

# **Systemisk immunoglobulin light chain (AL) amyloidos**

Riktlinjer fastställda av  
Diagnosgruppen för Plasmacellsjukdomar  
2014-04-28  
Uppdateras senast 2016-04-30

## Innehåll:

Systemisk immunoglobulin light chain (AL) amyloidos.....	1
Innehåll: .....	2
1 Bakgrund .....	4
1.1 AL amyloidos.....	4
2 Diagnos .....	5
3 Flödesschema för utredning vid misstänkt AL amyloidos.....	5
4 Undersökningar vid diagnos.....	6
5 Definition av organengagemang.....	6
5.1 Prognostiska faktorer.....	6
6 Utvärdering av terapieffekt .....	6
6.1 Responskriterier enligt International Society of Amyloidosis.....	7
7 Terapi .....	7
7.1 Melfalan, konventionell och högdosbehandling .....	8
7.2 Thalidomid <sup>28</sup> .....	8
7.3 Lenalidomid <sup>24, 4</sup> .....	8
7.4 Bortezomib.....	8
7.5 Kortison .....	8
8 Terapi rekommendationer .....	9
8.1 Primärterapi.....	9
8.2 Relaps- och sviktterapi .....	10
8.3 Terapi vid njurfunktionsnedsättning .....	10
8.4 Behandlingsregimer.....	10
9 Flödesschema för terapival.....	11
10 Lokaliserad AL amyloidos .....	11
11 Referenser.....	12
12 Bilaga 1 .....	14
12.1 Biopsi för amyloiddiagnos .....	14
12.2 Typbestämning av amyloid .....	14
12.3 Laboratorium för amyloiddiagnostik .....	14
Bilaga 2.....	15
Merlini G, Ashutosh D, Wechalekar D, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for .....	15

## Förord

Diagnosgruppen för plasmacellssjukdomar har utarbetat riktlinjer för AL-amyloidos, som är anpassade till svenska förhållanden. Ingen evidensgradering är redovisad då detta bedömts sakna relevans eftersom AL-amyloidos är en ovanlig sjukdom och stora randomiserade studier saknas. Våra rekommendationer grundar sig på internationella review-artiklar och egen erfarenhet. Vi hoppas att dokumentet kan vara till nytta i det praktiska arbetet med AL-amyloidospatienter.

Grundarbetet har gjorts av Kristina Carlson, akademiska sjukhuset, Uppsala. Dokumentet har diskuterats på möten med plasmacellsgruppen.

Övriga medverkande i framtagandet av dokumentet:

Astrid Gruber, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Karin Forsberg, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

Ulf-Henrik Mellqvist, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Sigurdur Kristinsson, Karolinska Institutet, Solna

Ingemar Turesson, Malmö

## Disclosures

Arbetet har gjorts utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa bidragsgivare.

Kristina Carlson har erhållit föreläsningsarvode från Janssen och Celgene.

Astrid Gruber inga disclosures.

Karin Forsberg inga disclosures.

Ulf-Henrik Mellqvist har erhållit forskningsanslag från Janssen och Celgene, föreläsningsarvode från Novartis, Mundipharma, Celgene och Janssen.

Sigurdur Kristinsson, föreläsningsarvode från Jansen.

Ingemar Turesson, föreläsningsarvode från Celgene.

# 1 Bakgrund

Amyloid är en extracellulär inlagring av fragment av normala proteiner. Vid amyloidos veckas proteiner inkorrekt, aggregerar och bildar olösliga fibriller. För närvarande känner man till 28 proteiner som kan bilda amyloid ([Sipe JD et al 2010](#)). Dessa amyloidproteiner produceras i olika organ och behandlingen vid de olika amyloidostyperna varierar därmed. Amyloidos kan vara ärftlig eller förvärvad, lokaliserad eller systemisk. Amyloidinlagring ger en cellulär skada vilken leder till vävnadsskada och organdysfunktion. Förutom mekanisk påverkan av amyloiden orsakar de prefibrillära oligomererna en toxisk organskada ([Shi et al 2010](#)). Vid alla typer av amyloidos sker en samtidig inlagring av andra substanser såsom serum amyloid protein (SAP), glukosaminoglykaner och vissa apolipoproteiner. Behandling inriktas på att minska produktion av involverat protein, reducera den felaktiga veckningen, hämma fibrillbildningen eller på att stimulera upplösningen av fibriller.

Systemisk amyloidos ska misstänkas vid

- 1/ nefros hos icke diabetiker
- 2/ kardiomyopati i avsaknad av ischemisk hjärtsjukdom
- 3/ hepatomegali eller ALP stegring med normalt leverparenkym på ultraljud eller CT.
- 4/ perifer eller autonom neuropati,
- 5/ purpura i ansikte/hals region, brillen-hämatom
- 6/ makroglossi
- 7/ MGUS med oförklarad fatigue, ödem, viktnedgång, parestesier

## 1.1 AL amyloidos

AL amyloidos är den vanligaste systemiska amyloidosen, den årliga incidensen i USA uppskattas till 6-10/miljoner ([Kyle et al 1992](#)). Vid systemisk AL amyloidos aggregerar monoklonala lätta kedjor vilka fälls ut i olika vävnader som amyloidfibriller. De monoklonala kedjorna bildas av plasmaceller. Skillnader i den variabla regionen av den monoklonala lätta kedjan avgör affinitet för organ. ([Abraham 2003](#), [Comenzo 1999](#)). I ca 70 % av fallen är amyloiden av lambda-typ vilken ofta är associerat med njurengagemang medan GI engagemang är vanligare vid kappa-AL amyloidos. Orsaken till AL-amyloidos är en indolent plasmacellsklon (plasmacellsdyskrasi). AL-amyloidos kan också förekomma som ett sekundärt fenomen vid myelom och mer sällan vid macroglobulinemia Waldenström.

