

# **ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΡΡΩΣΤΟΥ ΜΕ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ**

**Μάρια Ρούσσου**

**Παθολόγος**

**Ακαδημαϊκή υπότροφος**

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΠΑ**

# Δυσκολία στην ύπαρξη κατευθυντήριων οδηγιών:

Ετερογένεια της νόσου  
Σπανιότητα του νοσήματος  
Έλλειψη τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών.

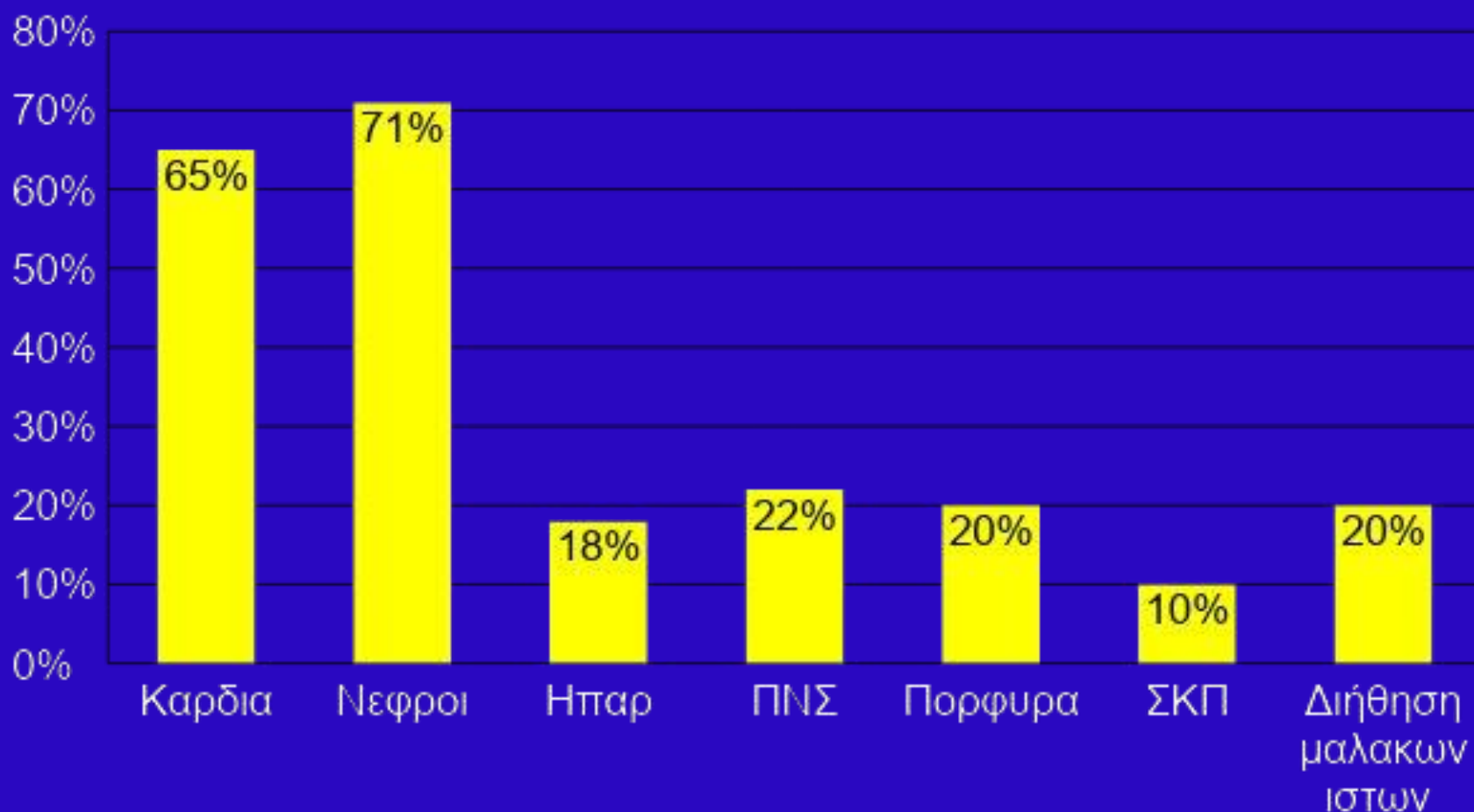
## **Αντίθετα σε αυτές τις προκλήσεις**

Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας  
Εμπειρία των ειδικών  
Κλινικές μελέτες.

