

Anbefalinger

- Ved isolert lokalisert amyloidose anbefales kirurgisk eksisjon av affisert område hvis dette er klinisk indisert. Hos pasienter hvor eksisjon ikke er mulig er behandling med laser eller radioterapi en mulighet
- For pasienter under 70 år uten komorbiditet er høydosebehandling med autolog stamcellestøtte førstelinjebehandling.
- Induksjonsbehandling med CyBorDex anbefalt til alle som skal til HMAS.
- CyBorDex er det eneste anbefalte regime som induksjonsbehandling.
- Førstelinjebehandling til pasienter som ikke er kandidat for HMAS er avhengig av Mayo stadium
- For pasienter i Mayo stadium 1 anbefales MelBorDex
- For pasienter i Mayo stadium 2 anbefales doseredusert MelBorDex
- For pasienter i Mayo stadium 3 anbefales behandling med doseredusert MelBorDex
- Daratumumab monoterapi er anbefalt som behandling ved 1. residiv.

Introduksjon og epidemiologi

Amyloidose er et samlebegrep på en rekke ulike tilstander som alle er karakterisert ved proteinavleiringer i ett eller flere organer. Proteinavleiringene betegnes amyloid og består av feilfoldede proteiner anordnet som fibriller. Farget med kongorød fremstår alle former for amyloid som rødt amorft materiale under vanlig lys og lysegrønt/eplegrønt under polarisert lys. Avhengig av hvilket protein som er avleiret finnes det en rekke forskjellige typer amyloidose. Alle pasienter med systemisk AL amyloidose har en underliggende plasmacelle eller B-celle sykdom som produserer monoklonale lette kjeder som avleires.

Systemisk AL amyloidose er en relativt sjelden sykdom. Insidensen i Norge er ikke kjent, men antatt insidens er 1 per 100 000/år [1,2]. Det er betydelig overlapp mellom amyloidose og myelomatose og 5-10 % av pasienter med myelomatose har amyloidose. Amyloidose kan også forekomme ved en rekke andre klonale B-celle sykdommer som KLL og Waldenströms makroglobulinemi, men forekomst av amyloidose ved disse tilstandene er under 1 %.

I tillegg til AL amyloidose eksisterer det flere enn 20 andre proteiner som kan avleire seg som amyloid (tranthyrelin (TTT), serum amyloid (SAA) etc). Behandling av disse formene for amyloidose omtales ikke i dette handlingsprogrammet. Mens noen av disse tilstandene er ervervet, har man de senere årene blitt klar over at det finnes mange arvelige former for amyloidose. Andre former for amyloidose har overlappende kliniske manifestasjoner, men skal ha annen oppfølging og behandling enn AL amyloidose. Det har tidligere vært problem med å skille disse formene for amyloidose fra hverandre, men forbedret diagnostikk med massespektrometri gjør det nå mulig.

Diagnostikk og screening

Utredning ved amyloidose har følgende mål:

1. Påvise og korrekt klassifisere amyloid.
2. Verifisere at det foreligger systemisk og ikke kun lokalisert amyloidose.
3. Kartlegge utbredelse av organ dysfunksjon.
4. Ta stilling til om det foreligger samtidig myelomatose eller annen klonal B-celle sykdom.

For å kunne stille diagnosen systemisk AL amyloidose må alle av følgende fire kriterier være oppfylt.

1. Påvist amyloid i biopsi.
2. Påvist ved massespektrometri at amyloid fibrillen består av lette kjeder. Hvis dette ikke er mulig, kan immunhistokjemi brukes, men det har større feilkilder.
3. Påvist amyloidoserelatert organskade
4. Påvist monoklonal B-celleneoplasi med en av følgende metoder
 - a. M-komponent i serum

- b. M-komponent urin
- c. Aberrant kappa/ lambda ratio.

Hos noen pasienter kan man kun påvise AL-amyloid avleiringer i ett organ mens M-komponent, aberrant kappa/lambda ratio eller monoklonal B-celleklon ikke er påvisbar. Disse klassifiseres da som lokal amyloidose. Lokal amyloidose er vanligst i hud, urogenitalsystem og luftveier. Det er viktig å skille lokalisert fra systemisk AL amyloidose da behandling og prognose er forskjellige.

Pasienter med systemisk AL amyloidose skilles fra lokalisert amyloidose ved M-komponent i serum og/eller urin, og/eller aberrant kappa/lambda ratio. Mer enn 99 % av pasienter med systemisk AL amyloidose har enten påvisbar M-komponent eller økning av frie letter kjeder. Diagnosen systemisk AL amyloidose må derfor stilles med varsomhet hos pasientene hvor man ikke kan påvise dette.

