

Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte ved systemisk AL-amyloidose

Sammendrag

Bakgrunn. AL-amyloidose (lett-kjedeamyloidose) er en alvorlig sykdom med kort median overlevelse uten behandling. Høydose melfalan med autolog stamcellestøtte (HMAS) er en behandling som kan gi respons og økt overlevelse, men den er assosiert med toksisitet og mortalitet. Vi gjennomgår her retrospektivt de norske resultatene.

Materiale og metode. Det ble brukt spørreskjemaer og personlig kontakt med én person fra hvert sykehus der man har utført HMAS-behandling. Diagnostikk og behandling ble vurdert ut fra det som var gjeldende retningslinjer på det tidspunkt behandlingen ble gitt, og resultatene er sammenliknet med internasjonalt publiserte tall.

Resultater. I perioden 1997–2006 ble det hos 18 pasienter forsøkt høsting av stamceller. 15 fikk høydosebehandling med stamcellestøtte. Den behandlingsrelaterte mortaliteten var 20 % (tre av 15), og det var organrespons hos fem av 11 (45 %). Median overlevelse var ikke nådd ved en median observasjonstid på 55 måneder. Det var et mer komplisert forløp der pasienten hadde kjente risikofaktorer for HMAS-behandling – nedsatt nyrefunksjon, avansert hjerteaffeksjon, nedsatt funksjonsstatus og multi-organsykdom. Tre av 18 pasienter ble ikke diagnostisert i henhold til gjeldende kriterier, sju av 12 ble ikke optimalt hematologisk responsevaluert.

Fortolkning. AL-amyloidose er trolig underdiagnostisert i Norge, men diagnostikken er vanskelig. Resultatene av HMAS-behandling her i landet er på høyde med publiserte tall fra sentre i utlandet. Oppfølgingen av pasientene bør bedres.

Fredrik Hellem Schjesvold*

fredrikschjesvold@gmail.com
Medisinsk avdeling
Seksjon for blodsykdommer
Rikshospitalet
0027 Oslo

Malvin Sjo

Medisinsk avdeling
Haukeland Universitetssykehus

Jon-Magnus Tangen

Medisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus

Jens Hammerstrøm

Medisinsk avdeling
St. Olavs Hospital
og
Institutt for kreftforskning og molekylær medisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Lorentz Brinch

Rikshospitalet

* Nåværende adresse:

Medisinsk avdeling
Diakonhjemmet Sykehus

AL-amyloidose (lett-kjedeamyloidose) er den vanligste formen for systemisk amyloidose i vestlige land, med en insidens på ca. 1/100 000 (1). Det er de ti siste år kun publisert én artikkel på norsk om sykdommen (2). AL-amyloidfibriller er sammensatt av monoklonale fragmenter av (oftest) lette kjeder. Disse lette kjedene produseres i de fleste tilfeller av en plasmacelleklon, men også personer med non-Hodgkins lymfom og Waldenströms sykdom kan få AL-amyloidose. I de fleste tilfellene er plasmacelleandelen i beinmargen bare lett økt, og den kan også være innenfor normalområdet (3). Dagens behandling tar sikte på å redusere plasmacelleantallet, men fibrilløsende terapi er nå i klinisk utprøving. Ubehandlet er median overlevelse 6–15 måneder fra diagnosetidspunktet (3). I to randomiserte undersøkelser av melfalan/prednisolon-behandling var det en økning av median overlevelse til 17 måneder (4). Kun 20–30 % av pasientene responderte hematologisk, og denne responsen kom sent. Man fant heller ikke bedring av organfunksjonen.

Høydose melfalanbehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS-behandling) ga ved myelomatose bedre resultater enn behandling med melfalan/prednisolon og ble derfor forsøkt på pasienter med AL-amyloidose (5). Siden har det fulgt mange åpne studier (6–8). Den behandlingsrelaterte dødeligheten, definert som dødsfall innen 100 dager etter behandling, har i alle studier vært

betraktelig høyere enn 2–5 % (som ses etter HMAS-behandling ved myelomatose) – den har ligget på 13–43 % (9). Pasienter med AL-amyloidose har ofte skade på multiple viscerale organer. Disse skadene gir økt hyppighet av alle typer behandlingskomplikasjoner. Dødsårsakene inkluderer multior-gansvikt, sepsis, hjertearytmier, mage- og tarmlødninger, nyresvikt og intraktabel hypotensjon (10).