Den kliniska bilden beror på vilka organ som är engagerade. Ibland är endast ett organ påverkat men ofta föreligger engagemang av flera organ även om symtom från ett organ dominerar. Njur- och hjärtengagemang är vanligast.

Det finns ingen specifik diagnoskod för AL-amyloidos. **Vi rekommenderar tills vidare att man använder koden E858 för annan amyloidos.**

### 1.1.1 Organsymtom vid diagnos

- Njurpåverkan med proteinuri/nefros
- Restriktiv kardiomyopati, systolisk och diastolisk dysfunktion, arytm
- Perifer neuropati av sensorisk, motorisk eller autonom typ (tarm- och urinblåsedysfunktion, ortostatism) .
- Hepatomegali med kolestatisk bild (Gastrointestinala symtom mindre vanliga)
- Muskelengagemang ex makroglossi, ”shoulder pad”
- Hudmanifestationer ex purpura, Brillen-hämatom
- Koagulation/blödningsdefekt ex. Faktor X brist p.g.a. selektiv affinitet av Faktor X till amyloid, minskad produktion av koagulationsfaktorer vid leversjukdom, förvärvad von Willebrands sjukdom, förlängd blödningstid sekundär till amyloidinlagring i kärlväggar.

## 2 Diagnos

För diagnos krävs påvisande av AL amyloid. I ca 85% av fallen kan diagnos ställas på bukfettsbiopsi och/eller benmärgsbiopsi ([bilaga 1](#)). Rektalbiopsi rekommenderas inte som rutinmetod. Kvarstår misstanke om AL amyloidos trots negativ bukfettsbiopsi eller benmärgsbiopsi rekommenderas biopsi från ett symtomgivande organ. AL-amyloidospatienter kan vara lättblödande och när diagnos ställts bör inte biopsier tas från ytterligare organ såvida frågeställning inte är annan än AL amyloidos. Biopsi kan inte användas för kvantifiering av mängd amyloid. Inga specifika kromosomavvikelser har påvisats.

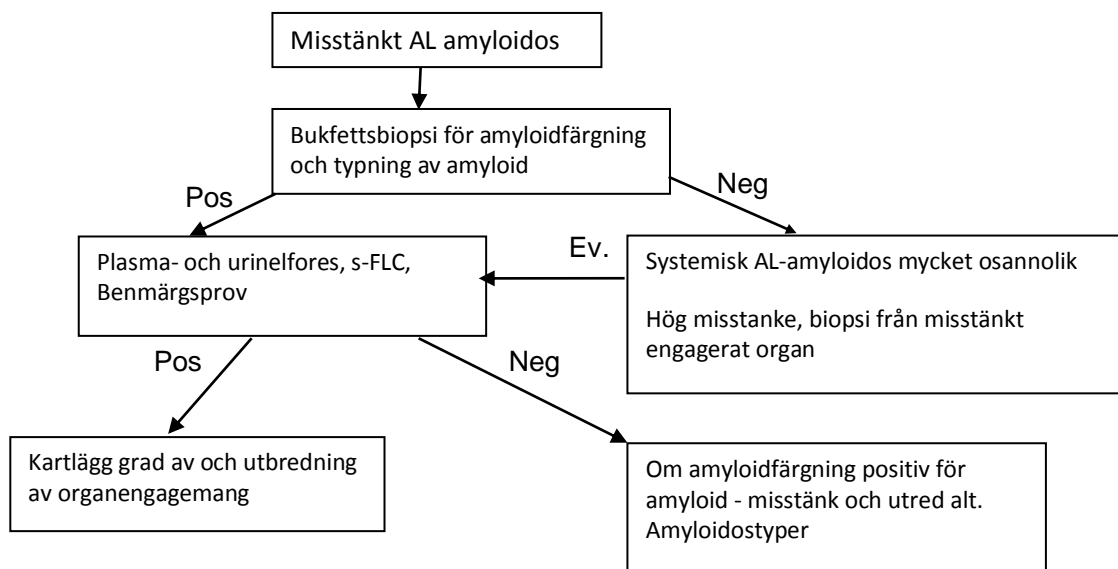
När amyloid påvisats i biopsi SKALL typning av amyloid utföras.

Diagnoskriterier för systemisk AL amyloidos enligt International Myeloma Working Group ([Rajkumar SV et al 2006](#)):

- Systemisk amyloidos påvisad med engagemang av hjärta, lever, njure, GI-kanal eller perifera nerver
- Vävnadsprov med amyloid påvisad med Congorött eller som amyloid fibriller vid elektronmikroskopi
- Påvisande av lätta kedjor i amyloid vid typning av amyloiden.
- Påvisad monoklonal plasmacellssjukdom (förekomst av M-komponent i serum eller urin, patologisk kvot av fria lätta kedjor (FLC) i serum eller monoklonala plasmaceller i benmärg.

Enligt dessa rekommendationer skall samtliga fyra kriterier uppfyllas för att diagnos skall kunna ställas. Enstaka (ca 2-3%) AL patienter uppfyller dock inte dessa kriterier. Med tanke på ökad prevalens av MGUS med ökad ålder krävs aktsamhet vid fynd av amyloid samtidigt med MGUS. Amyloiden behöver inte vara av AL typ utan kan t.ex. vara senil transtyretin amyloidos, vilken vid hjärtengagemang har betydligt bättre prognos än AL amyloidos.

## 3 Flödesschema för utredning vid misstänkt AL amyloidos



## 4 Undersökningar vid diagnos

Biopsi med typning av amyloid. I första hand bukfettsbiopsi ([se bilaga 1](#)) eller benmärgsaspirat/biopsi, i andra hand biopsi från engagerat organ.

