

Diagnostik og behandling af

# AL Amyloidose

Retningslinje 2014  
fra  
Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG)



## **Baggrund**

DMSG retningslinjer er udfærdiget af et udvalg under DMSG.

Nærværende retningslinje for AL Amyloidose er evidensbaseret og vil blive revideret efter behov.

Før publikation har retningslinjen været gennemarbejdet på DMSG plenummøder og været i høring på samtlige hæmatologiske afdelinger i Danmark.

Den koordinerende DMSG ansvarlige for retningslinjen for AL Amyloidose er **overlæge, PhD Morten Salomo, Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet.**

DMSG udvalget for udfærdigelse af retningslinjer består af:

Overlæge Henrik Gregersen, Aalborg Universitetshospital  
Overlæge Niels Frost Andersen, Aarhus Universitetshospital  
Overlæge, professor Torben Plesner, Sygehus Lillebælt, Vejle Sygehus  
Overlæge Per Trøllund Pedersen, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg  
Overlæge Peter Gimsing, Rigshospitalet  
Overlæge Carsten Helleberg Herlev Hospital  
Overlæge Annette Vangsted, Rigshospitalet  
Overlæge Bo Amdi Jensen, Roskilde Sygehus  
Overlæge Morten Salomo, Rigshospitalet  
Afdelingslæge Thomas Lund, Odense Universitetshospital  
Afdelingslæge Anja Klostergaard, Aarhus Universitetshospital  
Overlæge, professor Niels Abildgaard (formand for udvalget), Odense Universitetshospital

# 1. Introduktion

Amyloidose er en aflejringssygdom karakteriseret ved deponering af forskellige proteiner som fibrillære molekyler i kroppens organer og væv. Afhængigt af proteineres oprindelse opdeles Amyloidose i forskellige subtyper - denne vejledning omhandler den hyppigste: AL Amyloidose.

Ved AL amyloidose består aflejringerne hovedsageligt af immunglobulinets letkæder. Disse lambda eller kappa letkæder produceres typisk af en klonal plasmacellepopulation i knoglemarven. Af fortsat uopklarede årsager aggregerer og udfælder letkæderne i kroppen og udløser organskader. Principielt kan alle organ-systemer rammes af aflejringerne og de specifikke funktions påvirkninger forklarer symptom konstellationen i de individuelle patienter. Med aftagende hyppighed involveres nyrene, hjertet, gastrointestinalkanalen, nervesystemet, lever, hud/bindevæv, og lunger. Sygdommen hører til gruppen af 'misfolding protein diseases'.

## 2. Klinisk præsentation

Især tidlige symptomer er svære at skelne fra andre mere almindelige sygdomme. Det kræver ofte særlig klinisk opmærksomhed og inklusion af amyloidose i differentialdiagnosen for at opdage tidlige stadier. En biopsi fra det involverede organ med kongo rød farvning vil fremskynde diagnosen.

Almensymptomer med træthed og vægttab (*fatigue*) kombineret med symptomer fra et eller flere involverede organer bør vække mistanken. Typisk organinvolvering kan manifestere sig som nærmest patognomoniske fund som makroglossi og periorital purpura (*raccoon eyes*), eller som proteinuri med skummende urin og hypoalbuminæmiske ødemer, perifer eller autonom neuropati, hjerteinsufficiens og arrytmier uden kendt iskæmisk hjertesygdom, diarre og malabsorption, hepatomegali med forhøjet basisk fosfatase samt periar-tikulær (amyloid) infiltration i bindevæv.

## 3. Diagnostik

Primært skal der demonstreres amyloide aflejringer i biopsimateriale som så subtypiseres. Sekundært afklares typen og graden af organinvolvering systematisk.