Resultatene av ukontrollerte studier av HMAS-behandling (6–11) tyder på bedre overlevelse (55–68 md.) og bedre organrespons (44–75 %) og hematologisk respons (40–83 %) enn med konvensjonell behandling. Imidlertid er det også publisert liknende resultater fra regimer med konvensjonell cytostatikadosering og lavere behandlingsrelatert mortalitet (12, 13), og en nyere randomisert studie viser ingen overlevelsesgevinst ved HMAS-behandling fremfor behandling med standard dose melfalan/deksametason (14). Ved utvelgelsen av pasienter til høydosebehandling med autolog stamcellestøtte blir gjerne de som ville hatt en bedre prognose også uten denne behandlingen plukket ut (15). Dagens kunnskap tyder på at HMAS-behandling kan gi objektiv respons og lengre overlevelse, men man kan ikke forvente kurasjon.

Vi rapporterer her retrospektivt norske erfaringer med HMAS-behandling for AL-amyloidose. Pasientene er behandlet og fulgt opp ved fire av regionsykehusene (Haukeland Universitetssykehus, Rikshospitalet, St. Olavs Hospital og Ullevål universitetssykehus) i perioden 1997–2006.

Materiale og metode

Utvalget omfatter alle kjente norske pasienter der det i perioden 1997–2006 ble gjort innledende skritt til stamcellehøsting med tanke på gjennomføring av HMAS-behandling for AL-amyloidose. Pasientsleksjonen har stort sett skjedd i henhold til Comenzo og medarbeideres artikler fra 1996 (5), 1998 (16) og

Hovedbudskap

- AL-amyloidose er en vanskelig diagnose
- Resultatene av HMAS-behandling i Norge er akseptable
- Oppfølgingen av pasientene kunne vært bedre

2002 (10). Materialet er samlet retrospektivt ved hjelp av nøkkelpersoner ved de respektive sykehus, med observasjon til juni 2007.

Vi utarbeidet et spørreskjema som en ansvarlig person ved hvert sykehus fylte ut for den enkelte pasient. I tillegg har det vært personlig kontakt. Spørreskjemaet inneholdt følgende hovedpunkter: diagnostikk, organ-dysfunksjon ved diagnosetidspunktet, behandling, kontroller og en avsluttende statusrapport. De diagnostiske kriterier var som angitt i ramme 1. Disse har ikke forandret seg i vesentlig grad i perioden, og har i hovedsak omfattet påvist amyloid, påvist M-komponent i serum og/eller urin og påvist klonal plasmacellesykdom. Samtidig skulle myelomatose definert ved tilstedeværelse av osteolytiske lesjoner i skjelettet være utelukket (17). Retningslinjer for diagnose og HMAS-behandling av AL-amyloidose i Norge har vært diskutert jevnlig i den norske stamcelletransplantasjonsgruppen, der alle universitetssykehusene er representert.

Terapien før høydosebehandling med autolog stamcellestøtte, mobiliseringsregimer før høsting og selve høydosebehandlingen er endret i perioden. Vi har forsøkt å vurdere det som er blitt gitt i forhold til det som til enhver tid fantes av dokumentasjon. I tillegg har vi vurdert behandlingen opp mot hva som anses som best dokumentert terapi i dag (17).

