



# AL Amyloidose

## Version 1.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

25. december 2019 (DMSG)

#### **Administrativ godkendelse**

3. februar 2021 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 1. december 2021

### **INDEKSERING**

Amyloidose, plasmacelledyskrasi, letkæde

# Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Screening for AL Amyloidose .....	3
Behandling af AL amyloidose .....	3
Rehabilitering ved AL amyloidose .....	3
2. Introduktion .....	5
3. Grundlag .....	6
Screening for AL Amyloidose .....	6
Behandling af AL amyloidose .....	8
Rehabilitering ved AL amyloidose .....	13
4. Referencer .....	14
5. Metode .....	17
6. Monitorering .....	17
7. Bilag .....	18

## Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

[www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: [http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009\\_dansk.pdf](http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf)

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/da/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

# 1. Anbefalinger (Quick guide)

## Screening for AL Amyloidose

1. Der bør udredes for AL Amyloidose ved positiv M-komponent i blod eller urin og/eller abnorm kappa/lambda koncentration i plasma, i kombination med tegn til organpåvirkning, som ikke er forklaret af anden sygdom (D).
2. Der bør mistænkes Amyloidose ved fund af et eller flere følgende symptomer og fund:
  - træthed
  - utilsigtet vægttab
  - åndenød og/eller ødemer med fund af hjertesvigt med bevaret ejektionsfraktion (EF)
  - nefrotisk syndrom
  - polyneuropati (sensomotorisk/autonom)
  - hepatomegali med isoleret stigning af basisk fosfatase.
  - Patognomisk makroglossi og periorbital blødning kan forekomme (D)
3. En biopsi fra det involverede organsystem med farvning for amyloid (kongo rød) bør/skal/kan afgøre diagnosen. Alternativt kan påvisning af amyloid i knoglemarv og subkutant fedt verificere diagnosen. Amyloid typen bestemmes ved supplerende undersøgelser (D)

## Behandling af AL amyloidose

4. Behandlingen skal forgå på en specialiseret centerafdeling (D).
5. Anti-klonal behandling med Højdosise Melfalan med Stamcellestøtte til udvalgte patienter og Bortezomib baseret ambulant behandling giver hæmatologiske remissionsrater på ca. 70% i første linje behandling (D).
6. Understøttende behandling kan bedre symptomer fra organpåvirkningen (D).

## Rehabilitering ved AL amyloidose

7. Generel genoptræning suppleres med specifikt forløb for det/de påvirkede organsystem/er. (D)

8. **Patienterne henvises til kommunal genoptræning iht. gældende retningslinjer, da der ikke findes specifik rehabiliteringsplan for patienter med AL Amyloidose. Organspecifik genoptræning kan supplere dette, f.eks. specialiseret genoptræning ved førende neuropati eller hjerteinsufficiens via de relevante specialer (D).**

## 2. Introduktion

AL Amyloidose er en sjælden manifestation af en plasmacelledyskrasi. Symptomerne på den ledsagende organskade er sjældent patognomiske, derfor bør AL Amyloidose altid indgå i de differential diagnostiske overvejelser ved påvisning af M-komponenter, immunparese og/eller abnorme fund i frie lette kæder kappa/lambda analysen. Incidensen i Danmark er ukendt, men ligner formentlig den US amerikanske, hvor opgørelser tyder på ca. 10 tilfælde/mio (1).

### Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er, at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Dette er især vigtig idet tidligt behandling af AL amyloidose er afgørende for prognosen.

### Patientgruppe

Patienter under udredning for plasmacelledyskrasi, hjertesvigt med bevaret ejektionsfraktion (EF), nefrotisk syndrom, polyneuropati (sensomotorisk/autonom), hepatomegali med isoleret stigning af basisk fosfatase og/eller uforklaret malabsorption. Periorbital blødningstendens eller makroglossi kan ligeledes være vejledende.

### Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

## 3. Grundlag

### Screening for AL Amyloidose

- 1. Der bør udredes for AL Amyloidose ved positiv M-komponent i blod eller urin og/eller abnorm kappa/lambda koncentration i plasma, i kombination med tegn til organpåvirkning, som ikke er forklaret af anden sygdom (D).**
- 2. Der bør mistænkes Amyloidose ved fund af et eller flere følgende symptomer og fund:**
  - træthed
  - utilsigtet vægttab
  - åndenød og/eller ødemer med fund af hjertesvigt med bevaret ejektionsfraktion (EF)
  - nefrotisk syndrom
  - polyneuropati (sensomotorisk/autonom)
  - hepatomegali med isoleret stigning af basisk fosfatase.
  - Patognomisk makroglossi og periorbital blødning kan forekomme (D)
- 3. En biopsi fra det involverede organsystem med farvning for amyloid (kongo rød) bør/skal/kan afgøre diagnosen. Alternativt kan påvisning af amyloid i knoglemarv og subkutant fedt verificere diagnosen. Amyloid typen bestemmes ved supplerende undersøgelser (D)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger en relevant retningslinje for diagnostik og behandling af AL amyloidose fra DMSG fra 2015.

Der foreligger en opdateret vejledning på UpToDate fra 2020.