Benmärgsaspirat/biopsi med frågeställning % monoklonala plasmaceller, P-elektrofores, U-elektrofores, S-FLC (fria lätta kedjor), Hb, LPK, neutrofiler, TPK

Hjärtkokardiografi (frågeställning septumtjocklek, diastolisk funktion, patologisk ”strain”), EKG, troponin, pro- eller NT-proBNP, ev. långtidsregistrering av EKG, (ev. MR hjärta – visar inlagring men kan ej skilja amyloid från andra typer av inlagringar. Kan vara av värde för att bedöma graden av hjärtengagemang.)

PK, APTT, ALP, ALAT, bilirubin, Faktor X (om PK el. APTT patologiskt eller blödningsbenägenhet), ev. ultraljud av lever

GFR bestämning, kreatinin, S-albumin, dygnsutsöndring av albumin, ev. ultraljud njurar

## 5 Definition av organengagemang

För organspecifik diagnostik krävs biopsiverifierad amyloidos i organet eller organ dysfunktion, som inte förklaras av annan sjukdom, definierat enligt nedan ([Gertz et al 2005](#))

- Njure - proteinuri > 1,0 g/dygn
- Hjärta - septumtjocklek > 12mm
- Lever - hepatomegali (bredd > 15 cm) alternativt ALP >1,5 ggr över referensintervall
- Nervsystem - perifer neuropati eller ortostatisk hypotension
- Mag-tarmkanal - diarré och vikt nedgång
- Mjukdelar - makroglossi, Brillenhematom, karpaltunnelsyndrom m.fl. symtom.

### 5.1 Prognostiska faktorer

Den viktigaste prognostiska faktorn är förekomst av hjärtengagemang. Hjärtkoeffynd med väggförtjockning, diastolisk dysfunktion och nedsatt vänsterkammarmfunktion, patologisk ”strain” vid Doppler undersökning och engagemang vid MRT har associerats med dålig prognos. Andra prognosfaktorer är antal engagerade organ, svar på behandling och samtidig förekomst av myelom.

De viktigaste biomarkörerna för prognos är hjärtmarkörerna troponin och NT-proBNP ([Dispenzieri A et al 2003](#), [Palladini G et al 2003](#)). Utifrån nivå av dessa biomarkörer har en tregradig prognostisk indelning föreslagits: stadium I, båda biomarkörerna normala, stadium II en av markörerna stegrade, stadium III båda markörerna stegrade, med medianöverlevnad 26,4, 10,5 respektive 3,5 mån ([Dispenzieri et al 2004](#)). Biomarkörerna har utvärderats både vid konventionell- och högdosterapi. Hjärtmarkörer korrelerar med både hematologisk och organrespons, normaliserade hjärtbiomarkörer är förknippade med god prognos.

Reduktion av FLC efter terapi är associerad med bättre överlevnad ([Kumar et al 2010](#)). I en studie av patienter som genomgick högdosbehandling med autologt stamcellstöd hade patienter som uppnådde en komplett hematologisk respons signifikant bättre överlevnad än patienter som endast uppnådde partiell hematologisk respons ([Gertz et al 2007](#)).

## 6 Utvärdering av terapieffekt

Kriterier för organ- och hematologisk respons har utarbetats av International Society of Amyloidosis ([Gertz et al 2005](#), [Gertz et al 2010](#)).

## 6.1 Responskriterier enligt International Society of Amyloidosis

Responstyp och grad	Kriterier
<b>Hematologiskt respons</b>	
CR	Ingen M-komp i serum och urin enligt immunfixation, normal kvot FLC, normal benmärg
VGPR	dFLC <40 mg/l*
PR	dFLC minskning ≥50%*
Inget svar	Övriga
<b>Organrespons</b>	
Hjärta	<b>PR</b> - Minskning av hjärtseptumtjocklek med i medel 2 mm, 20% förbättring av vänsterkammar-ejektionsfraktion, förbättring med två NYHA klasser (utan ökning av diuretika dos), ingen ökning av hjärtmuskelväggens tjocklek och/eller en minskning av NT-proBNP (≥ 30% och ≥ 300ng/l) förutsatt att GFR är ≥45/ml/min/1,73m <sup>2</sup>  <b>CR</b> – normal ultraljudsbild förutom ovanstående
Lever	<b>PR</b> - ≥ 50% minskning av stegrat ALP, ≥ 2 cm minskning av leverstorlek enligt röntgenmetod  <b>CR</b> – ALP och leverstorlek normaliserad
Njure	<b>PR</b> - ≥ 50% minskning av dygns proteinuri under  förutsättning att GFR samtidigt inte minskat ≥ 25% eller S-kreatinin stigit med ≥ 5 mg/l (44µkat/l)  <b>CR</b> – Ingen kvarstående proteinuri

\*dFLC är skillnaden i koncentration mellan amyloidinvolverad och icke-amyloidinvolverad lätt kedja

## 7 Terapi

Behandlingsindikation föreligger vid systemisk AL amyloidos med engagemang av inre organ (hjärta, njure, mag-tarmkanal inkluderande lever), men även vid polyneuropati och mjukdelsengagemang. Syftet med terapin är att trycka ned plasmacellsklonen och därmed förhindra ytterligare inlagring och progredierande organsvikt. Liknande behandlingsregimer som vid myelom används. Målet bör vara komplett hematologisk remission.

Vid behandlingssvar förlängs överlevnaden. Ca 2/3 har hjärtengagemang vid diagnos. Även i denna grupp innebär behandlingssvar förlängd överlevnad. Överlevnad skiljer inte mellan kappa och lambda AL amyloidos.