1) Biopsi: Påvisning af amyloid aflejring (kongo rød farvning: æblegrøn fluorescerende materiale i polariseret lys) i biopsi fra det involverede organ, ved abdominal fedt biopsi eller knoglemarvsbiopsi (80-85% positive ved systemisk amyloidose (Gertz, 2011;van, II *et al*, 2006)). Subtypisering af amyloid anbefales for at udelukke non-AL amyloidose (kongenit, sekundær eller senil amyloidose (Ngo *et al*, 2005)). Primært anvendes immunhistokemi (IHC), hvis sensitivitet og specifitet dog afhænger af biopsisted og patologernes erfaring. Supplerende diagnostisk sikkerhed kan opnåes ved proteomisk undersøgelse af fedtvæv fra periumbi-

likal området. Undersøgelsen består af proteomics ved masse spectrometri evt. efter mikrodisektion. Analyse af fedtbiopsier vil kunne tilbydes på Rigshospitalet Klinisk Biokemiske afdeling, professor Anders Johnsen, fra starten af 2015. Se vejledning i appendix A. Indtil da kan analysen aftales med Amyloid Treatment and Research Center i Pavia, Italien, ved henvendelse til Francesca Lavatelli: [flavatelli@gmail.com](mailto:flavatelli@gmail.com) eller Professor Giampaolo Merlini: [gmerlini@unipv.it](mailto:gmerlini@unipv.it) .

Ved påvist TTR positivitet i IHC eller mistanke om familiær amyloidose (TTR) gennemføres mutationsundersøgelse (Comenzo *et al*, 2006; Lachmann *et al*, 2002).

Den underliggende klonale plasmacelle dyskrasi påvises ved knoglemarvsbiopsi/aspirat samt analyse af blod og urin for klonale markører (IFE af urin og blod; FLC af blod: kappa og lambda koncentration, ratio og dFLC (=koncentration i mg/l af involveret minus ikke-involveret letkæde)).

## 2) Organinvolvering:

- **Nyrer:** Nefrotisk syndrom uden tegn til diabetes eller anden renal årsag. Aftagende filtrationsevne. Dyslipidæmi. Hypoalbuminæmi.
- **Hjerte:** EKG med low-voltage, højresidig hjertesvigt. ortostatisk hypotension, ekkokardiografi med hypertrofi med fortykket septum og med 'spættet' myokardielt ekkomønster samt diastolisk dysfunktion.
- **Lever:** Forhøjet basisk fosfatase, hepatomegali.
- **GI:** (Under 5% af patienterne) Diarré, malabsorption, blødning og vægttab. (Cowan *et al* 2013)
- **Nervevæv:**
  - o Perifer neuropati (symmetrisk sensorisk neuropati), neuropatiske smerter, carpal-tunnel syndrom (bilateral).
  - o Autonom neuropati (postural hypotension, impotens, forstyrret tarm mobilitet (pseudoobstruktion = kolikagtige heftige abdominalia)
- **Kar:** Hud og GI-blødninger
- **Led:** Smertefuld artropati (ledsvulst).
- **Lunger:** Nedsat diffusionskapacitet, blødning
- **Bindevæv:** Makroglossi, Carpal tunnel syndrom (CTS)
- **Andre** (hud, lymfadenopati)

### Ved mistanke om AL amyloidose:

- Med henblik på diagnose:
  - Abdominal fedt biopi til kongo-rød, immunhistokemi og evt. massespektrometri
  - Knoglemarvs histologi inkl. kongo-rød + flowcytometri mhp plasmacelle dyskrasi
  - Urin og plasma M-komponent
  - p-FLC
  - Skelet rtg mhp diff. diagnose over for myelomatose
  - Evt. biopsi fra mistænkt involveret organ
  
- Med henblik på omfanget af organ involvering
  - Anamnese
  - Ekkokardiografi (systolisk som diastolisk funktion, intraventrikulær septum fortykkelse)
  - EKG for low voltage
  - Orthostatisk blodtryksmåling og fys test
  - Døgn protein udskillelse og creatinin clearance
  - Troponin T, NT-proBNP, bas. fosfatase, albumin, kreatinin
  - Eventuelt neurofysiologisk us. inkl. us for autonom neuropati
  - Eventuelt udredning for malabsorption
  - Eventuelt undersøgelse for Faktor X mangel
  
- Med henblik på risikovurdering
  - Stående BT
  - SAT
  - Rtg thorax (pleueffusion)
  - Troponin T, NT-proBNP
  - Holter monitorering mhp arytmier
  - S-urat, S-creatinin
  - Performance status