Der foreligger ingen systematisk litteratur omkring systematisk screening for AL Amyloidose.

Den øvrige litteratur er præget af relativt lavt evidensniveau, fase 3 studier er en sjældenhed og retrospektive opgørelser samt case samlinger er hyppige. Dette skyldes naturligvis den relativt lave incidens.

### Rationale

AL amyloidose er en sjælden sygdom som i symptombilledet kan ligne mere almindelige diagnoser.

Opmærksomhed på AL Amyloidose som sjælden differentialdiagnose er derfor vigtig. Denne vejledning skal derfor både hjælpe med at vælge de korrekte undersøgelser ved mistanke om amyloidose, men også være et værktøj for hæmatologer til definitiv udredning, behandling og monitorering af AL amyloidose

### Bemærkninger og overvejelser

AL amyloidose indgår i ligeledes pensum for speciallægeuddannelsen til intern medicin; hæmatologi og bliver formidlet ved det obligatoriske kursus om plasmacellesygdomme. Denne vejledning danner basis for undervisningen og kan ligeledes tjene som efterfølgende reference og opslagsværk.

## Udredning

- A. Klonal plasmacelledyskrasi
- B. Amyloid type
- C. Organinvolvering

Ad A) Plasmacelledyskrasien udredes efter gældende retningslinjer for Myelomatose (<https://myeloma.hematology.dk/index.php/vejledninger-dmsg/362-myelomatose-1/file>) for at karakterisere den amyloid-producerende plasmacelleklon og identificere en koïncidens af myelomatose: Blodprøver (Hæmatologi, nyrefunktion, Ca-ion, albumin, beta-2-mikroglobulin, levertal, immunglobuliner og plasma og urin M-komponent, frie lette kæder).

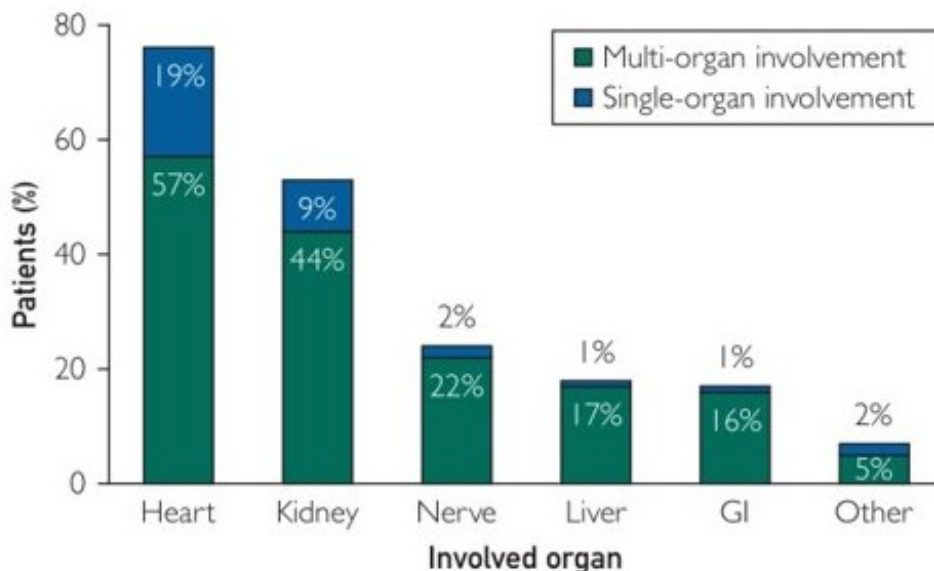
Knoglemarv til bestemmelse af infiltrationsgrad af klonale plasmaceller, FISH.

Billeddiagnostik til at afklare knoglesygdom (Rtg/CT/MR).

Ad B) Bestemmelse af Amyloid typen er essentiel, idet kun AL amyloidose er tilgængeligt for systemisk anti-klonal behandling. Der skal foreligge mindst en biopsi med histologisk identificeret amyloide aflejringer som farver karakteristisk i Kongo rød (grønligt i polariserende lys). Massespektrometrisk, Immuneletron-mikroskopisk (2) eller Immunhistokemisk (3) subtype bestemmelse skal gennemføres, men må ikke forsinke akut behandlingsbehov.

Ad C) Organinvolvering afklares før opstart af behandling. Denne danner grundlag for prognostisering (Mayo klassifikation) og behandlingsvalg (tolerabilitet og bivirkninger).

Hyppigheden og typen af organpåvirkningen er beskrevet i en amerikansk opgørelse (4) og opdateret i 2019 med massespektrometrisk sikret diagnose.(5)



Fordeling af organinvolvering hos ca. 600 patienter med verificeret AL Amyloidose. Fra: Muchtar et al. A Modern Primer on Light Chain Amyloidosis in 592 Patients with Mass Spectrometry-Verified Typing, Mayo Clin Proc. online first 2019;nn(n):1-12



De vigtige undersøgelser og parameter for de enkelte organsystemer er:

**Hjerte:** ProBNP, Troponiner, EKG med low voltage. Hvis proBNP er over normalen suppleres med ekkokardiografi. Amyloid hjertesygdom påvirker især diastolen og typisk vil ejection fraction forblive normal indtil sent i forløbet. Cardiac MR (CMR) er god til at diagnosticere amyloidose, men kan ikke klassificere subtypen. PYP eller DPD skintigrafi kan hjælpe med at differentiere AL fra ATTR amyloidose.