Valg av biopsisted

For at en tilstand skal kunne klassifiseres som AL amyloidose må man alltid ha verifisert avleiringer av amyloid og lette kjeder i biopsi. Hvis det primært er kliniske manifestasjoner som gir mistanke om affeksjon av mage-tarm-kanalen, utføres biopsi enten av rektumslimhinne eller annet sted fra GI-tractus. Hvis det ikke foreligger mistanke om affeksjon av GI-tractus, tas biopsi først fra subkutant fettvev og benmarg før man eventuelt biopsierer fra affiserte indre organer.

Ved biopsi av subkutant fettvev må man sørge for at biopsien har tilstrekkelig størrelse, dvs 1cm³. Stansebiopsi fra hud er ikke tilstrekkelig. Alternativ til biopsi av subkutant fettvev er aspirasjon av subkutant fettvev med stor sprøyte og tykk nål; såkalt fat-pad aspirasjon. Imidlertid har fat-pad aspirasjon høy andel falsk negative prøvesvar hvis man ikke behersker denne teknikken tilstrekkelig. Biopsi av subkutant fettvev er derfor å foretrekke.

Spesielle situasjoner

1. Funn av restriktiv kardiomyopati eller fortykket septum ved ekko cor uten andre holdepunkter for amyloidose enn M-komponent eller økt frie letter kjeder.

MR cor eller scintigrafi har ingen rutinemessig plass i utredning av AL-amyloidose. Diagnostikk av hjerteaffeksjon baserer seg på enten påvisning av amyloid i biopsier fra ekstrakardiell organ (eks. slimhinner, benmarg, eller fettvev), M-komponent/frie letter kjeder urin og forhøyet NT-pro-BNP. Hvis man ikke kan påvise amyloid i biopsi fra ekstrakardielle organer og det fortsatt er mistanke om hjerteamyloidose anbefales direkte biopsi av hjertet.

Hos pasienter hvor man mistenker andre former for amyloidose kan man vurdere MR hjerte eller 99mTc-DPD scintigrafi før hjertebiopsi. 99mTc-DPD scintigrafi er tilgjengelig ved SUS, St. Olavs Hospital og OUS. Pasienter med AL amyloidose vil ikke ha opptak av tracer i hjertet, mens man ved senil amyloidose og TTR amyloidose har opptak av tracer i myocard.

2. Isolert polyneuropati.

Hos noen pasienter kan man påvise M-komponent sammen med polyneuropati uten at man kan finne annen organmanifestasjon. Pasienter skal da henvises utredning hos nevrolog for å utelukke andre ervervede eller hereditære former for polyneuropati. Biopsi av perifere nerver er frarådet da det sjelden gir bedre diagnostikk og gir varige men.

Verifisering av AL amyloid i biopsi

Amyloid kan verifiseres og klassifiseres ved hjelp av immunhistokjemi eller massespektrometri. Immunhistokjemi har den fordel at det er tilgjengelig ved de aller fleste avdelingene for patologi i Norge. Imidlertid vil man ved immunhistokjemi i en relativt høy andel av tilfellene ikke klare eller feilklassifisere hvilken type amyloid-avleiring som foreligger. Massespektrometri av biopsimateriale vil i nesten alle tilfeller korrekt klassifisere amyloid-avleiringene. Metoden tilbys nå som rutineundersøkelse ved Oslo Universitetssykehus. Vi anbefaler at det i alle tilfeller hvor konvensjonell histologi/immunhistologi har påvist eller gitt mistanke om amyloidose (uavhengig av type) blir sendt biopsi til verifisering med massespektrometri ved avdeling for patologi OUS slik at feilklassifisering og feilbehandling unngås.

Evaluering av organaffeksjon

Alle pasienter med verifisert AL amyloidose skal kartlegge organaffeksjon og grad av denne. Anbefalt utredning av organaffeksjon er oppsummert i tabell nr. 1

Tabell 1:

Organ	Anbefalt utredning/Kriterier for organaffeksjon
Hjerte	Kriterier for organaffeksjon: Ekko-Cor: septumtykkelse over 12mm NT-Pro-BNP over 332ng/L Anbefalt utredning: Troponin (for prognostisering) EKG og 24-timers telemetri/Holtermonitorering anbefales til alle med påvist hjerteamyloidose og ved klinisk mistanke om arytmi.
Nyre	Albuminuri* > 0,5g/24 timer Hos noen pasienter vil det ikke foreligge ren albuminuri, men blandet proteinuri. I disse tilfellene må andre årsaker til proteinuri utelukkes (e.g. diabetes nefropati etc):
Lever	ALP 1,5 ganger over øvre normalverdi eller Leverstørrelse over 15cm medioklavikulærlinjen (bedømmes best med CT)
Tarm	Symptomer og amyloid påvist i biopsi
Nevropati	Klinisk evaluering Elektromyografi og nevrografi ved klinisk indikasjon
Koagulasjon	Anbefalt INR og APTT. Faktor Xa måling hvis INR er over referanseområde eller ved klinisk blødningstendens
Lunge	Spirometri og Rtg thorax

Screening mtp amyloidose hos pasienter med MGUS.