# ΟΡΓΑΝΑ ΣΤΟΧΟΙ

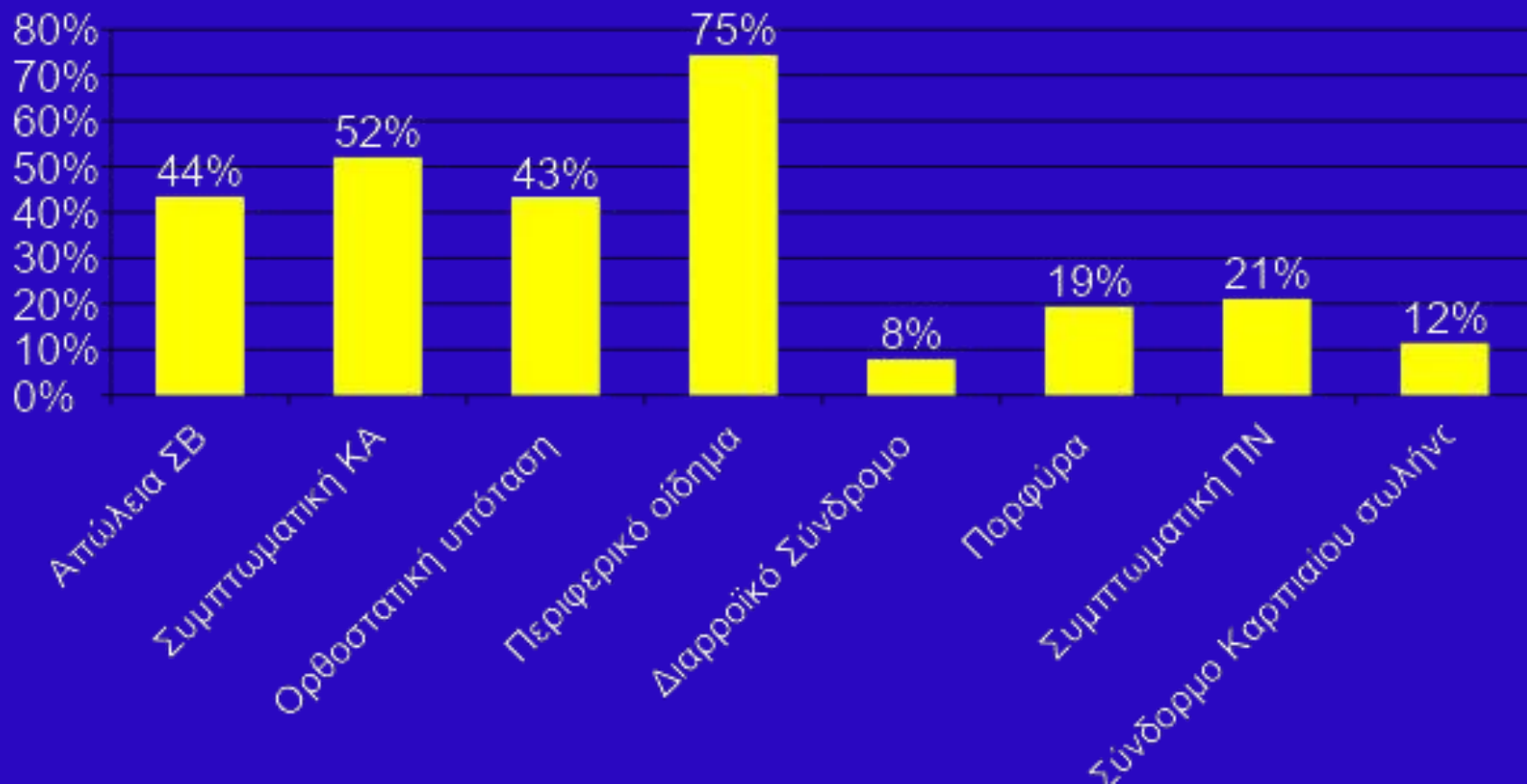
- ΚΑΡΔΙΑ
- ΝΕΦΡΟΙ
- ΔΕΡΜΑ
- ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ Ν.Σ.
- ΑΥΤΟΝΟΜΟ Ν.Σ
- ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ
- ΗΠΑΡ