Ved kliniske (synkoper, palpitationer) eller elektrofysiologiske tegn på arrytmi (EKG) gennemføres døgnundersøgelse af hjerterytmen (telemetri eller Holter monitorering)

**Nyre:** Debut typisk med ikke-selektiv proteinuri (primært albuminuri), ofte som nefrotisk syndrom. Primært bevaret filtrationsevne, men ubehandlet progression med stigende kreatinin og påvirket (e)GFR. (6)

**Lever:** Basisk fosfatase, ALAT, påvirket koagulation, leverstørrelse.

**Nervesystemet:** Neurologisk vurdering, EMG vil typisk vise en symmetrisk sensomotorisk polyneuropati, ved isoleret small fiber neuropati (5-10%) kan denne dog være normal. Her vil en hudbiopsi til undersøgelse af intraepidermale nervefibre typisk kunne påvise forandringer. (Bilateral) Carpal tunnel syndrom ses både ved AL og ATTR amyloidose. Autonom polyneuropati medfører ortostatisk hypotension og erektil dysfunktion. Sjældent ses abdominal pseudoobstruktion med kolikagtige abdominalia.

**Bindevæv:** Makroglossi og periorbital blødning er patognomoniske, men ses kun i op til 20% af tilfældene. Lymfeknudesvulst, periartikulær smertefuld amyloid (7) og anden hudinvolvering er beskrevet.

**Lunger:** Udvidet LFU med diffusion vil afsløre en relevant involvering. Systemisk interstitiel involvering præsenterer sig som alveolær-septal fortykkelse i lunge CT og skal skelnes fra lokaliseret AL amyloidose (nodulær og tracheobronchial) uden systemisk behandlingsbehov. (8)

#### **Risiko stratificering/Prognose:**

Det mest anvendte prognostiske indeks er baseret på kombination af kardielle markører og tumorbyrde (dFLC) iht. Mayo 2012 (figur 1). (9)

Andre studier har fundet dårligere prognose ved *global late gadolinium enhancement* (LGE) ved CMR, ventrikulær takykardi eller atrieflimmer i Holter monitorering, KM infiltration over 10%, immunparese. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banypersad SM, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. (10) (11) (12)

Genetisk undersøgelser (FISH) viser t(11;14) i op til 50% og medfører nedsat følsomhed for PI og IMiD-baseret behandling. Risikoen for svigt af 1. linjes CyBorD behandling er derfor størst i denne population. Nøje monitorering af behandlingseffekten og tidlig skift til HD-mel (hvis selektions kriterierne tillader dette) er derfor vigtig hos disse patienter. (13)

## Behandling af AL amyloidose

- 4. Behandlingen skal forgå på en specialiseret centerafdeling (D).**
- 5. Anti-klonal behandling med Høj dosis Melfalan med Stamcellestøtte til udvalgte patienter og Bortezomib baseret ambulant behandling giver hæmatologiske remissionsrater på ca. 70% i første linje behandling (D).**

## 6. Understøttende behandling kan bedre symptomer fra organpåvirkningen (D).

### Litteratur og evidensgennemgang

Behandlingen af AL Amyloidose er typisk baseret på prospektive fase 2 studier, retrospektive kohorte opgørelser samt samlinger af cases. Der foreligger kun et enkelt publiceret randomiseret fase 3 studie som undersøgte ambulant vs. højdosis melfalan behandling i suboptimal opsætning (bl.a. usædvanlig høj TRM i højdosisgruppen). Internationalt samarbejde og introduktion af nye stoffer har dog muliggjort andre fase 3 studier som afventer publikation. (14)

Behandling baserer sig på en kombination af anti-klonal terapi og en understøttende behandling for at kompensere for organpåvirkningen indtil organrespons indtræffer.

Anti-klonal behandling sigter mod bedst mulig reduktion af det amyloid dannende klonale protein.

Behandlingen rettes derfor mod den klonale plasmacellepopulation i knoglemarven. Overordnet anvendes de samme stoffer som ved myelomatose, dog i reduceret intensitet for at tage højde for både den øget følsomhed af de klonale celler og den typisk større skrøbelighed af patienterne.

Lokaliseret AL amyloidose uden behov for systemisk anti-klonal behandling skal sikkert afgrænses fra den systemiske sygdom. Lokaliseret AL amyloidose manifesterer sig typisk i urinvejene, kutant, tracheobronchialt, i larynx eller nodulært i lungerne. Produktion og aflejring af letkæderne er lokalt begrænset og derfor vil undersøgelser mhp. systemisk plasmacelledyskrasi være normale (FLC + M-komponent, knoglemarv, evt PET/CT). Lokaliseret AL Amyloidose progredierer aldrig til systemisk sygdom og behandling består i lokal resektion, sjældent suppleret med lokal stråleterapi. (15)

### Anti-klonal behandling

Primært skal vurderes om patienten er egnet for **højdosisbehandling med Melfalan med stamcellestøtte (HD-Mel med SCS)**.

