**Anbefalinger**

* **Ved 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 (HMAS) førstelinjebehandling.**
* **Induksjonsbehandling med daratumumab- CyBorDex anbefalt til alle som skal til HMAS.**
* **Der daratumumab-CyBorDex ikke kan benyttes, anbefales CyBorDex eller MelBorDex**
* **Førstelinjebehandling til pasienter som ikke er kandidat for HMAS er avhengig av Mayo stadium**
* **For pasienter i Mayo stadium I anbefales daratumumab-CyBorDex**
* **For pasienter i Mayo stadium 2 og 3A anbefales dosejustert daratumumab-CyBorDex**
* **For pasienter i Mayo stadium 3B anbefales behandling med doseredusert MelBorDex**

**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, hvor AL amyloidose er den hyppigste systemiske varianten.

Ved AL amyloidose består avleiringene hovedsakelig av en klonal lettkjede som produseres av en klonal B-cellepopulasjon. Alle pasienter med systemisk AL amyloidose har en underliggende plasmacelle eller B-celle klon.

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 30 andre proteiner som kan avleire seg som amyloid (transthyretin (TTT), serum amyloid (SAA) etc.). For behandling av disse formene vises til «veileder for diagnostikk og behandling av amyloidose». 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 oppfølgning og behandling enn AL amyloidose. Det har tidligere vært problem med å skille de ulike formene for amyloidose fra hverandre, men forbedret diagnostikk med massespektrometri gjør det nå mulig.

Amyloid kan forekomme i alle organer, men affeksjon av hjerte, nyre, nervesystem og gastrointestinale organer (lever og tarm) er hyppigst. Organinfiltrasjon fører til organdisfunksjon og end- stage organskade hvor restriktiv kardiomyopati og nefrotisk syndrom er de vanligste. Affeksjon av hjerte er også den viktigste prediktor av morbiditet og mortalitet ved AL amyloidose

Makroglossi, koagulasjonsfaktor X mangel og negledystrofi er typiske funn ved AL amyloidose, og periorbitale ekkymoser («racoon eyes») er patognomoniske for AL amyloidose. Disse funnene er kun tilstede hos et fåtall av pasientene.

**Lokalisert amyloidose:**

Hos noen pasienter påvises kun AL-amyloid avleiringer i ett organ mens det ikke kan påvises noen M-komponent i serum/urin, aberrant kappa/lambda ratio eller monoklonal B-celleklon. Disse tilfellene klassifiseres som lokalisert amyloidose. Lokalisert amyloidose forekommer oftest i luftveier, orbita, gastrointestinal trakt, lymfeknuter og hud.

Det er viktig å skille lokalisert fra systemisk AL amyloidose da behandling og prognose er forskjellig. Fullstendig undersøkelse som beskrevet i neste avsnitt er påkrevd for å avkrefte systemisk amyloidose.

Behandling er bare aktuelt hvis det er et klinisk behov. Ved behandling tilstrebes total kirurgisk eksisjon av affisert område. I de organer hvor kirurgisk eksisjon er vanskelig, eks. blære eller luftveier, vil laser og/eller ekstern strålebehandling være alternative behandlingsmuligheter. Systemisk terapi er kun indisert der det ikke er mulig å gjennomføre lokal behandling.

**Diagnostikk** **og screening**

Utredning ved amyloidose har følgende mål:

1. Påvise og korrekt klassifisere amyloid.
2. Verifisere at det foreligger systemisk sykdom.
3. Kartlegge utbredelse av organdysfunksjon.
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. Histologisk verifiserte amyloidavleiringer med positiv kongorød farging eller amyloid fibriller ved elektron mikroskopi
2. Verifisering av AL subtype (samt utelukke andre amyloidformer)- dette gjøres enten ved bruk av immunoelektronmikroskopi eller massespektrometri
3. Påvist monoklonalt plasma celle proliferasjon ved en eller flere av følgende:
	1. M-komponent i serum ved immunfiksering
	2. M-komponent urin ved immunfiksering
	3. Aberrant kappa/ lambda ratio.
	4. Klonale plasmaceller i biopsi
4. Påvist amyloidoserelatert organskade

Benmargsbiopsi sammen med biopsi av subkutant fett påvise amyloid hos 85% pasienter. Der disse er negative, og biopsi av affisert organ er betenkelig (f.eks. blødningsrisiko) utføres først spyttkjertel og/eller rectum biopsi. Hvis disse biopsiene er negative, og mistanke om amyloidose er fortsatt høy, gjennomføres biopsi av affisert organ.