# AL Αμυλοείδωση: Κλινική εμφάνιση



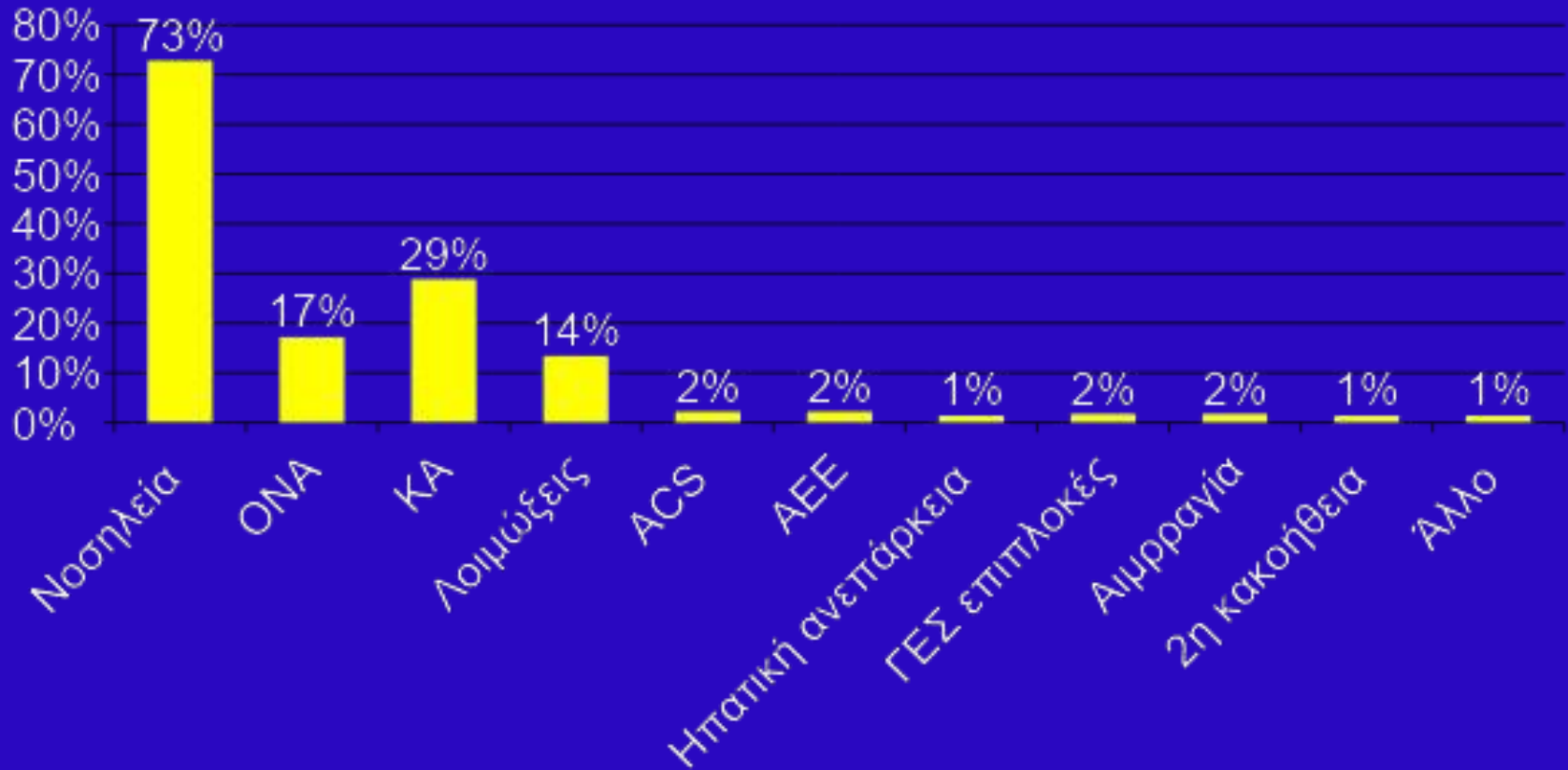
**Θεραπευτική Κλινική N=267**

# AL Αμυλοείδωση: Συμπτωματολογία κατά την διάγνωση



Θεραπευτική Κλινική N=267

# AL Αμυλοείδωση: Νοσηλείες και κύρια αιτιολογία



Θεραπευτική Κλινική N=267

# Συμπτωματική θεραπεία σε νεφρική συμμετοχή

## Οίδημα

Διουρητικά αγκύλης

Περιορισμός άλατος

Σε ασθενείς με μικρό ενδοαγγειακό όγκο μπορεί να βοηθήσει η χορήγηση αλβουμίνης.

## Υπέρταση

Η χρήση των Angiotensin converting enzyme inhibitors ή angiotensin II receptor blockers περιορίζεται μόνο στους ασθενείς **χωρίς** σημαντική καρδιακή συμμετοχή **και/ή χωρίς** συμμετοχή αυτόνομου νευρικού συστήματος.

# Συμπτωματική θεραπεία σε νεφρική συμμετοχή

Υπερχοληστερολαιμία:στατίνες

Εξωνεφρική κάθαρση

Ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια και βελτιώνει την επιβίωση σε ασθενείς χωρίς καρδιακή συμμετοχή

*Martinez-Vea et al, 1990*

*Gertz et al, 1992*

*Pinney et al, 2011*



# Περιφερική Νευροπάθεια

- Συνήθως τα συμπτώματα προηγούνται της διάγνωσης (μέσο διάστημα 29 μήνες)
- Προοδευτική άπω συμμετρική αισθητικοκινητική νευροπάθεια με συνοδό αυτόνομη νευροπάθεια
- Μονονευρίτιδα (συχνότερα μέσου νεύρου)

