AL amyloidose

Version 3.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
1. december 2023 (DMSG)
Administrativ godkendelse
21. december 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 01. november 2026

INDEKSERING
Amyloidose; Letkæde; Plasmacellesygdom.

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Afsnit 3.2 og 3.3 Opdateringer af prognostiske stadier, behandlingsalgoritme og behandlingsmål
Rationale	Ajourført med nye guidelines fra EHA-ISA
Litteraturgennemgang	Opdateret gennemgang.

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 1
1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Screening for AL amyloidose 2
Diagnosticering af AL amyloidose 2
Behandling af AL amyloidose 3
Rehabilitering ved AL amyloidose 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 5
3.1. Screening for AL amyloidose 5
3.2. Diagnosticering af AL amyloidose 6
3.3. Behandling af AL amyloidose 10
3.4. Rehabilitering ved AL amyloidose 19
4. Referencer 20
5. Metode 25
6. Monitorering 27
7. Bilag 28
8. Om denne kliniske retningslinje 31

1. Anbefalinger (Quick guide)

Screening for AL amyloidose

1. **Screening for AL amyloidose bør udføres ved fund af et eller flere af følgende tegn til organpåvirkning (D)**

    - **Hjertesvigt med bevaret LVEF, særligt ved tegn på restriktiv kardiomyopati**
    - **Non-diabetisk proteinuri eller nefrotisk syndrom**
    - **Symmetrisk perifer neuropati eller autonom dysfunktion**
    - **Hepatomegali med isoleret stigning af basisk fosfatase**
    - **Uforklaret diarré eller vægttab**
    - **Makroglossi eller periorbitale blødninger**

2. **Screening bør omfatte måling af M-komponent i blod og urin ved immunfiksation samt måling af frie lette kæder (kappa og lambda) i plasma (D)**

3. **Der bør udredes for AL amyloidose ved fund af en M-komponent i blod eller urin og/eller en abnorm kappa/lambda-ratio i plasma samtidig med tegn til organpåvirkning, der ikke er forklaret af anden sygdom (D)**

Diagnosticering af AL amyloidose

4. **Diagnostiske kriterier for systemisk AL amyloidose (D)**

    - **Amyloid-relateret sygdomsbillede**
    - **Påvist amyloid ved Congo-farvning i vævsbiopsi**
    - **Amyloid er typebestemt som letkæde (kappa eller lambda)**
    - **Påvist klonal plasmacelledyskrasi**

5. **Henvisning til en specialiseret centerafdeling bør ikke afvente typebestemmelse af amyloid (D)**

Behandling af AL amyloidose

6. **Behandlingen skal foregå på en specialiseret centerafdeling (D)**

7. **De fleste patienter bør behandles med Cyclophosphamid-Bortezomib-Dexamethason (CyBorD) i første linje (C)**

8. **Patienter, der ikke opnår hurtigt og tilstrækkeligt respons på CyBorD, bør tilbydes en anden behandlingsmodalitet, der for selekterede patienter bør være behandling med højdosis melphalan med autolog stamcellestøtte (C)**

9. **Understøttende behandling kan bedre symptomer fra organpåvirkningen (D)**

Rehabilitering ved AL amyloidose

10. **Patienterne henvises til kommunal genoptræning iht. gældende retningslinjer, da der ikke findes en specifik rehabiliteringsplan for patienter med AL amyloidose. Der kan via de relevante specialer suppleres med specialiseret genoptræning afhængigt af organinvolvering, f. eks. ved hjerteinsufficiens eller neuropati (D)**