Alle pasienter med MGUS og personer med nydiagnostisert myelomatose skal undersøkes og følges med:

- Albumin/Kreatinin ratio i urin.
- NT-pro-BNP.

Prognose og stadie inndeling.

Prognosen ved amyloidose er i første rekke avhengig om det foreligger hjerteaffeksjon. Det har blitt utarbeidet flere forskjellige prognostiske modeller. Mest brukt er Mayo-Stage-inndeling og revised-Mayo-stage. Selv om revised-Mayo stage i noe bedre grad kan si noe om prognose hos pasienter med hjerteaffeksjon, har den reviderte prognosemodellen så langt lite konsekvens for valg av behandling. De norske retningslinjene benytter derfor kun Mayo stage med stadium I, II og III.

Det er vist at pasienter som i tillegg har systolisk blodtrykk < 100mmHg eller NT-proBNP > 8500ng/L har en svært dårlig prognose, noe som må vektlegges ved valg av behandling.

Behandling og prognose påvirkes også av andelen av plasmaceller i benmarg [3,4]. Pasienter med mer enn 10% plasmaceller uten behandlingstrengende myelomatose (ulmende myelomatose) har dårligere prognose enn pasienter med lavere andel plasmaceller i benmargen.

Tabell 2:

Mayo-stage og Revised-Mayo prognosemodeller. dFLC er differanse mellom involverte og ikke-involverte immunglobulin lettekjede (eks verdi kappa minus verdi lambda)

Stadium:	Kriterier:	Median overlevelse
Stadium I:	NT-proBNP <332ng/L og TnT <3.5ng/L	26
Stadium II:	NT-proBNP ≥ 332ng/L eller TnT ≥3.5ng/L	11
Stadium III:	NT-proBNP ≥332 ng/L og TnT ≥3.5ng/L	4

Revised Mayo-prognosemodell

Stadium:	Kriterier:	Median overlevelse
Stadium I:	Ingen av følgende tre kriterier oppfylt 1. NT-proBNP <1800 ng/L 2. TnT <2.5ng/L 3. dFLC <180mg/L	50 mnd
Stadium II:	Et positivt kriterium	35 mnd
Stadium III:	To positive kriterier	20 mnd
Stadium IV	Tre positive kriterier	15 mnd

Førstegangsbehandling av amyloidose

Lokalisert amyloidose

Behandling er bare aktuelt hvis det er et klinisk behov. Behandling er avhengig av lokalisasjon men primært tilstrebes total kirurgisk eksisjon av affiserte område. I de organer hvor kirurgisk eksisjon er vanskelig, eks. blære eller luftveier, vil laser og/eller ekstern strålebehandling være alternative behandlingsmuligheter.

Behandling av systemisk AL-amyloidose

Alle pasienter med symptomatisk systemisk amyloidose inkludert de med isolert koagulopati eller nevropati skal behandles. Behandling av amyloidose retter seg mot underliggende plasmacelle/B-celle neoplasi med mål om å oppnå «very good partial remission» (VGPR) eller «complete remission» (CR). Toleransen for behandling er dårligere ved amyloidose enn ved myelomatose og medikamentene må ved hjerteamyloidose initialt doseres lavere enn ved myelomatose. Dosene kan økes ved god toleranse

Toleransen for følgende medikamenter må vektlegges under behandling: (se egne kurdefinisjoner i slutten av kapittelet)

Tabell 3:

Medikamenter aktuelt i førstelinjebehandling.

Medikament:	Forsiktighetsregler:
Melfalan	Anbefalt maksimal dose 0,22 mg/kg/dag. Ved nyresvikt anbefalt reduksjon 25-30%.
Bortezomib	Økt risiko for arytmier, plutselig hjertedød og polyneuropati (også ved sc. administrasjon). Dosering angitt i tabell nr ***.
Dexamethason	I dosering 40 mg/dag økt risiko for arytmier og trombose og bør derfor hos

pasienter med stadium II-III primært reduseres til 20 mg.

Medikamenter aktuelle ved behandling av residiv.

Daratumumab	Svært godt tolerert. Ikke behov for dosejustering.
Lenalidomid/ Pomalidomid	Økt myelosuppressiv effekt. Anbefalt dose er max 15mg/dag. Tolereres dårlig sammen med melfalan Stigning NT-proBNP og TnT under behandling og kan ikke brukes for evaluering av organrespons [5]. Det er uavklart om dette er en direkte kardi toksisk effekt av lenalidomid. Ved klinisk forverring av hjertesvikt under behandling bør seponering av lenalidomid vurderes.