Det har inntil nylig ikke vært konsensus om vurderingen av organinvolvering og av behandlingsrespons. Vi har retrospektivt forholdt oss til konsensuskriteriene, som først forelå i 2005 (18). Tabell 1 viser kriterier for organaffeksjon og tabell 2 respons- og progredieringskriterier (19). Tabell 3 viser kriterier for hematologisk respons og progrediering. Hematologisk respons vurderes på grunnlag av M-komponentkonsentrasjonen, ev. frie lette kjeder i serum. Plasmacelleandelen er hos mange normal, og er ikke noe godt mål for behandlingsrespons. Responsen ble vurdert som det beste resultatet regnet fra seks måneder etter HMAS-behandlingen til en av følgende hendelser inntraff: behov for mer behandling, progrediering (tab 3), tilbakefall av klonal sykdom, død. Vi har i tillegg evaluert overlevelsen ved dag 100 etter tilbakeføringen av stamcellene og totaloverlevelsen.

Resultater

Pasientene

Totalt 17 pasienter startet i perioden innledende behandling med tanke på senere stamcellehøsting. Ytterligere en pasient ble transplantert med stamceller fra syngen tvilling. Tre av disse 18 fikk ikke HMAS-behandling på grunn av tilkomne kontraindikasjoner – én utviklet nyresvikt etter mobilisering med granulocytstokoloniserende faktor (G-CSF), en annen fikk nyresvikt etter mobilisering med granulocytstokoloniserende faktor og cyklofosamid (her var dessuten høstingen mislykket) og hos den siste var de mobiliserte stamceller ikke

viabile slik at HMAS-behandling ikke kunne utføres.

Median alder var 55 år (47–64 år). Median antall affiserte organer var tre, med et gjennomsnitt på 2,6. Tre pasienter hadde NYHA-klasse > I. En av disse var blant de tre som ikke fikk HMAS-behandling, de to andre døde i løpet av de første 100 dagene. Nyreaffeksjon (n = 14), leveraffeksjon (n = 9) og hjerteaffeksjon (n = 8) var hyppigst i vårt materiale. Pasientkarakteristika er vist i tabell 4.

Diagnose

Ingen av pasientene hadde osteolytiske lesjoner, tre ble imidlertid ikke undersøkt med tanke på dette. 11 av 18 pasienter hadde lette kjeder av typen lambda.

Amyloidpåvisning. Alle pasientene fikk påvist amyloide substanser i minst ett organ – ved kongorød farging (17 tilfeller) og/eller ved elektronmikroskopisk undersøkelse (to tilfeller). Åtte fikk i tillegg påvist lette kjeder i amyloidet med immunhistokjemi, som i sju tilfeller samsvarte med M-komponenten (pasient 4 hadde ingen påvisbar M-komponent).

M-komponent. 17 av pasientene hadde M-komponent i serum og/eller urin, hvorav to kun målt ved patologisk ratio av frie lette kjeder.

Plasmacelleneoplasi. 15 av pasientene hadde > 4% plasmaceller i beinmargsutstryk og/eller påvist klonalitet for plasmaceller i beinmargsbiopsi. Hos pasient 3 og pasient 9 var det normale funn ved undersøkelse av beinmarg, og hos pasient 6 var det ikke utført beinmargsundersøkelse.

Ramme 1

Alle fire kriterier bør være oppfylt. Hvis det andre eller det tredje mangler, må det påvises at amyloidet består av lette kjeder. I tillegg må det tas stilling til om pasienten har en samtidig myelomatose

Diagnostiske kriterier for systemisk AL-amyloidose

- Avleiring av amyloid
 - Påvist ved positiv farging på kongorød eller påvist ved elektronmikroskopi
- Klonalt immunoglobulin
 - Monoklonalt immunoglobulin i serum og/eller urin eller patologisk kappa-lambda-ratio i serum
- Klonal B-cellesykdom
- Ikke holdepunkter for annen systemisk amyloidose

Tvilstilfeller. 14 av pasientene oppfylte kriteriene for AL-amyloidose. Pasient 4 manglet M-komponent, men diagnosen anses som sikker siden man klarte å påvise kappakjeder i bioptisk materiale fra huden. Hos pasient 3, pasient 6 og pasient 9 var det positiv kongofarging i biopsi og M-komponent. Hos disse var det ikke patologiske funn i beinmargen og det ble ikke påvist lette kjeder i amyloidet. De oppfylder ikke fullt ut kriteriene for AL-amyloidose og burde nok vært utredet videre.

