-GT, prolonged PT / aPTT, low factor X levels Echo: Non specific / heterogeneous hepatic texture CT: hepatomegaly with decreased hepatic attenuation. Occasionally calcifications MRI: increased signal though the liver in T1, little change in T2 FibroScan: increased liver stiffness (>17kPa) SAP scan: increased liver uptake	Total liver span > 15 cm in the absence of heart failure or Alkaline phosphatase > 1.5 times institutional upper limit of normal
Gastrointestinal	Diarrhoea, constipation, nausea, early satiety, gastroparesis, difficulty swallowing, weight loss, dyspepsia, hemorrhage, malabsorption	Low serum albumin, anemia (microcytic or macrocytic) Endoscopy: Dilatation oesophagus, decreased peristalsis, reflux. Barium studies: barium retention, pyloric obstruction, diminished or rigid rugae, diffuse thickening. Small intestine may exhibit thickened valvulae conniventes, dilated loops, nodules, hypotonia or delayed transit time. CT: marked thickening of the stomach wall or small intestine	Direct biopsy verification with symptoms

Soft Tissue	Macroglossia with hoarseness, dysarthria and obstructive sleep apnea, enlarged salivary glands, xerostomia (dry mouth), articular enlargement (shoulder pad sign), jaw claudication	SAP scan: increased bone uptake MRI of the joints: extensive deposition of an abnormal soft tissue that has low or intermediate signal intensity in both T1 & T2 covers the synovial membrane, fills subchondral defects, and extends to periarticular soft tissue.	Tongue enlargement, Arthropathy, shoulder pad sign Claudication, presumed vascular amyloid Periorbital purpura Skin thickening with positive biopsy Myopathy by biopsy or pseudohypertrophy Lymph node biopsy (may be localized) Carpal tunnel syndrome
Nervous System (peripheral and Autonomic)	Paresthesias, pain, burning sensation, numbness	ENG studies: Usually axonal sensorimotor polyneuropathy	Peripheral: clinical; symmetric lower extremity sensorimotor peripheral neuropathy Autonomic: gastric-emptying disorder, pseudo-obstruction, voiding dysfunction not related to direct organ infiltration
Spleen	LUQ fullness, abdominal distension, bleeding disorder	Howell-Jolly bodies on peripheral blood smear Low factor X levels SAP scan: increased spleen uptake	
Lung	Dyspnoea, dry cough	Interstitial radiographic pattern (usually in CT)	Direct biopsy verification with symptoms Interstitial radiographic pattern

Πίνακας 2: Εκτίμηση της ανταπόκρισης της νόσου και της λειτουργίας των οργάνων στόχων

	Response	Progression
Clonal disease (hematologic assessment)	Complete response: Normalization of FLC levels and κ to λ ratio, with negative serum and urine immunofixation Very good partial response: Decrease of dFLC to <40 mg/l Partial response: >50% reduction of dFLC	From a complete response: any detectable monoclonal protein or abnormal FLC ratio (amyloidogenic FLC levels must double) From a partial response: $\geq 50\%$ increase in serum M protein levels to >0.5 g/dl or $\geq 50\%$ increase in urine M protein levels to >200 mg per day (a visible peak must be present) or $\geq 50\%$ increase in involved FLC levels to >100 mg/l
Heart	>30% and >300 ng/l decrease in NT-proBNP levels in patients with NT-proBNP levels ≥ 650 ng/l at baseline or ≥ 2 -class decrease in NYHA class in patients with NYHA class 3 or 4 at baseline	>30% and >300 ng/l increase in NT-proBNP levels or $\geq 33\%$ increase in cardiac troponin levels or $\geq 10\%$ decrease in ejection fraction
Kidney	>50% (≥ 0.5 g per day) decrease in 24 h urine protein levels in patients with urine protein levels >0.5 g per day at baseline without $\geq 25\%$ increase in serum creatinine levels or decrease in creatinine clearance from baseline Proposed modification: decrease in proteinuria by $\geq 30\%$ or below 0.5 g/24 h without renal progression	$\geq 50\%$ (≥ 1 g per day) increase in 24 h urine protein levels or $\geq 25\%$ increase in serum creatinine levels or $\geq 25\%$ decrease in creatinine clearance from baseline
Liver	$\geq 50\%$ decrease in alkaline phosphatase levels and/or ≥ 2 cm decrease in liver size (assessed by radiography)	$\geq 50\%$ increase in alkaline phosphatase levels from the lowest recorded value
Peripheral nervous system	Improvement in electromyogram nerve conduction velocity (such a response is rare)	Progressive neuropathy by electromyography or nerve conduction velocity

Η κλινική αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας είναι σημαντική, ωστόσο, οι μη επεμβατικές εξετάσεις έχουν βελτιώσει σημαντικά την αξιολόγηση κινδύνου. Η **υπερηχοκαρδιογραφία καρδιάς** (με χρήση και τεχνικών Doppler) και η μαγνητική τομογραφία της καρδιάς είναι σημαντικές για την αξιολόγηση της καρδιακής προσβολής (Πίνακας 1). Οι καρδιακοί βιοδείκτες είναι πολύ ευαίσθητοι και αναπαραγώγιοι δείκτες καρδιακής βλάβης. Το **NTproBNP** (ή το **BNP** αν δεν είναι διαθέσιμο) και οι **καρδιακές τροπονίνες (cTnT ή cTnI ή δοκιμασίες υψηλής ευαισθησίας)** μπορούν να διαστρωματώσουν τους ασθενείς και να προσδιορίσουν αυτούς με υψηλότερο κίνδυνο. Το **σπινθηρογράφημα οστών με 99mTc-DPD ή 99mTc-PYP** είναι μια μη επεμβατική μέθοδος με υψηλή εξειδίκευση για καρδιακή αμυλοείδωση που σχετίζεται με την TTR¹¹. Η νεφρική συμμετοχή εντοπίζεται σε περίπου 60-75% των ασθενών με AL αμυλοείδωση, που εμφανίζουν νεφρωσικό σύνδρομο και που εξελίσσονται σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Ο βαθμός πρωτεϊνουρίας και νεφρικής δυσλειτουργίας (που εκτιμάται με το eGFR) σχετίζεται με την πιθανότητα νεφρικής νόσου τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοκάθαρση. Σε μια περιορισμένη ομάδα ασθενών, το νεφρικό αμυλοειδές μπορεί να επηρεάσει τα