Behandlingsmål, behandlingens lengde og evaluering av respons

Ved amyloidose vurderes både hematologisk respons og respons i de forskjellige affiserte organene. Behandlingsmål ved amyloidose er å oppnå minst VGPR og dermed forhindre ytterligere reduksjon i organfunksjoner. Selv om det i mange tilfeller ikke vil være mulig å bedre organfunksjonene, er tidlig og adekvat behandling viktig for å forhindre ytterligere fall i organfunksjon.

Vurdering av hematologisk respons

Definisjoner for hematologisk respons ved amyloidose er oppsummert i tabell 5. Optimal respons er ansett å være minst VGPR. Behandlingssvikt oppfattes som fravær av VGPR eller CR etter 2 og 3 syklus eller 3 måneder etter HMAS eller fravær av VGPR/CR etter 3 sykluser hos de som ikke får HMAS. Hos pasienter som oppfyller krav for svikt av behandlingen må behandling med et nytt regime startes.

Behandlingslengde

Hos pasienter med isolert amyloidose med mindre enn 10 % plasmaceller gir man ytterligere 1 til 2 kurer etter oppnådd VGPR.

Pasienter med myelomatose og amyloidose skal så lenge det er god toleranse ha behandling etter generelle retningslinjer for myelomatosebehandling med dosejusteringer initialt som ved AL-amyloidose. Pasienter med mer enn 10 % plasmaceller i benmarg uten symptomer på myelomatose bør også behandles som isolert amyloidose

Vurdering av organrespons

Definisjoner for respons i forskjellige organer er angitt i tabell 6. Organrespons evalueres med fall i NT-pro-BNP for hjerteaffeksjon, fall i proteinuri for nyreaffeksjon, og redusert ALP samt redusert størrelse av lever på ultralyd/CT. Ekko cor er ikke påkrevd i oppfølging av organrespons. Ekko cor 6 måneder etter oppnådd VGPR/CR kan være av verdi til sammenligning før behandling på senere tidspunkt. På dette tidspunktet er det ikke å forvente ytterligere forbedring av hjertefunksjon og resultater fra ekko cor kan benyttes som utgangspunkt før behandling på senere tidspunkt. Organrespons kommer senere enn hematologisk respons. Fravær av organrespons ved optimal hematologisk respons indikerer ikke nødvendigvis umiddelbar svikt av behandling, men at det kan ta lenger tid til amyloidrelatert organskade går tilbake.

Pasienter som er kandidater for HMAS

Med mindre det foreligger kontraindikasjoner er høydose melfalan med autolog stamcellestøtte førstevalget for pasienter som er yngre enn 70 år [6].

Pasienter som vurderes for autolog HCT bør oppfylle følgende kriterier:

Alder <70 år

PS 0-2

NYHA klasse I-II

Ikke signifikant hjerteaffeksjon (NT-proBNP < 5000 ng/l; VV EF >45-50%)

Systolisk BT >90 mm Hg
eGFR > 40 mL/min

Noen pasienter som tidlig i forløpet ikke ansees å være kandidater for HMAS kan etter induksjonsbehandling oppnå betydelig bedring av organfunksjon og dermed bli kandidat for HMAS.

Induksjonsbehandling

Induksjon med 4 sykluser med CyBorDex benyttes til alle pasienter [7,8] uavhengig av om det foreligger isolert AL amyloidose eller samtidig myelomatose.

Noen anbefaler at pasienter med isolert nefrotisk syndrom og mindre enn 10 % plasmaceller i benmarg ikke trenger induksjonsbehandling og at man kan vurdere å gå rett til høydosebehandling uten induksjonsbehandling [9]. Data indikerer at induksjonsbehandling kan være fordelaktig ved denne pasientgruppen. [10,11]. Da dette ikke alltid er praktisk gjennomførbart og for å forhindre at pasienten ikke opplever irreversibel organskade i påvente av HMAS kan man derfor ofte starte induksjonsbehandling i påvente av at tidspunkt for høsting, kondisjonering og infusjon av stamceller er avklart. Induksjonsbehandling er derfor anbefalt til alle som er kandidat for HMAS. Hvis man likevel ønsker å sløyfe induksjonsbehandling må det innebære at pasienten kommer til høsting av stamceller og HMAS innen 6 til 8 uker.

Mobilisering av stamceller.

Stamcellemobilisering gjennomføres ved bruk av G-CSF alene hvis det er isolert AL-amyloidose og plasmacelleandel over 10 %. Mobilisering med G-CSF og cyklofosamid gir økt risiko for pulmonale og kardiale komplikasjoner og bør derfor ikke benyttes.

G-CSF doseres 10 µg/kg/døgn fordelt på 2 doser i 4 dager, høsting av stamceller vanligvis på dag 4-5.

Melfalan og infusjon av stamceller:

Melfalan doseres 200 mg/m² med GFR > 30 ml/min/1,73 m² [12]. Pasienter med GFR < 30 ml/min/1,73 m² som ikke er i dialyse er ikke kandidat for HMAS. Hos pasienter i dialyse doseres Melfalan 140 mg/m².