## 4. Prognostisering

Prognosen bestemmes af antallet af involverede organsystemer og sværhedsgraden af påvirkningen. Mest problematisk er de kardielle aflejring - hvor Mayo klinikken på baggrund af to blodparameter har udviklet en prognostisk indeling med direkte betydning for overlevelsen:

- Troponin T
- N-terminal probrain natriuretic peptide, (NTproBNP)

Denne er stadiering er opdateret i 2012 med inklusion af dFLC værdien: MAYO stadie 1-4 med signifikante forskelle i overlevelsen for den undersøgte population af AL Amyloidose patienter.

	klassisk (2004)	revideret (2012)
<b>NT-proBNP</b>	332 ng/l (38,7 pmol/L)	1800 ng/L (209,8 pmol/L)
<b>Troponin T</b> Troponin I	35 ng/L 100 ng/L	25 ng/L 71 ng/L
<b>dFLC</b>	nd	180 mg/L

For hver måling over de angivne grænseværdier rykker patienterne et stadie op. Den reviderede inddeling svarede til en median OS i studiepopulationen på 94, 40, 14 og 6 måneder for hhv. stadie I til IV. Troponin I værdierne er ekstrapoleret fra Troponin T på baggrund af normalværdierne. NT-proBNP enhederne er konverteret sv. til 300 pg/ml = 35 pmol/L.

## 5. Indikation for behandling

AL amyloidose med systemisk organinvolvering skal behandles for at stoppe produktionen af klonale letkæder og dermed bremse udviklingen af organpåvirkningen. En bedring af organfunktionen ses i ca 50% af patienter 6-12 måneder efter opnåelse af hæmatologisk respons.

Behandlingsmulighederne og principperne er tæt beslægtet med anti myelom terapien: Højdosis melfalan med stamcelle støtte eller kombinationsbehandling med steroid, kemoterapeutikum, og "nye stoffer" (IMiDs, proteasom inhibitorer).

Generelt vælges mere skånsomt dosis og skema for at tage højde for påvirkede organfunktioner. Derudover er systematisk og sideløbende understøttede behandling essentiel. Involvering og samarbejde med andre specialer (kardiologer, nefrologer, neurologer, gastroenterologer) er gavnligt.

**Lokaliseret AL amyloidose** (ofte: hud, blære, larynx, nodulær i lunge) uden systemisk letkæde produktion skal *aldrig* behandles systemisk. Behandling består derimod af lokal resektion, laserbehandling, stråleterapi mm.

## 6. Behandling af AL Amyloidose

Behandlingsmulighederne og principperne er tæt beslægtet med anti-myelom terapien: Intensiv høj-dosis melfalan med hæmatologisk stamcelle støtte (HD-forløb) eller typisk ambulant kombinationsbehandling med steroid, kemoterapeutikum, og "nye stoffer" (IMiDs, proteasom inhibitorer).

Stratificering af patienterne iht. behandlingsrisikoen er vigtig: Som faktorer indgår alder, performance status, hjerteinvolvering, antal af involverede organer, ortostase.

Introduktion af moderne behandlingsprincipper med "nye stoffer" med forbedret behandlingsrespons på den ene side og fortsat betydelig, omend faldende behandlings-relateret mortalitet (TRM = treatment related mortality) under/efter højdosis behandling har medført til yderligere skærpelse af selektionskriterierne som afgør om patienten er egnet til HD-forløb.

Således viste en retrospektiv opgørelse af TRM ved HD-forløb i en single center kohorte et fald fra 17% i de første 10 år til 4% i de følgende 7 år (Tsai et al. 2012). Kontrol af TRM kræver erfaring og vedvarende rutine i HD-forløb med amyloidose patienter. Opgørelser har vist at resultaterne er bedre, jo flere patienter behandles per år og center.

Moderne ambulante regimer som CyBorD opnår responsrater og responsdybde der er sammenligneligt med resultater efter HD-forløb. Dog taler den (indtil videre) overlegne observationstid med langtids overlevelse efter HD-forløb fortsat for denne intensive behandlingsmodalitet til velegnede patienter.