Behandlingen måste individualiseras utifrån ålder, organengagemang och terapirelaterad toxicitet. Behandling bör styras med tät monitorering av FLC och hjärtbiomarkörer

Behandlingen bör skötas på klinik med vana att sköta sjukdomen eller i nära samråd med sådan. Dessutom krävs nära samarbete med kardiolog, nefrolog eller gastroenterolog beroende på engagerat organ. Särskilt måste risken för hjärtarytmi, vätskeretention, hypotension beaktas i samband med behandling. ICD (Implantable Cardioverter defibrillator) sätts ibland in, men värdet är omdiskuterat. Det är därför värdefullt att konsultera kardiolog som är väl förtrogen med hjärtamyloidos.

Inför behandlingsval, se sammanställning av respons i olika studier i [Bilaga 2](#).

## 7.1 Melfalan, konventionell och högdosbehandling

Melfalan/prednisolon (MP) regimer förlänger överlevnaden men svarsfrekvens är låg och tid till respons lång. Högdos dexametason i stället för prednisolon ger högre svarsfrekvens ([Palladini et al 2004](#)). Vad gäller högdosterapi med autologt stamcellsstöd (HSCT) är AL patienter betydligt känsligare för terapirelaterad toxicitet än MM patienter vilket leder till hög transplantationsrelaterad mortalitet framför allt vid hjärtengagemang. I selekterade material är transplantationsrelaterad mortalitet 12-13%. Vid försök att minska toxicitet genom reduktion av melfalandos vid HSCT har behandlingssvar blivit sämre. För den grupp som tolererar terapin och uppnår komplett hematologiskt svar är dock prognos och livskvalitet god ([Seldin DC et al 2004](#), [Sancharawala V et al 2007](#)). Värdet av högdosbehandling debatteras. En randomiserad studie har genomförts i vilken melfalan/dexametason jämfördes med högdosbehandling. Ingen fördel för högdosterapi noterades ([Jaccarad et al 2007](#)) dock erhöll 26 % av patienterna i högdosarmen inte planerad terapi och den transplantationsrelaterade mortaliteten var hög, 24%. I en retrospektiv analys med historiska kontroller har visats att patienter som uppfyller kriterier för högdosterapi kan ha nytta av högdosbehandlingen dock utgör gruppen per se en godrisk grupp ([Dispenzeri A et al 2004](#)). D.v.s. det är osäkert vilket behandlingsalternativ som är bäst.

## 7.2 Talidomid<sup>28</sup>

Talidomid har begränsat värde som singelbehandling. Therapieffekten är bättre i kombination med steroider men biverkningsmönstret, inkluderande tromboemboli, begränsar användningen. Trombosprofylax bör ges. CTD (cyklofosfamid, talidomid, dexametason) är en tolererad regim som är "stamcellssparande" ([Wechalekar AD et al 2007](#)). Inga jämförande studier med Mel/Dex finns.

## 7.3 Lenalidomid<sup>24, 4</sup>

Therapieffekt har visats med lenalidomid i kombination med steroider. Terapi begränsas av trombosrisk och biverkningsmönster. Trombosprofylax bör ges. Dos 25 mg vilken används vid myelom tolereras dåligt, doser (5-)15 mg tolereras bättre. Dexametason gavs dag 1-4, 9-12, 17-20 varannan cykel med dosering enl. doktors val. Artikeln nämner om dosreduktion till 10 mg per dag. ([Sancharawala V et al 2010](#)). Lenalidomid i kombination med Mel/Dex rekommenderas inte vid avancerat hjärtengagemang p.g.a. svår toxicitet ([Dinner et al 2013](#)).

## 7.4 Bortezomib

Bortezomib, som singeldrog eller i kombination med steroider, har signifikant effekt vid AL amyloidos men inga jämförande studier med andra terapier finns ([Kastritis E et al 2010](#), [Lamm W et al 2011](#)). I en icke randomiserad fas II studie har standarddosering bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> dag 1,4,8,11 i 21 dagars cykler jämförts med bortezomib 1,6 mg/m<sup>2</sup> dag 1,8,15,22 i 35 dagars cykler. Tid till respons var längre i grupp med dosering 1ggr/v, i övrigt noterades ingen skillnad avseende hematologisk respons, duration av respons och 12 mån överlevnad. Toxicitet var signifikant lägre vid veckodosering ([Reece DE et al Blood 2011](#)).

En fas III studie pågår där man som primärterapi randomiserar mellan melfalan/dexametason och bortezomib/melfalan/dexametason.

Bortezomib har givits intravenöst i genomförda fas I och II studier. I analogi med multipelt myelom kan man dock anta att effekten är likvärdig vid subkutan administrering och att neurologiska biverkningar möjligen är mindre ([Moreau et al 2008](#)). Beakta risken för hypotension och vätskeretention.

## 7.5 Kortison

I studierna har Dexametason använts. I Sverige finns en lång tradition att i stället använda Betametason. Vi anser att Betametason är likvärdigt och kan användas. Den ekvivalenta dosen av Betametason är ca 80 % av Dexametasondosen.



## 8 Terapi rekommendationer

Som grund för terapirekommendationer kan riskstratifiering göras utifrån organengagemang:

Lågrisk	Intermediärrisk	Högrisk
LVEF>45% ≤ 2 organ engagerade NT-proBNP normalt	Övriga	NYHA-klass III/IV
Troponin normalt Kreatininclearance ≥ 50 ml/min/1,73m <sup>2</sup> Diffusionskapacitet ≥ 50% Systoliskt BT > 90 mmHg		

### 8.1 Primärterapi

#### 8.1.1 Patienter < 65-70 år d.v.s. patienter för vilka högdosbehandling kan bli aktuell

Nedanstående tabell för att värdera möjligheten för transplantation publicerades i oktober 2013 från Mayokliniken <http://www.msmart.org/amyloid.pdf>

Möjlig att transplantera	Olämplig för transplantation
Fysiologisk ålder ≤ 70 år	Troponin T ≥ 0,06 ng/ml
Performance score ≤ 2	NT-ProBNP ≥ 5000 ng/l
Kreatininclearance ≥ 30 ml/min	Mer än 2 organ signifikant involverade
NYHA klass I-II	(lever, hjärta, njurar, autonoma nervsystemet)

**Lågrisk:** Högdosmelfalan 200 mg/m<sup>2</sup> med autologt stamcellsstöd. Man kan välja att antingen gå direkt på stamcellsmobilisering och högdosbehandling, alternativt starta med 2-3 induktionskuror ex CTD eller VCD och därefter gå vidare med stamcellsmobilisering med GCSF och högdosbehandling. P.g.a. dess blodstamcellshämmande effekt bör melfalan undvikas vid induktionsbehandlingen. Om induktionsbehandling leder till CR är ett alternativ att mobilisera stamceller men vänta med högdosbehandlingen till eventuellt återfall.