Infusjon av minst 2,5x10⁶ CD34⁺ celler per kg pasientvekt (helst 4 til 5 x10⁶ CD34⁺ celler per kg pasientvekt) 48 timer etter infusjon av melfalan. Pasienter med hjerteaffeksjon skal observeres med telemetri under og en time etter stamcellereinfusjon.

Grunnet økt risiko for pulmonale komplikasjoner anbefales ikke rutinemessig bruk av G-CSF i aplasiperioden [13].

Oppfølging etter HMAS:

Pasienter som ikke oppnår VGPR/CR 3 måneder etter HMAS ansees ikke å ha tilstrekkelig respons [14]. Disse pasientene kan derfor overveies for tilleggsbehandling.

Pasienter som ikke er kandidater for HMAS

Ca. 75 % av alle pasienter med amyloidose vil på grunn av alder og/eller uttalt organaffeksjon ikke være kandidater for HMAS. Det finnes en rekke regimer som er forsøkt som førstelinje ved amyloidose. Imidlertid er det svært få studier som har sammenlignet disse regimene direkte. Anbefalt førstelinjebehandling er MelBorDex hvor dosering av de forskjellige medikamentene vil avhenge av Mayo stadium og komorbiditet og er oppsummert i tabell nr 4.

Pasienter med Mayo stadium I

Pasienter i denne kategorien har ingen eller lite affeksjon av hjertet. Disse pasientene forventes å ha god toleranse for fulldosert trippelbehandling. Fulldosert MelBorDex, er førstevalg. Hos pasienter som man tror kan bli aktuelle for HMAS på et senere tidspunkt benyttes CyBorDex uten dosejustering for bortezomib eller dexamethason.

Mayo stadium II

Disse pasientene har nytte av trippelbehandling, hvis doser justeres adekvat. Førstevalg hos disse pasientene vil være MelBorDex med dosejustering av Melfalan, bortezomib og dexamethason. Alternativ er dosejustert CyBorDex.

Hos pasienter i stadium I eller II med uttalt polynevropati kan man vurdere regimet MelDex

Mayo stadium III med eller og uten ortostatisk hypotensjon

Disse pasientene har en svært alvorlig prognose. Anbefalt førstelinjebehandling er likevel doseredusert MelBorDex. Behandling bør foregå som inneliggende med telemetrioovervåking etter de første dosene med bortezomib.

Vedlikeholdsbehandling

Pasienter med myelomatose og amyloidose skal følge retningslinjer for vedlikeholdsbehandling, for tiden er dette ikke godkjent av Nye Metoder. For pasienter uten myelomatose anbefales ikke vedlikeholdsbehandling.

Tabell 4

Risikogruppe	Anbefalt førstelinjebehandling	Alternativ regime
Stadium I/II, NT-proBNP <5000 ng/L	MelBorDex	CyBorDex ¹
Stadium II, Ingen polynevropati	MelBorDex (doseredusert)	CyBorDex ¹
Ved med uttalt neuropati Uansett stadium	MelDex	LenDex/ PomDex
Stadium III med proBNP> 8500ng/L, Sys BT < 90- 100mmHg	MelBorDex (doseredusert) oppstart inneliggende, vurder telemetri-overvåking	CyBorDex (doseredusert)

¹ Bør benyttes hvor man er usikker på om HMAS kan være aktuelt på senere tidspunkt

Adjuvant behandling

Kontinuerlig behandling med doksyklin hemmer fibrillogenese og 100 mg to ganger daglig kombinert med standard kjemoterapi har i en retrospektiv analyse vist overlevelsesgevinst hos pasienter med hjerteamyloidose [15]. Effekten var signifikant ved stadium III med pro-BNP under 8500ng/L og uten ortostatisk hypotensjon. To randomiserte studier er pågående (NCT02207556 og NCT01677286). Imidlertid er kostnad/bivirkningsprofilen for doksyklin lav og man kan forsøke dette som adjuvant behandling ved hjerteamyloidose.

Behandling av residiv

Behandling ved residiv er avhengig av responsvarighet. Pasienter med responsvarighet mere enn 18 måneder kan være kandidat for ny HMAS så lenge det ikke foreligger ny kontraindikasjon

Daratumumab gir rask og dyp respons og er godt tolerert. Daratumumab er derfor anbefalt behandling ved residiv [16,17].

Pasienter som får tilbakefall etter daratumumab, anbefales behandling med følgende regimer [18-21]:

- Lenalidomide dexamethason
- Pomalidomid dexamethason
- Cyclofosamid lenalidomide dexamethason
- Melfalan lenalidomide dexamethason
- Rebehandling med regimer benyttet i 1- linje (CyBorDex, MelBorDex)

Pomalidomid tolereres generelt bedre enn lenalidomid. Kombinasjonen av lenalidomid og melfalan er assosiert med toksisitet og det er behov for dosereduksjon [22].