## 7. Monitorering af behandlingseffekt - responsvurdering

Fjernelse af den let kæde producerende plasmacelle dyskrasi er det primære behandlingsmål. Dybden af den hæmatologiske respons bestemmer chancen for og muliggør et organrespons.

1. Hæmatologisk respons (appendiks B)

- Ingen respons (NR): mindre end 50% reduktion af dFLC
- Partiel respons (PR): > 50% reduktion af differencen mellem involveret og ikke involveret immunglobulin lette kæde (dFLC).
- Very good partiel respons (VGPR): reduktion af dFLC til < 40 mg/L.
- Komplet respons (CR): normal FLC (p-kappa/lambda) ratio **og** immunfixations (IFE) negativ plasma og urin elektroforese.

## 2. Organ respons

Monitoreres og klassificeres iht. internationale kriterier iht. Gertz et al. 2005.

# 8. Primær behandling

## Yngre patienter som er egnet til højdosis behandling

Henvises til vurdering på Rigshospitalet, hæmatologisk afdeling. Ved henvisning bør der foreligge:

1. Bioptisk verificeret amyloidose
2. Performance status (ECOG), NYHA klasse
3. ortostatisk BT måling
4. Blodprøver med FLC, troponin T og pro-BNP, kreatinin
5. Urinanalyser med BJP og totalprotein
6. Ekkokardiografi og rtg thorax

Henviste patienter vil så blive gennemgået og undersøgt iht. nedenstående parametre og vurdering ved kardiolog såvel klinisk som ekkokardiografisk. Herefter besluttes om der skal sigtes mod højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

Risikovurdering:

Mayo-klinikken

### Eksklusionskriterier (Gertz, 2011)

- Fysiologisk alder > 70 år
- S-creatinin > 175 µmol/l



- Troponin T  $\geq$  0.06 mg/l
- Orthostatisk syncope
- Avanceret kardiell involvering
- ECOG PS > 2
- NYHA klasse III eller IV
- Stor pleural effusion
- Ilt afhængig
- Multiorgan involvering (dog ikke alene biokemisk verificeret)

#### Boston Amyloidosis Centre, modificeret

- LVEF < 40%
- Inkompenseret hjerteinsufficiens (NYHA >II) og behandlingsresistent arrytmi
- Orthostase problemer (stående BT<sub>Syst</sub> < 90 mmHg, synkoper)
- SAT<sub>Atm</sub> < 95%, LFU med diffusionskapacitet < 50%
- ECOG Performance status > 2
- kreatinin > 200  $\mu$ mol/L
- bilirubin > 2mg/dl

Når ovenstående kriterier er opfyldt, bestemmes den passende Melfalan dosis afhængig af efterfølgende parametre:

#### Risiko stratificering (Boston Amyloidosis Centre)

- Good risk:
  - o 1-2 organ involvering,
  - o Ingen hjerteinvolvering
  - o Creatinin clearance > 50 ml/min
- Intermedian risk:
  - o Alder < 71 år
  - o 1-2 organ involvering og heraf enten hjerte involvering
  - o eller creatinin clearance  $\leq$  50 ml/min

- Poor risk
  - o 3 organer involveret
  - o eller avanceret hjerte involvering

**Standard (Evidens 2b, Grade B)**(Comenzo & Gertz, 2002; Gertz et al, 2010; Sanchorawala et al, 2007a, Cibeira et al, 2011)

Orientering af transplantationskoordinator

- G-CSF mobilisering og stamcellehøst
- Risikostratificeret HD-Melfalan
  - o Good risk: 200 mg/m<sup>2</sup>
  - o Intermedian risk: 140 mg/m<sup>2</sup>
  - o Poor risk: 100 mg/m<sup>2</sup>
- + autolog stamcellestøtte

#### **Ældre patienter som ikke er egnet til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte**

De efterfølgende behandlinger er aldrig sammenlignet i randomiserede studier. Ud fra kohortestudier og fase 2 undersøgelser kan man konkludere at MDex og CTD (CTDa) er velafprøvede, fuld ambulante behandlinger som dog har længere tid til respons og lavere responsrater (færre procent af VGPR/CR) end CyBorD.

