

**Svenska riktlinjer för  
AL amyloidosis 220127  
uppdaterad 240207**

**Arbetsgrupp:**

Dorota Knut	dorota.knut@vgregion.se
Konstantinos Lemonakis	konstantinos.lemonakis@skane.se
Kristina Carlson	kristina.carlson@akademiska.se
Markus Hansson	markus.h.hansson@vgregion.se
Sara Rosengren	sara.rosengren@akademiska.se
Ulf-Henrik Mellqvist	ulf-henrik.mellqvist@vgregion.se

**Syfte**

Att underlätta diagnostik och behandling av AL amyloidosis.

**Giltighetstid**

Till och med 250601

# Innehållsförteckning

Bakgrund.....	3
Introduktion.....	3
Patofysiologi.....	3
Klinisk bild.....	4
Diagnostik.....	4
Diagnoskriterier.....	4
Utredning vid misstänkt amyloidos.....	5
Fortsatt utredning vid påvisad AL amyloidos.....	5
Prognostiska faktorer.....	5
Definition av organengagemang.....	6
Primärbehandling.....	6
Roll av ASCT.....	6
Urvalskriterier för ASCT.....	7
Induktionsbehandling.....	7
Stamcellsmobilisering.....	8
Melfalandos.....	8
Rekommendation primärbehandling.....	8
Behandlingsutvärdering.....	9
Hematologisk respons.....	9
Organrespons.....	9
Uppföljning efter avslutad behandling.....	10
Behandling vid återfall/refraktär sjukdom.....	10
Relapsbehandlingar.....	11
Understödjande behandling.....	12
Organtransplantation vid AL amyloidos.....	13
Njurtransplantation.....	13
Hjärttransplantation.....	13
AL amyloidos av IgM-typ.....	13
Lokaliserad AL amyloidos.....	14
Kvalitetsregister.....	15
Behandlingsregimer.....	16
Bilaga 1: Patologen Uppsala.....	17
Bilaga 2: Prognosmodeller.....	18
Referenser.....	19

# Bakgrund

## Introduktion

Vid amyloidos sker inlagring av felaktigt veckade proteiner, vilka bildar olösliga fibriller karaktäriserade av en betaflak-struktur och flouescens vid färgning med Kongorött. Idag har mer än 40 olika proteiner identifierats med förmåga till bildning av patogen amyloid (1). Ursprunget hos proteinerna liksom amyloidens organaffinitet varierar beroende på typ av amyloidos. Behandling kan riktas mot flera steg i den amyloidbildande processen och skiljer sig kraftigt mellan olika amyloidostyper.

”Vid AL-amyloidos består fibrillerna av lätta immunglobulinkedjor och ”AL” står för *amyloid light chain*. Incidensen av AL amyloidos har beräknats till omkring 12 per miljon person-år (2). Högre incidens har rapporterats för AL än för andra former av amyloidos, men studier talar för att förekomsten av wild-type transtyretin amyloidos (ATTR) är underskattad och kan vara högre än den för AL (3,4). Den rapporterade medianåldern vid diagnos av AL amyloidos är cirka 74 år med en lätt manlig dominans (2,5).

Systemisk AL amyloidos är idag inte möjlig att bota, utan patienterna måste följas livslångt, dock kan en del patienter leva mycket länge med sjukdomen. Tidig diagnos och behandling är den viktigaste faktorn för överlevnad, särskilt vid hjärtengagemang. Hos patienter som diagnostiseras i avancerade sjukdomsstadier är den tidiga mortaliteten hög trots behandling (6). Medvetenhet om diagnosen, särskilt inom kardiologin har därför stor betydelse.

## Patofysiologi

Orsaken till AL amyloidos är en plasmacellsklon som producerar amyloidbildande lätta immunglobulinkedjor. Plasmacellsklonen är vanligtvis liten och indolent men AL amyloidos kan också förekomma sekundärt till myelom eller lymfom (framför allt Waldenströms sjukdom) (7). Vid systemisk AL amyloidos finns plasmacellsklonen i benmärgen och producerar cirkulerande lätta Ig-kedjor benägna till amyloidbildning, vilket kan ske i nästintill alla organ. Den lokaliserade formen av AL amyloidos orsakas av en lokal plasmacellsväxt som ger upphov till amyloidbildning begränsat till platsen för produktionen av de lätta Ig-kedjorna (8).

Mutationer i den variabla delen av de lätta Ig-kedjorna (IGVL) orsakar destabilisering av domänen vilket gör de lätta kedjorna benägna till aggregation. Dessa mutationer förekommer mer frekvent hos lambda än hos kappa-kedjor (9). Specifika IGVL mutationer har förknippats med systemisk jämfört med lokaliserad AL amyloidos, liksom med olika typ och grad av organengagemang (10). Aggregation beror delvis på nivån av den amyloidbildande lätta Ig-kedjan, men hos vissa patienter kan en låg nivå av prekursor proteinet fortfarande vara associerat med avancerad amyloidos, hos dessa patienter beror benägenhet till amyloidbildning snarare på lokaliseringen av IGVL mutationerna än på nivån involverad Ig-kedja (11).

De amyloidbildande lätta Ig-kedjorna aggregerar först i lösliga oligomerer/protofibriller, vilka sedan veckas och aggregerar ytterligare till betaflak-strukturen hos amyloidfibriller. Inbindning av bland annat glukosaminoglykaner och serum amyloid P (SAP) främjar och stabiliserar fibrillbildningen (12). Organpåverkan orsakas både av amyloidfibrillernas inverkan på vävnadsarkitekturen, och även av en

toxisk effekt av främst de lösliga oligomererna, dessa internaliseras i cellerna och orsakar ökad oxidativ stress, försämrad cellulär metabolism samt apoptos (13–15).

## Klinisk bild

AL amyloidos kan involvera nästintill alla organ, med undantag för hjärnan. De vanligast förekommande organen är hjärta och njurar. Hos majoriteten av patienterna är flera organ involverade, hos cirka 1/3 är bara ett organ involverat. Den involverade Ig-kedjan är av lambdatyp i majoriteten av fallen (cirka 70–80%). Lambda typ är associerat med mer njur- och nervengagemang medan kappa typ har mer leverengagemang (16,17).

Möjliga organsymtom vid diagnos:

- Hjärta: Förtjockning av hjärtväggar, restriktiv kardiomyopati, diastolisk dysfunktion. I sena stadier systolisk svikt. Arytmier, framför allt förmaksflimmer.
- Njurar: proteinuri/nefros
- Lever: hepatomegali, kolestatisk leverpåverkan främst ALP-stegring
- Perifera nervsystemet: symmetrisk ascenderande sensorisk och motorisk polyneuropati, karpaltunnelsyndrom
- Autonoma nervsystemet: ortostatism, tarm- och urinblåsedysfunktion
- Muskler: makroglossi, "shoulder pad"
- Hud: purpura, brillenhematom
- Koagulation: Faktor X brist på grund av selektiv affinitet av Faktor X till amyloid. Minskad produktion av koagulationsfaktorer vid leversjukdom. Förvärvad von Willebrands sjukdom. Förlängd blödningstid sekundärt till amyloidinlagring i kärlväggar.