Generelle retningslinjer for støttebehandling ved hjerteamyloidose

Pasienter med AL amyloidose har økt insidens av både tachy- og bradyarytmier og plutselig hjertedød. Hovedårsaken til plutselig dødsfall er bradyarytmier og elektromekanisk dissosiasjon. Man bør derfor hos de fleste pasientene med amyloidose vurdere 24-timers EKG/Holtermonitorering ved diagnosetidspunktet og ved synkope eller andre symptomer på bradyarytmi.

Man har ikke kunne vise at primær profylaktisk implantasjon av ICD gir overlevelsesgevinst og implantasjon av ICD følger vanlige retningslinjer [23].

Pasientene har betydelig økt insidens av atrieflimmer, intrakardiale tromber og hjerneslag. Risiko for hjerneslag er høyere enn det CHADSVA2SC angir for atrieflimmer uten amyloidose [24]. Forekomst av hjerneslag er også økt hos pasienter hvor man ikke kan påvise atrieflimmer grunnet redusert forkammerfunksjon [25]. Antikoagulasjon reduserer risiko for tromboembolisk hendelse [25] Så lenge det ikke foreligger blødningstendens skal man følge vanlige retningslinjer for antikoagulasjon. Noen anbefaler antikoagulasjon også hos pasienter uten påvist atrieflimmer ved kun påvist forstørrede forkamre [24,25].

Symptomatisk hjerteamyloidose behandles først og fremst med loop-diuretika og kaliumsparende diuretika. ACE hemmere, AT2-blokkere og kalsiumantagonister bør unngås eller brukes med forsiktighet; spesielt hos pasienter med autonom neuropati, nyresvikt og hypertensjon. Beta-blokkere kan brukes ved atrieflimmer, men gir økt risiko for hypotensjon og bradyarytmier. Amiodarone er som regel godt tolerert. Grunnet interaksjon mellom amyloidfibriller og digoxin/digitoxin er toleranse for denne medikamentklassen redusert og bør derfor kun brukes med stor forsiktighet [26,27].

Hjertetransplantasjon kan vurderes hos unge pasienter uten myelomatose som har alvorlig isolert hjertesykdom og som har oppnådd VGPR eller CR.

Tabell 5

Kriterier for hematologisk respons eller hematologisk progresjon [28].

FLC er nivå av involverte frie lette kjeder, dFLC er differanse mellom involverte og ikke-involverte immunglobulin lettekjede (eks verdi kappa minus verdi lambda)

Hematologisk	Kriterier for respons
CR	Negativ serum - og urin immunfiksering/elektroforese og normal serum FLC ratio
VGPR	dFLC <40 mg/L
PR	Reduksjon i dFLC \geq 50 %
Ikke respons	Mindre enn partiell respons

Kriterier for progresjon

Dobling av FLC nivå med unormalt FLC-ratio eller på ny påvisbar M-komponent eller.

> 50 % dobling i M- komponent til > 5g/l

eller

> 50 % økning i urin M-komponent til over 200 mg/ døgn

eller

> 50 % økning i FLC til >100 mg/l

Tabell 6

Kriterier for organer respons eller progresjon [29].

Organ	Kriterier for respons	Kriterier for progresjon
Hjerte	Reduksjon i NT-proBNP > 30 % eller NT-proBNP > 300 ng/ng/L (hvis baseline NT-proBNP > 650ng/mL) eller \geq 2 punkt reduksjon i NYHA klasse (hvis baseline NYHA III eller IV)	>30 % økning i NT-proBNP eller > 300 ng/L økning i NT-proBNP eller \geq 33 % økning i Tropin-T eller \geq 10 % reduksjon i EF.
	\geq 30 % reduksjon i proteinuri eller Proteinuri \geq 0,5g/24t og fravær av økende nyresvikt definert som > 25 % reduksjon i eGFR	\geq 50 % (> g/L per d) økning i 24 t urin-proteinutskillelse eller \geq 25 % stigning i kreatinin eller \geq 25 % reduksjon i baseline kreatinin
Lever	\geq 50 % reduksjon i ALP verdi eller reduksjon av leverstørrelse ved radiologisk undersøkelse \geq 2cm.	\geq 50 % stigning i ALP fra laveste registrerte verdi
	Nerver	Bedring bekreftet ved elektromyografi

Oppsummering av de forskjellige behandlingsregimene:

CyBorDex: Cyklofosfamid-velcade-Dexamethason		
Sykluslengde 35 dager.		
Medikament	Dosering	Dag
Bortezomib subkutant	Doseres etter stadium Stadium I: 1,3 mg/m ² Stadium II: 1,0-1,3 mg/m ² . Økes ved toleranse Stadium III: 0,7- 1, 0 mg/ m ² Økes ved toleranse	Dag 1, 8, 15 og 22
Cyklofosfamid peroralt	350 mg/m ² maks 500 mg	1,8,15,22
Dexamethason peroralt	20 mg	1,2,8,9,15,16, 22,23
Dexametason gis kun på dag 1 syklus 1 og deretter økes til full dose ved god toleranse. Ved Mayo st. III: dexametason gis kun på dag 1 og 8 og deretter økes til full dose ved god toleranse Vurder reduksjon av cyklofosfamid på 25%. ved eGFR <30 mL/min/1.73 m ² .		