**Intermediärrisk:** Kan i ett senare skede bli aktuellt med högdosbehandling om god organrespons så att högdosterapikriterier uppfylls. Stamcellsparande behandling bör därför ges. Bortezomib/Cyklofosamid/betametason, Bortezomib/betametason eller CTD. Skörda med GCSF om det blir aktuellt.

**Högrisk:** Dessa patienter är mycket sköra. Dosreduktion av kortison. Bortezomib bör ges som veckodos och ev. dosreduceras. Bortezomib /50 % betametason eller melfalan/50% betametason. Stamcellsparande behandling kan övervägas.

#### 8.1.2 Äldre patienter (>65-70 år) för vilka högdosbehandling inte övervägs

**Låg- och Intermediärrisk:** Bortezomib/dexametason el. betametason ev. med tillägg av cyklofosamid eller melfalan/dexametason el. betametason

**Högrisk:** Bortezomib och 50 % dexametason/betametason eller melfalan och 50% dexametason/betametason

### 8.1.3 M-komponent av IgM-typ

Ett fåtal patienter med AL-amyloidos har M-komponent av IgM-typ. I dessa fall rekommenderas vi tillägg av Rituximab.

## 8.2 Relaps- och sviktterapier

### När starta relapsbehandling?

Relaps är svårt att definiera. Man bör inte vänta på att organsymtomen ökar. Man kan tänka sig att en ökning av involverad FLC med ca 50% av värdet vid diagnos kan vara ett riktmärke.

Vid relaps kan initial terapi upprepas om längre tids remission erhållits. Vid terapivikt alternativt vid kortvarigt svar av primär terapi rekommenderas byte till regim med läkemedel som inte ingått i primärterapin.

### 8.3 Terapi vid njurfunktionsnedsättning

Bortezomib, talidomid och betametason är njurfunktionsoberoende. Vid GFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> kan BD eller ThalDex lämpligen ersätta melfalan- och cyklofosfamidinnehållande regimer.

## 8.4 Behandlingsregimer

Behandlingsregimer kan behöva individualiseras med hänsyn tagen till GI engagemang med malabsorption, grad av njur-, lever- och eller hjärtsvikt etc. Nedanstående lista är förslag på tänkbara regimer. Regimer med icke registrerade läkemedel har inte tagits med.

### 8.4.1 Bortezomib +/- Dex (BD)

Inj bortezomib 1,6 eller 1,3 mg (1,0mg)/m<sup>2</sup> sc dag 1, 8, 15, 22, cykelintervall 35 dagar.  
T betametason 15-30 (20) mg d 1, 8, 15, 22

Eller inj bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> sc dag 1, 4, 8 11, cykelintervall 21 dagar  
T betametason 20 mg dag 1-2, 4-5, 8-9, 11-12.

Herpes zoster profylax.

### 8.4.2 BCD (VCD)

Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> sc dag 1, 4, 8 11, T betametason 20 mg dag 1-2, 4-5, 8-9, 11-12.  
Inf cyklofosfamid 1000 mg/m<sup>2</sup> dag 1 (alternativt cyklofosfamid 350 mg/m<sup>2</sup> per os dag 1, 8, 15) cykelintervall 3 veckor.

Herpes zoster profylax.

### 8.4.3 CTD <sup>28</sup>

T cyklofosfamid 500 mg po 1 ggr/v, T betametason 30 mg dag 1-4, 9-12, T talidomid po kontinuerligt, startdos 100 mg/dag, om god tolerans efter 4 veckor dosökning till 200 mg. Cykellängd 21 dagar

Reducerad CTD (ex. vid hög ålder (>70 år), vätskeretention, hjärtsvikt):

T cyklofosfamid 500 mg po dag 1, 8, 15, T betametason 15 mg d 1-4, 15-18, T talidomid po kontinuerligt, startdos 50 mg/dag, om god tolerans dosökning var 4:e vecka med 50 mg till maxdos 200 mg/dag. Cykellängd 28 dagar.

Efter ca 2 cyklers behandling rekommenderas att betametasondosen reduceras till en dag i vecka. I vissa fall kan det vara lämpligt att ge betametason en dag per vecka hela tiden.

Trombosprofylax

### 8.4.4 Lenalidomid po +/- Dex

T lenalidomid 5-15 mg/d dag 1-21

T betametason 20-40 mg dag 1, 8, 15, 22  
Cykelintervall 28 dagar. Trombosprofylax.