Den lokaliserade formen av AL amyloidos (för detaljer vg se sid 14) engagerar vanligen urotelial vävnad, luftvägar, ögonlock och hud. Utveckling av systemisk sjukdom är mycket sällsynt, och överlevnaden skiljer sig inte från befolkningen i allmänhet (18).

## Diagnostik

### Diagnoskriterier

Definition av AL amyloidos enligt International Myeloma Working Group (IMWG) kriterier (19). För diagnos krävs samtliga följande kriterier:

- Påvisad systemisk amyloidos (dvs engagemang av njure, lever, hjärta, GI-kanal och/eller perifera nerver)
- Positiv amyloidfärgning med Kongorött från någon vävnad (tex fett, benmärg eller organbiopsi)
- Verifikation av AL amyloid (lätt kedja) med masspektrometri baserad analys eller immunoelektronmikroskopi (andra analysmetoder kan accepteras) (20)

- Påvisad monoklonal plasmacellsproliferation (M-komponent i serum eller urin, patologisk kvot fria lätta Ig-kedjor (FLC) eller klonala plasmaceller i benmärg)

Enligt dessa rekommendationer ska samtliga fyra kriterier uppfyllas för att diagnos ska kunna ställas. Enstaka (ca 2–3%) av 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 till exempel vara wild-type ATTR, vilken vid hjärtengagemang har betydligt bättre prognos än AL amyloidos.

## Utredning vid misstänkt amyloidos

I första hand rekommenderas kirurgisk biopsi från subkutant fett (bilaga patologen Uppsala). Vid adekvat biopsimaterial (ca 1 cm<sup>3</sup> fett) är sensitivitet vid systemisk AL amyloidos >90% (21). Vid negativt fynd men kvarstående amyloidosmisstanke rekommenderas biopsi från misstänkt engagerat organ.

Metoder för påvisande av amyloid är Kongorödfärgning eller elektronmikroskopi (det senare framför allt vid njurbiopsi). Vid fynd av amyloidos utförs komplettering med subtypning. Med aminosyrasekvensering eller masspektrometri kan amyloidproteinet karaktäriseras. Immunhistokemi är mindre tillförlitligt vid AL än vid AA och ATTR amyloidos (20).

## Fortsatt utredning vid påvisad AL amyloidos

- Hb, LPK, B-celler, TPK, Ca, P-och U-proteinfraktioner, FLC. Benmärgsprov för morfologi, "myelom FISH" inkluderande t(11;14) och ev. amyloidfärgning.
- NT-proBNP, troponin. EKG, eventuellt långtidsregistrering av EKG. Ekokardiografi eller MR hjärta (bedöms likvärdiga vid stegrade hjärtmarkörer, inför högdosterapi rekommenderas ekokardiografi) (22).
- PK, APTT, bilirubin, ALP, ASAT, ALAT, LD. Faktor X (om PK eller APTT patologiskt). Vid misstanke om leverengagemang ultraljud eller CT lever.
- Kreatinin, GFR bestämning, Na, K, albumin, urinsticka, ev. dygnsurin (dU) albumin, ev. ultraljud av njurar.
- Ev. neurografi

## Prognostiska faktorer

Den viktigaste prognostiska faktorn är hjärtengagemang. Andra prognosfaktorer är antal engagerade organ, terapivar och samtidig förekomst av myelom.

De viktigaste biomarkörerna för prognos är hjärtmarkörerna troponin och NT-proBNP. Flera prognosmodeller med dessa markörer finns. Mayo 2004 stage med europeisk modifiering (23–26) och Mayo 2012 stage (27) som även inkluderar FLC nivå i algoritmen kan användas för prognosvärdering inte bara vid diagnos utan även vid utvärdering 3 och 6 mån efter terapistart och inför start av andra linjens terapi (28,29).

## Definition av organengagemang

Involverat organ	Kriterier (30)
Hjärta	<ul style="list-style-type: none"><li>- Nt-pro-BNP &gt;332 ng/l eller</li><li>- Septumtjocklek &gt;12 mm vid ekokardiografi</li></ul>
Njure	Proteinuri >0,5 g/dygn
Lever	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hepatomegali (bredd &gt;15 cm) eller</li><li>- ALP &gt;1,5 ggr över referensintervall</li></ul>
Tarm	Biopsiverifierad med symptom (diarréer och viktnedgång)
Nervsystem	<ul style="list-style-type: none"><li>- Symmetrisk sensorisk och/eller motorisk perifer neuropati i nedre extremiteterna eller</li><li>- Autonom neuropati</li></ul>

## Primärbehandling

Inför behandlingsval för patienter med nydiagnostiserad AL amyloidos bör hänsyn tas till patienters ålder, organengagemang (framförallt hjärtengagemang) och komorbiditet. Yngre patienter utan signifikant organengagemang kan bli aktuella för högdos melfalan med autologt stamcellsstöd (ASCT) medan äldre patienter eller patienter med signifikant organpåverkan ges mindre intensiv behandling.

## Roll av ASCT

ASCT vid AL amyloidos leder till bra hematologisk respons och även lång progressionsfri överlevnad (PFS) (31–33) men innebär även en betydligt större risk för komplikationer och transplantationsrelaterad mortalitet jämfört med då motsvarande behandling ges vid myelom. Arytmier, förvärrad hjärtsvikt och njursvikt kan förekomma efter ASCT. Redan vid stamcellsmobilisering löper patienterna risk för sådana komplikationer (34). Transplantationsrelaterad mortalitet har dock minskat över åren (31,35).

Det finns inga randomiserade studier som jämför induktionsbehandling med moderna läkemedel såsom bortezomib och daratumumab med och utan ASCT varför det är oklart om ASCT leder till längre PFS och OS (overall survival) hos patienter som når komplett hematologisk respons med enbart induktionsbehandling. Det är alltså viktigt att göra en individuell bedömning gällande risk och nytta med ASCT vid diagnos.