*Shin SC et al. Mt Sinai J Med 2012*

*Duston et al .Arsc Intern Med 1989*

# Συμπτώματα Περιφερικής Νευροπάθειας

**ΠΑΡΑΙΣΘΗΣΙΕΣ:**(αντίληψη αισθημάτων που δεν υπάρχουν)αιμωδίες ,αίσθημα βελόνων, νυγμών , μυρμήγκιασμα.

**ΔΥΣΑΙΣΘΗΣΙΕΣ:**(δυσάρεστες παραισθησίες)καυσαλγίες ή αίσθημα τρυπήματος που μπορεί να έχει χαρακτήρες θερμού ή ψυχρού.

**ΥΠΕΡΑΛΓΗΣΙΑ:** αυξημένη απάντηση σε κάποιο επώδυνο ερέθισμα.

**ΑΛΛΟΔΥΝΙΑ:** πόνος σε ερέθισμα που φυσιολογικά δεν είναι επώδυνο.

# Αντιμετώπιση της περιφερικής νευροπάθειας

- Αποκλεισμός άλλων αιτιών νευροπάθειας(ηπατική βιοχημεία, hemoglobin A1C, vitamin B12, έλεγχος θυρεοειδούς, έλεγχος για αυτοάνοσα νοσήματα, HIV,HCV)
- Εξήγηση στον ασθενή και υποστήριξη
- Συμπτωματική θεραπεία της επώδυνης νευροπάθειας

*Ashutosh D. , et al British Journal of Haematology, 2015, 168*

*John A. Snowden at al British Journal of Haematology, 2011,154*

# Συμπτωματική Θεραπεία

## Τρικυκλικά

amitriptyline (saroten  
25-150mg/d)

## Αναστολείς

επαναπρόσληψης  
σεροτονίνης -  
νορεπινεφρίνης(SNRI)

Duloxetine

cymbalta 60mg/d

## Αντιεπιληπτικά

Gabapentin

Neurontin 900-1800mg/d

Pregabalin

Lyrica 150-600mg/d

## Τοπικά σκευάσματα

capsaicin ή λιδοκαΐνη

## Μη ειδικά αναλγητικά

Σύνδρομο καρπιαίου  
σωλήνα : χειρουργείο

Αποφυγή νευροτοξικών  
φαρμάκων όταν προϋπάρχει  
Π.Ν

# Ορθοστατική Υπόταση

- αυτόνομη νευροπάθεια
- καρδιακή συμμετοχή
- υποπρωτεϊναιμία
- εναπόθεση αμυλοειδούς στα επινεφρίδια(σπάνια)(σε υπόνοια βραχύ Synacthen test).

*S.Mahmood et al Haematologica 2014 Feb; 99(2)*

# Συμπτωματική αντιμετώπιση ορθοστατικής υπότασης

- **Χρήση ελαστικών καλτσών**
- **Midodrine (Gutron)** :έως 30 mg/day σε διαιρεμένες δόσεις .Δόση έναρξης 2,5 mg t.d.s. and σταδιακή αύξηση έως 15 mg t.d.s
- **Μείωση διουρητικών**
- **Fludrocortisone** :0,05-0,3mg/d σε επιλεγμένους ασθενείς λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας ή του περιφερικού οιδήματος.

*Ashutosh D. , et al British Journal of Haematology, 2015, 168*

*John A. Snowden at al British Journal of Haematology, 2011,154*

# Συμπτωματική Ορθοστατική Υπόταση

Αντιρροπούμενη ΚΑ (+),  
Οιδήματα (+)

ΚΑ (-)

ΚΑ (+),  
Αλβουμίνη < 2.5 gr/dl

ΚΑ (+),  
Αλβουμίνη > 2.5 gr/dl

Οιδήματα (+)

Οιδήματα (-)

IV Human Albumin +  
Furosemide +/-  
midodrine 1.25-5 mg

Furosemide +/-  
midodrine 1.25-5 mg

IV Human Albumin +  
Furosemide +/-  
midodrine 1.25-5 mg

midodrine 5-10 mg +  
Fluorocortisone

Στόχος : ΣΑΠ  $\geq$  85-90 mmHg, ηπιότερα συμπτώματα ορθόστασης

Παρακολούθηση και  
προσαρμογή δόσεων  
αν χρειαστεί

+

-

Σταδιακή αύξηση δόσης  
Midodrine  
Προσαρμογή δόσης  
Furosemide

# Χημειοπροφύλαξη

- Εμβολιασμός για γρίππη και πνευμονιόκοκκο

*Andinet Alemu et al*

*Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia 2016*

- Προφυλακτικά ασυκλοβίρη σε ασθενείς που λαμβάνουν bortezomib ,λενελιδομίδη,μετά αυτόλογη μεταμόσχευση ή σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες ερπητικές λοιμώξεις.
- Προφύλαξη λοιμώξεων αναπνευστικού:  
δοξυκυκλίνη,μοξιφλοξασίνη(?)