### 8.4.5 Melfalan

HDM Högdosmelfalan med autologt stamcellsstöd

Stamcellsmobilisering

G-CSF 10 mikrogram/kg alt 1 ME/kg sc i 5 dagar

alternativt

Cyklofosamid 2 g/m<sup>2</sup> + G-CSF enligt lokala rekommendationer

Melfalan 200 mg/m<sup>2</sup>, vid GFR>30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

### 8.4.6 Mel/Dex

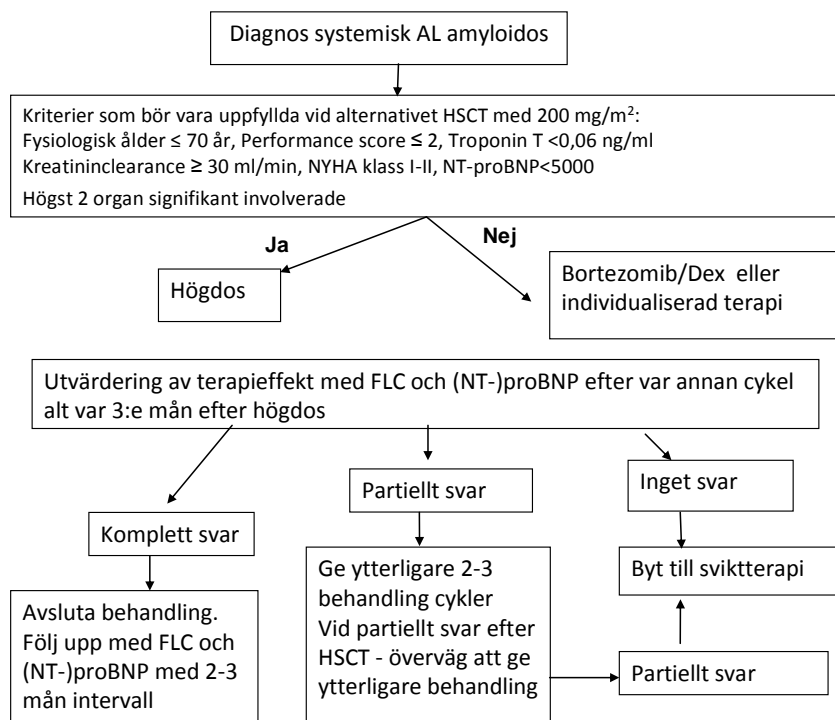
T Melfalan 0,22 mg/kg dag 1-4, T betametason 30-40 mg dag 1-4,  
vid hjärtengagemang stadium III, T betametason 20 mg dag 1-4  
cykellängd 28 dagar

### 8.4.7 TD

T talidomid kontinuerligt, startdos 50-100 mg om god tolerans dosökning var 4:e vecka, maxdos 200 mg/dag. T betametason 20 mg dag 1-4. Alternativt ger man betametason 20 mg en dag per vecka.  
Cykellängd 21 dagar.

Trombosprofylax.

## 9 Flödesschema för terapival



## 10 Lokaliserad AL amyloidosis

Ingen bakomliggande klonal plasmacellssjukdom kan påvisas vid lokaliserad AL amyloidosis. Vanlig lokalisation är luft- och urinvägar, colon, öga, hud, naglar. Vid PAD ses en lokal ansamling av

plasmaceller. Systemisk AL amyloidosis skall uteslutas. Behandling är i första hand lokal kirurgi. Någon enstaka % utvecklar med tiden systemisk AL amyloidosis.

## 11 Referenser

1. Abraham RS, Geyer SM, Price-Troska TL, et al. Immunoglobulin light chain variable (V) region genes influence clinical presentation and outcome in light chain-associated amyloidosis (AL). *Blood* 2003; 101:3801.
2. Comenzo RL, Wally J, Kica G, et al. Clonal immunoglobulin light chain variable region germline gene use in AL amyloidosis: association with dominant amyloid-related organ involvement and survival after stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1999; 106:744.
3. Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, et al: Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet* 2003; 361:1787-1789
4. Shira Dinner, Wesley Witteles, Anosheh Afghahi, et al Lenalidomide, melphalan and dexamethasone in a population of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis with high rates of advanced cardiac involvement. *Haematologica* 2013; 98(10); 1593-1599.
5. Angela Dispenzieri, Martha Q. Lacy, Steven R. Zeldenrust, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2010 116:1990-1991
6. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004; 103:3960.
7. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, 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.
8. 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 10<sup>th</sup> International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005;79:319-328,
9. Gertz M, Merlini G: Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: An updated consensus opinion. *Amyloid* 2010; 17:48-49 (suppl 1; abstr CP-B)
10. Moire A, Gertz, Martha Q. Lacy, Angela Dispenzieri, Suzanne R Hayman, Shai K Kumar, Nelson Leung, Dennis A. Gastineau: Effect of hematologic response on outcome of patients undergoing transplantation for primary amyloidosis: importance of achieving a complete response. *Haematologica* 2007; 92:1415-1418
11. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: update of diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2011; 86: 181-186.
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.
13. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol* 2010; 28:1031.
14. Kumar S, Dispenzieri A, Katzmann JA et al. Serum immunoglobulin free light-chain measurement in primary amyloidosis: prognostic value and correlation with clinical features. *Blood* 2010; 11:116(24):5126-5129.
15. Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis and the importance of an early mortality risk score. *Mayo Clin Proc* 2011; 86:12.
16. Kyle RA, Linos A, Beard CM et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmstedt County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79:1817-1822
17. Lamm W, Willenbacher W, Lang A, et al. Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Ann Hematol* 2011; 90:201.
18. Moreau P, Coiteux V, Hulin C et al. Prospective comparison of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93(12): 1908-1911.
19. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al: Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003; 107:2440-2445.