## Urvalskriterier för ASCT

Internationellt finns konsensus om att ASCT kan övervägas när patienten uppfyller samtliga kriterier (36):

Biopsiverifierad AL amyloidos med minst ett engagerat vitalt organ samt:

- Ålder <70 år
- ECOG performance status  $\leq 2$
- NYHA klass <III
- LVEF  $\geq 40\%$
- Systoliskt blodtryck >90 mmHg
- Troponin T <60 ng/l, troponin I <0,1 ng/ml och hs-troponin T <75 ng/ml
- NT-proBNP <5000 ng/l
- eGFR >30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (patienter som redan är i dialys exkluderas ej. Vid GFR<30 finns det ökad risk för aggraverad njursvikt och beslut om ASCT bör tas på individuell basis, Melfalan dos bör i så fall reduceras till 140mg/kvm)
- Bilirubin <35  $\mu\text{mol/l}$
- Diffusionskapacitet vid spirometri >50%

Definitiva exklusionskriterier för ASCT är:

- Symtomatisk och/eller behandlingsrefraktär ventrikulär eller förmaksarytmi
- Symtomatisk och/eller behandlingsrefraktär pleuravätska
- Inkompenserad hjärtsvikt
- Ortostatisk hypotoni refraktär till behandling
- Faktor X-brist (nivå under 25%) och/eller aktiv blödning
- Extensivt GI-engagemang

## Induktionsbehandling

Bortezomibinnehållande behandling, främst i kombination med cyklofosamid eller melfalan, kan leda till hög andel hematologisk respons (37,38). Induktionsbehandling före ASCT har i en retrospektiv studie visat förlänga OS (39,40). Lenalidomid (i kombination med bortezomib och dexametason) kan leda till djup respons men ger en ökad risk för njursvikt, kan leda till ökning av NT-proBNP och tolereras dåligt (41,42).

Kombination av bortezomib med cyklofosamid och dexametason (VCD) är en behandling som tolereras väl och ger en hög andel hematologisk respons. Det har nyligen publicerats en randomiserad fas III studie där tillägg av daratumumab till VCD utvärderades (43). I studien randomiserades patienter till 6 cykler VCD med eller utan daratumumab. Patienter i daratumumabgruppen fortsatte sedan med daratumumab månadsvis i sammanlagt två år. Tillägg av daratumumab till VCD ledde till 53% hematologisk CR (komplett respons) jämfört med 18% i VCD gruppen. Sex månader efter behandlingsstart sågs högre frekvens av organrespons i daratumumabgruppen (hjärtrespons 41% vs 22% och njurrespons 53% vs 24%). Det finns inga studier där induktionsbehandling innehållande daratumumab har kombinerats med efterföljande ASCT.



## Stamcellsmobilisering

Viss toxicitet i form av arytmier, tromboemboliska händelser, hypotoni, viktuppgång och försämrad njurfunktion kan förekomma vid stamcellsmobilisering. För att minska risken för toxicitet rekommenderas G-CSF utan cyklofosamid. Vid otillräcklig mobilisering kan plerixafor användas. Överväg ineliggande mobilisering för sköra patienter (framförallt vid hjärtengagemang).

Hos unga patienter där en andra högdosbehandling bedöms kunna bli aktuell vid relaps (se avsnitt relapsbehandling) kan insamling av stamceller till två behandlingar övervägas.

## Melfalandos

Retrospektiva data talar för att 200 mg/m<sup>2</sup> melfalan leder till bättre PFS och OS jämfört med 140 mg/m<sup>2</sup> varför den dosen rekommenderas (44). Undantag är patienter med GFR <30 ml/min/m<sup>2</sup> då dosen bör reduceras till 140 mg/m<sup>2</sup>.

### Rekommendation primärbehandling

- 1) Patienter aktuella för ASCT
  - Induktionsbehandling med fyra cykler daratumumab-VCD (dara-VCD).
  - Stamcellsmobilisering med enbart G-CSF (och eventuellt plerixafor).
  - ASCT rekommenderas vid utebliven hematologisk CR efter induktionsbehandling. Om CR uppnåtts efter induktionsbehandling kan ASCT skjutas upp till första relaps.
  - Konditionering med melfalan 200 mg/m<sup>2</sup> (140 mg/m<sup>2</sup> vid GFR <30 ml/min/ m<sup>2</sup>).
  - Om VGPR inte uppnås efter ASCT rekommenderas konsolidering med två cykler dara-VCD (eller den regim som gavs vid induktion).
  - Underhållsbehandling efter ASCT rekommenderas ej.
- 2) Patienter ej aktuella för ASCT
  - Induktionsbehandling med sex cykler dara-VCD rekommenderas till patienter som bedöms tolerera intensiv behandling.
  - Underhållsbehandling med daratumumab månadsvis rekommenderas efter induktionsbehandling. Underhållsbehandling bör pågå i 18 månader (dvs sammanlagt 24 månaders behandling).
  - VCD, VMDEX (velcade-melfalan-dexametason), VelDex eller MelDex är behandlingsalternativ för patienter där intensiv behandling ej bedöms vara aktuell.

Behandlingsbyte bör övervägas om PR inte uppnås efter två behandlingscykler. Om patienten är aktuell för ASCT kan byte till lenalidomid-innehållande kombination såsom dara-VRD övervägas (OBS! maxdos lenalidomid 15 mg). Till patienter som inte är aktuella för ASCT kan melfalan eller IMiD-baserad behandling ges.

Tidigare rekommenderades tillägg av doxycyklin vid hjärtengagemang baserat på retrospektiva data (45). En relativt nyligen randomiserad studie kunde dock inte bekräfta dessa resultat (46) varför doxycyklin inte kan rekommenderas.

## Behandlingsutvärdering

### Hematologisk respons

För att bedöma hematologisk respons används skillnad mellan involverad och icke-involverad fri lätt kedja (dFLC). Uppnådd CR är associerad med längre OS redan tre månader från behandlingsstart (47,48). Flertalet patienter har en M-komponent vid diagnos, det finns retrospektiva data som talar för att kvarstående M-komponent efter induktionsbehandling (och innan ASCT) har en oberoende negativ prognostisk betydelse (49).

Responsgrad	Kriterier
Komplett respons (CR)	Negativ serum och urin immunfixation samt normalisering av FLC kvot
Mycket god partiell respons (VGPR)	dFLC <40 mg/l*
Partiell respons (PR)	>50% minskning av dFLC
Ingen respons	Ej uppnådd PR
Progress	Kriterier
Från CR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Detekterbar M-komponent eller</li> <li>- Patologisk FLC-kvot (involverad lätt kedja måste dubblas)</li> </ul>
Från PR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 50% ökning av M-komponent till &gt;5 g/l eller</li> <li>- 50% ökning av urin M-komp till &gt;200 mg/d eller</li> <li>- Ökning av involverad fri lätt kedja med minst 50% till &gt;100 mg/l</li> </ul>

\*Om dFLC vid diagnos <50 mg/l kan dFLC <10 mg/l användas för att definiera VGPR (50)

### Organrespons

För bedömning av organrespons används vanligen följande kriterier som har rekommenderats av "Roundtable on Clinical Research in Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis" (47,51).