# Χημειοπροφύλαξη σε αρρώστους με ΠΜ: ισχύει και για αρρώστους με AL αμυλοείδωση ;

## Tackling Early Morbidity and Mortality in Myeloma (TEAMM): Assessing the Benefit of Antibiotic Prophylaxis and Its Effect on Healthcare Associated Infections in 977 Patients

Figure 1: Time to first event (febrile episode or death)

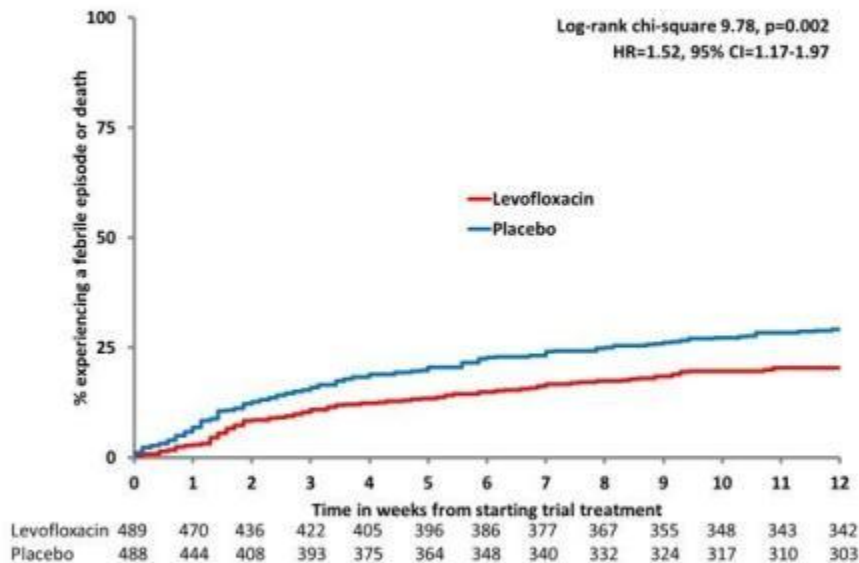
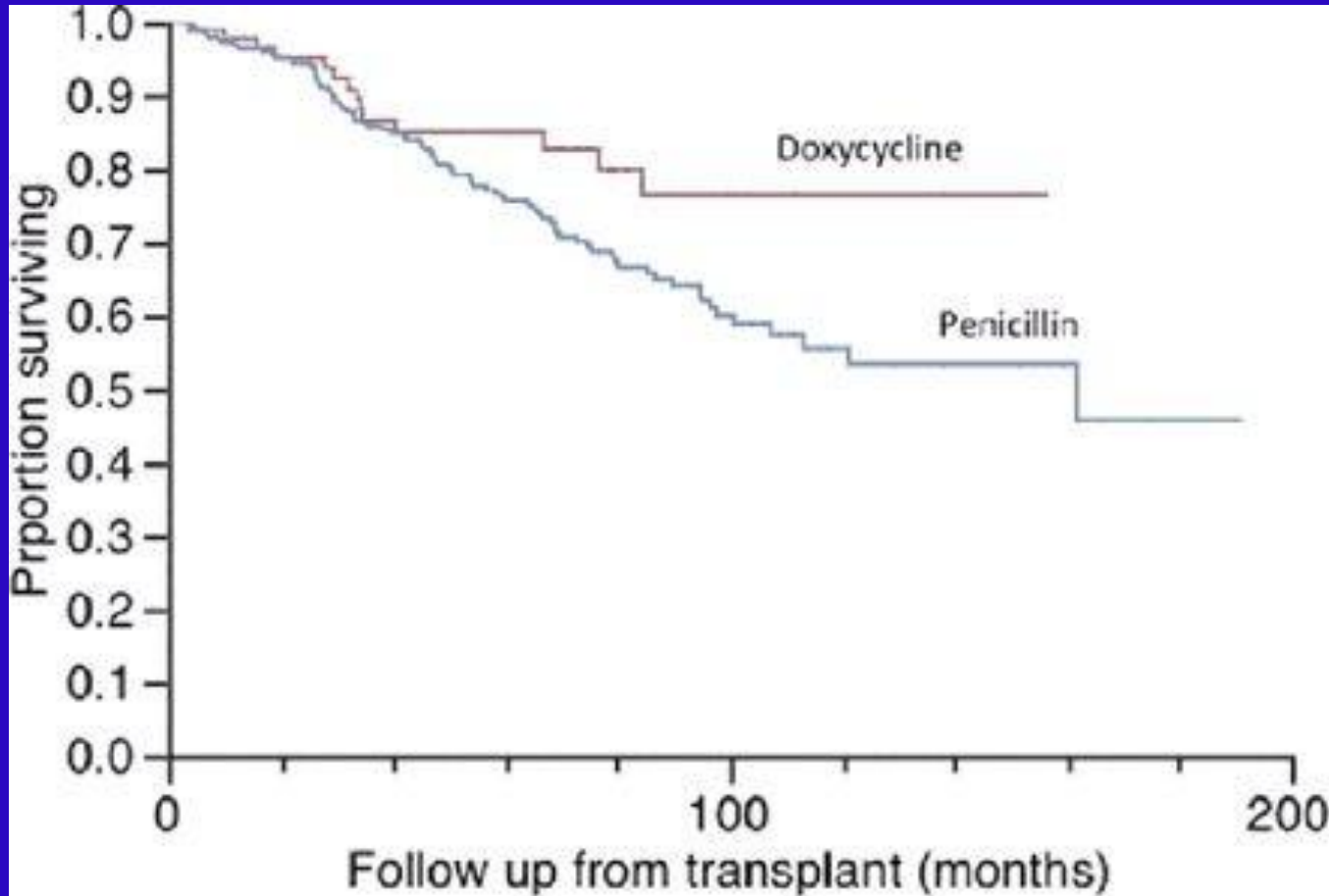