20. 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* 103:2936-2938, 2004
21. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenstrom macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: Diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc* 2006;81:693-703.
22. Reece DE, Hegenbart U, Santhorawala V, et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase ½ study. *Blood* 2011; 118:865.
23. Santhorawala V, Skinner M, Quillen K, et al: Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation. *Blood* 2007 110:3561-3563.
24. Santhorawala V, Finn KT, Fennessey S, et al. Durable hematologic complete responses can be achieved with lenalidomide in AL amyloidosis. *Blood* 2010; 116:1990.
25. Seldin DC, Anderson JJ, Santhorawala V, et al: Improvement in quality of life of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Blood* 2004 104:1888-1893.
26. Shi J, Guan J, Jiang B et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107:4188-4193
27. Sipe JD, Berensen MD, Buxbaum JN et al. Amyloid fibril protein nomenclature 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2010; 17: 101-104??
28. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007; 109:457
29. Wechalekar A, Merlini G, Gillmore JD et al. Role of NT-proBNP to assess the adequacy of treatment response in AL amyloidosis *Blood* 2008; 112:596-597
30. S Vincent Rajkumar, MD, Section Editors Richard J Glassock, MD, MACP, Robert A Kyle, MD, Deputy Editor Rebecca F Connor, MD. Clinical presentation, laboratory manifestations, and diagnosis of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis (primary amyloidosis) UpToDate May 7, 2013 <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-laboratory-manifestations-and-diagnosis-of-immunoglobulin-light-chain-al-amyloidosis-primary-amyloidosis>
31. S Vincent Rajkumar, MD, Section Editors Richard J Glassock, MD, MACP, Robert A Kyle, MD, Steve J Schwab, MD, Deputy Editor Rebecca F Connor, MD, Prognosis and treatment of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis and light and heavy chain deposition diseases. UpToDate Dec 19, 2013 <http://www.uptodate.com/contents/prognosis-and-treatment-of-immunoglobulin-light-chain-al-amyloidosis-and-light-and-heavy-chain-deposition-diseases>
32. M A Gertz, M Q Lacy, A Dispenzieri, S K Kumar, D Dingli, N Leung, W J Hogan, F K Buadi and S R Hayman, Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. *Bone Marrow Transplantation* 48, 557-561 (April 2013) doi:10.1038/bmt.2012.170.

## 12 Bilaga 1

Biopsi med mikroskopisk analys erfordras fortfarande för säker diagnos av amyloidos. Erfarenheten visar, att bedömning inte är trivial utan kräver avsevärd erfarenhet. Koncentration av sådan diagnostik till ett fåtal laboratorier är därför önskvärd.

### 12.1 Biopsi för amyloiddiagnos

Vid systemisk AL amyloidos finns amyloidinlagringar i de flesta av kroppens organ och därför tas biopsi från en lätt tillgänglig lokal. I de allra flesta fall finns inlagringar bukväggens subkutana fettväv. Biopsi härifrån, mellan processus xiphoideus och symfyse, kan tas med fin- eller grov nål men eftersom sådan biopsi kräver träning kan en liten kirurgisk biopsi rekommenderas. En fördel med denna metod är att materialet sedan kan användas för typbestämning. Den uttagna fettvävnadsmängden bör vara  $\frac{1}{2}$  -1 kubikcentimeter. Biopsin läggs direkt i 0.9% (fysiologisk) koksaltlösning, alltså utan fixering och helst utan att läggas i gasväv eller liknande. Detta prov skickas med vanlig post, utan att frysas, enligt nedan.

Från biopsin tas på laboratoriet multipla små bitar vilka sönderdelas, fördelas på objektglas, färgas och analyseras med avseende på förekomst av amyloid. Denna metod är mycket känslig och förutsatt att korrekt färgning utförts kan mycket små amyloidinlagringar identifieras. Resten av biopsin sparas för typbestämning enligt nedan.

### 12.2 Typbestämning av amyloid

I och med att allt fler behandlingsmetoder, specifika för de olika typerna, börjar användas, krävs idag direkt bestämning av amyloidtyp. Ofta kan den kliniska bakgrunden indikera vilken typ av amyloidos det rör sig om men denna kliniska korrelation är inte tillräcklig och kan ibland leda fel. Sålunda, t.ex., kan systemisk AL amyloidos uppträda hos en individ med reumatoid artrit (där AA amyloidos skulle förväntas) och AA amyloidos kan förekomma hos en patient med MGUS. Diagnosen amyloidos av transtyretnatur kommer inte sällan oväntat.

Ovan beskrivna fettvävnad kan användas för typbestämning av amyloidinlagringar. Efter det att vävnaden tvättats och avfettats, löses material för SDS-polyakrylamidgelelektrofores. Resultatet analyseras sedan med Western blot (antikroppar) eller masspektrometri. Om det finns tillräckligt mycket amyloid i vävnaden kan amyloidtypen bestämmas i del allra flesta fall.

Bestämning av amyloidtyp kan ofta även göras med hjälp av immunhistokemi på biopsier, som fixerats med formalin och paraffinbäddats, d.v.s. behandlats som majoriteten av biopsier med andra frågeställningar än amyloid. Immunhistokemi är förknippade med vissa svårigheter då kommersiellt tillgängliga antikroppar ofta är dåligt fungerande för amyloidtypning. Detta gäller inte minst antikroppar mot lätta immunglobulinkedjor. Därför krävs antikroppar som framtagits speciellt för typbestämning av amyloid.

Lokaliserad (tumörlik) amyloidos är förknippade med speciella svårigheter. Biopsi måste då tas från själva förändringen och diagnosen är oftast en överraskning. Typbestämning får därför i allmänhet göras på tillgängligt formalinfixerat och paraffinbäddat material. Möjligheten av manifestation av systemisk amyloidos bör utelutas, bl.a. genom biopsi från bukfettvävnad.