MelBorDex: Melfalan-Bortezomid-Dexamethason		
Sykluslengde 28 dager.		
Medikament	Dosering	Dag
Bortezomib intravenøst	Doseres etter stadium Stadium I: 1,3 mg/m ² Stadium II: 1,0- 1,3 mg/ m ² . Økes ved toleranse Stadium III: 0,7- 1, 0 mg/ m ² Økes ved toleranse	1,8,15,22
Melfalan peroralt	0,22 mg/kg	1,2,3 og 4
Dexamethason	20 mg	1,2,8,9,15,16, 22,23
Dexamethason reduseres til 20 mg kun dag 1 og 8 hos pasienter med uttalt hjertesvikt perifere ødemer, gjentatte arytmier eller vektoppgang >3 %.Kan evt. økes til vanlig dose ved god toleranse Melfalan: 25 % dosereduskjon ved eGFR < 30 mL/min/1,73 m ² .		

MelDex: Melfalan-Dexamethason:		
Sykluslengde 28 dager.		
Medikament	Dosering	Dag
Melfalan peroralt	0,22 mg/kg p.o	1,2,3 og 4
Dexamethason	20 mg	1,2,8,9,15,16, 22,23
Dexamethason reduseres til 20 mg dag 1 og 8 hos pasienter med uttalt hjertesvikt perifere ødemer, gjentatte arytmier eller vektoppgang >3 %.Kan evt. økes til vanlig dose ved god toleranse Melfalan reduseres med 25 % ved eGFR < 30 mL/min/1,73 m ² .		

CyLenDex: Cyklofosamid-Lenalidomide-Dexamethason			
Sykluslengde 28 dager.			
Medikament	Dosering	Dag	
Lenalidomide peroralt	15mg	Kontinuerlig dag 1-21	
Cyklofosamid peroralt	500mg	Dag 1,8,15	
Dexamethason peroralt	40mg	Dag 1,8,15,22	
Dosereduksjon til 20 mg kun dag 1 og 8 vurderes ved betydelig væskereduksjon, betydelig hjerteaffeksjon og hos eldre. Kan økes ved god toleranse Tromboseprofylakse med albyl-e eller lavmolekylært heparin.			

MelLenDex: Melfalan-Lenalidomide-Dexamethason:			
Gjentas hver 28. dag.			
Medikament	Dosering	Dag	
Lenalidomide peroralt	15mg	Kontinuerlig dag 1-21	
Melfalan peroralt	0,15 mg/kg	Dag 1,2,3 og 4	
Dexamethason peroralt	40mg	Dag 1,8,15,22	
Dexamethason reduseres til 20 mg kun dag 1 og 8 hos pasienter med uttalt hjertesvikt perifere ødemer, gjentatte arytmier eller vekttoppgang >3 %.Kan økes ved god toleranse Melfalan reduseres med 25 % ved eGFR < 30 mL/min/1,73 m ² . Tromboseprofylakse med albyl-e eller lavmolekylært heparin			

Len-Dex: Lenalidomid –Dexamethason			
Sykluslengde 28 dager.			
Medikament	Dosering	Dag	
Lenalidomid peroralt	15mg	Kontinuerlig dag 1-21	
Dexamethason peroralt	40mg	dag 1,8,15,33.	
Dexamethason reduseres til 20 mg kun dag 1 og 8 hos pasienter med uttalt hjertesvikt perifere ødemer, gjentatte arytmier eller vekttoppgang >3 %.Kan økes ved god toleranse Dosering ved nyresvikt: Tromboseprofylakse med albyl-e eller lavmolekylært heparin			

Pom-Dex: Pomalidomid –Dexamethason			
Sykluslengde 28 dager.			
Medikament	Dosering	Dag	
Pomalidomid peroralt	4	Kontinuerlig dag 1-28	
Dexamethason peroralt	40mg	dag 1,8,15,22.	
Dexamethason reduseres til 20 mg kun dag 1 og 8 hos pasienter med uttalt hjertesvikt perifere ødemer, gjentatte arytmier eller vekttoppgang >3 %.Kan økes til vanlig dose ved god toleranse. Tromboseprofylakse med albyl-e eller lavmolekylært heparin			

Daratumumab			
Medikament	Dosering	Dag	
Daratumumab	16mg/kg	Ukentlig første 8 uker Neste 8 doser hver 2 uke,	

		Neste 8 uker hver 4. uke.
Ikke behov for noe dosejustering ved redusert nyre, lever eller hjertefunksjon.		