νεφρικά αγγεία αντί των σπειραμάτων, χωρίς να εμφανίζεται πρωτεϊνουρία, αλλά με ταχέως επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία. Οι μελέτες απεικόνισης (**υπερηχογράφημα, CT ή MRI**) μπορούν να αξιολογήσουν την παρουσία διόγκωσης του ήπατος ή του σπληνός ή των λεμφαδένων. Η αλκαλική φωσφατάση είναι συνήθως αυξημένη σε ασθενείς με ηπατική συμμετοχή. Το FibroScan είναι ένα μη επεμβατικό εργαλείο για τη μέτρηση της «σκληρίας» του ήπατος και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της ηπατικής εμπλοκής σε ασθενείς με αμυλοείδωση. Το σπινθηρογράφημα με SAP δεν είναι ευρέως διαθέσιμο, αλλά μπορεί να οπτικοποιήσει και να μετρήσει ποσοτικά το φορτίο του αμυλοειδούς σε νεφρά, συκώτι, σπλήνα, επινεφρίδια και οστά, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να παρακολουθήσει την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η περιφερική νευροπάθεια μπορεί να παρουσιαστεί με αυτόνομη νευροπάθεια/δυσавтоνομία, πολυνευροπάθεια με πόνο (πιο συχνά) ή χωρίς πόνο και λιγότερο συχνά με νευροπάθεια λεπτών ινών. Οι **μελέτες αγωγιμότητας των νεύρων** και η εκτίμηση της λειτουργίας του αυτόνομου μπορούν να εντοπίσουν την προσβολή του ANΣ ακόμη και σε ασθενείς χωρίς εμφανή συμπτώματα. Οι μελέτες αγωγιμότητας νεύρων εμφανίζουν συνήθως αξονική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια, ακόμη και σε ασθενείς χωρίς συμπτώματα.

Οι καρδιακοί βιοδείκτες (**NTproBNP και καρδιακές τροπονίνες**) είναι ισχυρά εργαλεία διαστρωμάτωσης κινδύνου και το σύστημα σταδιοποίησης βασίζεται σε αυτούς¹⁰. Το επίπεδο των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων μπορεί να βελτιώσει περαιτέρω τη στρωματοποίηση του κινδύνου. Τόσο το «φορτίο όγκου» όσο και οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες των κυττάρων πλάσματος επηρεάζουν επίσης την πρόγνωση, αλλά κυρίως στους ασθενείς με λιγότερο σοβαρή καρδιακή προσβολή. Η ομάδα "ευνοϊκής πρόγνωσης" περιλαμβάνει ασθενείς χωρίς καρδιακή προσβολή (που αντανακλάται από χαμηλά επίπεδα καρδιακών βιοδεικτών), χαμηλά επίπεδα ελεύθερων ελαφριών αλυσίδων και μικρό κλώνο κυττάρων πλάσματος. Μια ομάδα "πολύ υψηλού κινδύνου" περιλαμβάνει ασθενείς με πολύ υψηλά επίπεδα καρδιακών βιοδεικτών (στάδιο 3 και με NTproBNP > 8500pg/ml)¹². Παρόλα αυτά, η πλειονότητα των ασθενών με AL αμυλοείδωση βρίσκονται μεταξύ αυτών των δύο ομάδων (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Αξιολόγηση του κινδύνου σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση με βάση το σύστημα Mayo βασιζόμενο σε NTproBNP και cTnT^{10,13} και το αναθεωρημένο σύστημα που βασίζεται στα NTproBNP, cTnT και dFLC¹⁴

	Stage	% of patients with AL amyloidosis	Median Survival (Months)
Good/Low Risk	Mayo stage I Modified Mayo stage I	15-20%	26-94
Intermediate risk	Mayo stage II Modified Mayo stage II or some III	25-30%	12-40
High risk	Mayo stage III Modified Mayo stage III, some IV and few II	25-30%	9-26
Very high risk	Mayo stage III with NTproBNP > 8500 pg/ml Modified Mayo stage IV and some III	10-15%	3-6

Οι **κυτταρογενετικές** βλάβες υψηλού κινδύνου όπως **το t (4; 14) και το del17p**, είναι ασυνήθιστες στην AL αμυλοείδωση, αλλά η **t (11;14)** είναι πιο συχνή και, σε αντίθεση με ότι συμβαίνει σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, σχετίζεται με δυσμενή προγνώση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με συμβατική χημειοθεραπεία ή θεραπεία υψηλής δόσης ή με θεραπείες που βασίζονται στην βορτεζομίμη¹⁵. Η ενίσχυση του χρωμοσώματος **1q21** έχει συσχετιστεί με λιγότερο ευνοϊκή πρόγνωση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μελφαλάνη και δεξαμεθαζόνη¹⁶. Η σχετιζόμενη με την IgM αμυλοείδωση μπορεί να έχει ξεχωριστά χαρακτηριστικά όσον αφορά τον κλώνο των B-κυττάρων και το πρότυπο της συμμετοχής οργάνων¹⁷.

ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ (AL) ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗΣ

Απαραίτητες Εξετάσεις για τη Διάγνωση και Σταδιοποίηση της (AL) Αμυλοείδωσης

Γενική αίματος

Ουρία/κρεατινίνη ορού, Κάθαρση κρεατινίνης (υπολογισμένη ή άμεσα μετρήσιμη), τρανσαμινάσες, αλκαλική φωσφατάση, γGT, χολερυθρίνη, ουρικό οξύ, ηλεκτρολύτες (K, Na, Ca, Φωσφόρος)

LDH και β2-μικροσφαιρίνη ορού

Ολικά λευκώματα ορού (αλβουμίνη/σφαιρίνη) Επίπεδα ολικής πρωτεΐνης στα ούρα 24ώρου

Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών ορού

Μέτρηση ελευθέρων ελαφριών αλυσών (FLC) ορού

NTproBNP , Καρδιακές Τροπονίνες ορού

Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών του ορού, ανοσοηλεκτροφόρηση (ανοσοκαθήλωση) πρωτεϊνών ορού

Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ούρων, ανοσοηλεκτροφόρηση (ανοσοκαθήλωση) πρωτεϊνών ούρων

Βιοψία λίπους για χρώση Congo Red

Βιοψία νεφρού χρώση Congo Red / ανοσοϊστοχημεία / ανοσοφθορισμό Βιοψία μυοκαρδίου χρώση Congo Red

Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία (με συνοδό ανοσοϊστοχημεία) και χρώση Congo Red

Κυτταρογενετική ανάλυση δείγματος μυελού των οστών

Υβριδοποίηση φθορισμού in situ (FISH) σε δείγμα μυελού των οστών για del17p, t(4;14), t(14;16), t(11;14)

Ολόσωμη αξονική τομογραφία (CT) χαμηλής δόσης ακτινοβολίας ή αν δεν είναι διαθέσιμη ακτινολογικός έλεγχος με απλές ακτινογραφίες του σκελετού (23 απλές ακτινογραφίες) Σε περίπτωση διήθησης του μυελού $\geq 10\%$ και αρνητικού ελέγχου για την ύπαρξη οστεολύσεων με τις παραπάνω εξετάσεις συνιστάται ολόσωμη μαγνητική τομογραφία (MRI) ή αν αυτή δεν είναι διαθέσιμη MRI σπονδυλικής στήλης και πυέλου

Υπερηχογράφημα ή CT ή MRI ήπατος εάν δεν υπάρχει άλλος απεικονιστικός έλεγχος που να το περιλαμβάνει

Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Υπερηχογράφημα καρδιάς και μελέτη Doppler

Μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR)