Ved biopsi av subkutant fettvev må man sørge for at biopsien har tilstrekkelig størrelse, dvs 1cm3. Stansebiopsi fra hud er ikke tilstrekkelig så fremt det ikke foreligger kliniske tegn til amyloidose i hud. 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.

Immunhistokjemi anvendes primært for verifisering av AL amyloidose samt for å utelukke andre ulike typer amyloid. Immunhistokjemi er tilgjengelig ved de aller fleste avdelingene for patologi. Imidlertid vil man ved immunhistokjemi i en relativt høy andel av tilfellene ikke klare eller feil klassifisere hvilken type amyloid-avleiring som foreligger. Spesifisitet og sensitivitet avhenger av biopsisted og erfaring.

Massespektrometri av biopsimateriale vil i nesten alle tilfeller korrekt klassifisere amyloid-avleiringene. Metoden tilbys som rutineundersøkelse ved Oslo Universitetssykehus. Biopsier skal sendes til verifisering med massespektrometri ved avdeling for patologi OUS i alle tilfeller hvor konvensjonell histologi/immunhistologi har påvist eller gitt mistanke om amyloidose (uavhengig av type) slik at feilklassifisering og feilbehandling unngås.

**Evaluering av klonal plasmacellesykdom**

De aller fleste pasienter med AL amyloidose har målbar M- protein eller S- frie lette kjeder selv om absolutte verdier ofte er lavere en ved myelomatose.

Amyloidavleiringer i benmargen kan påvises hos ca 30% nydiagnostierte myelomatose pasienter uten at det foreligger amyloidrelatert organskade mens ca 15% av disse kan utvikle symptomatisk amyloidose.

Det er svært sjeldent at pasienter med AL amyloidose utvikler symptomatisk myelomatose.

Benmargsundersøkelse med biopsi og cytogenetiske analyser anbefales hos alle pasienter

Cytogenetiske avvik kan påvises hos opptil 90% pasienter hvor t (11;14) er den vanligste, og forekommer hos 50-60%. Andre relativt vanlige avvik er kromosom 13 avvik (monosomi 13, 13q del), trisomier og gain 1q.Del 17 p er sjelden.

Følgende analyser skal gjennomføres hos alle pasienter:

* Proteinelektroforese med immunfiksasjon
* Serum frie lette kjeder
* Urinproteinelektroforese med immunfiksasjon

Disse analyser vil kunne påvise klonal plasmacellesykdom i > 98% av tilfeller.

Kriterier for monoklonal plasmacelleproliferasjon (M komponent i serum eller urin, patologisk lettkjede ratio eller klonale plasmaceller) er ikke til stede hos ca 2% av pasienter med systemisk AL amyloidose. I disse tilfeller stilles diagnosen med forsiktighet etter nøye vurdering av histologiske funn og organsymptomer.

Samtlige pasienter med AL amyloidose og plasmacelleandel ≥ 10% skal også evalueres med henblikk på symptomatisk myelomatose, for informasjon vedrørende utredning henvises til kapittel for myelomatose.

Spesielle situasjoner

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

Diagnostikk av hjerteaffeksjon ved AL amyloidose baserer seg på enten påvising av amyloid i biopsier fra ekstrakardialt organ (eks.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.

1. **Isolert polynevropati.**

Hos noen pasienter kan man påvise M-komponent sammen med polynevropati uten at man kan finne annen organmanifestasjon. Disse pasienter skal henvises til utredning hos nevrolog for å utelukke andre ervervede eller hereditære former for polynevropati. Biopsi av perifere nerver er frarådet da det sjelden gir bedre diagnostikk og gir varige men. Det må gjennomføres biopsi fra benmarg og subkutant fett.