**CyBorD** (Mikhael et al., 2012) (Evidens 2b, Grade B)

- Sendoxan 300 mg/m<sup>2</sup> d1,8,15,22
- Velcade 1,5 mg/m<sup>2</sup> d1,8,15,22
- Dexa 40 mg d1,8,15,21

Aciclovir profylakse

Gentages hver 4. uge.

**MDex (Palladini et al, 2004)(Evidens 2b, Grade B):**

- **Alkeran 0.22 mg/kg d1-4**
- **Dexametason 40 mg d1-4**
  - Pantoprazol 40 mg x 1 d1-10,
  - Ciproxin 250 mg x 2 d1-10,
  - Fluconazol 100 mg x 1 d1-10

***Gentages hver 4. uge***

alternativt

**CTD (Wechalekar et al, 2007) (Evidens 2b, Grade B):**

- **Cyclofosfamid p.o. 500 mg d1,8,15**
- **Dexametason p.o. 40 mg d1-4 + 9-12**
- **Thalidomid p.o. 100 mg vesp, - mulig øget til 200 mg efter 4 uger**

• ***Gentages hver 3. uge***

hvis over 70 år eller NYHA III-IV eller svært overhydreret:

**CTDa**

- **Cyclofosfamid p.o. 500 mg d1,8,15**
- **Dexametason p.o. 20 mg d1-4 + 15-18**
- **Thalidomid p.o. 50 mg vesp, - mulig øget til 100-200 mg**

**gentages hver 4. uge**

## 9) Monitorering under/efter behandling

Respons evaluering anbefales ved FLC måling, P- og U-M-komponent hver 2.- 4. uge for at afdække patienter med behandlingssvigt (<PR). I denne situation vil der fortsat være risiko for direkte toksiske effekter af cirkulerende letkæder og/eller tiltagende organpåvirkning ved yderligere aflejringer. Typisk vil et vedvarende behandlingssvigt efter to til tre måneders behandling eller opblussen

af sygdommen (verificeret ved mindst to FLC målinger) medføre skift til anden behandling. (Palladini et al 2013)

## 10. Relapsbehandling

### Relaps kriterier

*Fra CR:* Genopståen af positiv IFE, eller abnorm FLC ratio (let-kæde koncentration skal mindst fordobles)

*Fra PR:* 50% stigning af serum M protein til mindst 5 g/L eller 50% stigning af urin M protein til >200 mg/dag; og en stigning i FLC på 50% til mindst >100 mg/l.

Ved relaps eller manglende effekt af primær behandling kan anvendes alternative regimer:

### Bortezomib

*(Cave: ved neuropati (CTC grad >2 eller ortostatisk hypotension skal der udvises stor forsigtighed mht. dosis og interval)*

Typisk anvendes behandlingsskemaer som CyBorD.

### Lenalidomid

Lenalidomid anvendes typisk i mindre doser end i Myelomatose behandlingen. Lenalidomid 15 mg/d i 21 dag af 28 d cyklus og suppleret med lavdosis dexamethason (10-20 mg/uge) ved manglende respons efter 3 serier (Santhorawala *et al*, 2007b). Nyrefunktionen skal monitoreres tæt pga. rapporteret høj risiko for forværret nefropati (Specter *et al*, 2011). CRd: lenalidomide 15 mg D1-21, cyklofosamid 300 mg/m<sup>2</sup> p.o. D1,8,15, Dexamethason 40 mg D1,8,15,22 (28 dages cyklus) (Kumar *et al*. 2012). Anvendelse i hæmodialyse patienter er beskrevet i tilpasset dosering: 10 mg 3x/uge i 21 dage ud af 28 dages cyklus (Lichtman *et al*. 2014). Lenalidomid bør indtages efter dialyse idet en normal hæmodialyse fjerner ca. 30% af den cirkulerende stof.