24ωρο ΗΚΓ

Σπινθηρογράφημα οστών με Tc99m-PYP ή Tc99m-DPD (για την διάγνωση πιθανής αμυλοείδωσης από TTR)

Γενετικός έλεγχος για την παρουσία μεταλλάξεων στο γονίδιο TTR

Εξέταση με φασματομετρία μάζας για τυποποίηση του είδους του αμυλοειδούς *

* Δεν είναι διαθέσιμη στην Ελλάδα

ΧΡΗΣΙΜΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΑΓΩΓΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ (AL) ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Χρήσιμες Εξετάσεις κατά τη Διαδικασία Διάγνωσης και πριν την Έναρξη Αγωγής για την (AL) Αμυλοείδωση

Βιοψία για τη διάγνωση οστικού πλασματοκυτώματος ή εξωμυελικού πλασματοκυτώματος

Μαγνητική τομογραφία (MRI), ολόσωμη ή σπονδυλικής στήλης, ή ολοσωματικό PET/CT scan στην περίπτωση διαφορικής διάγνωσης μεταξύ μονήρους πλασματοκυτώματος και πολλαπλού μυελώματος

Ηλεκτρονευρογράφημα / Ηλεκτρομυογράφημα

Θυρεοειδικός έλεγχος (T3, T4, TSH)

Ιολογικός έλεγχος για ηπατίτιδα Β (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe)

Ιολογικός έλεγχος για ηπατίτιδα C (anti-HCV)

Ιολογικός έλεγχος για HIV (anti-HIV)

Ρυθμός πολλαπλασιασμού πλασματοκυττάρων

Ιστοσυμβατότητα HLA

ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ (AL)**ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗΣ**

Προτείνεται η παρακολούθηση των ασθενών με (AL) Αμυλοείδωση ανά μήνα κατά τη διάρκεια χορήγησης αγωγής και ανά 1-3 μήνες κατά τη διάρκεια της ύφεσης με τις παρακάτω εξετάσεις και όσες επίσης θεωρεί ο εκάστοτε θεράπων ιατρός με βάση τα συνοδά νοσήματα που έχει ο ασθενής και τις παρενέργειες της εκάστοτε θεραπευτικής αγωγής.

Απαραίτητες Εξετάσεις για την Παρακολούθηση της (AL) Αμυλοείδωσης
Γενική αίματος και εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος
Ουρία/κρεατινίνη ορού, Κάθαρση κρεατινίνης (υπολογισμένη ή άμεσα μετρήσιμη), τρανσαμινάσες, αλκαλική φωσφατάση, γGT, χολερυθρίνη, ουρικό οξύ, ηλεκτρολύτες (K, Na, Ca, Φωσφόρος)
Ολικά λευκώματα ορού (αλβουμίνη/σφαιρίνη), ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών ορού Επίπεδα ολικής πρωτεΐνης στα ούρα 24ώρου
Μέτρηση ελευθέρων ελαφριών αλύσων (FLC) ορού
Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών του ορού, ανοσοηλεκτροφόρηση (ανοσοκαθήλωση) πρωτεϊνών ορού Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ούρων, ανοσοηλεκτροφόρηση (ανοσοκαθήλωση) πρωτεϊνών ούρων
NTproBNP , Καρδιακές Τροπονίνες ορού
Μυελόγραμμα και οστεομελική βιοψία (+ανοσοϊστοχημεία) – ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΤΗΣ ΠΛΗΡΟΥΣ ΥΦΕΣΗΣ FISH για del17p – ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ
<u>ΚΑΙ ΟΤΑΝ ΚΡΙΝΕΙ Ο ΘΕΡΑΠΩΝ ΙΑΤΡΟΣ</u>
Μυελόγραμμα και οστεομελική βιοψία (+ανοσοϊστοχημεία)
MRI ή CT συγκεκριμένης περιοχής ανάλογα με τη συμπτωματολογία του ασθενούς Ηλεκτρομυογράφημα, ηλεκροκαρδιογράφημα, υπερηχοκαρδιογράφημα Θυρεοειδικός έλεγχος (T3, T4, TSH) + ΟΠΟΙΟΣ ΑΛΛΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΡΟΤΕΙΝΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΘΕΡΑΠΟΝΤΑ ΙΑΤΡΟ ΛΟΓΩ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΕΚ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ (ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΠΛΗΡΟΥΣ ΎΦΕΣΗΣ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΡΝΗΤΙΚΗΣ ΕΛΑΧΙΣΤΗΣ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ (AL) ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Απαραίτητες Εξετάσεις (σε περίπτωση Πλήρους Ύφεσης) για την Τεκμηρίωση της Αρνητικής Ελάχιστης Υπολειμματικής Νόσου στην (AL) Αμυλοείδωση

Κυτταρομετρία ροής νέας γενιάς με 8 χρώματα σύμφωνα με το πρωτόκολλο EUROFLOW (next generation Flow Cytometry)

ή

Next Generation Sequencing με την πλατφόρμα Lymphosight®

Οι παραπάνω εξετάσεις δύνανται να επαναλαμβάνονται στο έτος, στην περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος, για την επιβεβαίωση της παρατεταμένης αρνητικής ελάχιστης υπολειμματικής νόσου

Β. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

1. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΓΡΑΜΜΗ

Η AL αμυλοείδωση είναι μια σπάνια ασθένεια και ελάχιστες προοπτικές, τυχαίοποιημένες, φάσης 3 μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί. Οι κυριότερες κατευθυντήριες οδηγίες βασίζονται σε μελέτες φάσης 2, σε αναδρομικές συγκριτικές μελέτες και σε μεγάλες σειρές περιστατικών. Η συστηματική θεραπευτική αντιμετώπιση της AL αμυλοείδωσης βασίζεται σε συνδυασμούς που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του μυελώματος με προσαρμογή όσον αφορά στα δοσολογικά σχήματα και το πρόγραμμα χορήγησης. Σε ασθενείς με IgM-σχετιζόμενη AL αμυλοείδωση χρησιμοποιούνται κυρίως τα θεραπευτικά σχήματα που εφαρμόζονται στην αντιμετώπιση του λεμφοπλασματοκυτταρικού λεμφώματος/μακροσφαιριναιμίας του Waldenström¹⁸. Η θεραπεία που βασίζεται στους αλκυλιούντες παράγοντες παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος για την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών τις τελευταίες δεκαετίες. Ο συνδυασμός της μελφαλάνης με δεξαμεθαζόνη (MDex) έχει συσχετιστεί με βελτίωση της πρόγνωσης σε ασθενείς μετρίου ή χαμηλού κινδύνου¹⁹, όμως στους ασθενείς υψηλού κινδύνου τα αποτελέσματα του συνδυασμού είναι πενιχρά¹⁹. Σε μια προοπτική τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη φάσης 3 ο συνδυασμός MDex δε φάνηκε υποδεέστερος σε σχέση με την θεραπεία με υψηλή δόση μελφαλάνης και αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων²⁰, αν και η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε πριν την εισαγωγή των καρδιακών βιοδεικτών και αρκετοί ασθενείς δε θα θεωρούντο υποψήφιοι για μεταμόσχευση με τα σημερινά κριτήρια επιλογής. Η δόση της μελφαλάνης χρειάζεται προσαρμογή με βάση τη νεφρική λειτουργία και η πιθανότητα δευτεροπαθούς μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου έχει αναφερθεί²¹. Ο συνδυασμός της κυκλοφωσφαμίδης με νεότερους παράγοντες όπως η θαλιδομίδη, η λεναλιδομίδη και η βορτεζομίμη έχει επίσης χρησιμοποιηθεί, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η μπενταμουστίνη έχει δοκιμαστεί σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση

που έχουν υποτροπιάσει μετά από προηγούμενη θεραπεία, αλλά η εμπειρία παραμένει περιορισμένη²². Σε ασθενείς με IgM-σχετιζόμενη AL αμυλοείδωση συνδυασμοί βασισμένοι στη μπενταμουστίνη θα μπορούσαν να αποτελούν πρώτη επιλογή. Η θαλιδομίδη σε συνδυασμό με τη δεξαμεθαζόνη είναι αρκετά δραστική αλλά δύσκολα ανεκτή²³. Σε χαμηλές δόσεις και σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη (CTD) είναι καλύτερα ανεκτή και περισσότερο αποτελεσματική²⁴. Η νευροτοξικότητα και η δυσκοιλιότητα πρέπει να αξιολογούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ώστε άμεσα να πραγματοποιούνται οι ανάλογες τροποποιήσεις στη δόση του φαρμάκου ή και η οριστική διακοπή αυτού. Ο συνδυασμός της λεναλιδομίδης με τη δεξαμεθαζόνη^{25,26} ή/και με την προσθήκη αλκυλιούντων παραγόντων (μελφαλάνη^{27,28} ή κυκλοφωσφαμίδη²⁹⁻³¹) είναι αποτελεσματικός σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο. Η τοξικότητα της λεναλιδομίδης είναι υψηλότερη συγκριτικά με τους ασθενείς με μυέλωμα και για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται χαμηλότερες δόσεις (ξεκινώντας με 15mg). Ο μέσος χρόνος για την αιματολογική ανταπόκριση με συνδυασμούς που περιλαμβάνουν λεναλιδομίδη είναι περίπου 2-3 μήνες με το 10-20% των ασθενών να επιτυγχάνουν πλήρη αιματολογική ύφεση που διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Σε ασθενείς με καρδιακή συμμετοχή τα αποτελέσματα δεν είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά²⁸, αλλά για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου οι συνδυασμοί της λεναλιδομίδης αποτελούν ασφαλή και αποτελεσματική επιλογή²⁹⁻³¹. Η πομαλιδομίδη είναι ιδιαίτερα δραστική, ιδίως υπό το πρίσμα των αιματολογικών ανταποκρίσεων και με παρόμοιο προφίλ τοξικότητας με αυτό της λεναλιδομίδης. Τα δεδομένα από τις ομάδες της Pavia και της Mayo υποδεικνύουν πως η πομαλιδομίδη με τη δεξαμεθαζόνη μπορούν να ωφελήσουν αρκετούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική AL αμυλοείδωση και ειδικά αυτούς χωρίς σημαντικά επηρεασμένη λειτουργία των προσβεβλημένων οργάνων³²⁻³³. Η βορτεζομίμη, ο πρώτος αναστολέας πρωτεασώματος στην κλινική πράξη, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη επάγει ταχύτατες αιματολογικές ανταποκρίσεις³⁴⁻³⁵. Οι αλκυλιούντες παράγοντες (κυκλοφωσφαμίδη ή μελφαλάνη) συχνά χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τη βορτεζομίμη και τη δεξαμεθαζόνη. Ο συνδυασμός βορτεζομίμης-δεξαμεθαζόνης - κυκλοφωσφαμίδης (CyBORd or VCD) είναι ένας αρκετά διαδεδομένο σχήμα πρώτης γραμμής σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση μολονότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από μελέτες φάσης 3³⁶⁻³⁷. Σε ανάλυση 230 ασθενών που έλαβαν πρώτης γραμμής θεραπεία με VCD τα ποσοστά αιματολογικής ανταπόκρισης ήταν 62%, με 43% των ασθενών αυτών να επιτυγχάνουν τουλάχιστον πολύ καλή μερική ύφεση (VGPR). Οι ανταποκρίσεις των οργάνων-στόχων ήταν λιγότερο εντυπωσιακές (καρδιακή ανταπόκριση σε 17% και νεφρική ανταπόκριση σε 25%). Το μεγαλύτερο όφελος είχαν ασθενείς χαμηλού ή μεσαίου κινδύνου αν και υπήρχε μια υποομάδα των ασθενών υψηλού κινδύνου που έδειξε να ωφελείται με επίτευξη μακράς επιβίωσης³⁸. Σε μια αναδρομική συγκριτική μελέτη του VCD έναντι του συνδυασμού CTD ως πρώτη γραμμή θεραπείας, τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν παρόμοια αλλά τα ποσοστά τουλάχιστον πολύ καλής μερικής ύφεσης (VGPR) ήταν υψηλότερα με το συνδυασμό VCD (40.5% vs 24.6%). Το διάστημα έως την υποτροπή της νόσου ήταν μεγαλύτερο για το VCD αλλά η ολική επιβίωση ήταν παρόμοια και στα δύο σκέλη³⁹. Κανένας από τους δύο συνδυασμούς δεν κατάφερε να μειώσει το ποσοστό των πρόωγων θανάτων. Σε μια αναδρομική συγκριτική μελέτη του συνδυασμού BMDex με το MDex, το ποσοστό της πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης ήταν υπέρ του συνδυασμού BMDex (42 vs 19%), χωρίς όμως αυτό να αντανakλά και διαφορά στη συνολική επιβίωση⁴⁰. Οι ασθενείς χωρίς σοβαρή καρδιακή συμμετοχή και επίπεδα NTproBNP <8500 ng/l φάνηκε να έχουν όφελος στην επιβίωση γεγονός το οποίο προφανώς υποδηλώνει τη φτωχή έκβαση των ασθενών υψηλού κινδύνου. Επιπλέον, ασθενείς που δε μπορούσαν να λάβουν πλήρη δόση δεξαμεθαζόνης φάνηκε να ωφελούνται από την προσθήκη της βορτεζομίμης. Σε εξέλιξη βρίσκεται μια πολυκεντρική, προοπτική, τυχαίοποιημένη μελέτη που συγκρίνει

