



Società Italiana per l'Amiloidosi



Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e Università di Pavia

Terapia dell'amiloidosi AL sistemica

Linee guida 2009

1. Introduzione

Nel 2008, la Società Italiana per l'Amiloidosi ha profondamente modificato il precedente protocollo terapeutico per l'amiloidosi AL, che risale al 2002, definendo Linee Guida, nelle quali la scelta della strategia terapeutica si basava sulla stratificazione del rischio valutato con i marcatori biochimici di disfunzione cardiaca. Questo approccio è stato confermato nell'aggiornamento delle Linee Guida discusso nella riunione annuale del Gruppo di Studio Italiano per l'Amiloidosi tenutasi a Torino nel maggio 2009.

I punti cardine delle Linee Guida 2009 sono:

- Definizione del rischio basata sui marcatori biochimici di funzione cardiaca come guida nella scelta della strategia terapeutica.^{1,2}
- Valutazione stretta (ogni due cicli) della risposta ematologica alla terapia, basata sulla determinazione delle catene leggere libere circolanti, allo scopo di modificare tempestivamente un trattamento inefficace.
- Valutazione della risposta cardiaca basata sulle modificazioni della concentrazione del peptide natriuretico di tipo B (BNP) e della porzione N-terminale del proBNP.³
- Integrazione delle sperimentazioni cliniche in atto presso i centri del Gruppo di Studio Italiano per l'Amiloidosi tra le opportunità terapeutiche.

Nella gestione di un paziente con amiloidosi AL sono indispensabili frequenti misurazioni di NT-proBNP (o BNP) e delle catene leggere libere circolanti. Se necessario, queste determinazioni possono essere effettuate presso il Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche di Pavia, secondo le modalità indicate sul sito (<http://www.amiloidosi.it>).

2. Definizione del rischio

La scelta della strategia terapeutica dipende strettamente dalla valutazione del rischio connesso al danno d'organo, in particolare alla disfunzione cardiaca valutata per mezzo dei marcatori biochimici.^{1,2} Il sistema di stadiazione della Mayo Clinic, basato su NT-proBNP e cTn, è in grado di suddividere i pazienti con amiloidosi AL in tre gruppi con prognosi radicalmente diversa.⁴ Nelle presenti Linee Guida, questo sistema di stadiazione è integrato con i parametri di funzione renale ed epatica e tiene conto dell'età e delle condizioni generali dei pazienti.

2.1 Basso rischio

Devono essere soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- età ≤ 60 anni,
- NT-proBNP ≤ 332 ng/L (o BNP entro il limite di riferimento),
- cTnI < 0.1 ng/mL o cTnT < 0.035 ng/mL,
- velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) > 50 mL/min $\times 1.73$ m²,
- fosfatasi alcalina ≤ 4 volte il limite massimo dell'intervallo di riferimento,
- ALT ≤ 4 volte il limite massimo dell'intervallo di riferimento.

2.2 Rischio intermedio

Si includono tutti i pazienti che non possono essere considerati a rischio basso o alto.

2.1 Alto rischio

È sufficiente che sia soddisfatta una delle seguenti condizioni:

- NT-proBNP > 332 ng/L (o BNP superiore al limite di riferimento) e cTnI > 0.1 ng/mL (o cTnT > 0.035 ng/mL),
- aritmie ventricolari ripetitive all'ECG dinamico secondo Holter non corrette dal trattamento con amiodarone,
- performance status (ECOG) ≥ 3 , a meno che non sia determinata da interessamento del sistema nervoso periferico.

3. Valutazione della risposta alla terapia

La valutazione della risposta alla terapia segue i criteri proposti dalla *International Amyloidosis Society*, con l'introduzione della diminuzione del NT-proBNP come indice di risposta cardiaca.^{3,5}

3.1 Risposta ematologica

3.1.1 *Remissione completa*

Tutti i criteri devono essere soddisfatti.

- assenza di componenti monoclonali all'immunofissazione di siero ed urine,
- normale rapporto κ/λ delle catene leggere libere circolanti,
- infiltrato plasmacellulare midollare <5%.