Alle større transplantations centre har udviklet deres egne selektionskriterier for at reducere den behandlingsrelaterede mortalitet. Evidensniveauet er lavt. Vi har valgt at anvende Mayo klinikkens samling af anvendelige parameter: biologisk alder  $\leq 70$  år, troponin T  $< 0.06$  mikrogram/L, systolisk blodtryk  $\geq 90$  mmHg, kreatinin clearance  $\geq 30$  mL/min (eller kronisk stabil dialyse), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status  $\leq 2$ , New York Heart Association (NYHA) funktionel status klasse I eller II, ingen større pleurale effusioner, og intet iltbehov.

Patienter der opfylder disse selektionskriterier, har en god chance for at kunne gennemgå HD-Mel med SCS med lav risiko for letale komplikationer (Treatment related mortality (TRM)).

HD-Mel med SCS er til denne selekterede gruppe af "fittede" patienter en effektiv behandling med høj responsrate og lang tid til relaps (PFS). Overbevisende resultater er rapporteret fra flere større internationale transplantationscentre og TRM er reduceret væsentligt over de seneste år (16). Der foreligger ingen aktuelle randomiserede studier, der sammenligner højdosisbehandling med moderne ambulante behandlingsregimer. Et enkelt randomiseret fransk studie fra 2007 fandt ingen fordel ved højdosis behandling (17), men bl.a. havde transplantationsarmen en usædvanlig høj TRM.

HD-Mel dosis skal helst gives fuld ud som 200 mg/m<sup>2</sup>, idet en retrospektiv opgørelse viste at reduceret (<180 mg/m<sup>2</sup>) Melfalan gav både dårligere respons rater og dårligere overlevelse end fuld intensitet (200 mg/m<sup>2</sup>) (4-års OS 54% vs 86%, P<0.001). (18)

Induktionsbehandling før højdosis Melfalan er undersøgt med lovende resultater i flere studier. Bortezomib baseret induktion efterfulgt af HD-Mel med SCS er undersøgt i et fase 2 studie (19). Her fandt man dyb og varig hæmatologisk respons hos alle patienter (median overall survival og progression-free survival er ikke nået efter 77 måneders observation). Renal og kardiell respons sås hos henholdsvis 65% og 88% 5 år efter SCT. Et klinisk fase 3 studie har ligeledes fundet at induktionsbehandling før HD-Mel med SCS til patienter med renal involvering giver dybere hæmatologisk respons og bedre OS (95% vs. 69,4%) (14). I et prospektivt, multicenter, fase II studie behandlede man nydiagnosticerede AL amyloidose patienter med fire serier bortezomib-dexametason induktion fulgt af HD-Mel med SCS. Idet ca. en tredjedel af patienterne ikke nåede at gennemføre HD-Mel opnåede man kun en CR rate på 32%. (20)

### Ambulante regimer

#### Proteasom inhibitorer

Bortezomib baseret behandling har vist gode resultater i flere studier. Der ses kort tid til respons (median 2 mdr) og komplet hæmatologisk respons (CR) i 71% (21).

Et andet studie behandlede 230 nydiagnosticerede AL amyloidose patienter med VCD og opnåede en VGPR-rate på 43% (22). (Figur 3)

Carfilzomib. Denne anden generations intravenøse proteasom inhibitor har medført betydelige kardiotoxicke problemer i amyloidose sammenhæng og kan aktuelt ikke anbefales i denne kontekst.

*Ixazomib, en oral PI er undersøgt i relapssituationen (23).* Ved en dosis på 4 mg/uge fandt man en hæmatologisk responsrate på 52% og en 1 års OS på 85%.

### Immunmodulerende stoffer (IMiDs)

#### Thalidomide

Kombination af Thalidomid med cyklofosfamid og dexamethason gav en hæmatologisk responsrate på 74%,21% opnåede CR. Der bør vælges en lav dosis Thalidomid for at reducere hyppigheden af neurologiske komplikationer, og nøje monitorering af neuropati er vigtigt. (24)

#### Revlimid

Også Revlimid skal anvendes med forsigtighed, især ved kardiell involvering. Kombination med peroral Melfalan frarådes (25). I kombination med dexamethason ses dog både hæmatologisk og organrespons hos nydiagnosticerede og relaps patienter med AL amyloidose (26).

Lenalidomid dosis reduceres fra start til 15 mg/dag i vanlig 21/28 dages skema.

Pomalidomid anvendes i fuld dosis på 4 mg/dag til relaps patienter, og der ses hæmatologisk respons med  $\geq$  VGPR på 37,5%, med begrænset toksicitet (træthed, marvpåvirkning) (27).

OBS: ProBNP værdier påvirkes under IMiD behandling og evaluering af kardiell organ respons bør derfor foretages ved måling af troponiner eller ekkokardiografi (28).