**IgM amyloidose og amyloidose ved andre lymfoproliferative tilstander**

IgM amyloidose utgjør ca. 5% av alle tilfeller med AL amyloidose.. Denne har spesifikk klinisk presentasjon med høyere forekomst av affeksjon av lunger, lymfoknuter og perifert nervesystem. Det er utarbeidet en egen prognostisk model for IgM AL amyloidose basert på kardielle biomarkører, affeksjon av lever og perifert nervesystem. Pasienter uten risikomarkører har medianoverlevelse på 90 mnd sammenlignet med 33 mnd ved tilstedeværelse av 1 risikofaktor og 16 mnd ved kombinasjon av to eller flere faktorer. (PMID27114592)

AL amyloidose kan også forekomme ved andre lymfoproliferative tilstander. I disse tilfellene er det viktig å utelukke at det foreligger en liten klonal plasmacellepopulasjon. Hvis det ikke foreligger en annen plasmacellepopulasjon startes behandling mot lymfoproliferativ tilstand med mål om komplett respons.

**Evaluering av organaffeksjon etter verifisert AL amyloidose**

Hos alle pasienter med verifisert AL amyloidose må man kartlegge organaffeksjon og grad av denne. Anbefalt utredning av organaffeksjon er oppsummert i tabell nr. 1

**Tabel 1:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Organ** | **Utredning:**  |
| **Hjerte** | **Alle pasienter:** Troponin og NT-Pro-BNPEKG (low voltage)Ekkokardiografi (systolisk og diastolisk funksjon, intraventrikulær septum fortykkelse)24-timers telemetri/Holtermonitorering anbefales til alle med påvist hjerteamyloidose og ved klinisk mistanke om arytmi.  |
| **Nyre** | **Alle pasienter:** Kreatinin, eGFR, s-albuminU- albumin/ kreatinin ratio |
| **Lever**  | **Alle pasienter:** Leverfunksjonstester spes ALPEvaluering av leverstørrelse (klinisk eller billeddiagnostisk) |
| **Tarm** | **Ved indikasjon**Gastro-og/ eller koloskopi med biopsier ved gastrointestinale symptomer inkl. blødning |
| **Nevropati** | **Alle pasienter:** Klinisk evaluering Ortostatisk BT måling**Ved klinisk indikasjon** Elektromyografi og nevrografi  |
| **Koagulasjon** | **Alle pasienter:** INR, APTT. Faktor X måling hvis INR er over referanseområde eller ved klinisk blødningstendens |
| **Endokrinopati** | **Alle pasienter:** Thyroidea funksjonstester, vitamin D og fastende blodsukker**Ved indikasjon**kjønnshormoner |
| **Lunge**  | **Ved indikasjon**Spirometri og røntgen thorax |

**Screening mtp amyloidose hos pasienter med MGUS/myelomatose.**

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

 Albumin/Kreatinin ratio i urin.

 NT-pro-BNP.

**Prognose og stadieinndeling.**

Prognosen ved AL amyloidose predikeres hovedsakelig av følgende to faktorer:

* Hjerteaffeksjon: vurderes ved hjelp av kardielle markører som pro BNP (eller BNP) og Troponin T (eller troponin I)
* Differansen mellom involverte og ikke-involverte FLC (dFLC).

Det er utarbeidet flere forskjellige prognostiske modeller. Mest brukte er Mayo-stage-inndeling. På grunnlag av denne er det senere utarbeidet to andre systemer, Mayo-stage (2004/) European og revised-Mayo-stage. Det europeiske systemet benytter svært høye NT-proBNP nivåer for å identifisere høyrisiko pasienter. Revised Mayo benytter differansen mellom involverte og ikke involvert FLC (dFLC) sammen med NT-proBNP og troponin. Mayo2004/European har vist å ha best prediktiv verdi for identifisering av pasienter med lav–risiko og svært høy risiko.

Både B-type Natriuretic Peptide (BNP) og N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) kan brukes i Mayo prognosemodell, men en må oppmerksom hvilken som benyttes og korrekt referanseverdi. Det samme gjelder bruk av Troponin T og Troponin I i revised Mayo prognosemodell.