το συνδυασμό MDex έναντι του BMdex σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς μη επιλέξιμους για αυτόλογη μεταμόσχευση (NCT01277016). Τα πρώιμα αποτελέσματα από την ενδιάμεση ανάλυση έδειξαν όφελος για το σκέλος του BMdex στην ανταπόκριση και στο βάθος αυτής με μεγαλύτερα όμως ποσοστά τοξικότητας⁴¹, αλλά προς το παρόν τα δεδομένα δεν είναι αρκετά ώριμα ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά την ανταπόκριση των οργάνων στόχων και το όφελος στην επιβίωση. Μολονότι τα προοπτικά δεδομένα στην AL αμυλοείδωση είναι περιορισμένα, η υποδόρια χορήγηση της βορτεζομίμπης πιθανώς να ελαττώνει την τοξικότητα χωρίς όμως να υπολείπεται σε αποτελεσματικότητα. Το δοσολογικό επίπεδο της βορτεζομίμπης καθορίζεται με βάση την εκτίμηση του κινδύνου για κάθε ασθενή, και αν και τα δεδομένα είναι λίγα, στους ασθενείς υψηλού κινδύνου η δόση μειώνεται και η χορήγηση γίνεται εβδομαδιαία⁴²⁻⁴³. Αυτός ο τρόπος χορήγησης μπορεί να περιορίσει την τοξικότητα και να διατηρήσει τη δραστηριότητα του φαρμάκου⁴³, παρέχοντας τον απαιτούμενο χρόνο έως ότου επιτευχθεί αιματολογική ανταπόκριση. Είναι γνωστή η επαγόμενη από τη βορτεζομίμπη νευροτοξικότητα και επίσης πολλοί ασθενείς με AL μπορεί να έχουν ήδη νευροπάθεια σχετιζόμενη με την αμυλοείδωση. Περιστατικά υπότασης μετά από τη χορήγηση της βορτεζομίμπης έχουν αναφερθεί⁴⁴⁻⁴⁵ και η προενυδάτωση μπορεί να περιορίσει αυτή την επιπλοκή αν και σε ασθενείς με περιφερικά οιδήματα ή με σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία μπορεί να μην είναι εφικτή. Οι νεότεροι αναστολείς πρωτεασώματος ενδεχομένως θα αυξήσουν το φάσμα των θεραπευτικών επιλογών. Η ιξαζομίμπη είναι διαθέσιμη από του στόματος και σε μελέτη φάσης 1 σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή/και ανθεκτική AL το ποσοστό της αιματολογικής ανταπόκρισης έφτασε στο 52%, ενώ ήταν 100% σε ασθενείς που δεν είχαν εκτεθεί ξανά στη βορτεζομίμπη έναντι 38% στους ασθενείς που είχαν εκτεθεί στο παρελθόν⁴⁶. Καρδιακές και νεφρικές ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 50% και 18% των ασθενών κατά αντιστοιχία. Η αναφερόμενη τοξικότητα ήταν σχετικά ήπια (κυρίως διάρροια, ναυτία, καταβολή, θρομβοπενία, περιφερική νευροπάθεια, πυρετός και εξάνθημα). Μια εξελισσόμενη μελέτη φάσης 3 συγκρίνει την ιξαζομίμπη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη με τη συνήθη κλινική πρακτική εφόσον αυτή δεν περιλαμβάνει αναστολέα πρωτεασώματος σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή/και ανθεκτική AL (NCT01659658). Η καρφιλζομίμπη, ένας ενδοφλέβιος, δεύτερης γενιάς, αναστολέας πρωτεασώματος, δεν προκαλεί νευροτοξικότητα αν και υπάρχουν κάποιες ενδείξεις για επαγόμενη από το φάρμακο καρδιοτοξικότητα. Σε μια μελέτη φάσης 1, εννιά ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο έλαβαν μονοθεραπεία με καρφιλζομίμπη (σε δόση 20/36 mg/m²) με αιματολογική ανταπόκριση σε 78% αυτών (67% VGPR). Η πλειονότητα των ασθενών είχε εκτεθεί στο παρελθόν στη βορτεζομίμπη⁴⁷. Τα καρδιακά συμβάματα ήταν συχνά αν και ήταν δύσκολο να καθοριστεί η αιτιολογία τους (τοξικότητα έναντι νόσου). Περισσότερα δεδομένα απαιτούνται σχετικά με την ασφάλεια του φαρμάκου. Μονοκλωνικά αντισώματα με αντιμυελωματική δράση όπως το daratumumab, είναι πιθανό να είναι δραστικά και στην AL αμυλοείδωση.

Αυτόλογη μεταμόσχευση-μεγαθεραπεία με μελφαλάνη

Η μεγαθεραπεία με μελφαλάνη σχετίζεται με υψηλά ποσοστά πλήρων αιματολογικών ανταποκρίσεων μεγάλης διάρκειας οι οποίες συνοδεύονται από ανταπόκριση και των οργάνων στόχων. Στις ΗΠΑ, η αυτόλογη μεταμόσχευση εφαρμόζεται συχνότερα από ότι στην Ευρώπη⁴⁸. Μεγάλες σειρές ασθενών από εξειδικευμένα κέντρα έδειξαν ποσοστό πλήρους ύφεσης (CR) 34-49% και αυτό συσχετίστηκε με ανταποκρίσεις των οργάνων στόχων σε ποσοστό 26-53% των ασθενών⁴⁹⁻⁵⁰. Το αξιοσημείωτο είναι πως το ποσοστό της διατήρησης της πλήρους ύφεσης στα 10 χρόνια ξεπερνάει το 40% και είναι υψηλότερο συγκριτικά με τους ασθενείς με μυέλωμα, πιθανότατα λόγω της περιορισμένης