## Nye behandlinger

### Daratumumab

Anvendes i samme regime og dosis som ved Myelomatose (29). Der afventes data fra et randomiseret fase 3 studie som undersøger effekten af tillæg af subkutan daratumumab til CyBorD som første linje behandling.

(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03201965)

Der er allerede refereret case serier med Daratumumab monoterapi til relaps patienter med en ORR på 86% ( $n = 12$ ), med CR (43%) (30). Infusionsrelaterede reaktioner er på samme niveau som ved myelomatose, men infektiøse komplikationer ses hyppigere. Lignende gode responsrater er opnået med Daratumumab som monoterapi hos relaps patienter med knoglemarvsinfiltration over 10% (31).

Venetoclax er en potentielt lovende behandling, idet ca 50% ses med  $t(11;14)$ , som medfører øget følsomhed for blokade af det anti-apoptotiske B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) protein. Indtil videre er det kun afprøvet i enkelte patienter som monoterapi (32) og i kombinationsbehandling med daratumumab med rapporteret god effekt (33).

## Kombinations behandling med IMiD og Proteasom Inhibitor

I behandling af myelomatose har disse kombinationsbehandlinger vist sig at fremme responsdybde og responsvarighed. Kombinationsbehandlinger kan derfor også anvendes til behandling af AL amyloidose, er dog typisk belastet af øget toksicitet som kræver udtalt forsigtighed ved valg af dosis. Således har den græske gruppe kunne anvende kombinationen af Bortezomib med Velcade med god effekt, men også øget frekvens af bivirkninger. (34)

## Amyloid opløsende behandling

Der har været forskellige forsøg med at fremskynde nedbrydning af eksisterende Amyloid aflejringer. Studier med NEOD001 og anti-SAP er afbrudt, mens andre stoffer som 11-1F4 stadig er i tidlig klinisk undersøgelse.

Doxycyklin er rapporteret med gavnlige effekt på kardiell amyloidose. Doxycyklin reducerer de lette kæders aggregation i en AL amyloidose muse model (35), og nedsætter de lette kæders kardiotoxicitet *in vitro*.

Doxycyklin viste sig at reducere dødeligheden efter HD-Mel med SCS i en retrospektiv opgørelse (36).

Udbredt anvendelse af doxycyklin bør derfor afvente resultaterne fra et pågående fase 2/3 studie

(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03474458).

## Understøttende behandling

Involvering og samarbejde med andre specialer (typisk kardiologer, nefrologer, neurologer, gastromedicinere) er afgørende for optimalt forløb.

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

Kardielle ødemer behandles fortrinsvist med diuretika (furosemid, spiron, eplerenon, thiazid) og saltrestriktion; arytmier med Cordarone, evt pacemaker

Autonom neuropati med symptomgivende ortostatisk hypotension: støttestrømper + evt. en  $\alpha_1$ -receptor agonist - midodrin (Hypotron®, tilladelses præparat (Begyndelsesdosis 2,5 mg 3 gange i døgnet, med mulig langsom optitrering).

Kvalme behandles med ondansetron, granisetron eller prochlorperazine.

Diarre kan forsøges behandlet med loperamide, kodein mikstur og "røde dråber".

Hæmorrhagisk diatese kan være betinget af vaskulære amyloide aflejringer og eventuelt erhvervet faktor X mangel.

Ved terminal nefropati er nyretransplantation en option. Denne forudsætter dog en individuel vurdering som foretages i samarbejde med en nefrologisk specialeafdeling.

### Behandlingssekvens

Primær behandling skal opstartes så snart diagnosen AL amyloidose med påvirkning af vitalt organsystem er tilstrækkeligt sikret. Iht. Sundhedsstyrelsens specialeplan skal behandlingen gennemføres eller ske efter aftale med Klinik for Blodsygdomme på Rigshospitalet eller et hæmatologisk center som har en passende samarbejdsaftale (OUH, Århus).

Typisk vil 1. linjes behandling være CyBorD. Dette sikrer både muligheden for hurtig opstart af behandling og vurdering af behandlingseffekt allerede i løbet af de første 8 uger. Patienter der ikke opnår mindst PR (=reduktion af dFLC med 50%) efter 2 serier CyBorD skal skiftes i modalitet: patienter som er fitte til HD-Mel med SCS, skrøbelige patienter til et andet ambulant regime. Behandlingen skal altid tilpasses på individuel basis under hensyn til effekt og toksicitet samt patientens præferencer.

### Respons

Effekten af behandlingen måles **primært** som hæmatologisk respons, som udtrykker reduktion af den klonale markør. Komplet remission defineres som normalisering af serum FLC-ratio og negativ serum/urin immunfiksation, VGPR som dFLC < 40 mg/L, partiel respons som reduktion af dFLC med mere en 50% (Figur 2) (37).

Hurtig hæmatologisk respons (mindst PR indenfor 4 uger) er en prognostisk markør og kan vejlede mht. tidligt skift i behandling ved manglende fald i involveret letkæde (38).

Knoglemarvs undersøgelse indgår aktuelt ikke i responsevurderingen, men kan i fremtiden komme til at spille en rolle i MRD-undersøgelsen (39).