Eksperimentel behandling:

Status 2015: C16011 protokol på Rigshospitalet og i Århus. Fuld peroral behandling til AL amyloidose i 1. og 2. relaps. Fase 3 sammenligning af Ixazomib + lavdosis Dex vs. physicians choice (Rd; Td; CyD; Md; Dex mono). Behandling varer til progression, toksicitet eller studieslut.

## 11. Komplikationer

**Cave!** Hjerter involvering medfører intolerance for: beta blokkere, calcium antagonist, digoxin.

*Kardielle ødemer* behandles fortrinsvist med diuretika (furosemid, spiron, eplerenon, thiazid); arytmier med Cordarone.

*Autonom neuropati* med symptomgivende ortostatisk hypotension: støttestrømper + evt. en  $\alpha_1$ -receptor agonist - midodrine (Gutron<sup>®</sup>, tilladelsespræparat (op til 2.5 mg x 3)

*Nausea* with ondansetron, granisetron, eller prochlorperazine. Diarre med loperamide, og "røde dråber"

*Hæmorrhagisk diatese* kan være betinget af vaskulære amyloide aflejringer og eventuelt erhvervet faktor X mangel (Choufani *et al*, 2001).

## Referencer

- Choufani,E.B., Sanchorawala,V., Ernst,T., Quillen,K., Skinner,M., Wright,D.G., & Seldin,D.C. (2001) Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood*, **97**, 1885-1887.
- Comenzo,R.L. & Gertz,M.A. (2002) Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood*, **99**, 4276-4282.
- Comenzo,R.L., Zhou,P., Fleisher,M., Clark,B., & Teruya-Feldstein,J. (2006) Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL (Ig light-chain) amyloidosis: patients can have both monoclonal gammopathies and hereditary amyloid proteins. *Blood*, **107**, 3489-3491.
- Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, Berk JL, Lichtenstein DR, O'Hara CJ, Doros G, Sanchorawala V (2013) Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience..*Haematologica*. 98(1):141-6.
- Cibeira MT, Sanchorawala V, Seldin DC, Quillen K, Berk JL, Dember LM, Segal A, Ruberg F, Meier-Ewert H, Andrea NT, Sloan JM, Finn KT, Doros G, Blade J, Skinner M. (2011) 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):4346-52.
- Gertz,M.A. (2011) Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am.J.Hematol.*, **86**, 180-186.
- Gertz,M.A., Lacy,M.Q., Dispenzieri,A., Hayman,S.R., Kumar,S.K., Dingli,D., Ansell,S.M., Gastineau,D.A., Inwards,D.J., Johnston,P.B., Litzow,M.R., Micallef,I.N., Porrata,L.F., Leung,N., Hogan,W.J., & Buadi,F.K. (2010) Autologous stem cell transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: a status report. *Leuk.Lymphoma*, **51**, 2181-2187.
- Gertz M.A., Comenzo R, Falk RH, Femand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, Merlini G, Moreau P, Ronco P, Sanchorawala V, Sezer O, Solomon A, Gateau G. (2015) Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 79(4):319-28.
- Kumar,S.K., Gertz,M.A., Lacy,M.Q., Dingli,D., Hayman,S.R., Buadi,F.K., Short-Detweiler,K., Zeldenrust,S.R., Leung,N., Greipp,P.R., Lust,J.A., Russell,S.J., Kyle,R.A., Rajkumar,S.V., & Dispenzieri,A. (2011) Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis and the importance of an early mortality risk score. *Mayo Clin.Proc.*, **86**, 12-18.
- Kumar, S. K., et al. "Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial." *Blood* **119**.21 (2012): 4860-67.
- Lachmann,H.J., Booth,D.R., Booth,S.E., Bybee,A., Gilbertson,J.A., Gillmore,J.D., Pepys,M.B., & Hawkins,P.N. (2002) Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N.Engl.J.Med.*, **346**, 1786-1791.