2. Introduktion

Amyloidose er en gruppe af sjældne sygdomme, der er forårsaget af ekstracellulære aflejringer af amyloid i forskellige væv og organer, hvilket progressivt påvirker funktionen af disse. Amyloid er et fibrillært materiale dannet af forskellige proteiner, der aggregerer i en højt organiseret struktur. Amyloid-fibriller kan dannes af unormale proteiner (f.eks. amyloid letkæde (AL) amyloidose eller hereditær amyloid transthyretin (ATTR) amyloidose), af normale proteiner i langvarige høje koncentrationer (f.eks. amyloid A (AA) amyloidose ved inflammatoriske sygdomme eller amyloid beta-2-mikroglobulin (Aβ2M) amyloidose ved kronisk dialyse), og af proteiner der af ukendte årsager ændres med alderen (f.eks wild-type amyloid thransthyretin (ATTRwt) amyloidose)(2). Foreløbigt er identificeret mere end 30 forskellige proteiner, der kan danne amyloid (2). Amyloid har potentiale til at aflejres i alle organer. Den kliniske præsentation er oftest heterogen, og symptomerne er sjældent specifikke for hverken amyloidose eller subtypen af amyloidose. Det er til gengæld kritisk for behandlingen, at subtypen identificeres. Den hyppigst forekommende subtype er AL amyloidose, der er en B-celle sygdom, hvor oftest abnorme plasmaceller producerer lette kæder, der kan danne amyloid. AL amyloidose er en hæmatologisk sygdom og tilgængelig for antineoplastisk behandling. De øvrige subtyper af amyloidose behandles i ikke-hæmatologiske specialer. AL amyloidose bør altid indgå i de differential diagnostiske overvejelser ved påvisning af M-komponenter og/eller abnormt forhøjede frie lette kæder (enten kappa kæder eller lambda kæder). Epidemiologisk data varierer betydeligt mellem forskellige lande, hvilket formentlig afspejler, at mange patienter forbliver udiagnosticerede (3). Incidensen i Danmark er ukendt, men antages at svare til en populationsbaseret nordamerikansk opgørelse på cirka 12 tilfælde per 1 million indbyggere per år (4). Incidensen er stigende med alderen og er lidt højere for mænd end kvinder (4).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Dette er særlig relevant for AL amyloidose, idet tidlig diagnose, behandling og respons-evaluering med justering af behandling er afgørende for prognosen.

Patientgruppe

AL amyloidose bør overvejes hos patienter med påvist M-komponent og/eller abnorm letkæde-ratio (kappa/lambda-ratio) i kombination med tegn til påvirkning af væv og/eller organer, der ikke er forklaret af anden sygdom.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe for screening og diagnose er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Behandling af AL amyloidose er en højt specialiseret funktion.

3. Grundlag

3.1. Screening for AL amyloidose

1. **Screening for AL amyloidose bør udføres ved fund af et eller flere af følgende tegn til organpåvirkning (D)**

    - **Hjertesvigt med bevaret LVEF, særligt ved tegn på restriktiv kardiomyopati**
    - **Non-diabetisk proteinuri eller nefrotisk syndrom**
    - **Symmetrisk perifer neuropati eller autonom dysfunktion**
    - **Hepatomegali med isoleret stigning af basisk fosfatase**
    - **Uforklaret diarré eller vægttab**
    - **Makroglossi eller periorbitale blødninger**

2. **Screening bør omfatte måling af M-komponent i blod og urin ved immunfiksation samt måling af frie lette kæder (kappa og lambda) i plasma (D)**

3. **Der bør udredes for AL amyloidose ved fund af en M-komponent i blod eller urin og/eller en abnorm kappa/lambda-ratio i plasma samtidig med tegn til organpåvirkning, der ikke er forklaret af anden sygdom (D)**

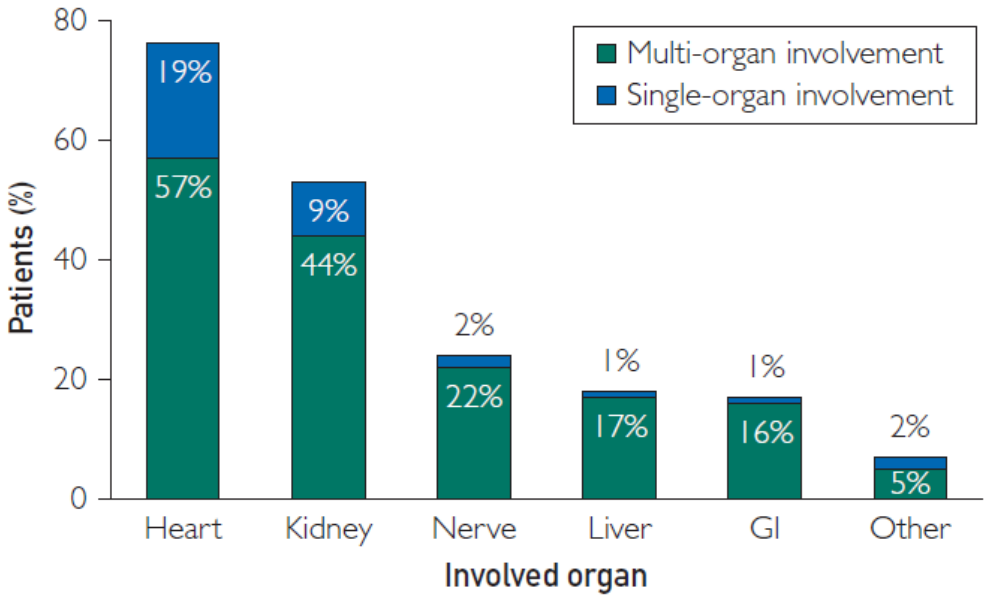
3.1.1 Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger en relevant RKKP retningslinje for AL amyloidose fra 2021 (godkendt 2022). Der foreligger ikke internationale guidelines for screening hverken fra European Myeloma Network (EMN), International Myeloma Working Group (IMWG), eller International Society of Amyloidosis (ISA). Der foreligger flere systematiske reviews af nyere dato og disse omhandler bl.a. anbefalinger for screening for AL amyloidose. Den øvrige litteratur er præget af retrospektive opgørelser. Evidensniveauet er relativt lavt.