3.1.2 *Remissione ematologica parziale*

Almeno un criterio deve essere soddisfatto.

- riduzione della componente monoclonale sierica del 50% se la concentrazione iniziale è >0.5 g/dL,
- riduzione del 50% della proteinuria di Bence-Jones se prima della terapia sono presenti un picco visibile ed un'escrezione di catene leggere >100 mg/24h,
- riduzione del 50% delle catene leggere libere circolanti amiloidogeniche se la concentrazione iniziale è >100 mg/L.

3.2 Risposta d'organo

3.2.1 *Rene*

- Riduzione $\geq 50\%$ della proteinuria (almeno 0.5 g/24h prima della terapia) in assenza di una riduzione $\geq 30\%$ della eGFR.

3.2.2 *Cuore*

Almeno un criterio deve essere soddisfatto.

- Riduzione ≥ 2 mm dello spessore medio della parete del ventricolo sinistro,
- aumento $\geq 20\%$ della frazione d'eiezione senza aumento dello spessore di parete,
- riduzione di almeno due classi NYHA senza aumento dell'uso del diuretico,
- riduzione $\geq 30\%$ e ≥ 300 ng/L del NT-proBNP.

3.2.3 *Fegato*

Almeno un criterio deve essere soddisfatto.

- Riduzione ≥ 2 cm delle dimensioni del fegato alla TC o all'ecografia addominale,
- riduzione $\geq 50\%$ della fosfatasi alcalina.

3.3 Progressione ematologica

3.3.1 *Progressione dalla remissione completa*

Almeno un criterio deve essere soddisfatto.

- Ricomparsa della componente monoclonale all'immunofissazione del siero o delle urine;
- rapporto $\kappa\lambda$ anormale con raddoppio della concentrazione delle catene leggere libere amiloidogeniche.

3.3.2 *Progressione dalla remissione parziale*

Almeno un criterio deve essere soddisfatto.

- aumento della componente monoclonale sierica del 50% fino ad una concentrazione >0.5 g/dL,
- aumento del 50% della proteinuria di Bence-Jones in presenza di un picco visibile fino ad un'escrezione di catene leggere >200 mg/24h,
- aumento del 50% delle catene leggere libere circolanti amiloidogeniche fino ad una concentrazione >100 mg/L.

3.4 Progressione del danno d'organo

3.4.1 *Rene*

Almeno un criterio deve essere soddisfatto.

- Aumento $\geq 50\%$ (di almeno 1 g/24h) della proteinuria (fino ad almeno 1 g/24h prima della terapia),
- riduzione $\geq 25\%$ della eGFR.

3.4.2 *Cuore*

Almeno un criterio deve essere soddisfatto.

- Aumento ≥ 2 mm dello spessore medio della parete del ventricolo sinistro,
- aumento di una classe NYHA associato a riduzione $\geq 10\%$ della frazione d'eiezione,
- aumento $\geq 30\%$ e di 300 ng/L del NT-proBNP.

3.4.3 *Fegato*

- Aumento $\geq 50\%$ della fosfatasi alcalina.

4. Monitoraggio dei pazienti durante e dopo la terapia

Uno stretto controllo del clone plasmacellulare (principalmente attraverso frequenti determinazioni della concentrazione delle catene leggere libere circolanti) e della funzione d'organo, in particolare cardiaca, nel corso della terapia e dopo il conseguimento della risposta è indispensabile per individuare tempestivamente i pazienti che non rispondono e coloro che recidivano ed intervenire modificando di conseguenza la strategia terapeutica.

4.1 Parametri da controllare

Ogni controllo deve comprendere almeno i seguenti accertamenti:

- concentrazione delle catene leggere libere circolanti,
- immunofissazione di siero ed urine (se il rapporto κ/λ delle catene leggere libere circolanti è normale),
- NT-proBNP o BNP e cTnI o cTnT,
- creatininemia e proteinuria,
- fosfatasi alcalina.