- Lichtman EI, Seldin DC, Shelton A, Sanchorawala V. (2014) Single agent lenalidomide three times a week induces hematologic responses in AL amyloidosis patients on dialysis. *Am J Hematol.* 89(7):706-8.
- Ng,B., Connors,L.H., Davidoff,R., Skinner,M., & Falk,R.H. (2005) Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch.Intern.Med.*, 165, 1425-1429.
- Palladini,G., Perfetti,V., Obici,L., Caccialanza,R., Semino,A., Adami,F., Cavallero,G., Rustichelli,R., Virga,G., & Merlini,G. (2004) 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.
- Palladini G, Dispenzieri A, Gertz M, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, Schönland S, Hegenbart U, Comenzo R, Kastiris E, Dimopoulos MA, Jaccard A, Klersy C, Merlini G. (2013) Reply to S. Girnius et al. *J Clin Oncol.* 31(21):2750-1.
- Reece,D.E., Hegenbart,U., Sanchorawala,V., Merlini,G., Palladini,G., Blade,J., Fermand,J.P., Hassoun,H., Heffner,L., Vescio,R.A., Liu,K., Enny,C., Esseltine,D.L., Van,D., V, Cakana,A., & Comenzo,R.L. (2011) Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. *Blood*, 118, 865-873.
- Sanchorawala,V., Skinner,M., Quillen,K., Finn,K.T., Doros,G., & Seldin,D.C. (2007a) Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation. *Blood*, 110, 3561-3563.
- Sanchorawala,V., Wright,D.G., Rosenzweig,M., Finn,K.T., Fennessey,S., Zeldis,J.B., Skinner,M., & Seldin,D.C. (2007b) Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood*, 109, 492-496.
- Specter,R., Sanchorawala,V., Seldin,D.C., Shelton,A., Fennessey,S., Finn,K.T., Zeldis,J.B., & Dember,L.M. (2011) Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. *Nephrol.Dial.Transplant.*, 26, 881-886.
- Tsai SB, Seldin DC, Quillen K, Berk JL, Ruberg FL, Meier-Ewert H, Sloan JM, Doros G, Finn KT, Skinner M, Sanchorawala V. (2012) High-dose melphalan and stem cell transplantation for patients with AL amyloidosis: trends in treatment-related mortality over the past 17 years at a single referral center. *Blood* 120(22):4445-6.
- van,G., II, Hazenberg,B.P., Bijzet,J., & van Rijswijk,M.H. (2006) Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum.*, 54, 2015-2021.
- Wechalekar,A.D., Goodman,H.J., Lachmann,H.J., Offer,M., Hawkins,P.N., & Gillmore,J.D. (2007) Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood*, 109, 457-464.
- Wechalekar,A.D., Lachmann,H.J., Offer,M., Hawkins,P.N., & Gillmore,J.D. (2008) Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. *Haematologica*, 93, 295-298.

## **Appendix A: Fedtbiopsi**

Gennemføres med eller uden lokalanæstesi i en nedre kvadrant på abdomen med aspiration af ca. 1 ml fedtvæv. En illustrativ video med proceduren er tilgængeligt på nettet:

<http://www.jove.com/video/1747/performing-and-processing-fna-of-anterior-fat-pad-for-amyloid>

. Prøven analyseres hos patologerne. Ved positivitet i kongo rød farvningen suppleres med immunhistokemi (Ietkæder, apo A, TTR). Massespektrometrisk undersøgelse af fedtspirat anbefales for at øge den diagnostiske sikkerhed mht. subtypisering af amyloid. Dette kan gennemføres på Rigshospitalet, klinisk biokemisk afdeling 3011, fra starten af 2015. Hertil skal materialet (ca. 1 ml i Eppendorf vial) vitalfryses og sendes på tør is med ledsagende rekvisitionsseddel.



## Appendix B: Hæmatologiske respons kriterier

	FLC	IFE (serum + urin)
<b>NR</b>	dFLC reduceret mindre end 50%	pos
<b>PR</b>	dFLC reduceret over 50%	pos
<b>VGPR</b>	dFLC < 40 mg/L	pos
<b>CR</b>	Normal FLC ratio	neg

dFLC: Difference mellem involveret og ikke-involveret P-letkædekonzentration i mg/L; FLC Free Light Chains, koncentration og ratio; IFE: Immun Fiksations Elektroforese af serum og urin. (Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. (2012) 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 **30**:4541–4549)