Mobilisering med G-CSF		
<u>Medikament</u>	<u>Dosering</u>	<u>Dag</u>
Filgrastim subkutant	10 µg/kg fordelt på 2 doser Pasienter < 70 kg 300 µg morgen og kveld; Pasienter > 70 kg 480 µg morgen og kveld;	Høsting av stamceller etter 4-5 dager med G-CSF.
Mobilisering gis alltid uten cyklofosamid ved ikke samtidig myelomatose.		

Melfalan høydose		
<u>Medikament</u>	<u>Dosering</u>	<u>Dag</u>
Melfalan intravenøst	200mg/m ²	To dager før infusjon av stamceller
Hos pasienter i dialyse Melfalan 140 mg/m ²		

Referanser:

1. Nienhuis HL, Bijzet J, Hazenberg BP. The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries. *Kidney diseases*, 2(1), 10-19 (2016).
2. Kyle RA, Linos A, Beard CM *et al.* Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*, 79(7), 1817-1822 (1992).
3. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA *et al.* Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(34), 4319-4324 (2013).
4. Pardanani A, Witzig TE, Schroeder G *et al.* Circulating peripheral blood plasma cells as a prognostic indicator in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood*, 101(3), 827-830 (2003).
5. Dispenzieri A, Dingli D, Kumar SK *et al.* Discordance between serum cardiac biomarker and immunoglobulin-free light-chain response in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis treated with immune modulatory drugs. *American journal of hematology*, 85(10), 757-759 (2010).
6. Santhorawala V, Sun F, Quillen K, Sloan JM, Berk JL, Seldin DC. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. *Blood*, 126(20), 2345-2347 (2015).
7. Venner CP, Lane T, Foard D *et al.* Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood*, 119(19), 4387-4390 (2012).
8. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH *et al.* Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood*, 119(19), 4391-4394 (2012).
9. Dispenzieri A, Seenithamby K, Lacy MQ *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 transplantation*, 48(10), 1302-1307 (2013).
10. Hwa YL, Kumar SK, Gertz MA *et al.* Induction therapy pre-autologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective evaluation. *American journal of hematology*, 91(10), 984-988 (2016).
11. Huang X, Wang Q, Chen W *et al.* Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: a randomized controlled trial. *BMC medicine*, 12, 2 (2014).
12. Cibeira MT, Santhorawala V, Seldin DC *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*, 118(16), 4346-4352 (2011).
13. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood*, 99(12), 4276-4282 (2002).
14. Landau H, Hassoun H, Rosenzweig MA *et al.* Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light-chain amyloidosis. *Leukemia*, 27(4), 823-828 (2013).
15. Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood cancer journal*, 7(3), e546 (2017).

16. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, Arai S, Witteles RM, Liedtke M. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood*, 130(7), 900-902 (2017).
17. Sher T, Fenton B, Akhtar A, Gertz MA. First report of safety and efficacy of daratumumab in 2 cases of advanced immunoglobulin light chain amyloidosis. *Blood*, 128(15), 1987-1989 (2016).
18. Sanchorawala V, Shelton AC, Lo S, Varga C, Sloan JM, Seldin DC. Pomalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 1 and 2 trial. *Blood*, 128(8), 1059-1062 (2016).
19. Palladini G, Milani P, Foli A *et al.* A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis. *Blood*, 129(15), 2120-2123 (2017).
20. Kastritis E, Terpos E, Roussou M *et al.* A phase 1/2 study of lenalidomide with low-dose oral cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (RdC) in AL amyloidosis. *Blood*, 119(23), 5384-5390 (2012).
21. Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK *et al.* Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. *Blood*, 119(21), 4860-4867 (2012).
22. Sanchorawala V, Patel JM, Sloan JM, Shelton AC, Zeldis JB, Seldin DC. Melphalan, lenalidomide and dexamethasone for the treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: results of a phase II trial. *Haematologica*, 98(5), 789-792 (2013).
23. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, Grogan M, Brady PA. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 24(7), 793-798 (2013).
24. Feng D, Edwards WD, Oh JK *et al.* Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*, 116(21), 2420-2426 (2007).
25. Feng D, Syed IS, Martinez M *et al.* Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*, 119(18), 2490-2497 (2009).
26. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation*, 63(6), 1285-1288 (1981).
27. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*, 112(13), 2047-2060 (2005).
28. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH *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. *American journal of hematology*, 79(4), 319-328 (2005).
29. Comenzo RL, Reece D, Palladini G *et al.* Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia*, 26(11), 2317-2325 (2012).