Organ	Responskriterier
Hjärta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NT-proBNP respons: &gt;30% och &gt;300 ng/l minskning hos patienter med NT-proBNP <math>\geq</math>650 ng/l före behandling</li> <li>- NYHA-klass respons: minskning med <math>\geq</math>2 klasser hos patienter med NYHA klass III eller IV före behandling</li> </ul>
Njure	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 50% minskning (minst 0,5 g/d) av dU-albumin (vid nivå &gt;0,5 g/d före behandling)</li> <li>- eGFR får inte ha minskat med mer än 25%.</li> </ul>
Lever	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 50% minskning av ALP eller</li> <li>- Minst 2 cm minskning av leverstorlek radiologiskt</li> </ul>
Organ	Progresskriterier
Hjärta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NT-proBNP ökning &gt;30% och &gt;300 ng/l eller</li> <li>- Troponin ökning <math>\geq</math>33% eller</li> <li>- Ejektionsfraktion minskning <math>\geq</math>10%</li> </ul>
Njuror	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 50% ökning (med minst 1 g/d) av dU-albumin till &gt;1 g/d eller</li> <li>- 25% minskning av eGFR</li> </ul>
Lever	50% ökning av ALP från lägsta nivå

## Uppföljning efter avslutad behandling

Eftersom hematologisk progress föregår försämrad organfunktion bör uppföljningen fokusera på fria lätta kedjor i serum (FLC). I de fall där man har för avsikt att behandla vid biokemisk progress bör FLC och elfores kontrolleras månatligen. Markörer för organpåverkan såsom NT-proBNP, troponin, U-albumin och ALP kan kontrolleras var 3:e månad.

## Behandling vid återfall/refraktär sjukdom

Patienter som inte svarat på behandling med minst partiell respons bör påbörja sviktbehandling så snart som möjligt. Det finns för närvarande inga tydliga riktlinjer angående indikation och tidpunkt för start av behandling vid relaps. Uppfyllande av kriterier för organprogress kan förutspå kortare patient- och njuröverlevnad och behandling bör inledas innan organprogress föreligger (52,53). Generellt föregås organprogress av FLC-ökning vilken man inte bör bortse ifrån även om den ter sig liten. Andra faktorer som ska beaktas är FLC-nivå och svårighetsgrad av organpåverkan vid diagnos, samt kvaliteten på tidigare behandlingssvar. Behandling rekommenderas starta vid hematologisk progress enligt definition i tabell. Förutom laboriekriterierna är balansen mellan patientens hälsotillstånd och möjligheten att genomgå terapi mycket viktig (54). Således bör varje behandlingsstart vara ett välgrundat beslut baserat på patientens tillstånd.

Behandlingsval baseras bland annat på effekt och biverkningar av tidigare behandlingar. Upprepande av initial behandling kan rekommenderas om god tolerabilitet och lång remission, men byte till annan regim fordras om uttalad toxicitet, refraktär sjukdom eller snabbt återfall.

Cytogenetik kan vara vägledande vid val av sviktbehandling. Hos cirka 50% av AL patienter föreligger t(11;14), vilket är förknippat med sämre PFS och OS vid behandling med bortezomib (55,56). Däremot har dessa patienter bättre effekt av venetoklax.

Äldre patienter med AL amyloidos har oftare organsvikt vilket gör behandling till en utmaning. Medicinering behöver anpassas individuellt beroende av patientens tillstånd. Toxicitet av vissa läkemedel bör tas i särskilt beaktande (tex neuropati för bortezomib, njursvikt för lenalidomid). Dosreduktion av läkemedel och understödande behandling spelar en viktig roll (57).

## Relapsbehandlingar

Hos unga patienter kan förnyad ASCT utföras vid relaps. Bäst resultat uppnås hos patienter med långvarig remission (>5 år) efter ASCT nr 1 och hos de som inte erhållit andra behandlingslinjer mellan ASCT nr 1 och ASCT nr 2 (58).

Patienter som inte erhållit daratumumab tidigare bör ges denna behandling vid återfall, antingen som singelbehandling eller i kombination med bortezomib eller IMiD (59–61).

Patienter som inte är bortezomibrefraktära/intoleranta kan ges bortezomibbaserad terapi till exempel VCD eller VelDex.

Till bortezomibrefraktära/intoleranta patienter kan IMiD-baserad terapi övervägas, pomalidomid-dexametason eller lenalidomid-dexametason. Dosen lenalidomid bör vara reducerad till max 15 mg/d (62,63).

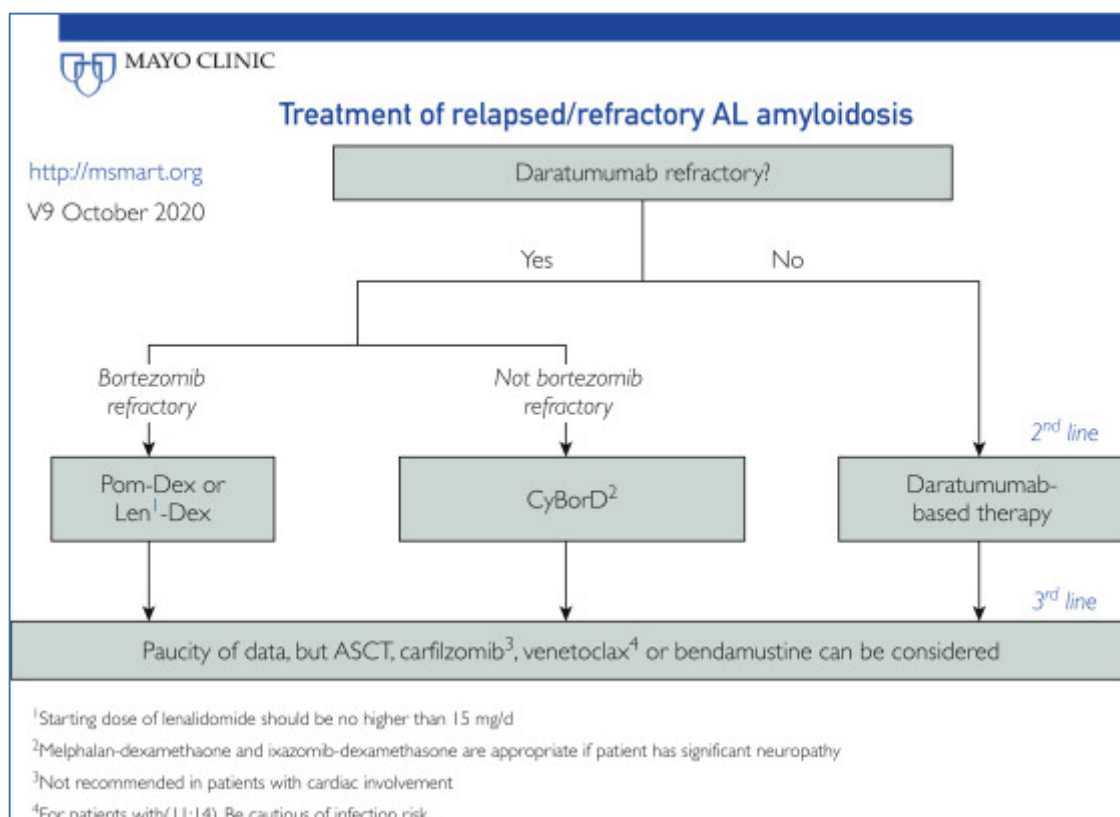
Melfalan-dexametason, ixazomib-dexametason är andra alternativ framför allt till patienter med signifikant neuropati (64).