4.2 Frequenza della valutazione della risposta durante la terapia

In generale, due cicli di chemioterapia sono sufficienti per saggiare la risposta del clone plasmacellulare e praticamente tutti i pazienti che rispondono all'autotrapianto ottengono questo risultato entro i primi tre mesi dalla procedura. Tuttavia, il bortezomib è in grado di dare risposte particolarmente rapide.

Si possono pertanto dare le seguenti raccomandazioni:

- pazienti sottoposti ad autotrapianto di cellule staminali: valutazione tre mesi dopo il trapianto;
- pazienti trattati con chemioterapia ciclica: valutazione ogni due cicli.

4.3 Prosecuzione della terapia

La chemioterapia ciclica deve essere proseguita fino al raggiungimento di una delle seguenti condizioni:

- risposta ematologica completa al secondo controllo (dopo il quarto ciclo),
- risposta ematologia parziale con risposta d'organo al secondo controllo (dopo il quarto ciclo),
- completamento del nono ciclo (o dell'ottavo ciclo negli schemi comprendenti il bortezomib),
- refrattarietà (assenza di risposta),
- esaurimento della risposta tra un controllo e quello precedente,
- tossicità inaccettabile.

4.4 Frequenza dei controlli del mantenimento della risposta dopo la terapia

I dati sul mantenimento della risposta nei pazienti trattati con melphalan e desametasone indicano che la quasi totalità delle recidive avvengono entro i tre anni dal conseguimento della remissione completa ed interessano circa il 30% dei pazienti che raggiungono questo risultato.

Si possono dare le seguenti raccomandazioni relative al monitoraggio dei pazienti dopo chemioterapia:

- pazienti in remissione completa: controlli ogni quattro mesi per i primi tre anni, quindi una volta all'anno;
- pazienti in remissione parziale con risposta d'organo: controlli ogni quattro mesi.

5. Trattamento dei pazienti a basso rischio

L'autotrapianto di cellule staminali (ASCT) è stato considerato per diversi anni il trattamento più efficace per l'amiloidosi AL. Tuttavia, è subito apparso chiaro che questa procedura è gravata da un'elevata mortalità in questi pazienti.⁶ Per ridurre la tossicità dell'autotrapianto è stato proposto di ridurre la posologia del melphalan impiegata nel condizionamento, ma questo ha portato ad una minore percentuale di risposta, senza riduzione della mortalità legata alla procedura.^{7,8} Più recentemente, terapie meno tossiche, come l'associazione di melphalan e desametasone (MDex) e la combinazione di ciclofosfamide thalidomide e desametasone (CTD) hanno dimostrato di essere in grado di indurre percentuali di risposta ematologica paragonabili a quelle che si possono ottenere con l'autotrapianto con dosi ridotte di melphalan (100-140 mg/m²) a prezzo di una tossicità molto minore.⁹⁻¹¹ Uno studio multicentrico francese ha dimostrato che ASCT non è superiore a MDex né in termini di risposta né in termini di sopravvivenza complessiva.¹² Tuttavia, in questo studio, erano inclusi sia pazienti a basso rischio sia pazienti a rischio intermedio, nei quali si impiegava una posologia ridotta di melphalan e la mortalità legata all'autotrapianto è risultata particolarmente elevata.

I dati finora disponibili sembrano indicare che, in pazienti a basso rischio, altamente selezionati secondo i criteri proposti nelle presenti linee guida, la terapia con melphalan ad alte dosi (200 mg/m², MEL200) è in grado di indurre la più alta percentuale di remissioni complete (circa il 40%). Tuttavia, la mortalità sembra non comprimibile al di sotto del 6-7% e non sono per il momento disponibili studi randomizzati di paragone con MDex e CTD in questi pazienti.¹³

Si ritiene quindi opportuno offrire ai pazienti a basso rischio l'autotrapianto con MEL200, illustrando ampiamente lo stato delle conoscenze al momento attuale ed offrendo come alternativa la possibilità di effettuare due cicli di CTD (trattamento che risparmia le cellule staminali), dopo i quali procedere all'autotrapianto in caso di refrattarietà e continuare la cura in caso di risposta.