Behandling og prognose påvirkes av andelen av plasmaceller i benmarg [3,4]. Pasienter med mer enn 10% plasmaceller uten at kriteriene for behandlingskrevende myelomatose er oppfylt, har dårligere prognose. Funn av t (11;14) er assosiert med redusert PFS og dårligere klonal respons på bortezomib og IMIDs og dårligere overlevelse. Del17p er også assosiert med dårlig prognose og dårlig terapi respons ved AL amyloiose.

**Tabell 2:**

Mayo-stage (2004), Mayo2004/European og Revised-Mayo prognosemodeller. dFLC er differanse mellom involverte og ikke-involverte immunglobulin lettekjede (eks verdi kappa minus verdi lambda)

**Mayo-stage (2004)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Stadium:** | **Kriterier:** | **Median overlevelse**  |
| Stadium I: | NT-proBNP <332ng/L (BNP 81 ng/L)og TnT <35ng/L (TnI 100 ng/L) | 26,4 mnd |
|  |  |  |
| Stadium II: | NT-proBNP ≥ 332ng/L eller TnT ≥35ng/L | 10,5 mnd |
|  |  |  |
| Stadium III: | NT-proBNP ≥332 ng/L og TnT ≥35ng/L | 3,5 mnd |

**Mayo 2004/European:** Mayo 2004 stadium III er delt i 2 grupper

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Stadium:** | **Kriterier:** | **Median overlevelse**  |
| Stadium IIIA | NT-proBNP< 8500 ng/L (BNP 700 ng/L) | 15 mnd |
|  |  |  |
| Stadium IIIB\*: | NT- proBNP >8500 ng/L (BNP 700 ng/L) | 4 mnd |

\*Pasienter med NT- proBNP >8500 ng/L og systolisk blodtrykk <100 mmHg har en særskilt dårlig prognose, noe som må vektlegges ved valg av behandling.

**Revised Mayo-prognosemodell (2012)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Stadium:** | **Kriterier:** | **Median overlevelse**  |
| Stadium I: | Ingen av følgende tre kriterier oppfylt1. NT-proBNP<1800 ng/L
2. TnT <25ng/L (TnI 100 ng/L)
3. dFLC <180mg/L
 | NR |
|  |  |  |
| Stadium II: | Et positivt kriterium | 68,8 mnd |
|  |  |  |
| Stadium III: | To positive kriterier | 16,7 mnd |
|  |  |  |
| Stadium IV | Tre positive kriterier | 6,7 mnd |

NT-ProBNP og BNP øker ved nyresvikt.

**Førstegangsbehandling av systemisk AL amyloidose**

Alle pasienter med symptomatisk systemisk AL 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).

Toleransen for behandling er dårligere ved amyloidose enn ved myelomatose og medikamentene må spesielt ved hjerteamyloidose initialt doseres lavere enn ved myelomatose. Dosene kan økes ved god toleranse

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

**Tabel 4:**

|  |
| --- |
| **Medikamenter aktuelt i førstelinjebehandling.** |
| **Medikament:** | **Forsiktighetsregler:** |  |
| Melfalan | Anbefalt maksimal dose 0,22 mg/kg/dag. Ved nyresvikt reduksjon 25-30%.  |
| Bortezomib | Økt risiko for arytmier, plutselig hjertedød og polynevropati (også ved sc. administrasjon). Risiko for redusert respons hos pasienter med t (11;14). Anbefalt redusert dose:se tabell nr 8. |
| 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. |
| Daratumumab  | Svært godt tolerert. Ikke behov for dosejustering |
| **Medikamenter aktuelle ved behandling av residiv (i tillegg til ovenstående)** |
| Lenalidomid/ Pomalidomid | Økt myelosuppressiv effekt. Revlimid tolereres dårlig. Anbefalt maksimal dose initialt er 15mg/dag.Grunnet betydelig toksisitet anbefales ikke revlimid ikombinasjon med melfalan.Stigning av NT-proBNP og TnT under behandling med IMIDs, og disse kan ikke brukes for evaluering av organrespons [5]. Det er uavklart om dette er en direkte kardiotoksisk effekt av IMIDs. Ved klinisk forverring av hjertesvikt under behandling bør seponering av lenalidomid vurderes.  |

**Behandlingsmål, behandlingslengde og evaluering av respons**

Behandling ved amyloidose har følgende hovedmål:

* Rask reduksjon av monoklonalt protein. Dypest mulig respons skal tilstrebes for å forhindre ytterligere fall i organfunksjon, og på sikt bedring av organfunksjon.
* Behandlingen skal være tilpasset og individualisert med henblikk på grad av organdysfunksjon, se tabell 4
* Optimalisert støtteterapi for å minske behandlingsrelatert morbiditet og mortalitet.