### 12.3 Laboratorium för amyloiddiagnostik

Fettvävnad i natriumkloridlösning liksom klotsar med paraffinbäddat material skickas med vanlig post. Märk remissen Amyloiddiagnostik och sänd till:

Patologavdelningen  
Akademiska sjukhuset  
751 85 Uppsala

Upplysningar kan lämnas av Per Westermark, tel. 018-611 3849 el. 070 58 67561

# Bilaga 2

Merlini G, Ashutosh D, Wechalekar D, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. Blood; 121(26): 5124-5130

Table 1							
Selected therapy regimens in AL amyloidosis							
Therapy regimens	Dosing schedule	N (F)	H (stage III)	HR/CR (OR)	Most common grade ?3 SAE	100-d mortality	Median PFS/OS (y)
<b>Controlled phase 3 trial</b>							
?MDex	M 10 mg/m <sup>2</sup> + Dex 40 mg days 1-4 q28	43 (100%)	46%	68%/32% (39%)	Overall 16%	2%	TTP 2.7/OS 4.7
?vs ASCT <sup>42</sup>	M 140-200 mg/m <sup>2</sup>	37 (100%)	48%	67%/41% (45%)	Hemodialysis 22%	24%	TTP 2.7/OS 1.8
<b>Autologous stem cell transplantation</b>							
?ASCT <sup>45</sup>	M 100-200 mg/m <sup>2</sup>	421 (76%)	45%	M200 -/43%	—	M200 9%	M200 3.4/8.4
				M100-140 -/24% (53%)		M100-140 14%	M100-140 1.8/3.8
?ASCT <sup>41</sup>	M 100-200 mg/m <sup>2</sup>	434	49% (25%)	76%/39% (47%)	—	10%	CR -/not reached PR -/8.9 NR -/2.7
?Risk-adapted ASCT <sup>48</sup>	M 100/140/200 mg/m <sup>2</sup>	40 (100%)	65% (28%)	79%/58% (70%)	During BDex, Tp 43%, cardiac 20%, anemia 13%	ASCT 10%	At 2 y: 69%/82%
	B 1.3 mg/m <sup>2</sup> (OW first 2 cycles, then TW)					BDex 4%	
	Dex 20 mg day of B and following day						
<b>Conventional chemotherapy</b>							
?MDex <sup>55,56</sup>	M 0.22 mg/kg + Dex 40 mg days 1-4 q28	46 (100%)	70%	67%/33% (48%)	Overall 11%, infection 6%	4%	3.8/5.1
<b>Immune-modulatory-based therapy</b>							
?CTD <sup>57</sup>	C 500 mg on days 1, 8, 15 q21/28	75 (41%)	59%	74%/21% (27%)	Grade ?2: sedation 40%, fluid retention 21%	4%	1.7/3.4
	T 50-200 mg/d						
	Dex 40 mg on days 1-4, 9-12 q21						
	or 20 mg on days 1-4 and 15-18q28						
?LDex <sup>61</sup>	L up to 25 mg on days 1-21 q28 Dex 40 mg on days 1-4, 15-18 q28	22 (41%)	64% (23%)	41%/- (23%)	Overall 86%, neutropenia 45%, Tp 27%, rash 18%, infection 18%, fatigue 18%	18%	1.6/-
	added in nonresponders to L alone						
?CLD <sup>66</sup>	C 300 mg/m <sup>2</sup> on days 1, 8, 15 q28	35 (11%)	63% (43%)	60%/11% (31%)	Overall 74%, Np 40%, Tp 40%, rash 10%, thrombosis 10%	9%	2.4/3.1
	L 15 mg on days 1-21 q28						
	Dex 40 mg on days 1, 8, 15, 22 q28						
?MLD <sup>69</sup>	M 0.18 mg/kg on days 1-4 q28	26 (100%)	58%	58%/23%, 42% with full-dose L (50%)	Overall 81%, Np 11%, heart failure 11%	—	At 2 y: 54%/81%
	L 5-15 mg on days 1-21 q28						
	Dex 40 mg on days 1-4 q28						
?PDex <sup>63</sup>	Pomalidomide 2 mg/d	33 (0)	82% (25%)	48%/3% (15%)	Np 30%, infection 27%, arrhythmia 21%, fatigue 18%	3%	1.2/2.3
	Dex 40 mg OW						
<b>Proteasome inhibitor-based therapy</b>							
?Bortezomib <sup>60</sup>	1.6 mg/m <sup>2</sup> OW	70 (0)	56%	OW: 69%/38%	Overall OW 50%, TW 79%	3%	At 1 y: OW: 72%/93%
	1.3 mg/m <sup>2</sup> TW			TW: 67%/24% (29%)	Tp 18% (TW), vomiting 12% (TW)		TW: 75%/84%
?CyBorD <sup>50</sup>	C 350 mg/m <sup>2</sup> on days 1, 8, 15 B 1.0-1.3 mg/m <sup>2</sup> TW	43 (47%)	74% (46%)	81%/65% frontline, 22% pretreated (46%)	19% discontinued (due to neuropathy in 14%)	0	At 2 y: 53%/98%
	Dex 20 mg TW						
?Ixazomib <sup>71</sup>	4.0 mg on days 1, 8, 15 q28 (MTD) Dex 40 mg on days 1-4 (added in nonresponders)	16 (0)	69% (6%)	42%/8%, VGPR 25% (-)	(Any grade) nausea 31%, diarrhea 25%, thrombocytopenia 25%	0	—

B, bortezomib; BDex, bortezomib dexamethasone; C, cyclophosphamide; CLD, cyclophosphamide, lenalidomide, dexamethasone; Dex, dexamethasone; F, frontline therapy; H, heart involvement; HR, overall hematologic response; L, lenalidomide; LDex, lenalidomide plus dexamethasone; M, melphalan; MLD, melphalan, lenalidomide, dexamethasone; MTD, maximum tolerated dose; N, number of patients; Np, neutropenia; NR, nonresponders; OR, organ response; OS, overall survival; OW, once weekly; PDex, pomalidomide plus dexamethasone; PFS, progression-free survival; PR, partial response; q, every; SAE, severe adverse events; T, thalidomide; Tp, thrombocytopenia; TTP, time to hematologic progression; TW, twice weekly. Intention-to-treat response rates are reported.