5.1 Chemioterapia con alte dosi di melphalan (200 mg/m²) ed autotrapianto di cellule staminali del sangue periferico (ASCT)

Si lascia a ciascun centro di ematologia la scelta dei dettagli relativi alla procedura, limitandosi alle seguenti indicazioni generali. Non è indicata una terapia di induzione.

5.1.1 Mobilizzazione e raccolta

Si impiega G-CSF 5 µg/Kg due volte al dì, fino a raggiungere una concentrazione di cellule CD34⁺ circolanti >20/µL. In caso di mobilizzazione lenta, si può aumentare la dose di G-CSF fino a 8 µg/Kg due volte al dì. Se la mobilizzazione con il solo fattore di crescita fallisce, si può fare un secondo tentativo con ciclofosfamide 3 g (dose totale) e G-CSF 5 µg/Kg due volte al dì.

La procedura di mobilizzazione è rischiosa per l'iperleucocitosi e, soprattutto, per la possibilità di squilibri emodinamici durante l'aferesi.

L'obiettivo è raccogliere almeno 8×10^6 cellule CD34⁺ per Kg con un minimo di 4×10^6 per Kg. Le aferesi dovrebbero essere effettuate in regime di ricovero processando 10-14 litri di sangue in 3-4 ore.

5.1.2 Condizionamento con melphalan 200 mg/m²

La somministrazione del melphalan dovrebbe avvenire in due giorni successivi ed essere seguita dalla reinfusione delle cellule staminali. Dovrà essere somministrato G-CSF 5 µg/Kg due volte al dì (a partire dal giorno della reinfusione), fino ad ottenere concentrazioni di neutrofili pari a 1500/µL per due giorni consecutivi.

5.2 Terapia con ciclofosfamide, thalidomide e desametasone (CTD)

Cicli di 28 giorni di:

- ciclofosfamide: 250 mg *per os* due volte al dì nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo;
- thalidomide: 100 mg al dì per due settimane, quindi, se ben tollerata, 200 mg al dì;
- desametasone: 40 mg *per os* al dì nei giorni 1, 8, 15, 22 di ogni ciclo.

Si raccomanda una profilassi gastroprotettiva (per esempio omeprazolo 20 mg al dì), antibiotica (ciprofloxacina: 250 mg due volte al dì se neutrofili <1500/µL) e antiaggregante / anticoagulante (per esempio acido acetilsalicilico 100 mg al dì, oppure enoxaparina 4000 U al dì, o warfarin 1.25 mg al dì).

In considerazione dell'elevata incidenza di bradicardia sintomatica in pazienti con amiloidosi AL trattati con thalidomide, si raccomanda di effettuare controlli mensili dell'ECG dinamico secondo Holter.¹⁴

6. Trattamento dei pazienti a rischio intermedio

L'associazione di melphalan e desametasone è ormai considerata terapia standard per questo gruppo di pazienti. È possibile che l'aggiunta dei nuovi farmaci a MDex possa migliorare l'efficacia di questo schema. Il Centro per l'Amiloidosi di Pavia sta avviando una sperimentazione clinica sull'associazione di bortezomib, melphalan e desametasone (BMDex) nei pazienti con rischio.

In attesa dell'attivazione delle sperimentazioni cliniche con BMDex, si raccomanda di trattare i pazienti a rischio intermedio con MDex.

Nei pazienti di età ≤ 60 anni, che, in caso di miglioramento della disfunzione d'organo potrebbero divenire candidati ad ASCT, si raccomanda di impiegare uno schema attenuato a base di ciclofosfamide, thalidomide e desametasone (CTDa), allo scopo di preservare la possibilità di mobilizzare le cellule staminali.

6.1 Terapia con melphalan e desametasone (MDex)

Pazienti a rischio intermedio di età >60 anni. Cicli di 28 giorni di:

- melphalan: 0.22 mg/Kg *per os* nei giorni 1-4 (0.16 mg/Kg se eGFR ≤ 30 mL/min \times 1.73 m²);
- desametasone: 40 mg nei giorni nei giorni 1-4.