Tabell 1 Hver linje indikerer et selvstendig kriterium. Der hvor biopsi ikke er nevnt, kreves det at amyloid substans er påvist et annet sted. I tillegg må man vurdere om tilstanden kan ha andre årsaker. Bløtvev kan i visse tilfeller defineres som involvert etter klinisk undersøkelse og positiv biopsi annet sted (19)

Definisjon av organaffeksjon, noe forenklet	
Nyre	Døgnurin > 0,5 g protein, hovedsakelig albumin Positiv nyrebiopsi + kliniske/biokjemiske tegn på nyredysfunksjon
Hjerte	Positiv hjertebiopsi + kliniske/biokjemiske tegn på hjertedysfunksjon Gjennomsnittlig tykkelse av ventrikkelseptum og bakre vegg > 12 mm uten hypertensjon
Lever	Amyloid påvist interstitielt i leverbiopsi + tegn til leverdysfunksjon Leverstørrelse > 15 cm uten hjertesykdom, målt radiologisk ALP > 1,5 ganger øvre grense av referanseområdet
Nerve	Positiv suralnervebiopsi Perifer: klinisk, symmetrisk, sensorimotorisk nevropati i under-ekstremitet Autonom: motilitetsproblemer i gastrointestinaltractus, ortostatisk hypotensjon, blæreforstyrrelser
Gastrointestinaltractus	Amyloid interstitielt i tarmbiopsi + symptomer (diaré, motilitetsforstyrrelser, vekttap)
Lunge	Positiv biopsi + lungesyntomer + interstitielle forandringer på røntgen/CT
Bløtvev	Klinisk tungeforstørrelse (vær tilbakeholden med biopsi pga. smerte og blødningsfare) Bør biopsieres: muskel, lymfadenopati, karpaltunnelsyndrom, artropati, hud

Tabell 2 Kriterier som ikke er tilstrekkelige alene, er bundet sammen med +. Respons på nerver, lunge og bløtvev er vanskelig å objektivisere, og bedringen er vanligvis liten. Det anbefales å følge disse hovedsakelig med hematologiske responskriterier (19)

		Definisjon av organrespons og organprogresjon, noe forenklet	
		Respons	Progresjon
Hjerte	Septumdiameter	Minsket med 2 mm	Økt med 2 mm
	Ejeksjonsfraksjon	Økt med 20 %	Minket med $\geq 10\%$ +
	NYHA-klasse	2 klasser forbedring + ingen økning i diuretika + ingen økning i veggykkelse	1 klasse forverring
Nyre	Protein i døgnurin	Minske 50 % (minst 0,5 g) + ikke 25 % forverring av glomerulusfiltrasjonsraten	Øke med 50 % (minst 1 g) 25 % forverring av glomerulus- filtrasjonsraten
		25 % forbedring av glomerulus- filtrasjonsraten	
Lever	ALP	Minske 50 %	Øke 50 % over laveste verdi
	Størrelse	Minske 2 cm	

Tabell 3 Måling av frie lette kjeder er et supplement til måling av M-komponent i serum og urin, og skal hovedsakelig brukes som responskriterium hos pasienter der slik M-komponent ikke finnes (19)

		Definisjon av hematologisk respons og progresjon, noe forenklet	
Komplett respons	Serum og urin negativ for monoklonal komponent		
	Normal ratio av frie lette kjeder		
	Beinmarg < 5 % plasmaceller		
Partiell respons	50 % reduksjon av monoklonal komponent		
Progresjon	Fra komplett respons:		
	Enhver monoklonal komponent, inkludert abnormal ratio av frie lette kjeder		
	Fra partiell respons eller stabil situasjon:		
	50 % økning i monoklonal komponent 50 % økning av frie lette kjeder til over 10 mg/100 ml		
Stabil sykdom	Ikke komplett respons, ikke partiell respons, ikke progresjon		

Behandling

Seks av pasientene fikk kjemoterapi før de ble vurdert for stamcellehøsting. Alle fikk granulocytstимуlerende faktor som stamcellemobiliserende terapi, og til fem ble det i tillegg gitt syklofosfamid. Høsteproduktet var utilstrekkelig hos to av pasientene (pasient 16 og pasient 18).