Table 1: Cox regression to predict febrile episode or death within the first 12 weeks of starting trial treatment

Factor	Grouping	Coefficient	p	HR (95% CI)
<b>Unadjusted treatment effect n=977, 229 events</b>				
Treatment	Levofloxacin, Placebo	0.42	0.002	1.52 (1.17 - 1.97)
<b>Treatment adjusted for baseline factors and use of septrin n=783, 192 events</b>				
Treatment	Levofloxacin, Placebo	0.38	0.009	1.47 (1.10 - 1.96)
ECOG status at randomisation	0-2, 3-4	0.50	0.07	1.65 (0.97 - 2.80)
Vertebral fractures	Absent, present	-0.24	0.17	0.78 (0.55 - 1.11)
Neutrophils (x10 <sup>9</sup> /l)	≥ 1.8, <1.8	-0.32	0.16	1.37 (0.88 - 2.14)
ISS	Stage I, II, III	-0.005	0.96	1.00 (0.83 - 1.22)
Prophylactic SMZ-TMP	Yes, No	0.56	0.0008	1.75 (1.26 - 2.43)

# Προφύλαξη με Δοξυκυκλίνη έναντι πενικιλίνης μετά ΑΜΑΑΚ σε αρρώστους με αμυλοείδωση

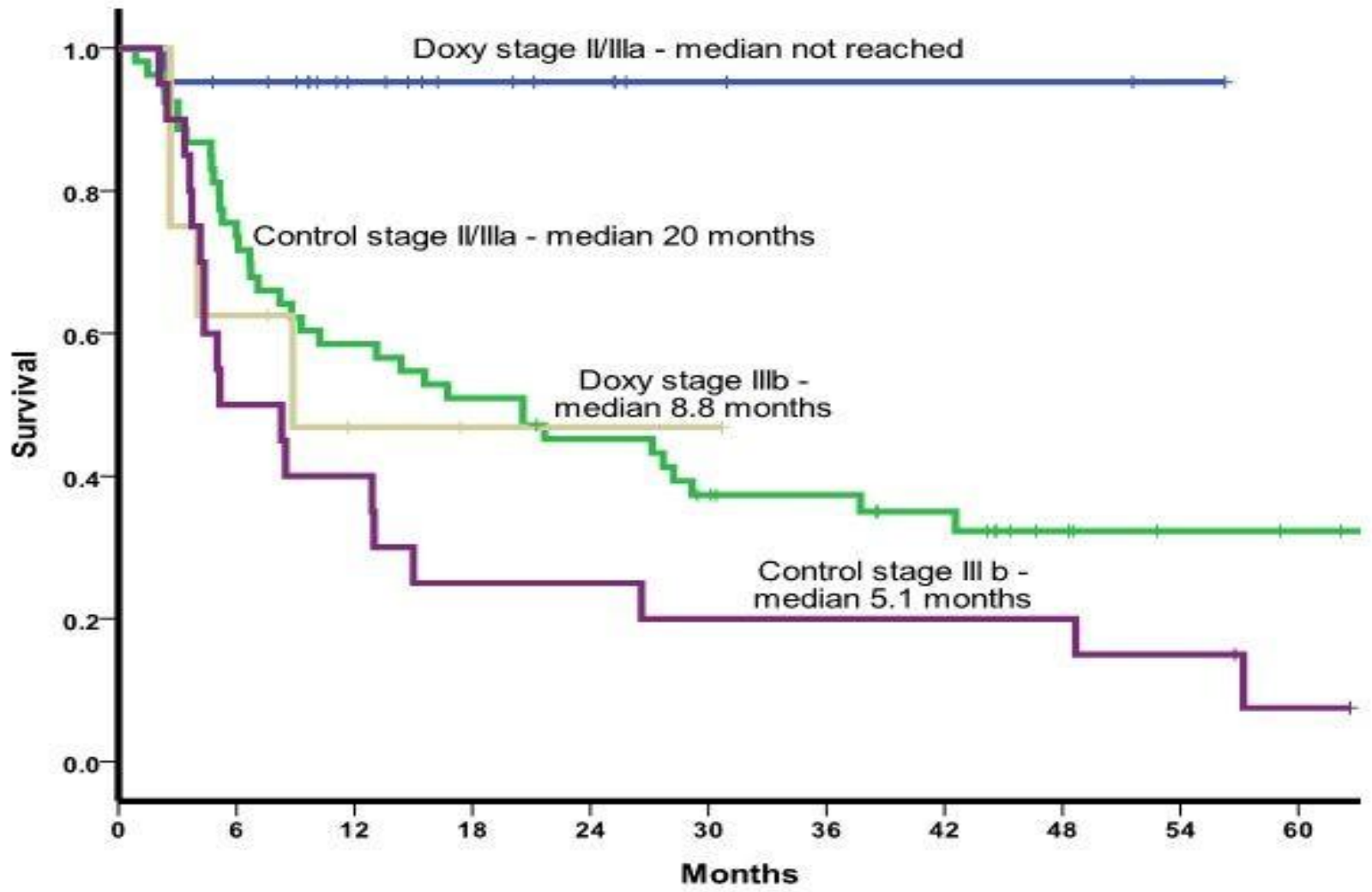


# Χημειοπροφύλαξη

- **Δοξουκυκλίνη**

In vitro ATTR μελέτες και μελέτες σε ποντίκια με μοντέλο ATTR και AL αμυλοείδωσης έδειξαν ότι η δοξουκυκλίνη προκαλεί μειώνει το σχηματισμό ινικής και αναστέλει την καρδιοτοξικότητα των ελαφρών αλύσεων.

*Ward JE et al, Blood 2011 Dec 15;118(25):6610-7*



# Συμμετοχή γαστρεντερικού συστήματος

**Αίτια:** αυτόνομη νευροπάθεια  
εναπόθεση αμυλοειδούς στο βλεννογόνο του ΓΣ

## Συμπτώματα

- απώλεια σωματικού βάρους
- διάρροια
- δυσκοιλιότητα
- ΓΟΠ
- αιμορραγία πεπτικού
- δυσασπορρόφηση

# Αντιμετώπιση διάρροιας

Αναστολείς της κινητικότητας του εντέρου:

λοπεραμίδη(imodium)

μακράς δράσης ανάλογο σωματοστατίνης(octreotide 50-100mcg sc,b.d.) σε ασθενείς με σοβαρή διάρροια