3.1.2 Patientværdier og – præferencer

AL amyloidose er en sjælden sygdom, hvor den kliniske præsentation er heterogen og afhænger af organinvolveringen, der hyppigt omfatter flere organer. De kliniske tegn og symptomer, der bør rejse mistanke om AL amyloidose, er oftest uspecifikke. Diagnosen er vanskelig og derfor tit forsinket, hvilket kan medføre irreversibel organskade og har betydning for patienternes prognose. Hyppigheden og typen af organpåvirkning ved AL amyloidose, hvor diagnosen er sikret ved massespektrometri, fremgår af en retrospektiv opgørelse beskrevet i Figur 1 (1). Involvering af hjerte og nyrer dominerer, og cirka 2/3 af patienterne har involvering af mere end et organ. Kliniske tegn og symptomer, der bør rejse mistanke om AL amyloidose fremgår af Tabel 1 (5, 6). Måling af M-komponent i både blod og urin ved immunfiksation kombineret med måling af frie lette kæder i plasma har i flere opgørelser vist næsten 100 % sensitivitet ved AL amyloidose (1, 7). Der kan dog

forekomme tilfælde af AL amyloidose uden påvisning af klonale markører, lige som der kan forekomme andre subtyper af amyloidose samtidig med påvisning af M-komponent eller abnormt forhøjede lette kæder af anden årsag (8, 9). Dette understreger vigtigheden af en sikker typebestemmelse af det påviste amyloid.



Figur 1. Organinvolvering hos 592 patienter med AL amyloidose, hvor diagnosen er sikret med massespektrometri. Fra Muchtar E et al (1)

Bemærkninger og overvejelser

AL amyloidose indgår i pensum for speciallægeuddannelsen for intern medicin hæmatologi. Der afholdes en separat undervisningslektion ved det obligatoriske kursus om plasmacellesygdomme. Der er i undervisningen overvejende fokus på screening og diagnose, således at mistanke om AL amyloidose kan rejses tidligt i patienternes forløb.

3.2. Diagnosticering af AL amyloidose

4. **Diagnostiske kriterier for systemisk AL amyloidose (D)**
    - **Amyloid-relateret sygdomsbillede**
    - **Påvist amyloid ved Congo-farvning i vævsbiopsi**
    - **Amyloid er typebestemt som letkæde (kappa eller lambda)**
    - **Påvist klonal plasmacelledyskrasi**
5. **Henvisning til en specialiseret centerafdeling bør ikke afvente typebestemmelse af amyloid (D)**

Tabel 1. Organinvolvering.