Av de 15 som gjennomgikk HMAS-behandling, fikk 13 full dose melfalan (200 mg/m²), de to siste fikk 140 mg/m². En av de 15 fikk sin høydose fordelt over to dager.

Komplikasjoner

Tre pasienter (20 %) døde av behandlingsrelaterte komplikasjoner. En fikk hjertestans under stamcelleinfusjonen – infusjonen ble stanset og pasienten vellykket resuscitert. Pasienten døde dag 11 etter stamcelleinfusjonen av nyresvikt, væskeretensjon og asystolisk hjertestans. Denne pasienten hadde affeksjon av hjerte, lever, tarm og bløtvev (tunge). Bortsett fra dette tilfellet var det ingen alvorlige komplikasjoner til stamcelleinfusjonen.

En pasient døde i aplasifasen. Vedkom-

mende hadde hjerteaffeksjon og nefrotisk syndrom med nedsatt glomerulusfiltrasjonsrate (GFR) (41 ml/t) og gjennomgikk en syngen transplantasjon. Hun døde med et klinisk bilde av respiratortrengende pneumoni, hypernatremi, ascites og hjertestans med elektromekanisk dissosiasjon. En fikk hematemese, melena og sepsis i aplasifasen. Problemerk fortsatte etter at aplasien var over, med tillegg av økende hjertesvikt. Vedkommende døde av lungeødem 55 dager etter stamcelleinfusjonen. Denne pasienten (pasient 3) hadde bare sikker affeksjon av tarmen før behandlingen og ble ikke obdusert.

For øvrig var det påregnelige komplikasjoner i aplasifasen hos de fleste pasientene, som mukositt, forbigående kreatininstigning, nøytropen feber, væskeretensjon, pneumoni, sepsis, spontane blødninger, soppinfeksjoner og diaré.

Overlevelse

I tillegg til de tre som døde i løpet av de 10 første dagene, er ytterligere tre av pasientene som fikk HMAS-behandling døde per juni 2007. To døde av progresjon av grunn-

sykdommen, etter henholdsvis 20 og 32 måneder. En døde av småcellet lungekreft 72 måneder etter høydosebehandlingen. De øvrige ni som gjennomgikk høydosebehandling med autolog stamcellestøtte har per i dag en median overlevelse på 45 måneder, med en median observasjonstid på 54 måneder. For alle som gjennomgikk HMAS-behandling er median overlevelse per i dag 32 måneder, med median observasjonstid 55 måneder. Imidlertid er median overlevelse ennå ikke nådd.

Organrespons

Hos fem av 11 evaluerte pasienter (45 %) har det vært respons på organaffeksjonen i ett eller flere organer. Åtte av 11 evaluerte pasienter (73 %) har ikke hatt progresjon av sykdommen. Hos fire har det vært respons på nyreaffeksjon og hos tre respons på leveraffeksjon. Hos tre er det blitt progresjon i ett eller flere organer. To av disse er døde med sykdomsprogresjon som årsak. Fem av de 12 pasientene var ikke organresponsevaluert for ett eller flere organer, som regel hjertet (fire av fem). Alle unntatt to var evaluert for minst ett organ. Den ene av disse hadde polynevropati som hovedmanifestasjon og var evaluert hematologisk, den andre var verken organevaluert eller hematologisk evaluert.

Hematologisk respons

To pasienter kom i komplett hematologisk respons, og en oppnådde partiell respons. To har hatt stabil sykdom, mens de resterende sju ikke er tilfredsstillende evaluert for hematologisk respons.