**Sekundært** vurderes organrespons. Bedring i organfunktion forudsætter typisk mindst hæmatologisk VGPR og ses 3-6 mdr efter opstart af anti-klonal behandling.

Renalt respons er defineret som mindst 30% reduktion af proteinuri med maksimal stigning i kreatinin med 25% over startværdien (40),(41).

Kardiel respons monitoreres med proBNP og Troponin målinger (NT-proBNP fald > 30% og > 300 ng/l, hvis baseline værdi >650 ng/l.) (42).

Hepatisk respons kræver 50% reduktion af BASF eller aftagende leverstørrelse med mindst 2 cm.

### Relaps og refraktær sygdom

#### Definition

Hæmatologisk relaps eller progression er defineret som 50% stigning af serum M komponent (til >5 g/L), involveret letkæde (til > 100 mg/dl) eller urin M komponent (til > 200 mg/døgn). Organ progression foreligger ved en 30% og >300 ng/L stigning af NT-ProBNP,  $\geq$  33% øgning i Tnt eller  $\geq$  10% fald i ejektions fraktion for patienter med kardiel involvering. Renal progression defineres som 50% stigning (minimum 1 g/døgn) i proteinuri eller 25% stigning i serum kreatinin. 50% stigning af BASF tyder på hepatisk progression (43).

Behandlingsvalg er baseret på effekt og bivirkninger til tidligere behandlinger, genanvendelse af samme regime efter lang remission, men skift til agens med anden mekanisme ved refraktor sygdom eller hurtig relaps.

### Patientværdier og – præferencer

Det lave evidensniveau for behandlingsvalg, især afgørelsen mellem HD-Mel med SCS vs. Ambulant regime gør det eminent vigtigt at fremlægge fordele og ulemper for de enkelte regimer i samtalen med patienter der er egnet til et højdosisforløb. Tilrettelæggelsen af den individuelle behandlingsplan vil herefter kunne foretages under hensyntagen til patienten præferencer og værdier.

### Rationale

Ovenstående overvejelser udnytter den foreliggende evidens til at optimere behandlingsvalget iht. patientens status på diagnosetidspunktet eller ved relaps. Koordination af den anti-klonale behandling og den understøttende terapi er essentielt for at opnå den bedst mulige effekt under hensyntagen til livskvaliteten

### Bemærkninger og overvejelser

Der er ellers ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

## Rehabilitering ved AL amyloidose

- 7. Generel genoptræning suppleres med specifikt forløb for det/de påvirkede organsystem/er. (D)**
- 8. Patienterne henvises til kommunal genoptræning iht. gældende retningslinjer, da der ikke findes specifik rehabiliteringsplan for patienter med AL Amyloidose. Organspecifik genoptræning kan supplere dette, f.eks. specialiseret genoptræning ved førende neuropati eller hjerteinsufficiens via de relevante specialer (D).**

### Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger kun meget begrænset litteratur på området.

Et publiceret studie har målt QoL hos patienter med AL amyloidose i behandling og fundet bedring på flere parameter (44).

## 4. Referencer

1. Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, Kumar S, Cerhan JR, Therneau TM, et al. Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019:S0025619618308462.
2. Abildgaard N, Rojek AM, Moller HE, Palstrom NB, Nyvold CG, Rasmussen LM, et al. Immunoelectron microscopy and mass spectrometry for classification of amyloid deposits. *Amyloid*. 2019:1-8.
3. Schonland SO, Hegenbart U, Bochtler T, Mangatter A, Hansberg M, Ho AD, et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood*. 2012;119(2):488-93.
4. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. 1995;32(1):45-59.
5. Muchtar E, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Dingli D, Leung N, et al. A Modern Primer on Light Chain Amyloidosis in 592 Patients With Mass Spectrometry-Verified Typing. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(3):472-83.
6. Kastiris E, Gavriatopoulou M, Roussou M, Migkou M, Fotiou D, Ziogas DC, et al. Renal outcomes in patients with AL amyloidosis: Prognostic factors, renal response and the impact of therapy. *Am J Hematol*. 2017;92(7):632-9.
7. Alpay N, Artim-Esen B, Kamali S, Gul A, Kalayoglu-Besisik S. Amyloid arthropathy mimicking seronegative rheumatoid arthritis in multiple myeloma: case reports and review of the literature. *Amyloid*. 2009;16(4):226-31.
8. Milani P, Basset M, Russo F, Foli A, Palladini G, Merlini G. The lung in amyloidosis. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145).
9. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. 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.
10. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banypersad SM, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2015;132(16):1570-9.
11. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2013;31(34):4319-24.
12. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, Buadi FK, Lacy MQ, Zeldenrust S, et al. Immunoparesis in newly diagnosed AL amyloidosis is a marker for response and survival. *Amyloid*. 2017;24(sup1):40-1.
13. Bochtler T, Hegenbart U, Cremer FW, Heiss C, Benner A, Hose D, et al. Evaluation of the cytogenetic aberration pattern in amyloid light chain amyloidosis as compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals common pathways of karyotypic instability. *Blood*. 2008;111(9):4700-5.
14. Huang X, Wang Q, Chen W, Zeng C, Chen Z, Gong D, et al. Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2014;12:2.