πλασματοκυτταρικής διήθησης η οποία αντιμετωπίζεται πολύ αποτελεσματικά από τη μεγαθεραπεία με μελφαλάνη⁴⁹⁻⁵⁰. Τα ποσοστά θνησιμότητας είναι αρκετά σημαντικά και φτάνουν το 10-12%⁵⁰. Αντικειμενικοί δείκτες σταδιοποίησης των ασθενών όπως οι καρδιακοί βιοδείκτες οδήγησαν στην ορθότερη επιλογή ασθενών χαμηλού κινδύνου με αποτέλεσμα η σχετιζόμενη με τη θεραπεία θνητότητα να έχει ελαττωθεί κατά 40% φτάνοντας περίπου τα ποσοστά των ασθενών με μυέλωμα που υποβάλλονται σε αυτόλογη μεταμόσχευση⁵¹. Για το λόγο αυτό ασθενείς με NTproBNP > 5000 pg/ml ή τροπονίνη-T > 0.06 µg/ml δε θα πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι για μεταμόσχευση λόγω του υψηλού κινδύνου περι-μεταμοσχευτικής θνησιμότητας⁵¹. Άλλα κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνουν την ηλικία, τα επίπεδα συστολικής πίεσης < 100 mmHg, η ανεπαρκής ηπατική λειτουργία, η συμπτωματική προσβολή του γαστρεντερικού και η σοβαρή αυτόνομη νευροπάθεια⁵². Προσαρμογή στην δόση της μελφαλάνης θα πρέπει να συνυπολογίζονται με το ενδεχόμενο ελαττωμένης αποτελεσματικότητας⁵³. Αξίζει να σημειωθεί πως τα προτεινόμενα κριτήρια (NTproBNP < 5000 pg/ml και τροπονίνη-T < 0.06 µg/ml) θα περιλάβουν ως υποψήφιους και ασθενείς με σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία. Τα δεδομένα τέτοιων ασθενών από εξειδικευμένα κέντρα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά. Ασθενείς που αρχικά θεωρούνται μη υποψήφιοι για μεταμόσχευση μπορεί να πληρούν τα κριτήρια μετά την ολοκλήρωση της εισαγωγικής θεραπείας. Η στρατηγική αυτή εφαρμόζεται σε κάποιους ασθενείς αλλά τα δεδομένα είναι ακόμα πολύ περιορισμένα. Μια άλλη θεραπευτική στρατηγική περιλαμβάνει τη χορήγηση θεραπείας εδραίωσης μετά τη μεγαθεραπεία με φάρμακα όπως η βορτεζομίμη για τους ασθενείς εκείνους που δεν έχουν πετύχει ικανοποιητική αιματολογική ανταπόκριση⁵⁴. Δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία συντήρησης μετά από αυτόλογη είναι εξαιρετικά περιορισμένα. Δεν είναι γνωστό ακόμη αν βελτιώνει την εξέλιξη των ασθενών που δεν έχουν πετύχει πλήρη αιματολογική ύφεση. Στο σχήμα 1.1 φαίνεται η προτεινόμενη θεραπευτική προσέγγιση σε αρρώστους που είναι υποψήφιοι με βάση τα ανωτέρω για αυτόλογη μεταμόσχευση.

Θεραπευτική στρατηγική στους ασθενείς με AL αμυλοείδωση

Η καθυστερημένη διάγνωση και η καθυστερημένη έναρξη θεραπείας οδηγούν σε μη αναστρέψιμη βλάβη των οργάνων στόχων. Ο στόχος της θεραπείας είναι να σταματήσει άμεσα την παραγωγή του αμυλοειδούς στοχεύοντας τον υποκείμενο πλασματοκυτταρικό πληθυσμό. Η επίτευξη τουλάχιστον πολύ καλής μερικής ύφεσης (VGPR) έχει συσχετιστεί με όφελος στην επιβίωση ακόμα και σε σύγκριση με τη επίτευξη μερικής ύφεσης (PR) 9 αλλά και με υψηλότερη πιθανότητα ανταπόκρισης των οργάνων στόχων^{9,55}. Για το λόγο αυτό η επίτευξη VGPR σε λίγους μήνες από την έναρξη της θεραπείας αποτελεί το στόχο της αιματολογικής ανταπόκρισης. Σε περίπτωση που αυτό δεν καταστεί εφικτό σε 3-4 κύκλους από την έναρξη της αγωγής ίσως θα ήταν σκόπιμο να γίνει αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος μολονότι αυτό δε μπορεί να εφαρμοστεί εύκολα σε όλους τους ασθενείς. Η αυτόλογη μεταμόσχευση αποτελεί καλή επιλογή, αλλά λιγότερο από ένα τέταρτο των ασθενών είναι υποψήφιοι.

Θεραπευτικά σχήματα που βασίζονται στη βορτεζομίμη αποτελούν την κυριότερη θεραπευτική επιλογή αν και δεν υπάρχουν δεδομένα από προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Το μεγαλύτερο όφελος παρατηρείται στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου⁴². Τα περισσότερα κέντρα ακολουθούν στρατηγική ανάλογα με τον κίνδυνο κάθε ασθενούς. Το πρόγραμμα της θεραπείας επίσης τροποποιείται ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς. Στους ενδιάμεσους και υψηλού κινδύνου ασθενείς προτιμώνται τα εβδομαδιαία σχήματα χορήγησης τα οποία είναι εξίσου αποτελεσματικά με ταυτόχρονη μείωση της θνητότητας⁴³. Ο συνδυασμός MDex θεωρείται από τις βασικές θεραπευτικές

επιλογές για ασθενείς χαμηλού κινδύνου με πολύ περιορισμένη τοξικότητα. Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού εξακολουθεί να θεωρείται ισοδύναμη με την αυτόλογη μεταμόσχευση²⁰ και με τους συνδυασμούς της βορτεζομίμπης⁴⁰. Τα αποτελέσματα από την τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη που βρίσκεται σε εξέλιξη και συγκρίνει το BMDex με το MDex σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς μη υποψήφιους για μεταμόσχευση αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον. Για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου θεραπευτική επιλογή αποτελούν και οι συνδυασμοί με λεναλιδομίδη, κυρίως όταν συνυπάρχει νευροπάθεια ή νεφρική συμμετοχή χωρίς σοβαρή καρδιακή βλάβη. Η περιγραφή των προτεινόμενων σχημάτων φαίνεται στο σχήμα 1.2. Οι ασθενείς με αμυλοείδωση σχετιζόμενη με παρουσία μονοκλωνικής IgM αντιμετωπίζονται συνήθως με παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του λεμφώματος (δεξαμεθαζόνη, ριτουξιμάμπη και κυκλοφωσφαμίδη (DRC), ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη (R-COP), μπενταμουστίνη-ριτουξιμάμπη).

1.1 ΣΧΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΙ ΓΙΑ ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ ΕΦΟΔΟΥ (4-6 ΚΥΚΛΟΙ)	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ
Βορτεζομίμπη + δεξαμεθαζόνη (VD)	II
Βορτεζομίμπη+κυκλοφωσφαμίδη+δεξαμεθαζόνη (VCD)	II



Μεγαθεραπεία με Υψηλές Δόσεις Μελφαλάνης και
Αυτόλογη Μεταμόσχευση Αρχέγονων

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΑΝΩΤΕΡΩ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΕΦΟΔΟΥ

VCD (κύκλος 4 εβδομάδων)	Εβδομάδες 1-4
Βορτεζομίμπη (mg/m ²), sc	1.3 (ημέρες 1, 8, 15 +/- 22)
Κυκλοφωσφαμίδη (mg), iv ή p.o.	500 (ημέρες 1, 8 η και ημέρα 15)
Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o. ή iv	10-20 (ημέρες 1, 8, 15 +/- 22)

VD (κύκλος 4 εβδομάδων)	Εβδομάδες 1-4
Βορτεζομίμπη (mg/m ²), sc	1.3 (ημέρες 1, 8, 15 +/- 22)
Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o.	20-40 (ημέρες 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11)

1.2. ΣΧΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΙ ΓΙΑ ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ
Βορτεζομίμπη [±] /μελφαλάνη/δεξαμεθαζόνη (BMDex)	II
Βορτεζομίμπη [±] /κυκλοφωσφαμίδη/δεξαμεθαζόνη (VCD) ή VD	II
Μελφαλάνη + δεξαμεθαζόνη (MDex)	II
Λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη (Rd)*	III

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΑΝΩΤΕΡΩ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