Αντιβιοτικά(ριφαξιμίνη 400mg\*3/d)

Διάρροια λόγω βακτηριακής υπερανάπτυξης

Παρεντερική διατροφή Σοβαρή δυσαπορρόφηση ή  
ψευδοαπόφραξη

Ιοντοανταλλακτική ρητίνη (colestyramine 4g\*3/d) και η  
μείωση της πρόσληψης λίπους(<20 %των συνολικών  
θερμίδων)

Διάρροια λόγω λεναλιδομίδης

*Charlotte Pawlyn et al Blood 2014 124:2467-2468*

# Αντιμετώπιση δυσκοιλιότητας

Βελτιστοποίηση της διατροφικής κατάστασης.

Μετοκλοπραμίδη (10mg\*3/d)

Διεγείροντα την εντερική κινητικότητα τύπου **senna** ή **bisacodyl** (duphalac 15-30ml/d)

Ωσμωτικώς δρώντα καθαρτικά **macrogol** (cleanPrep 69gr\*4) ή **lactulose** (dulcolax 1-3tb/d)

*Petre et al,2008*

*Hayman et al, 2001*

*Poulios & Stollman,2003*

# Ηπατική συμμετοχή

**Συμπτώματα:**-Ίκτερος

-Ανορεξία

-Πυλαία υπέρταση

**Αντιμετώπιση:** Ursodeoxycholic acid (10mg/KgΣΒ)

*Faust et al, . Voinosanit Pred 2009 Jun;66(6)*



**Μακρογλωσσία:** συστήνεται μερική εκτομή της γλώσσας σε επαπειλούμενη απόφραξη αεραγωγού ή σε παρουσία συνδρόμου άπνοιας ύπνου

**Δυσφαγία:** διαστολές οισοφάγου

**Ναυτία ή έμετος:**

- αντιεμετικά(ondansetron 8mg\*2/d )
- προκινητικά
- δομπεριδόνη(10mg\*3/d)

# Αιμορραγική Διάθεση

- αγγειοπάθεια λόγω εναπόθεσης αμυλοειδούς στα αγγειακά τοιχώματα .
- απώλεια της ελαστικότητας των ιστών λόγω εναπόθεσης αμυλοειδούς που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας μετά τραύμα ,χειρουργίο ή βιοψία.
- Ανεπάρκεια Factor X (FX)
- Υπο-ινωδογοναιμία ,ΔΕΠ,αυξημένη ινωδογόλυση
- Σύνδεση των παραγόντων πήξης με τις ίνες του αμυλοειδούς