Som tredje linjens behandling finns kan följande terapier övervägas:

- Carfilzomib (ej vid hjärtamyloidos)
- Venetoklax
- Bendamustin

Behandling med venetoklax har visat lovande resultat hos patienter med refraktär AL amyloidos. Venetoklax kan ges som singel eller tillsammans med dexametason med eller utan bortezomib. Behandlingen rekommenderas framför allt till patienter med t(11;14). Startdos 100 mg/d rekommenderas med upptrappning vad 3:e dag till dos 400 mg/d (65). I studier gavs behandling tills progress eller toxicitet (66,67). Stor infektionsrisk har observerats.

Mayo Clinic rekommenderar sviktbehandling enligt följande algoritm (54):



## Understödjande behandling

På grund av organkomplikationer av amyloidos är understödjande behandling viktig både under perioden med kemoterapi och efter dess slutförande.

Hos patienter med amyloidos ses ofta hypotoni relaterat till hjärtpåverkan, autonom neuropati och hypoalbuminemi. Konventionell hjärtsviktsbehandling med ACE-hämmare/ARB och betablockerare bör undvikas på grund av begränsad effekt och dålig tolerans. Patienter med amyloidos är predisponerade för utveckling av perifert ödem, därför rekommenderas de att begränsa sitt saltintag och använda diuretika vid behov med övervakning av kroppsvikt. Vid hypotoni rekommenderas kompressionsstrumpor och i vissa fall kan behandling med alfareceptoragonist prövas. Pacemaker/ICD kan bli aktuellt vid arytmier, däremot brukar primärprofylaktisk ICD inte rekommenderas (68,69).

Vid smärtsam polyneuropati kan gabapentin och pregabalin användas.

Hos patienter med AL amyloidos är låg kroppsvikt och dåligt näringsstatus ogynnsamma faktorer, i sådana fall bör kontakt med dietist föranstaltas (70)

## Organtransplantation vid AL amyloidos

Eftersom njurar och/eller hjärta är de vanligaste målorganen att drabbas vid AL amyloidos har det fallit sig naturligt att man undersökt möjligheterna av att återställa organfunktion genom transplantation. Det finns mycket tidiga fallbeskrivningar av njur-respektive hjärtransplantation vid AL amyloidos. Fortsatt är detta en åtgärd som blir aktuell för ett fåtal av patienterna men resultaten på senare år är uppmuntrande.

### Njurtransplantation

De fallserier som har publicerats under senare år visar att resultaten för njurtransplantation vid AL amyloidos är helt jämförbara med transplantation som görs på grund av diabetes mellitus, både när det gäller överlevnad för patient och transplantat. Patienter som också har hjärtpåverkan uppvisar sämre prognos och mer uttalad hjärtpåverkan bör betraktas som en kontraindikation. Talandes för transplantation är mycket gott svar på initial behandling, minst hematologisk VGPR. Njurtransplantation kan även övervägas vid mycket stabil, icke behandlingskrävande sjukdom där njurfunktionen trots detta fortsätter försämrats och kräver dialys. Det finns idag också relativt mycket data som visar att man kan behandla progress av amyloidosjukdomen utan att detta skadar det transplanterade organet (71).

### Hjärtransplantation

Hjärtransplantation kan övervägas för yngre patienter utan betydande komorbiditet som debuterar med en mycket svår hjärtpåverkan med kort förväntad överlevnad, men där övriga organ är intakta. Eftersom svår hjärtpåverkan oftast utesluter mer intensiv behandling får man vanligtvis genomföra hjärtransplantation först och sedan gå vidare med amyloidosbehandling som alltid bör sikta mot autolog stamcellstransplantation vilken kan ske cirka 3-12 månader efter organtransplantationen. Även efter hjärtransplantation kan eventuell amyloidosprogress behandlas, men försiktighet bör iakttas med IMiDs då det finns beskrivet flera fall av rejektion efter sådan behandling (72,73).

## AL amyloidos av IgM-typ

AL amyloidos av IgM-typ (AL-IgM) utgör cirka 5–10% av alla fall och bör betraktas som en klinisk entitet då dessa patienter på flera punkter skiljer sig från AL amyloidos som är av icke-IgM typ (nIgM). Vår kunskap om denna subtyp bygger enbart på retrospektiva genomgångar från stora amyloidoscentra.

Klonen kan vara av ren plasmacellstyp och påminner då mer om nIgM, men det är vanligare, ca 2/3, att den orsakas av en mer typisk B-cellsklon och patienten kan uppfylla kriterier för lymfoplasmocytiskt lymfom (LPL) inklusive Mb Waldenström.

AL-IgM uppvisar oftare leverengagemang, lymfkörtelförstoring och polyneuropati samt mer sällan kardiellt engagemang jämfört med nIgM. Cytogenetiskt ses också skillnader då AL IgM mindre ofta uppvisar t(11:14) men ofta *MYDL*<sup>265P</sup> vilket är vanligt förekommande vid Mb Waldenström samt också *CXCR4*<sup>WHIM</sup>. Båda dessa mutationer talar för att klonen är av B-cells typ.

En särskild utmaning är fynd av M-komponent av IgM-typ vid polyneuropati då detta också skulle kunna bero på anti-MAG antikroppar och CIPD. Vid misstanke om AL-IgM bör förutom sedvanlig utredning för AL amyloidos även utredning av NHL utföras. Det kan också vara av värde att kontrollera NT-proBNP, ALP och u-albumin vid MGUS av IgM-typ för att inte missa en underliggande AL-IgM.

Trots att AL-IgM mer sällan har hjärtengagemang är prognosen oftast något sämre jämfört med nIgM. Leverengagemang förefaller vara en markör för sämre prognos. Ett mycket viktigt fynd är att begränsat hematologiskt behandlingssvar är förknippat med klart kortare PFS och OS. Man bör alltså vara aggressiv i sin behandling av AL-IgM och sikta på minst hematologisk VGPR.