Si raccomanda una profilassi gastroprotettiva (per esempio omeprazolo 20 mg al dì) ed antibiotica (ciprofloxacina: 250 mg due volte al dì nei giorni 1-6 di ogni ciclo).

La posologia del melphalan ad ogni ciclo successivo al primo deve essere modificata sulla base di un esame emocromocitometrico eseguito il quattordicesimo giorno dall'inizio della terapia, secondo la tabella che segue:

Neutrofili/ μ L	Piastrine/ μ L	Dose di Alkeran al ciclo successivo
<1000	<100000	diminuire di 2 mg al dì
tra 1000 e 2000	tra 100000 e 150000	dose invariata
>2000	>150000	aumentare di 2 mg al dì

In ogni caso, la posologia del melphalan non dovrà superare 0.27 mg/Kg al dì.

Ogni ciclo successivo al primo potrà iniziare soltanto se un esame emocromocitometrico eseguito il primo giorno dall'inizio della terapia mostrerà valori adeguati di neutrofili ($>2000/\mu$ L) e di piastrine ($>100000/\mu$ L). In caso contrario sarà opportuno posticipare la ripresa della terapia fino al raggiungimento dei valori consigliati (valutati con controlli settimanali).

6.2 Terapia attenuata con ciclofosfamide, thalidomide e desametasone (CTDa)

Pazienti a rischio intermedio di età ≤ 60 anni. Cicli di 28 giorni di:

- ciclofosfamide: 250 mg *per os* due volte al dì nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo;
- thalidomide: 50 mg al dì, da aumentare ogni settimana di 50 mg al dì, se ben tollerata, fino a 200 mg al dì;

- desametasone: 20 mg *per os* al dì nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo.

Si raccomanda una profilassi gastroprotettiva (per esempio omeprazolo 20 mg al dì), antibiotica (ciprofloxacina: 250 mg due volte al dì se neutrofili <1500/ μ L) e antiaggregante / anticoagulante (per esempio acido acetilsalicilico 100 mg al dì, oppure enoxaparina 4000 U al dì, o warfarin 1.25 mg al dì).

In considerazione dell'elevata incidenza di bradicardia sintomatica in pazienti con amiloidosi AL trattati con thalidomide, si raccomanda di effettuare controlli mensili dell'ECG dinamico secondo Holter.¹⁴

7. Trattamento dei pazienti ad alto rischio

La terapia dei pazienti ad alto rischio rappresenta una dei problemi di più difficile soluzione nella gestione clinica dell'amiloidosi AL. Infatti, questi soggetti da un lato hanno bisogno di un trattamento rapidamente efficace, dall'altro non sono in grado di sopportare gli schemi terapeutici più aggressivi.

La Società Italiana per l'Amiloidosi ha stabilito di mettere a punto un protocollo di studio di fase II per questi pazienti, basato su uno schema attenuato di bortezomib, melphalan e desametasone. In attesa dell'attivazione di questa sperimentazione clinica, si raccomanda di trattare i pazienti ad alto rischio con uno schema attenuato a base di melphalan e desametasone.

7.1 Terapia attenuata con melphalan e desametasone (MDex-a)

Cicli di 28 giorni di:

- melphalan: 0.22 mg/Kg *per os* nei giorni 1-4 (0.16 mg/Kg se eGFR \leq 30 mL/min \times 1.73 m²);
- desametasone: 20 mg nei giorni nei giorni 1-4.

Si raccomanda una profilassi gastroprotettiva (per esempio omeprazolo 20 mg al dì) ed antibiotica (ciprofloxacina: 250 mg due volte al dì nei giorni 1-6 di ogni ciclo).

La posologia del melphalan ad ogni ciclo successivo al primo deve essere modificata sulla base di un esame emocromocitometrico eseguito il quattordicesimo giorno dall'inizio della terapia, secondo la tabella che segue:

Neutrofili/ μ L	Piastrine/ μ L	Dose di Alkeran al ciclo successivo
<1000	<100000	diminuire di 2 mg al dì
tra 1000 e 2000	tra 100000 e 150000	dose invariata
>2000	>150000	aumentare di 2 mg al dì

In ogni caso, la posologia del melphalan non dovrà superare 0.27 mg/Kg al dì.