*Merlini G,et al. J Clin Oncol 2011; 29: 1924-33.*

*Mumford AD, et al. Br J Haematol 2000; 110:*

*Greipp PR et al. Am J Hematol 1981*

*Mahmood S et al.. Blood 2014; 123: 2899-900.*

# Συχνότητα αιμορραγίας(n=350)

Bleeding site	n (%)
No bleeding	243 (72)
Cutaneous bleeding	60 (18)
Gastrointestinal	16 (5)
Renal tract	5 (1)
Post-procedure (dental , laryngoscopy, arthroscopy, renal biopsy)	5 (1)
Retroperitoneal	2
Haemoptysis	2
Epistaxis	1
Vaginal	1
Intrasplenic	1
Intrahepatic	1

# Αντιμετώπιση αιμορραγίας

Χορήγηση παράγοντα FX(κάθε 24 ώρες λόγω μικρού  $t_{1/2}$ )

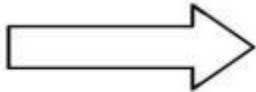
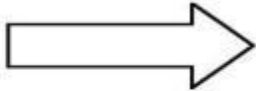
Χορήγηση παράγοντα VIIa  
Σπληνεκτομή

- αναφέρονται περιπτώσεις με βελτίωση της αιμορραγίας μετά σπληνεκτομή διηθημένου σπλήνα λόγω δέσμευσης των παραγόντων πήξης με τις ίνες αμυλοειδούς (Greipp et al 1979)
- αναφέρονται περιπτώσεις με επιδείνωση της αιμορραγίας μετά σπληνεκτομή είτε λόγω διαταραχής πολυμερισμού της ινικής είτε λόγω μείωσης της δράσης του παράγοντα X(Mumford et al 2000)

## ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ Χ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ AL ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ ΜΕΤΑ ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΚΑΙ ΥΨΗΛΗ ΔΟΣΗ ΜΕΛΑΛΑΝΗΣ

- 32/368 (8,7%) ασθενων με AL amyloidosis είχαν επίπεδα factor X <50% ΦΤ.
- 18/32 (56%) είχαν αιμορραγικές επιπλοκές,
- 12 ασθενείς με επίπεδα <25% ΦΤ είχαν σοβαρότερες και 2 οδήγησαν σε θάνατο
- 10/32 υπεβλήθησαν σε ASCT με high-dose melphalan chemotherapy
- 7 /10 patients επέζησαν
- 4 είχαν CR και 1 PR με βελτίωση των επιπέδων του παράγοντα X.

# ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΣΤΟ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ

		Recommendation
<b>Myeloma therapy</b> High-dose dexamethasone Doxorubicin Multiagent chemotherapy		LMWH or full-dose warfarin is recommended if thalidomide or lenalidomide is used in these combinations
<b>Individual risk factors</b> Obesity Previous VTE CVC or pacemaker Associated disease Cardiac disease Chronic renal disease Diabetes mellitus Acute infection Immobilization Surgery General surgery Any anesthesia Trauma Medications Erythropoietin Blood clotting disorders <b>Myeloma related</b> Diagnosis Hyperviscosity		If no risk factor or any one risk factor is present: Aspirin 81-325 mg  If two or more risk factors are present: LMWH or Full-dose warfarin (target INR 2-3)

*Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. (2008) Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia 22:414–423*

# Αλγόριθμος Θρομβοπροφύλαξης στην αμυλοείδωση

## Απόλυτες Ενδείξεις

Λεναλιδομίδη  
Θαλιδομίδη  
Αλβουμίνη ορού  $\leq 2,5$

LMWHή  
κουμαρινικά(?)

## Παράγοντες κινδύνου

Παχυσαρκία  
Προηγούμενη DVT  
Ακίνητοποίηση  
Ερυθροποιητίνη  
Χειρουργείο  
Σακχαρώδης Διαβήτης  
Καρδιακή νόσος  
Παρουσία κεντρικού  
καθετήρα

$\leq 1$  παράγοντας κινδύνου  
ασπιρίνη 100mg/d

$\geq 2$  παράγοντες κινδύνου  
LMWH ή κουμαρινικά(?)

# Αντιμετώπιση αναιμίας

- Σε κάθε ασθενή με επίμονη συμπτωματική αναιμία ( $Hb < 10g/dl$ ) λόγω νεφρικής ανεπάρκειας πρέπει να χορηγείται ερυθροποιητίνη
- Πραγματική ή λειτουργική έλλειψη σιδήρου κατά τη χορήγηση EPO πρέπει να λαμβάνουν ενδοφλεβίως σίδηρο. (National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2010)



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