Eftersom den drivande klonen oftast är av B-cellstyp har sjukdomen vanligtvis behandlats med olika kombinationer inkluderande rituximab. En kombination som i små serier har visat god effekt är rituximab, bendamustin och bortezomib. Erfarenheten av kombinationer innehållande både rituximab och daratumumab är ännu begränsade. Om patienten är aktuell för autolog stamcellstransplantation bör man välja konditionering av typ BEAM om man bedömer sjukdomen vara av LPL-typ (74).

## Lokaliserad AL amyloidos

Lokaliserad AL amyloidos innebär som namnet beskriver en ansamling av amyloid i ett organ eller område utan tecken på generell AL amyloidos eller ökat antal plasmaceller i benmärgen. Den lokaliserade amyloiden består lika ofta av kappakedjor som lambdakedjor, till skillnad från systemisk AL amyloidos. Ofta finner man monoklonala plasmaceller som omgärdar den lokala amyloiden (8).

Hos drygt 600 diagnostiserade patienter i Storbritannien fördelade sig involverat organ enligt följande: luftvägar/lungor 25%, urinblåsa 15%, hud 14%, lungor 8%, lymfkörtlar/tonsiller 6%, gastrointestinalkanalen 6%, ögon 4%. M-komponent hittades hos 12% av patienterna.

Behandlingen utgörs i första hand av kirurgiskt avlägsnande av amyloiden. Laserbehandling kan i vissa fall användas om amyloiden sitter ytligt och i något enstaka fall kan strålbehandling eller systemisk behandling behöva användas.

Risken för övergång i systemisk AL amyloidos är mycket låg, i det brittiska materialet av drygt 600 patienter och en medeluppföljning på 64 månader var det endast 1 patient som utvecklade systemisk AL amyloidos och 5 års överlevnaden låg på 92% (75).

## Kvalitetsregister

Samtliga fall av systemisk AL amyloidos (inte lokaliserad) ska rapporteras i formuläret för AL amyloidos som ligger under Myelomregistret i INCA. Patienter diagnostiserade från 1 januari 2024 ska anmälas. Anmälan görs i nuläget endast vid diagnos. Om patienten även har symtomatiskt myelom med CRAB-kriterium ska formuläret för både myelom och AL amyloidos fyllas i. Däremot ska AL amyloidos med > 10% plasmaceller inte anmälas som myelom om CRAB-kriterium saknas. Dessa patienter ska alltså inte rapporteras som AL amyloidos och asymtomatiskt myelom utan bara registreras som AL amyloidos. Eftersom AL amyloidos inte anmäls till Cancerregistret krävs det att rapportering sker spontant.



## Behandlingsregimer

### Dara-VCD

Daratumumab: 1800 mg sc en gång/vecka i cykel 1+2 och en gång/varannan vecka cykel 3–6

Bortezomib: 1,3 mg/m<sup>2</sup> sc Dag 1, 8, 15, 22

Cyklofosamid: 300 mg/m<sup>2</sup> per os (maxdos 500 mg) Dag 1, 8, 15, 22

Dexametason: 20–40 mg per os Dag 1, 8, 15, 22

28 dagars cykel, alltså ingen uppehållsvecka!

Efter cykel 6 rekommenderas Daratumumab en gång/månad fram till två år efter behandlingsstart

### VCD

Bortezomib: 1,3 mg/m<sup>2</sup> sc Dag 1, 8, 15, 22

Cyklofosamid: 300 mg/ m<sup>2</sup> per os (maxdos 500 mg) Dag 1, 8, 15, 22

Dexametason: 20–40 mg per os Dag 1, 8, 15, 22

35 dagars cykel. Sex cykler rekommenderas.

### VMDEX

Bortezomib: 1,3 mg/ m<sup>2</sup> sc Dag 1, 8, 15, 22

Melfalan: 0,22 mg/kg Dag 1–4

Dexametason: 20–40 mg Dag 1-4

35 dagars cykel. 8 cykler rekommenderas. Man kan överväga att ge Bortezomib två gånger/vecka (Dag 1, 4, 8, 11) i 28 dagars cykel i de första två behandlingscykler hos patienter där man önskar mer intensiv behandling.

### VelDex

Bortezomib: 1,3 mg/ m<sup>2</sup> sc Dag 1, 8, 15, 22

Dexametason 20 mg per os Dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23

35 dagars cykel

### MelDex

Melfalan: 0,22 mg/kg Dag 1-4

Dexametason: 20-40 mg Dag 1-4

35 dagars cykel. 8–9 behandlingscykler rekommenderas.

## Bilaga 1: Patologen Uppsala

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.

### 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 symfylen, 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 ½ -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.

### 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 vävnadentvättats 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 immunoglobulinkedjor. Därför krävs antikroppar som framtagits speciellt för typbestämning av amyloid.

Lokaliserad (tumörlik) amyloidos är förknippade med speciella svårigheter. Biopsi måste då tas från självförändringen 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.

### Laboratorium för amyloiddiagnostik

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

Patologiavdelningen  
Akademiska Sjukhuset  
751 85 Uppsala

Upplysningar kan lämnas av  
Per Westermark tel 0703 669358  
Ulrika Thelander tel 0722 868688  
Justina Vesterlund tel 0702 207421

## Bilaga 2: Prognosmodeller

Prognos-modell	Riskfaktor, gränsvärde	Stadium	
<b>Mayo 2004 med europeisk modifiering</b>	1) Troponin: <ul style="list-style-type: none"> <li>- TnT<math>\geq</math>0.035 mkg/l eller</li> <li>- TnI<math>\geq</math>0.1 mkg/l eller</li> <li>- Hs TnT<math>\geq</math>50 ng/l</li> </ul> 2) BNP: <ul style="list-style-type: none"> <li>- NT-proBNP<math>\geq</math>332 ng/l eller</li> <li>- BNP<math>\geq</math>81 ng/l</li> </ul>	Stadium I	Ingen riskfaktor
		Stadium II	1 riskfaktor
		Stadium IIIA	2 riskfaktorer NT-proBNP <8500ng/l eller BNP<700ng/l
		Stadium IIIB	2 riskfaktorer NT-proBNP $\geq$ 8500ng/l eller BNP $\geq$ 700ng/l
<b>Mayo 2012</b>	1) Troponin: <ul style="list-style-type: none"> <li>- TnT<math>\geq</math>0.025 mkg/l eller</li> <li>- Hs TnT<math>\geq</math>40 ng/l</li> </ul> 2) BNP: <ul style="list-style-type: none"> <li>- NT-proBNP<math>\geq</math>1800 ng/l eller</li> <li>- BNP<math>\geq</math>400 ng/l</li> </ul> 3) dFLC $\geq$ 180mg/l	Stadium I	Ingen riskfaktor
		Stadium II	1 riskfaktor
		Stadium III	2 riskfaktorer
		Stadium IV	3 riskfaktorer