Ogni ciclo successivo al primo potrà iniziare soltanto se un esame emocromocitometrico eseguito il primo giorno dall'inizio della terapia mostrerà valori adeguati di neutrofili (>2000/ μ L) e di piastrine (>100000/ μ L). In caso contrario sarà opportuno posticipare la ripresa della terapia fino al raggiungimento dei valori consigliati (valutati con controlli settimanali).

8. Trattamento dei pazienti in recidiva

I dati disponibili fino ad oggi sui pazienti trattati con melphalan e desametasone, indicano che il clone plasmacellulare amiloidogenico al momento della recidiva è ancora sensibile a MDex e le risposte vengono ristabilite praticamente in tutti i casi e vengono mantenute a lungo ripetendo questo schema.

Pertanto, se possibile, nei pazienti in recidiva, si raccomanda di ripetere la terapia di prima linea che ha indotto la risposta. Se questo non è possibile, o se la recidiva avviene entro tre mesi dal termine della terapia di prima linea, i pazienti in recidiva dovranno essere trattati come i pazienti refrattari alla terapia di prima linea.

9. Terapia dei pazienti refrattari

È attiva presso il Centro per l'Amiloidosi di Pavia una sperimentazione clinica sull'associazione di ciclofosfamide, lenalidomide e desametasone (CLD) in pazienti con amiloidosi AL già sottoposti ad un trattamento di prima linea. Si suggerisce di esplorare come prima cosa la possibilità di arruolare i pazienti in questa sperimentazione clinica, contattando il Centro per l'Amiloidosi di Pavia (centro.amiloidosi@smatteo.pv.it / 0382-502994) e gli altri centri in cui la sperimentazione sarà attivata.

I soggetti che non possono essere arruolati in queste sperimentazioni potranno essere trattati come segue. Naturalmente si dovrà evitare per quanto possibile di ricorrere a farmaci cui i pazienti sono già stati esposti in linee di terapia precedenti.

9.1 Associazione di bortezomib e desametasone (BDex)¹⁵⁻¹⁷

Per i pazienti che non possono essere inclusi in sperimentazioni cliniche si suggerisce di considerare in primo luogo il trattamento con bortezomib e desametasone, che potrà essere somministrato secondo uno dei seguenti schemi, applicando le eventuali riduzioni posologiche necessarie.

In pazienti con cTnI <0.1 ng/mL o cTnT <0.035 ng/mL, cicli di 35 giorni di:

- bortezomib: 1.6 mg/m² nei giorni 1, 8, 15, 22;
- desametasone: 20 mg nei giorni 1, 8, 15, 22.

Si raccomanda una profilassi gastroprotettiva (per esempio omeprazolo 20 mg al dì), antibiotica (ciprofloxacina: 250 mg due volte al dì nei giorni 1-22) ed antivirale (per esempio acyclovir 200 mg due volte al dì nei giorni 1-22).

Oppure, in pazienti con cTnI ≥0.1 ng/mL o cTnT ≥0.035 ng/mL, cicli di 21 giorni di:

- bortezomib: 1.0 mg/m² nei giorni 1, 4, 8, 11;
- desametasone: 20 mg nei giorni 1, 4, 8, 11.

Si raccomanda una profilassi gastroprotettiva (per esempio omeprazolo 20 mg al dì), antibiotica (ciprofloxacina: 250 mg due volte al dì nei giorni 1-11) ed antivirale (per esempio acyclovir 200 mg due volte al dì nei giorni 1-11).

9.2 Associazione di lenalidomide e desametasone^{18,19}

Nei pazienti in cui non è indicato BDex (per esempio per neuropatia periferica o per pneumopatia) si può ricorrere all'associazione di lenalidomide e desametasone, secondo lo schema comunemente impiegato nel mieloma multiplo (non superando la posologia massima di lenalidomide di 15 mg al dì).