Diskusjon

Pasientene

Utvalget er avhengig av hvilke pasienter som henvises og på hvilken måte man fra disse velger ut dem som skal få høydosebehandling med autolog stamcellestøtte. I perioden har man startet innledende behandling for stamcellehøsting hos 18 personer, i tillegg til at én har fått behandling i utlandet. I den samme perioden skulle man forventet ca. 450 nydiagnostiserte personer med AL-amyloidose i Norge, ut i fra en insidens på 1/100 000 (1). Det er sannsynlig at sykdommen er underdiagnostisert her i landet og at et stort antall rammede ikke får tilbud om adekvat behandling.

Den behandlingsrelaterte mortaliteten av høydosebehandling med autolog stamcellestøtte ved AL-amyloidose er høy. Mange velger derfor ut pasienter med lav risiko. Slik seleksjon kan baseres på publiserte risikofaktorer for behandlingsrelatert mortalitet: hjerteaffeksjon, nedsatt funksjonsstatus, antall affiserte organer, nyresvikt, leveraffeksjon, hypotensjon, serum-albumin og alder (6, 10, 11). I en studie fra England med 92 pasienter var det ikke økt behandlingsrelatert mortalitet ved hjerteaffeksjon når det ble korrigert for funksjonsnivå (8). Dette står i motsetning til tidligere resultater og må

tolkes med forsiktighet, men heller ikke i vårt materiale var hjerteaffeksjon uten nedsett funksjonsstatus noen ugunstig markør.

Noen forfattere foreslår en risikobasert tilnærming, med redusert melfalandose for dem med noe høyere risiko for å minske den behandlingsrelaterte mortaliteten (7, 10). I vårt materiale fikk to av 18 pasienter økende nyre- og/eller hjertesvikt etter mobilisering, én med granulocyttkolonistimulerende faktor alene, den andre med tillegg av syklofosfamid. Begge hadde kjent amyloidaffeksjon av de angjeldende organer. Dette er også beskrevet i andre materialer (10).

Mediant antall affiserte organer var tre – det er høyt sammenliknet med andre materialer. Dagens retningslinjer anbefaler ikke HMAS-behandling ved affeksjon av tre eller flere organer (17). Funksjonsstatus er en god prognostisk markør (8). Det gikk dårlig med alle våre pasienter med NYHA-klasse > I. Ingen pasienter hvor det var evaluert, hadde WHO-klasse > 1.

Diagnose

I 2002 ble det publisert en artikkel hvor 10 % av 350 konsekutive pasienter henvist for behandling av AL-amyloidose viste seg å ha arvelige amyloidoser (19). En firedel av disse hadde M-komponent, og flere hadde allerede fått cellegift. Slik feildagnostisering er senere også vist av andre. Dette understreker viktigheten av å påvise både klonal plasmacellesykdom og M-komponent i tillegg til lette kjeder i amyloidet. Amyloidet bør un-

dersøkes med tanke på lette kjeder og med farging for serum-amyloid A-protein, med tanke på inflammatorisk amyloidose. Disse undersøkelsesresultatene kan imidlertid være falskt negative. Hvis man ikke klarer å påvise lette kjeder i amyloidet eller ikke påviser både M-komponent og klonal plasmacellesykdom, bør histokjemiske og genetiske undersøkelser på hereditær amyloidose overveies (19).

Hos tre av våre ikke-responderende pasienter med M-komponent ble det ikke påvist økt antall plasmaceller eller klonale plasmaceller og heller ikke lette kjeder i amyloidet. Vi kan per i dag ikke utelukke at disse hadde en annen systemisk amyloidose. En av dem døde av komplikasjoner til behandlingen (etter 55 dager), en døde av lungekreft 72 måneder etter høydosebehandling med autolog stamcellestøtte, uten objektiv respons, og en er i live 18 måneder senere, uten objektiv respons. Pasienter med arvelig amyloidose vil ikke ha effekt av cytostatika og/eller HMAS-behandling, men noen vil kunne bli kurert av levertransplantasjon.