15. Kourelis TV, Kyle RA, Dingli D, Buadi FK, Kumar SK, Gertz MA, et al. Presentation and Outcomes of Localized Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(6):908-17.
16. D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, Zhang MJ, Huang J, Gertz MA, et al. Improved Outcomes After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3741-9.
17. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboubker L, Hermine O, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;357(11):1083-93.
18. Tandon N, Muchtar E, Sidana S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Dingli D, et al. 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.
19. Gupta VK, Brauneis D, Shelton AC, Quillen K, Sarosiek S, Sloan JM, et al. Induction Therapy with Bortezomib and Dexamethasone and Conditioning with High-Dose Melphalan and Bortezomib Followed by Autologous Stem Cell Transplantation for Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Long-Term Follow-Up Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2019;25(5):e169-e73.
20. Minnema MC, Nasserinejad K, Hazenberg B, Hegenbart U, Vlummens P, Ypma PF, et al. Bortezomib-based induction followed by stem cell transplantation in light chain amyloidosis: results of the multicenter HOVON 104 trial. *Haematologica.* 2019;104(11):2274-82.
21. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood.* 2012;119(19):4391-4.
22. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, Gillmore J, Foli A, Lachmann H, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2015;126(5):612-5.
23. Sanchorawala V, Palladini G, Kukreti V, Zonder JA, Cohen AD, Seldin DC, et al. A phase 1/2 study of the oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Blood.* 2017;130(5):597-605.
24. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2007;109(2):457-64.
25. Dinner S, Witteles W, Afghahi A, Witteles R, Arai S, Lafayette R, et al. Lenalidomide, melphalan and dexamethasone in a population of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis with high rates of advanced cardiac involvement. *Haematologica.* 2013;98(10):1593-9.
26. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Hayman SR, Kumar SK, Geyer SM, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood.* 2007;109(2):465-70.
27. Sanchorawala V, Shelton AC, Lo S, Varga C, Sloan JM, Seldin DC. Pomalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 1 and 2 trial. *Blood.* 2016;128(8):1059-62.
28. Dispenzieri A, Dingli D, Kumar SK, Rajkumar SV, Lacy MQ, Hayman S, et al. Discordance between serum cardiac biomarker and immunoglobulin-free light-chain response in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis treated with immune modulatory drugs. *Am J Hematol.* 2010;85(10):757-9.
29. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1207-19.



30. Van de Wyngaert Z, Carpentier B, Pascal L, Lionne-Huyghe P, Leduc I, Srouf M, et al. Daratumumab is effective in the relapsed or refractory systemic light-chain amyloidosis but associated with high infection burden in a frail real-life population. *Br J Haematol*. 2019.
31. Schwotzer R, Manz MG, Pederiva S, Waibel C, Caspar C, Lerch E, et al. Daratumumab for relapsed or refractory AL amyloidosis with high plasma cell burden. *Hematol Oncol*. 2019.
32. Leung N, Thome SD, Dispenzieri A. Venetoclax induced a complete response in a patient with immunoglobulin light chain amyloidosis plateaued on cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone. *Haematologica*. 2018;103(3):e135-e7.
33. Ghilardi G, Stussi G, Mazzucchelli L, Rocken C, Rossi D, Gerber B. Venetoclax plus daratumumab induce hematological CR and organ response in an AL amyloidosis patient with t(11;14). *Amyloid*. 2019;26(3):173-4.
34. Kastiris E, Dialoupi I, Gavriatopoulou M, Roussou M, Kanellias N, Fotiou D, et al. Primary treatment of light-chain amyloidosis with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. *Blood Adv*. 2019;3(20):3002-9.
35. Ward JE, Ren R, Toraldo G, Soohoo P, Guan J, O'Hara C, et al. Doxycycline reduces fibril formation in a transgenic mouse model of AL amyloidosis. *Blood*. 2011;118(25):6610-7.
36. Diomedea L, Rognoni P, Lavatelli F, Romeo M, del Favero E, Cantu L, et al. A *Caenorhabditis elegans*-based assay recognizes immunoglobulin light chains causing heart amyloidosis. *Blood*. 2014;123(23):3543-52.
37. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. 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.
38. Shen KN, Feng J, Huang XF, Zhang CL, Zhang CL, Cao XX, et al. At least partial hematological response after first cycle of treatment predicts organ response and long-term survival for patients with AL amyloidosis receiving bortezomib-based treatment. *Ann Hematol*. 2017;96(12):2089-94.
39. Sidana S, Tandon N, Dispenzieri A, Gertz MA, Rajkumar SV, Kumar SK. The importance of bone marrow examination in patients with light chain amyloidosis achieving a complete response. *Leukemia*. 2018;32(5):1243-6.
40. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*. 2014;124(15):2325-32.
41. Muchtar E, Dispenzieri A, Leung N, Lacy MQ, Buadi FK, Dingli D, et al. Depth of organ response in AL amyloidosis is associated with improved survival: grading the organ response criteria. *Leukemia*. 2018;32(10):2240-9.
42. Palladini G, Barassi A, Klersy C, Pacciolla R, Milani P, Sarais G, et al. The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. *Blood*. 2010;116(18):3426-30.
43. Tandon N, Sidana S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi FK, et al. Treatment patterns and outcome following initial relapse or refractory disease in patients with systemic light chain amyloidosis. *Am J Hematol*. 2017;92(6):549-54.
44. Sancherawala V, McCausland KL, White MK, Bayliss MS, Guthrie SD, Lo S, et al. A longitudinal evaluation of health-related quality of life in patients with AL amyloidosis: associations with health outcomes over time. *Br J Haematol*. 2017;179(3):461-70.