Ved amyloidose vurderes både hematologisk respons og respons i de forskjellige affiserte organene.

**Vurdering av hematologisk respons**

Definisjoner for hematologisk respons ved amyloidose er oppsummert i tabell 6.

Absolutt reduksjon i involverte FLC korrelerer med forbedret overlevelse uavhengig av type terapi. Behandlingsmål er minst VGPR.

Evaluering av hematologisk respons og vurdering av behandlingssvikt skal gjennomføres tidlig i behandlingen. Fravær av minst VGPR 100 dager etter HMAS eller etter 2-3 sykluser med kjemoterapi hos pasienter som ikke er kandidater for HMAS, defineres som behandlingssvikt. Hos HMAS pasienter med behandlingssvikt anbefales konsolidering med bortezomibholdig regime. Hos pasienter som behandles med kun kjemoterapi, må behandling med alternativt 2. linje regime vurderes.

**Behandlingslengde**

Plasmcellebyrde er generelt lav ved AL amyloidose, og det er som regel ikke behov for like lang behandling som ved myelomatose.

Ved AL amyloidose med plasmacelleandel < 10% vil det være tilstrekkelig med 4-6 kjemoterapisykluser.

Pasienter med AL amyloidose og plasmaceller >10% bør ha lengre behandling, opptil 6-12 kjemoterapi sykluser

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.

**Vurdering av organrespons**

Definisjoner for respons i forskjellige organer er angitt i tabell 7. Organrespons evalueres med NT-pro-BNP for hjerteaffeksjon, reduksjon i albuminuri ved nyreaffeksjon, og redusert ALP samt redusert størrelse av lever på ultralyd/CT. Ekko cor er ikke påkrevd i oppfølging av organrespons. Ekko cor kan være av verdi til sammenligning før behandling på senere tidspunkt.

Organrespons kommer senere enn hematologisk respons, og kan ta opptil flere måneder/år. Fravær av organrespons ved optimal hematologisk respons indikerer derfor ikke behandlingssvikt

**Anbefalt hyppighet av responsevaluering:**

Det vises til tabell 9.

**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 oppfyle følgende kriterier:

* Alder <70 år
* PS 0-2
* NYHA klasse I-II
* Systolisk BT >90 mm Hg
* Troponin T < 60 ng/L
* NT-proBNP < 5000 ng/l
* eGFR> 40 mL/min (for pasienter som ikke er i dialyse)
* bilirubin < 1,5 xULN uten tegn til syntesesvikt

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**

Vi anbefaler induksjon med 4 sykluser med Dara- CyBorDex uavhengig av om det foreligger isolert AL amyloidose eller AL amyloidose med myelomatose.

Alternativt kan CyBorDex benyttes i tilfeller der det ikke er mulig å gi tillegg av Daratumumab [7,8].

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]. Induksjonsbehandling er derfor anbefalt til alle pasienter som er kandidat for HMAS.

**Mobilisering av stamceller.**

Stamcellemobilisering gjennomføres ved bruk av G-CSF alene. Mobilisering med G-CSF og cyklofosfamid 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 påfølgende dager.

**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) 24-48 timer etter infusjon av melfalan. Pasienter med hjerteaffeksjon skal observeres med telemetri under og en time etter stamcellereinfusjon.

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

**Oppfølging etter HMAS:**

Pasienter som ikke oppnår minst VGPR 100 dager etter HMAS ansees ikke å ha tilstrekkelig respons [14]. Det anbefales konsoliderende behandling med bortezomib holdig regime.