BMDex (8 ΚΥΚΛΟΙ)	Κύκλοι 1-2 (κύκλοι 28 ημερών/4 εβδομάδων)	Κύκλοι 3-8 (κύκλοι 35 ημερών/5 εβδομάδων)
	Εβδομάδες 1-2	Εβδομάδες 1-4
Βορτεζομίμπη (mg/m ²), sc	1.3 (ημ. 1, 4, 8, 11)	1.3 (ημέρα 1, 8, 15, 22)
Μελφαλάνη (mg/m ²), p.o.	0.22 (ημέρες 1-4)	0.22 (ημέρες 1-4)
Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o.	40 (ημέρες 1-4)	40 (ημέρες 1-4)

VCD (κύκλος 4 εβδομάδων μέχρι 9 κύκλοι)	Εβδομάδες 1-4
Βορτεζομίμπη (mg/m ²), sc	1.3 (ημέρες 1, 8, 15 +/- 22)
Κυκλοφωσφαμίδη (mg), iv ή p.o.	500 (ημέρες 1, 8 η και ημέρα 15)
Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o. ή iv	10-40* (ημέρες 1, 8, 15 +/- 22)

VD (κύκλος 4 εβδομάδων μέχρι 9 κύκλοι)	Εβδομάδες 1-4
Βορτεζομίμπη (mg/m ²), sc	1.3 (ημέρες 1, 8, 15 +/- 22)
Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o.	10-40* (ημέρες 1,2,3,4, 8,9,10,11)

MDex (κύκλος 4 εβδομάδων, μέχρι 9 κύκλοι)	
Μελφαλάνη (mg/kg), p.o.	0.22 (ημέρες 1-4)
Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o.	40 (ημέρες 1-4)

Rd	ΚΥΚΛΟΣ 4 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ ΜΕΧΡΙ ΠΡΟΟΔΟ ΝΟΣΟΥ
Λεναλιδομίδη (mg), p.o.	≤15 ή ανάλογα με νεφρική λειτουργία (ημέρες 1-21)
Δεξαμεθαζόνη (mg), p.o.	10-40 (ημέρες 1,8,15,22)*

* αναλόγως καρδιακής λειτουργίας

2. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ

Οι ασθενείς που εμφανίζουν αιματολογική υποτροπή θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με φαρμακευτικούς συνδυασμούς στους οποίους δεν έχουν εκτεθεί στον παρελθόν. Θεραπευτικές επιλογές που έχουν επιτύχει μακράς διάρκειας ανταποκρίσεις μπορούν να επαναχρησιμοποιηθούν. Στο σχήμα 2.1 περιγράφονται οι θεραπευτικές επιλογές αναλόγως της θεραπείας 1ης γραμμής.

2.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1ης ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ 2ης ΓΡΑΜΜΗΣ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΙ ΣΕ ΠΡΟΗΓΟΥ ΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΟΡΤΕΖΟΜΙΜΠΗ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΙ ΣΕ ΠΡΟΗΓΟΥ ΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΛΕΝΑΛΙΔΟΜΙΔΗ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΙ ΣΕ ΠΡΟΗΓΟΥ ΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΛΕΝΑΛΙΔΟΜΙΔΗ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΙ ΣΕ ΠΡΟΗΓΟΥ ΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΟΡΤΕΖΟΜΙΜΠΗ
1η ΕΠΙΛΟΓΗ: Vd-επαναχορήγησ η	3η ΕΠΙΛΟΓΗ: Vd (κατηγορία III)	3η ΕΠΙΛΟΓΗ: Vd (κατηγορία III)	3η ΕΠΙΛΟΓΗ: Rd (κατηγορία III)
3η ΕΠΙΛΟΓΗ: Rd (κατηγορία III)	3η ΕΠΙΛΟΓΗ: Rd-επαναχορήγησ η (κατηγορία III)	3η ΕΠΙΛΟΓΗ: MDex (κατηγορία III)	3η ΕΠΙΛΟΓΗ: MDex (κατηγορία III)
3η ΕΠΙΛΟΓΗ: MDex (κατηγορία III)	3η ΕΠΙΛΟΓΗ: MDex (κατηγορία III)		
Μεγαθεραπεία και 2η Αυτόλογη Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων αν το διάστημα χωρίς πρόοδο νόσου μετά την 1η Αυτόλογη Μεταμόσχευση ήταν άνω των 18 μηνών. Η Αλλογενής Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων από Συγγενή Συμβατό Δότη μπορεί να χορηγηθεί σε νέους ασθενείς (<50 ετών) χωρίς σημαντική καρδιακή δυσλειτουργία σύμφωνα και με τη γνώμη του θεράποντα ιατρού, αλλά τα δεδομένα είναι ιδιαίτερα περιορισμένα και το πιθανό όφελος πιθανότατα δεν δικαιολογεί την τοξικότητα και το κόστος			

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):583-96.
2. Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood*. 2013 Jun 27;121(26):5124-30.
3. Kastiris E, Dimopoulos MA. Recent advances in the management of AL Amyloidosis. *Br J Haematol*. 2016 Jan;172(2):170-86.
4. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016 Jun 25;387(10038):2641-54.
5. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992 Apr 1;79(7):1817-22.
6. Fernandez de Larrea C, Verga L, Morbini P, Klersy C, Lavatelli F, Foli A, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidosis. *Blood*. 2015 Apr 2;125(14):2239-44.
7. Vrana JA, Theis JD, Dasari S, Mereuta OM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, et al. Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics. *Haematologica*. 2014 Jul;99(7):1239-47.
8. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005 Aug;79(4):319-28.
9. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4541-9.
10. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 15;22(18):3751-7.
11. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016 Jun 14;133(24):2404-12.
12. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, Gillmore JD, Dimopoulos MA, Laine T, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*. 2013 Apr 25;121(17):3420-7.
13. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2004 Sep 15;104(6):1881-7.
14. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi F K, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 20;30(9):989-95.
15. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, Granzow M, Benninger A, Seckinger A, et al. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. *J Clin Oncol*. 2015 Apr 20;33(12):1371-8.

16. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, Benner A, Seckinger A, Dietrich S, et al. Gain of chromosome 1q21 is an independent adverse prognostic factor in light chain amyloidosis patients treated with melphalan/dexamethasone. *Amyloid*. 2014 Mar;21(1):9-17.
17. Sachchithanantham S, Roussel M, Palladini G, Klersy C, Mahmood S, Venner CP, et al. European Collaborative Study Defining Clinical Profile Outcomes and Novel Prognostic Criteria in Monoclonal Immunoglobulin M- Related Light Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 10;34(17):2037-45.
18. Wechalekar AD, Lachmann HJ, Goodman HJ, Bradwell A, Hawkins PN, Gillmore JD. AL amyloidosis associated with IgM paraproteinemia: clinical profile and treatment outcome. *Blood*. 2008 Nov 15;112(10):4009-16.
19. Palladini G, Milani P, Foli A, Obici L, Lavatelli F, Nuvolone M, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. *Haematologica*. 2014 Apr;99(4):743-50.
20. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboubker L, Hermine O, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007 Sep 13;357(11):1083-93.
21. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA, Greipp PR, Witzig TE, Kyle RA. Long-term risk of myelodysplasia in melphalan-treated patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Haematologica*. 2008 Sep;93(9):1402-6.
22. Palladini G, Schonland SO, Milani P, Kimmich C, Foli A, Bochtler T, et al. Treatment of AL Amyloidosis with Bendamustine. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2012 November 16, 2012;120(21):4057-.
23. Palladini G, Perfetti V, Perlini S, Obici L, Lavatelli F, Caccialanza R, et al. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood*. 2005 Apr 1;105(7):2949-51.
24. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):457-64.
25. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Hayman SR, Kumar SK, Geyer SM, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):465-70.
26. Santhorawala V, Wright DG, Rosenzweig M, Finn KT, Fennessey S, Zeldis JB, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):492-6.
27. Moreau P, Jaccard A, Benboubker L, Royer B, Leleu X, Bridoux F, et al. Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase 1/2 dose-escalation study. *Blood*. 2010 Dec 2;116(23):4777-82.
28. Dinner S, Witteles W, Afghahi A, Witteles R, Arias S, Lafayette R, et al. Lenalidomide, melphalan and dexamethasone in a population of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis with high rates of advanced cardiac involvement. *Haematologica*. 2013 Oct;98(10):1593-9.
29. Kastiris E, Terpos E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Pamboukas C, Boletis I, et al. A phase 1/2 study of lenalidomide with low-dose oral cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (RdC) in AL amyloidosis. *Blood*. 2012 Jun 7;119(23):5384-90.
30. Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, Roy V, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. *Blood*. 2012 May 24;119(21):4860-7.
31. Cibeira MT, Oriol A, Lahuerta JJ, Mateos MV, de la Rubia J, Hernandez MT, et al. A phase II trial of lenalidomide, dexamethasone and cyclophosphamide for newly diagnosed

- patients with systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Br J Haematol.* 2015 Sep;170(6):804-13.
32. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, LaPlant B, Hayman SR, Kumar SK, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light -chain amyloidosis. *Blood.* 2012 Jun 7;119(23):5397- 404.
33. Milani P, Rosin MV, Foli A, Merlini G. High-Dose Pomalidomide and Dexamethasone Induce Rapid Responses In Patients With AL Amyloidosis Exposed To Alkylators, Immune Modulatory Drugs, and Proteasome Inhibitors. *Blood.* 2013 2013-11- 15 00:00:00;122(21):288-.
34. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, Merlini G, Hawkins PN, Perfetti V, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 20;28(6):1031-7.
35. Reece DE, Hegenbart U, Santhorawala V, Merlini G, Palladini G, Blade J, et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. *Blood.* 2011 Jul 28;118(4):865- 73.
36. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood.* 2012 May 10;119(19):4387- 90.
37. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBORd) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood.* 2012 May10;119(19):4391-4.
38. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, Gillmore J, Foli A, Lachmann H, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis . *Blood.* 2015 Jul 30;126(5):612-5.
39. Venner CP, Gillmore JD, Sachchithanatham S, Mahmood S, Lane T, Foard D, et al. A matched comparison of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. *Leukemia.* 2014 Dec ;28(12):2304- 10.
40. Palladini G, Milani P, Foli A, Vidus Rosin M, Basset M, Lavatelli F, et al. Melphalan and dexamethasone with or without bortezomib in newly diagnosed AL amyloidosis: a matched case-control study on 174 patients. *Leukemia.* 2014 Dec ;28(12):2311-6.
41. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, Mollee P, Cibeira MT, et al. A Randomized Phase III Trial of Melphalan and Dexamethasone (MDex) Versus Bortezomib, Melphalan and Dexamethasone (BMDex) for Untreated Patients with AL Amyloidosis. *Blood.* 2014 2014 -12- 06 00:00:00;124(21):35-.
42. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, Gillmore J, Foli A, Lachmann H, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis . *Blood.* 2015 May 18.
43. Kastritis E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Migkou M, Kalapanida D, Pamboucas C, et al. Long-term outcomes of primary systemic light chain (AL) amyloidosis in patients treated upfront with bortezomib or lenalidomide and the importance of risk adapted strategies. *Am J Hematol.* 2015 Apr;90(4):E60-5.
44. Dubrey SW, Reece DE, Santhorawala V, Hegenbart U, Merlini G, Palladini G, et al. Bortezomib in a phase 1 trial for patients with relapsed AL amyloidosis: cardiac responses and overall effects. *QJM.* 2011 Nov;104(11):957-70.
45. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, Toumanidis S, Pamboucas C, Migkou M, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica.* 2007 Oct;92(10):1351 -8.

46. Merlini G, Santhorawala V, Jeffrey ZA, Kukreti V, Schoenland SO, Jaccard A, et al. Long -Term Outcome of a Phase 1 Study of the Investigational Oral Proteasome Inhibitor (PI) Ixazomib at the Recommended Phase 3 Dose (RP3D) in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory Systemic Light-Chain (AL) Amyloidosis (RRAL). *Blood*. 2014 2014-12-06 00:00:00;124(21):3450-.
47. Cohen AD, Scott EC, Liedtke M, Kaufman JL, Landau H, Vesole DH, et al. A Phase I Dose-Escalation Study of Carfilzomib in Patients with Previously-Treated Systemic Light -Chain (AL) Amyloidosis. *Blood*. 2014 2014-12-06 00:00:00;124(21):4741-.
48. Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M, et al. Guide lines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol*. 2015 Ja n;168(2):186-206.
49. Dispenzieri A, Seenithamby K, Lacy MQ, Kumar SK, Buadi F K, Hayman SR, et al. Patients with immunoglobulin light chain amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation have superior outcomes compared with patients with multiple myeloma: a retrospective review from a tertiary referral center. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Oct;48(10):1302 -7.
50. Cibeira MT, Santhorawala V, Seldin DC, Quillen K, Berk JL, Dember LM, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood*. 2011 Oct 20;118(16):4346-52.
51. Ge rtz MA, Lac y MQ, Dispenzieri A, Kumar SK, Dingli D, Leung N, et al. Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Apr;48(4):557 -61.
52. Dingli D, Tan TS, Kumar SK, Buadi F K, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Stem cell transplantation in patients with autonomic neuropathy due to primary (AL) amyloidosis. *Neurology*. 2010 Ma r 16;74(11):913-8.
53. Gertz MA, Lac y MQ, Dispnzieri A, Ansell SM, Elliott MA, Gastineau DA, et al. Risk-adjusted manipulation of melphalan dose before stem cell transplantation in patients with amyloidosis is associated with a lower response rate. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Dec ;34(12):1025- 31.
54. Landau H, Hassoun H, Rosenzweig MA, Maurer M, Liu J, Flombaum C, et al. Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light -chain amyloidosis. *Leukemia*. 2013 Apr;27(4):823-8.
55. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*. 2014 Oc t 9;124(15):2325- 32.