Behandling

Cytostatikabehandlingen av AL-amyloidose er endret i perioden vårt materiale omfatter. Dette illustreres godt ved en gjennomgang av den behandling de enkelte pasientene har fått.

Seks fikk initial kjemoterapi før høydosebehandling. I en randomisert fase 2-studie sammenliknet man direkte HMAS-behandling og HMAS-behandling etter to runder

melfalan/prednisolon (20). Det var en tendens til at direkte HMAS-behandling ga best overlevelse, men det var ingen statistisk forskjell. Per i dag finnes det ingen kunnskapsbasert viten som tilsier at initial kjemoterapi før høydosebehandling med stamcellestøtte gjør nytte. Hvorvidt det likevel er det riktige å gjøre ved et høyt antall plasmaceller i beinmargen, gjenstår å vise.

Fem av pasientene fikk stamcellemobiliserende behandling med en kombinasjon av granulocyttkolonistimulerende faktor og syklofosfamid. En av disse fikk økende nyresvikt og hjertesvikt, og fikk på grunn av dette ikke HMAS-behandling. Det er i dag ikke anbefalt å gi syklofosfamid, på grunn av økt risiko for bivirkninger, og det er ingen dokumentasjon for bedret mobilisering.

To av 15 pasienter fikk før reinfusjonen det som i dag regnes som intermedie dose (140 mg/m²) melfalan. Disse to ble behandlet etter anbefalinger fra Royal Free Hospital i London.

Overlevelse

Med en median observasjonstid på 55 måneder er median overlevelse etter HMAS-behandling ikke nådd. Overlevelse og behandlingsrelatert mortalitet er i samsvar med det som rapporteres fra utenlandske sentre. I vårt begrensede materiale ser glomerulusfiltrasjonsrate < 51 ml/t, nedsatt funksjonsstatus (NYHA-klasse > I) og multiorgan-sykdom ut til å være betydelige risikofaktorer.

Tabell 4 Pasientene. Åpne felter = ikke undersøkt eller uaffisert organ. P = progrediering, R = respons, PR = partiell respons, CR = komplett respons, S = stabil sykdom

Pasientkarakteristika

Pasient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Hjerteaffeksjon	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei	Ja	Nei	Ja
GFR (ml/t)	41	> 60	> 60	> 60	> 60	> 60	> 60	> 60	> 60	> 60	> 60	> 60	> 60	> 60	> 60	> 60	> 60	> 60
Antall organer	2	4	1	4	2	3	3	3	2	3	3	5	1	3	1	3	2	3
WHO-klasse			1	1	1	1	0-1	0	1	0	1	1	1	1	1		1	1
NYHA-klasse	2	3	1		1	1	0	1	1			0	0-1	1		2		
Kongopositivitet	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja		Ja	Ja	Ja
Påvist lette kjeder i amyloidet		Ja		Ja	Ja	Nei	Ja			Nei	Ja		Ja		Ja		Ja	
M-komponent	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Prosent plasmakomponent i beinmarg	40	50	2	10	25		2	8	1	11	29	8	30	8	15	7	10	> 4
Klonale plasmaceller	Ja	Ja	Nei	Ja			Ja			Nei	Ja		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Status	Død	Død	Død	Død	Død	Død	I live	I live	I live	I live	I live	I live	I live	I live	I live	Død	I live	I live
Overlevelse (md.)	0,6	0,4	1,8	32	20	72	56	115	18	36	31	55	71	54	6			
Organrespons																		
- Hjerte				P	P													
- Nyre	Ikke evaluerbare pga. behandlingsrelatert mortalitet			P				S		R	R	R	R	P	S			
- Lever	Ikke evaluerbare pga. behandlingsrelatert mortalitet			S		S		S		R		R		R				
Hematologisk respons									S	PR	S	CR				CR		