**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. Basert på resultater av nylig gjennomført Andromeda studie, anbefales bruk av daratumumab- CyBorDex til disse pasienter. Det er for øvrig svært få andre studier som direkte har sammenlignet forskjellige regimer. Alternativt kan MelBorDex eller CyBorDex benyttes hvor dosering av de forskjellige medikamentene vil avhenge av Mayo stadium og komorbiditet og er oppsummert i tabell nr 8.

Kombinasjon daratumumab-CyBorDex er til vurdering av Nye Metoder.

**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 daratumumab- CyBorDex er førstevalg. MelBorDex eller MelBorDex, er alternative regimer hvis daratumumab ikke er tilgjengelig. Hos pasienter som kan bli aktuelle for HMAS på et senere tidspunkt skal ikke MelBorDex benyttes.

**Mayo stadium II/IIIA**

Disse pasientene har nytte av trippelbehandling, hvis doser justeres adekvat. Førstevalg hos disse pasientene vil være daratumumab- CyBorDex.

MelBorDex med dosejustering av Melfalan, bortezomib og dexamethason. Alternativ er dosejustert CyBorDex.

Hos pasienter som kan bli aktuelle for HMAS på et senere tidspunkt skal ikke MelBorDex benyttes.

Hos pasienter i stadium I eller II med uttalt polynevropati kan man vurdere cyklofosfamid/lenalidomid/dexamethason, MelDex, PomDex eller annen daratumumab holdig regime.

**Mayo stadium IIIB med eller og uten ortostatisk hypotensjon**

Disse pasienter har en svært dårlig prognose.

Paseinter med AL amyloidose i stadium IIIB var ikke inkludert i Andromeda studie. Grunnet mulighet for økt kardiell toksisitet og manglende data med tanke på sikkerhet kan kombinasjonen daratumumab- CyBorDex foreløpig ikke anbefales for denne pasientgruppe. Anbefalt førstelinjebehandling er doseredusert MelBorDex. Behandling bør foregå inneliggende med telemetriovervøkning etter de første dosene med bortezomib.

**IgM assosiert amyloidose eller amyloidose assosiert med lymfoproliferativ sykdom**

Behandlingen rettes mot patogen klon, det vises til kapittel for Mb. Waldenstrøm og KLL..

**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 5**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Risikogruppe** | **Anbefalt førstelinjebehandling** | **Alternativ regime** |
| Stadium I/II, NT-proBNP <5000 ng/L | Dara-CyBorDex  | MelBorDex CyBorDex 1 |
| Stadium II, Ingen polynevropati | Dara-CyBorDex | MelBorDex (doseredusert)CyBorDex 1 |
| Ved med uttalt neuropatiUansett stadium | MelDex | CyLenDex; LenDex; PomDex, daratumumab baserte regimer |
| Stadium IIIA | Dara-CyBorDex | MelBorDex (doseredusert)CyBorDex (doseredusert) |
| Stadium IIIB (proBNP> 8500ng/L, Sys BT < 90- 100mmHg) | MelBorDex (doseredusert) oppstart inneliggende, vurder telemetri-overvåkning | CyBorDex (doseredusert) |
| 1 Bør benyttes hvor man er usikker på om HMAS kan være aktuelt på senere tidspunkt |

**Adjuvant behandling**

Kontinuerlig behandling med doksysyklin 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. Imidlertid er kostnad/bivirkningsprofilen for doksysyklin lav og man kan forsøke dette som adjuvant behandling ved hjerteamyloidose.

**Behandling av residiv**

Det et er ingen konsensus internasjonalt om hva som defineres som behandlingskrevende residiv og andrelinjebehandling må veies opp mot komorbiditet, alder og forventet toksistet ved behandling.

Det er generell enighet om at behandling indisert ved hematologisk tilbakefall og før det har tilkommet organskade. Hovedproblemet er at det mangler validerte kriterier for hematologisk tilbakefall.