## 5. Metode

### Litteratursøgning

Publikationer vedr. AL amyloidose er identificeret iht bilag 1. Relevante artikler er gennemlæst i fuldtekst og resultater ekstraheret. Derudover er diagnoseprocessen og behandlingsstrategien diskuteret på ekspertniveau (Dansk Myelomatose Studie Gruppe - DMSG) samt fremlagt ved Årsmøde for Dansk Hæmatologisk Selskab 2019.

### Litteraturgennemgang

Morten Salomo har gennemgået litteraturen og formuleret anbefalingen og resultatet er vurderet og justeret af Amyloidose forum under DMSG.

### Formulering af anbefalinger

Denne retningslinje er en videreudvikling af den tidligere DMSG retningslinje fra 2012. Morten Salomo har udformet et forslag til den foreliggende tekst som derefter er gennemset, diskuteret på nationalt møde og kommenteret af amyloidose gruppen i DMSG (se medlemmer under forfattere). Den foreliggende retningslinje repræsenterer den opnåede konsensus.

### Interessentinvolvering

Der har ikke været andre involveret end DMSG i udarbejdelsen af denne kliniske retningslinje.

### Høring og godkendelse

Amyloidose forum under DMSG har efter diskussion godkendt retningslinjen.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af anbefalingerne vurderes at udløse betydelige merudgifter.

### Forfattere

- Morten Salomo, intern medicin; hæmatologi, Overlæge, Klinik for Blodsygdomme, Rigshospitalet
- Niels Abildgård, intern medicin; hæmatologi, Overlæge, Professor, dr.med., afdeling X, OUH
- Trine Silkjær, intern medicin; hæmatologi, Afdelingslæge, Ph.d., Århus Universitetshospital
- Charlotte Toftmann Hansen, intern medicin; hæmatologi, Afdelingslæge, Ph.d., afdeling X, OUH

## 6. Monitorering

Ingen.

## 7. Bilag

### Bilag 1 – Søgestrategi

<b>Søgning efter guidelines Databaser (Guidelines)</b>	<b>Dato for søgning</b>	<b>Ansvarlig for søgningen</b>
G-I-N International  http://www.g-in.net/library/international-guidelines-library	<b>09/09/2019</b>	MS (1 hit)
NICE (UK)  https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=apg,cs,g,cg,mpg,ph,sg,sc	<b>09/09/2019</b>	MS (0 hits)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)  http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html	<b>09/09/2019</b>	MS (0 hits)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologi und medizinische Onkologie (DGHO). https://www.onkopedia.com	<b>09/09/2019</b>	MS (1 hit)

G-I-N: En kanadisk guideline fra 2012 om HD-Mel med restricted access.

Onkopedia: Tysk guideline fra sept. 2017: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@@guideline/html/index.html>

### Søgning efter systematiske reviews (AL Amyloidosis)

<b>Databaser (systematiske reviews)</b>	<i>Dato for søgning</i>	<i>Ansvarlig for søgningen</i>
Medline	<b>09/09/2019</b>	MS
EMBASE	<b>09/09/2019</b>	MS
CINAHL	<b>09/09/2019</b>	MS

Cochrane

09/09/2019

MS

Systematisk reviews:

**Medline via PubMed (4 hits) 9.9.2019**

Search	Add to builder	Query	Items found
#2	Add	Search (AL Amyloidosis)  Filters: Humans, systematic review, last 10 years	4
#1	Add	Search (AL amyloidosis)	4025

## Bilag 2 – Figur 1.

Risiko Stratificering iht. MAYO kriterier

	MAYO 2012
<b>NT-proBNP</b>	1800 ng/L (209,8 pmol/L)
<b>Troponin T</b> Troponin I	25 ng/L 71 ng/L
<b>dFLC</b>	180 mg/L

For hver måling over de angivne grænseværdier rykker patienterne et stadie op. Median OS i studiepopulationen er 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.

Figur 2. Kriterier for hæmatologisk respons

	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 Fixations 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)

Figur 3. CyBorD behandlingsskema

Serienummer	I				II				III				IV			
Behandlingsdag	1	8	15	22	1	8	15	22	1	8	15	22	1	8	15	22
Velcade® 1,3 mg/m <sup>2</sup> s.c. (1,6 mg/m <sup>2</sup> i nogle studier)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sendoxan 500 mg p.o	0	0	0		0	0	0		0	0	0		0	0	0	
Dexametason 20 mg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0