Ikke evaluerbare da HMAS-behandling ikke ble utført

Organrespons og hematologisk respons

Organresponsen er i samsvar med tall som rapporteres i litteraturen. Tallene er imidlertid usikre fordi fem av de 12 pasientene ikke ble responsevaluert for ett eller flere organer. Organrespons kan evalueres adekvat for hjerte, nyre og lever (18). Utover dette baserer man seg på hematologisk respons, som evalueres ved reduksjon i M-komponentkonsentrasjonen. I vårt materiale er sju av 12 pasienter dessverre ikke vurdert godt nok hematologisk, og dette umuliggjør sammenlikning med utenlandske tall. Hematologisk respons etter tre måneder predikerer langtidsoverlevelsen (7). Pasientene bør evalueres systematisk både hematologisk og med tanke på organaffeksjon etter tre måneder og regelmessig etter det.

Hva er god behandling nå?

Gjennom disse ti årene har høydosebehandling med autolog stamcellestøtte vært god terapi for utvalgte pasienter med AL-amyloidose. I en nyere randomisert studie publisert i *New England Journal of Medicine* (14) er konklusjonen imidlertid at HMAS-behandling ikke gir gevinst i forhold til standard dose melfalan/deksametason. Artikkelen illustrerer også viktigheten av å komme raskt i gang med behandlingen og at høstingen av stamceller i seg selv innebærer en signifikant risiko. Hvilken rolle høydosebehandling med autolog stamcellestøtte kommer til å ha fremover, er i skrivende stund omdiskutert.

Konklusjon

AL-amyloidose er sannsynligvis underdiagnostisert i Norge i dag. Det er en sykdom med kort median overlevelse, men det er store individuelle forskjeller. Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte er bare

aktuelt hvis man oppdager sykdommen tidlig nok. Det er viktig å tenke på diagnosen og ha god innsikt i differensialdiagnoser. Dette kan være spesielt vanskelig når det gjelder arvelige amyloidoser. Resultatene av HMAS-behandling i Norge er på høyde med tall fra utenlandske sentre, men oppfølgingen av pasientene bør systematiseres bedre.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Kyle RA, Linos A, Beard CM et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79: 1817–22.
- Skulstad H, Jacobsen MB, Moum B et al. Gastrointestinal amyloidose. Differensialdiagnose eller komplikasjon til inflammatorisk tarmsykdom? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 3489–91.
- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32: 45–59.
- Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997; 336: 1202–7.
- Comenzo RL, Vosburgh E, Simms RW et al. Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one-year follow-up in five patients. *Blood* 1996; 88: 2801–6.
- Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004; 140: 85–93.
- Perfetti V, Siena S, Palladini G et al. Long-term results of a risk-adapted approach to melphalan conditioning in autologous peripheral blood stem cell transplantation for primary (AL) amyloidosis. *Haematologica* 2006; 91: 1635–43.
- Goodman HJ, Gillmore JD, Lachmann HJ et al. Outcome of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis in the UK. *Br J Haematol* 2006; 134: 417–25.
- Moreau P, Leblond V, Bourquelot P et al. Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis: a report on 21 patients. *Br J Haematol* 1998; 101: 766–9.
- Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002; 99: 4276–82.
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al. Stem cell transplantation for the management of primary systemic amyloidosis. *Am J Med* 2002; 113: 549–55.
- Palladini G, Russo P, Nuvolone M et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007; 110: 787–8.
- 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: 457–64.
- Jaccard A, Moreau P, Leblond V. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1083–93.
- Dispenzieri A, Lacy MQ, Kyle RA et al. Eligibility for hematopoietic stem-cell transplantation for primary systemic amyloidosis is a favorable prognostic factor for survival. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3350–6.
- Comenzo RL, Vosburgh E, Falk RH et al. Dose-intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. *Blood* 1998; 91: 3662–70.
- Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004; 125: 681–700.
- Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18–22 April 2004. *Am J Hematol* 2005; 79: 319–28.
- Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1786–91.
- Santhorawala V, Wright DG, Seldin DC et al. High-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation as initial therapy or following two cycles of oral chemotherapy for the treatment of AL amyloidosis: results of a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 381–8.

Manuskriptet ble mottatt 6.9.2007 og godkjent 7.1.2008. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.