I fravær av klare retningslinjer anbefales oppstart av residiv behandling i følgende situasjoner:

1. ved tegn til hematologisk tilbakefall etter oppnådd optimal respons ved tidligere behandling uavhengig om det er tegn til ny/ forverring av organskade. Hematologisk tilbakefall etter oppnådd optimalt respons (minst VGPR) er definert som:
2. tilkommet M- komponent hvis denne ikke var til stede etter tidligere behandling
3. abnormal FLC ratio og minimum dobling av involverte FLC
4. AL amyloidose relatert organprogresjon uten hematologisk progresjon. Alternative årsaker til organskade bør utelukkes og tilstedeværelse av amyloid klon bør verifiseres.
5. Pasienter med dFLC<50 mg/L ved diagnose lar seg ikke vurdere ihht de validerte kriteriene for VGPR (eller PR)- Disse har i utgangspunktet god prognose, men dersom de har hatt alvorlig organaffeksjon ved diagnose med lav lett kjedebelastning ved diagnose, bør 2. linjes behandling vurderes ved kun minimal stigning i dFCL fra NADIR etter 1. linje.
6. Pasienter som har hatt alvorlig hjerteaffeksjon definert som Mayo stadium II-III ved diagnose bør vurderes for 2. linjes behandling tidlig og før kriteriene for hematologisk tilbakefall er oppfylt.

**Anbefalt behandling**

Daratumumab gir rask og dyp respons og er godt tolerert. Daratumumab baserte regimer kan benyttes ved residiv [16,17] spesielt der den ikke ble benyttet i første linje, der det har gått mere enn 2 år siden forrige behandling med daratumumab og der det ikke foreligger refraktæritet..

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

> 2. år etter forrige behandling: vurder gjenta samme regime

Bortezomib refraktære: LenDex, PomDex, CyLenDex

Ikke bortezomib refraktære: daratumumab-CyBorDex, CyBorDex, MelBorDex

Ixazomib dexamethason

Pomalidomid tolereres generelt bedre enn lenalidomid.

**Generelle retningslinjer for støttebehandling ved hjerteamyloidose**

Støttebehandling spiller fundamental rolle i behandling av amyloidose. Mål med støttebehandling er å forbedre livskvalitet og forbedre symptomer.

Pasienter med AL amyloidose har økt insidens av både tachy-, 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 primærprofylaktisk implantasjon av ICD gir overlevelsesgevinst. 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 r 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 6** **Oppdaterte kriterier for hematologisk respons eller hematologisk progresjon** [28]-PMID 33410355.

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 | Begge kriterier må være oppfylt:-fravær av amyloidogene lette kjeder (enten FLC eller som del av komplett immunoglobulin) bekreftet ved negativ immunfiksasjon av serum og urin- enten normalisering av FLC ratio eller høyere konsentrasjon av ikke-involverte enn involverte FCL med eller uten patologisk FLC ratio. |
| VGPR | dFLC <40 mg/L\* |
| PR | Reduksjon i dFLC > 50 % |
| Ikke respons | Alle andre pasienter |

|  |
| --- |
| \*For pasienter med dFLC 20-50 mg/L ved diagnose, reduksjon i dFLC<10mg/L assosiert med bedre overlevelse **Kriterier for progresjon** |
| Hvis CR: detekterbar M- protein  eller unormal FLC ratio med minimum dobling av nivå av involverte FLCHvis PR: > 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 7**

**Kriterier for organ respons eller progresjon** [29].

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

**Tabell 8**

**Oppsummering av de forskjellige behandlingsregimene:**

|  |
| --- |
| **Dara-CyBorDex: Daratumumab- Cyklofosfamid, Bortezomib, Dexamethason** |
| Sykluslengde 28 dager.  |
| **Medikament** | **Dosering** | **Dag** |
| Daratumumab subkutant | 1800 mg  | Syklus 1-2: dag 1,8,15,22 Syklus 3-6: dag 1,15Deretter hver 4. uke til max 24 sykluser (total behandlingstid) |
| Bortezomib subkutant | Dose etter stadiumStadium I: 1,3 mg/m2Stadium II: 1,0- 1,3 mg/ m2. Økes ved toleranseStadium III: 0,7- 1, 0 mg/ m2Økes ved toleranse | Syklus 1-6: dag 1, 8, 15 og 22 |
| Cyklofosfamid peroralt | 300 mg/m2 maks 500 mg | Syklus 1-6: 1,8,15,22 |
| Dexamethason peroralt\* | 40 mg | Syklus 1-6: 1, 8,15, 22Deretter 20 mg som premedikasjon før daratumumab |
|  |  |  |
| \*Når gitt sammen med daratumumab: dexamethason 20 mg dagen med daratumumab behandling og 20 mg neste dag.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 toleranseVurder reduksjon av cyklofosfamid på 25%. ved eGFR <30 mL/min/1.73 m2. |