## Referenser

1. Riek R, Eisenberg DS. The activities of amyloids from a structural perspective. *Nature*. 2016;539(7628):227–35.
2. Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, Kumar S, Cerhan JR, Therneau TM, m.fl. Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(3):465–71.
3. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, m.fl. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: A population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40(3):232–9.
4. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, De Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, m.fl. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585–94.
5. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O’Fallon WM, m.fl. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79(7):1817–22.
6. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, Dingli D, Buadi FK, m.fl. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: Cracking the glass ceiling of early death. *Blood*. 2017;129(15):2111–9.
7. Merlini G, Stone MJ, Dc W. Dangerous small B-cell clones Review in translational hematology Dangerous small B-cell clones. 2013;108(8):2520–30.
8. Westermarck P. Localized AL amyloidosis: A suicidal neoplasm? *Ups J Med Sci*. 2012;117(2):244–50.
9. Blancas-Mejia LM, Misra P, Dick CJ, Cooper SA, Redhage KR, Bergman MR, m.fl. Immunoglobulin light chain amyloid aggregation. *Chem Commun*. 2018;54(76):10664–74.
10. Kourelis TV, Dasari S, Theis JD, Ramirez-Alvarado M, Kurtin PJ, Gertz MA, m.fl. Clarifying immunoglobulin gene usage in systemic and localized immunoglobulin light-chain amyloidosis by mass spectrometry. *Blood*. 2017;129(3):299–306.
11. Poshusta TL, Sikkink LA, Leung N, Clark RJ, Dispenzieri A, Ramirez-Alvarado M. Mutations in specific structural regions of immunoglobulin light chains are associated with free light chain levels in patients with AL amyloidosis. *PLoS ONE*. 2009;4(4).
12. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349(6):583–96.
13. McWilliams-Koeppen HP, Foster JS, Hackenbrack N, Ramirez-Alvarado M, Donohoe D, Williams A, m.fl. Light chain amyloid fibrils cause metabolic dysfunction in human cardiomyocytes. *PLoS ONE*. 2015;10(9):1–18.
14. Brenner DA, Jain M, Pimentel DR, Wang B, Connors LH, Skinner M, m.fl. Human Amyloidogenic Light Chains Directly Impair Cardiomyocyte Function Through an Increase in Cellular Oxidant Stress. *Circ Res*. 2004;94(8):1008–10.

15. Imperlini E, Gneccchi M, Rognoni P, Sabidò E, Ciuffreda MC, Palladini G, m.fl. Proteotoxicity in cardiac amyloidosis: Amyloidogenic light chains affect the levels of intracellular proteins in human heart cells. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–19.
16. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, m.fl. Changes in serum-free light chain rather than intact monoclonal immunoglobulin levels predicts outcome following therapy in primary amyloidosis. *Am J Hematol.* 2011;86(3):251–5.
17. Sidiqi MH, Aljama MA, Muchtar E, Buadi FK, Warsame R, Lacy MQ, m.fl. Light chain type predicts organ involvement and survival in AL amyloidosis patients receiving stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2018;2(7):769–76.
18. Kourelis TV, Kyle RA, Dingli D, Buadi FK, Kumar SK, Gertz MA, m.fl. Presentation and Outcomes of Localized Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(6):908–17.
19. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, m.fl. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* november 2014;15(12):e538–48.
20. Benson MD, Berk JL, Dispenzieri A, Damy T, Gillmore JD, Hazenberg BP, m.fl. Tissue biopsy for the diagnosis of amyloidosis: experience from some centres. *Amyloid.* 12 november 2021;1–6.
21. Garcia Y, Collins AB, Stone JR. Abdominal fat pad excisional biopsy for the diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *Hum Pathol.* februari 2018;72:71–9.
22. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, m.fl. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2—Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol.* april 2020;27(2):659–73.
23. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, m.fl. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: A staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3751–7.
24. Kumar SK, Gertz MA, Dispenzieri A. Validation of Mayo Clinic staging system for light chain amyloidosis with high-sensitivity troponin. *J Clin Oncol.* 2019;37(2):171–3.
25. Muchtar E, Kumar SK, Gertz MA, Grogan M, AbouEzzeddine OF, Jaffe AS, m.fl. Staging systems use for risk stratification of systemic amyloidosis in the era of high-sensitivity troponin T assay. *Blood.* 2019;133(7):763–6.
26. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, Gillmore JD, Dimopoulos MA, Lane T, m.fl. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood.* 2013;121(17):3420–7.
27. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, m.fl. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):989–95.
28. Hwa YL, Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, Buadi FK, Dingli D, m.fl. Prognostic restaging at the time of second-line therapy in patients with AL amyloidosis. *Leukemia.* maj 2019;33(5):1268–72.

29. Abdallah N, Dispenzieri A, Muchtar E, Buadi FK, Kapoor P, Lacy MQ, m.fl. Prognostic restaging after treatment initiation in patients with AL amyloidosis. *Blood Adv.* 23 februari 2021;5(4):1029–36.
30. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, m.fl. 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. *Am J Hematol.* 2005;79(4):319–28.
31. Sharpley FA, Petrie A, Mahmood S, Sachchithanatham S, Lachmann HJ, Gillmore JD, m.fl. A 24-year experience of autologous stem cell transplantation for light chain amyloidosis patients in the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2019;187(5):642–52.
32. Cibeira MT, Sanchorawala V, Seldin DC, Quillen K, Berk JL, Dember LM, m.fl. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood.* 2011;118(16):4346–52.
33. Rosengren S, Mellqvist UH, Nahi H, Forsberg K, Lenhoff S, Strömberg O, m.fl. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in Sweden, long-term results from all patients treated in 1994-2009. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(12):1569–72.
34. Yeh JC, Shank BR, Milton DR, Qazilbash MH. Adverse Prognostic Factors for Morbidity and Mortality During Peripheral Blood Stem Cell Mobilization in Patients with Light Chain Amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* april 2018;24(4):815–9.
35. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK, Warsame RM, Lacy MQ, Dispenzieri A, m.fl. Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Decreased Early Mortality Over Time. *J Clin Oncol.* 2018;36(13):1323–9.
36. Sanchorawala V, Boccadoro M, Gertz M, Hegenbart U, Kastritis E, Landau H, m.fl. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid.* 16 november 2021;1–7.
37. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, Mahmood S, Sachchithanatham S, Foard D, m.fl. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood.* 2019;134(25):2271–80.
38. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, Cibeira MT, Kwok F, m.fl. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):JCO.20.01285.
39. Afrough A, Saliba RM, Hamdi A, Honhar M, Varma A, Cornelison AM, m.fl. Impact of Induction Therapy on the Outcome of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(11):2197–203.
40. Hwa YL, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Kourelis TV, m.fl. Induction therapy pre-autologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective evaluation. *Am J Hematol.* 2016;91(10):984–8.
41. Specter R, Sanchorawala V, Seldin DC, Shelton A, Fennessey S, Finn KT, m.fl. Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 01 mars 2011;26(3):881–6.