Cicli di 21 giorni di:

- lenalidomide: 15 mg al dì (con le riduzioni posologiche previste nel mieloma multiplo in caso di insufficienza renale);

- desametasone: 20 mg *per os* al dì nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo.

Si raccomanda una profilassi gastroprotettiva (per esempio omeprazolo 20 mg al dì) e antiaggregante / anticoagulante (per esempio acido acetilsalicilico 100 mg al dì, oppure enoxaparina 4000 U al dì, o warfarin 1.25 mg al dì).

9.3 Schemi a base di thalidomide

I pazienti già trattati con melphalan potranno essere trattati anche con CTDa (si veda 6.2) oppure thalidomide e desametasone (TDex), come segue:

9.3.1 *Terapia con thalidomide e desametasone (TDex)*¹⁴

Cicli di 28 giorni di:

- thalidomide: 100 mg al dì, da aumentare ogni settimana di 50 mg al dì, se ben tollerata, fino a 200 mg al dì;
- desametasone: 20 mg *per os* al dì nei giorni 1, 8, 15, 22 di ogni ciclo.

Si raccomanda una profilassi gastroprotettiva (per esempio omeprazolo 20 mg al dì), antibiotica (ciprofloxacina: 250 mg due volte al dì nei giorni 1-22) e antiaggregante / anticoagulante (per esempio acido acetilsalicilico 100 mg al dì, oppure enoxaparina 4000 U al dì, o warfarin 1.25 mg al dì).

In considerazione dell'elevata incidenza di bradicardia sintomatica in pazienti con amiloidosi AL trattati con thalidomide, si raccomanda di effettuare controlli mensili dell'ECG dinamico secondo Holter.

9.4 MDex in seconda linea

I pazienti ancora non esposti al melphalan potranno essere trattati con MDex. Il livello di rischio di questi pazienti dovrà essere riclassificato secondo i criteri del capitolo 2. I pazienti a rischio basso o intermedio dovranno essere trattati con MDex (si veda 6.1), i pazienti ad alto rischio dovranno essere trattati con MDex-a (si veda 7.1).

Bibliografia

1. Merlini G, Palladini G. Amyloidosis: is a cure possible? *Ann Oncol.* 2008;19 Suppl 4:iv63-66.
2. Palladini G, Merlini G. Current treatment of AL amyloidosis. *Haematologica.* 2009;94:1044-1048.
3. Palladini G, Lavatelli F, Russo P, et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. *Blood.* 2006;107:3854-3858.
4. Dispenzieri A, Gertz M, Kyle R, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2004;22:3751-3757.
5. Gertz M, Comenzo R, Falk R, 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;79:319-328.
6. Comenzo R, Gertz M. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood.* 2002;99:4276-4282.
7. Skinner M, Santhorawala V, Seldin D, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med.* 2004;140:85-93.
8. Gertz M, Lacy M, Dispenzieri A, 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;34:1025-1031.
9. Palladini G, Perfetti V, Obici L, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood.* 2004;103:2936-2938.
10. Wechalekar A, Goodman H, Lachmann H, Offer M, Hawkins P, Gillmore J. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2007;109:457-464.
11. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood.* 2007;110:787-788.
12. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;357:1083-1093.
13. Cohen A, Zhou P, Chou J, et al. Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone +/- thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial. *Br J Haematol.* 2007;139:224-233.
14. Palladini G, Perfetti V, Perlini S, et al. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood.* 2005;105:2949-2951.
15. Kastiris E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica.* 2007;92:1351-1358.
16. Wechalekar A, Lachmann H, Offer M, Hawkins P, Gillmore J. Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. *Haematologica.* 2008;93:295-298.
17. Reece D, Santhorawala V, Hegenbart U, et al. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study. *Blood.* 2009;114:1489-1497.
18. Santhorawala V, Wright D, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood.* 2007;109:492-496.
19. Dispenzieri A, Lacy M, Zeldenrust S, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood.* 2007;109:465-470.