|  |
| --- |
| **CyBorDex: Cyklofosfamid-Bortezomib-Dexamethason** |
| Sykluslengde 35 dager.  |
| **Medikament** | **Dosering** | **Dag** |
| Bortezomib subkutant | Dose etter stadiumStadium I: 1,3 mg/m2Stadium II: 1,0- 1,3 mg/ m2. Økes ved toleranseStadium III: 0,7- 1, 0 mg/ m2Økes ved toleranse | Dag 1, 8, 15 og 22 |
| Cyklofosfamid peroralt | 350 mg/m2 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 toleranseVurder reduksjon av cyklofosfamid på 25%. ved eGFR <30 mL/min/1.73 m2. |

|  |
| --- |
| **MelBorDex: Melfalan-Bortezomid-Dexamethason** |
| Sykluslengde 28 dager. |
| **Medikament** | **Dosering** | **Dag** |
| Bortezomib intravenøst | Doses etter stadiumStadium I: 1,3 mg/m2Stadium II: 1,0- 1,3 mg/ m2. Økes ved toleranseStadium III: 0,7- 1, 0 mg/ m2Økes 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 toleranseMelfalan: 25 % dosereduskjon ved eGFR < 30 mL/min/1,73 m2. |

|  |
| --- |
| **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 toleranseMelfalan reduseres med 25 % ved eGFR < 30 mL/min/1,73 m2. |

|  |
| --- |
| **CyLenDex: Cyklofosfamid-Lenalidomide-Dexamethason** |
| Sykluslengde 28 dager. |  |  |  |
| **Medikament** | **Dosering** | **Dag** |  |
| Lenalidomide peroralt | 15mg | Kontinuerlig dag 1-21 |  |
| Cyklofosfamid 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 toleranseTromboseprofylakse 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 vektoppgang >3 %. Kan økes ved god toleranseMelfalan reduseres med 25 % ved eGFR < 30 mL/min/1,73 m2.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 vektoppgang >3 %. Kan økes ved god toleranseDosering 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 vektoppgang >3 %.Kan økes til vanlig dose ved god toleranse.Tromboseprofylakse med albyl-e eller lavmolekylært heparin  |

|  |
| --- |
| **Daratumumab** |
| **Medikament** | **Dosering** | **Dag** |
| Daratumumab subkutant | 1800 mg | Ukentlig første 8 ukerNeste 8 doser hver 2 uke,Neste 8 uker hver 4. uke. |
| Ikke behov for noe dosejustering ved redusrt nyre, lever eller hjertefunksjon. |

|  |
| --- |
| **Mobilisering med G-CSF** |
| ***Medikament*** | ***Dosering*** | ***Dag*** |
| Filgrastim subkutant | 10 µg/kg fordelt på 2 doserPasienter < 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 cyklofosfamid ved ikke samtidig myelomatose. |

|  |
| --- |
| **Melfalan høydose** |
| **Medikament** | ***Dosering*** | ***Dag*** |
| Melfalan intravenøst | 200mg/m2 | To dager før infusjon av stamceller |
| Hos pasienter i dialyse Melfalan 140 mg/m2 |

Tabell 9. Anbefalt undersøkelser ved responsevaluering under og etter behandling

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Kjemoterapi** | **ASCT** | **Oppfølging** |
| **Etter hver syklus** | **Etter siste syklus** | **Dag +100** | **Hver 2. måned** | **Hver 6. måned** |
| **Hematogram****Nyrefunksjon****Leverfunksjon** | xxx | xxx | xxx | xxx |  |
| **S-elektroforese med immunfiksasjon****S- FLC****U- elfekstroforese med immunfiksajon** | xx | xxx | xxx | xx | x |
| **Urin albumin/kreatinin ratio** |  | x | x |  | x |
| **Klinisk undersøkelse** | x | x | x | x | x |

**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. Sanchorawala 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, Sanchorawala 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).