42. Kastiris E, Dialoupi I, Gavriatopoulou M, Roussou M, Kanellias N, Fotiou D, m.fl. Primary treatment of light-chain amyloidosis with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. *Blood Adv.* 2019;3(20):3002–9.
43. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, m.fl. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med.* 01 juli 2021;385(1):46–58.
44. Tandon N, Muchtar E, Sidana S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Dingli D, m.fl. Revisiting conditioning dose in newly diagnosed light chain amyloidosis undergoing frontline autologous stem cell transplant: Impact on response and survival. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(8):1126–32.
45. Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J.* 2017;7(3):89–91.
46. Shen K, Fu W, Wu Y, Dong Y, Huang Z, Wei Y, m.fl. Doxycycline Combined With Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone Chemotherapy for Newly Diagnosed Cardiac Light-Chain Amyloidosis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 04 januari 2022;145(1):8–17.
47. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, m.fl. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: Impact on survival outcomes. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4541–9.
48. Palladini G, Schönland SO, Santhorawala V, Kumar S, Wechalekar A, Hegenbart U, m.fl. Clarification on the definition of complete haematologic response in light-chain (AL) amyloidosis. *Amyloid.* 02 januari 2021;28(1):1–2.
49. Al Saleh AS, Vaxman I, Parmar H, Sidiqi MH, Muchtar E, Buadi FK, m.fl. Presence of a Measurable M-Spike before Autologous Stem Cell Transplantation Is Associated with Shorter Survival in Patients with Light Chain Amyloidosis. *Blood.* 05 november 2020;136(Supplement 1):22–3.
50. Dittrich T, Bochtler T, Kimmich C, Becker N, Jauch A, Goldschmidt H, m.fl. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. *Blood.* 2017;130(5):632–42.
51. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, Seldin D, Santhorawala V, Landau H, m.fl. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia.* 2012;26(11):2317–25.
52. Palladini G, Merlini G. When should treatment of AL amyloidosis start at relapse? Early, to prevent organ progression. *Blood Adv.* 2019;3(2):212–5.
53. Santhorawala V. Delay treatment of AL amyloidosis at relapse until symptomatic: Devil is in the details. *Blood Adv.* 2019;3(2):216–8.
54. Muchtar E, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar SK, Buadi FK, Leung N, m.fl. Treatment of AL Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement 2020 Update. *Mayo Clin Proc.* juni 2021;96(6):1546–77.

55. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, Ketterling RP, Dingli D, Lacy MQ, m.fl. Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. *Leukemia*. 2017;31(7):1562–9.
56. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, Granzow M, Benner A, Seckinger A, m.fl. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. *J Clin Oncol*. 2015;33(12):1371–8.
57. Nuvolone M, Milani P, Palladini G, Merlini G. Management of the elderly patient with AL amyloidosis. *Eur J Intern Med*. december 2018;58:48–56.
58. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, Lacy MQ, Buadi FK, Dingli D, m.fl. Second Stem Cell Transplantation for Relapsed Refractory Light Chain (AL) Amyloidosis. *Transplant Cell Ther*. juli 2021;27(7):589.e1-589.e6.
59. Sanchorawala V, Sarosiek S, Schulman A, Mistark M, Migre ME, Cruz R, m.fl. Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study. *Blood*. 2020;135(18):1541–7.
60. Roussel M, Merlini G, Chevret S, Arnulf B, Stoppa AM, Perrot A, m.fl. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. *Blood*. 2020;135(18):1531–40.
61. Kimmich CR, Terzer T, Benner A, Dittrich T, Veelken K, Carpinteiro A, m.fl. Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria. *Blood*. 2020;135(18):1517–30.
62. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Hayman SR, Kumar SK, Geyer SM, m.fl. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2007;109(2):465–70.
63. Palladini G, Russo P, Foli A, Milani P, Lavatelli F, Obici L, m.fl. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. *Ann Hematol*. januari 2012;91(1):89–92.
64. Dispenzieri A, Kastritis E, Wechalekar AD, Schönland SO, Kim K, Sanchorawala V, m.fl. A randomized phase 3 study of ixazomib–dexamethasone versus physician’s choice in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Leukemia*. januari 2022;36(1):225–35.
65. Nahi H, Kashif M, Klimkowska M, Karvouni M, Wallblom A, Gran C, m.fl. Low dose venetoclax as a single agent treatment of plasma cell malignancies harboring t(11;14). *Am J Hematol*. augusti 2021;96(8):925–33.
66. Pasquer H, Belhadj K, Dupuis J, Oghina S, Galat A, Ladaique A, m.fl. Venetoclax induces profound and sustained responses in patients with relapsed/refractory light-chain amyloidosis. *Br J Haematol*. maj 2021;193(3):674–7.
67. Yip P-L, Lau JSM, Lam C-P. Venetoclax monotherapy induced rapid and sustained response in a frail patient with refractory AL amyloidosis: Less is more? *Int J Hematol*. augusti 2020;112(2):234–7.
68. Muchtar E, Lin G, Grogan M. The Challenges in Chemotherapy and Stem Cell Transplantation for Light-Chain Amyloidosis. *Can J Cardiol*. mars 2020;36(3):384–95.



69. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail.* april 2021;23(4):512–26.
70. Jamroziak K, Milani P, Puła B, Dębek S, Palladini G. Diagnostics and treatment of AL amyloidosis. *Hematologica.* 2018;9(3):181–95.
71. Angel-Korman A, Stern L, Sarosiek S, Sloan JM, Doros G, Santhorawala V, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in AL amyloidosis. *Kidney Int.* 2019;95(2):405–11.
72. Qualls DA, Lewis GD, Santhorawala V, Staron A. Orthotopic heart transplant rejection in association with immunomodulatory therapy for AL amyloidosis: A case series and review of the literature. *Am J Transplant.* november 2019;19(11):3185–90.
73. Dahlberg P, Bartfay S-E, Karason K, Mell U-H, Bollano E. Livräddande behandling vid hjärtamyloidos av AL-typ. *Lakartidningen.* 2018;Mar26(115):EY3F.
74. Sidana S, Larson DP, Greipp PT, He R, McPhail ED, Dispenzieri A, et al. IgM AL amyloidosis: delineating disease biology and outcomes with clinical, genomic and bone marrow morphological features. *Leukemia.* maj 2020;34(5):1373–82.
75. Mahmood S, Sachchithanatham S, Bridoux F, Lane T, Rannigan L, Foard D, et al. Risk Of Progression Of Localised Amyloidosis To Systemic Disease In 606 Patients Over 30 Years. *Blood.* 15 november 2013;122(21):3143–3143.