Organ	Kliniske tegn	Parakliniske fund	ISA konsensus definition af organinvolvering (2005)
Hjerte	Diastolisk hjertesvigt med bl.a. fatigue, anstrengelsesudløst dyspnø, ortopnø, halsvenestase, ødemer, pleuraeffusion, m.m. Palpitationer; Synkope.	Kardielle markører: ↑ NT-proBNP og/eller ↑ Troponin T.	EKKO med vægtykkelse af venstre ventrikel ≥12 mm, ved fravær af anden kardiel forklaring.
		EKG: Low voltage i ekstremitetsafledningerne. Arrytmier.	
		EKKO: Biventrikulær hypertrofi; Bevaret LVEF; Diastolisk dysfunktion; Dilaterede atrier; Nedsat GLS med bevaret funktion apikalt.	
		MR hjerte: Sensitiv for kardiel amyloidose, men ej typebestemmelse.	
		DPD/PYP scintigrafi: Oftest negativ eller kun svagt positiv ved AL amyloidose, men positiv ved ATTR amyloidose.	
		Holtermonitorering: Påvisning af arytmier.	
Nyrer	Skummende urin. Perifere ødemer.	Non-selektiv proteinuri, primært albuminuri. Nefrotisk syndrom. ↑Kreatinin / ↓eGFR (sent).	Døgnurin med >0,5 g protein/døgn, overvejende albumin
Nervevæv	Perifert nervesystem (PNS): Symmetrisk perifer neuropati. Autonomt nervesystem (ANS): Ortostatisk hypotension. Erektil dysfunktion. Gastroparese. Abdominal pseudo-obstruktion.	EMG: Symmetrisk sensomotorisk polyneuropati (negativ ved isoleret Small Fiber Neuropathy (SFN)).	PNS: Klinisk symmetrisk sensomotorisk neuropati eller SFN, ved fravær af anden forklaring. ANS: Kliniske tegn på gastroparese eller abdominal pseudo-obstruktion.
		Hudbiopsi: Nedsat antal intraepidermale nervefibre ved SFN.	
		Ortostatisk BT-måling: Positiv.	
Lever	Hepatomegali.	Biomarkører: Isoleret ↑ basisk fosfatase.	Basisk fosfatase >1,5 x ULN. Hepatomegali >15 cm, ved fravær af hjertesvigt.
		UL/CT af lever: Hepatomegali med homogent udseende.	
Mave-tarm	Kvalme/Opkastninger. Diarré/Obstipation. Malabsorption. Vægttab.	Endoskopi: Vævsbiopsi med amyloid.	Vævsbiopsi.
Bindevæv	Makroglossi. Periorbitale blødninger. Bilateralt karpaltunnelsyndrom. Ledsmerter og ledstivhed. Lymfeknudesvulst. Negledystrofi. ”Skulderpuder”. Tygge-claudicatio.		Klinisk vurdering.
Lunger	Dyspnø. Tør hoste.	LFU: ↓ Diffusionskapacitet.	Vævsbiopsi.
		CT lunger: Alveolær-septal fortykkelse.	
Koagulation	Tendens til blå mærker. Spontane blødninger.	Biomarkører: Faktor X mangel (↑INR, ↑APTT).	-

3.2.1 Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger en relevant RKKP retningslinje for AL amyloidose fra 2021 (godkendt 2022) og rekommandationer fra EMN og IMWG (10, 11). Derudover foreligger der flere systematiske reviews af nyere dato og disse omhandler bl.a. diagnose og prognose ved AL amyloidose. Den øvrige litteratur er præget af retrospektive opgørelser. Evidensniveauet er relativt lavt.

Rationale

3.2.2.1. Vurdering af amyloid-relateret sygdomsbillede.

Organinvolvering afklares ved systematisk gennemgang før påbegyndelse af behandling. Karakteristiske kliniske tegn og parakliniske fund er beskrevet i Tabel 1 (5, 6). Ud over anamnese, performance status (Bilag 1), NYHA-klassifikation (Bilag 2), og objektiv undersøgelse inklusiv ortostatisk blodtryksmåling, bør som minimum foretages urin-undersøgelse for protein, EKG, og måling af kardiale markører (NT-proBNP, Troponin T), nyretal, levertal samt koagulationsfaktorer (INR, APPT). Ved NT-proBNP over øvre normalgrænse skal gøres ekkokardiografi (EKKO) (12, 13). Supplerende parakliniske undersøgelser afhænger af eventuelle positive fund. Definition af organinvolvering beror på konsensus kriterier fra ISA og forudsætter ikke, at amyloid er påvist ved vævsbiopsi fra det involverede organ (14).

3.2.2.2. Påvisning og typebestemmelse af amyloid.

Histologisk påvisning af amyloid efter farvning med Congo-rød (karakteristisk æblegrøn fluorescens i dobbelt polariseret lys) er en forudsætning for diagnosen. Amyloid skal påvises i mindst én vævsbiopsi. En biopsi fra knoglemarven kombineret med en biopsi fra abdominalt subkutan fedtvæv vil påvise amyloid aflejringer hos cirka 85 % af patienterne med AL amyloidose (15, 16). Hvis erfaring med fedtvævsbiopsi mangler, kan der i stedet anvendes biopsi fra en mindre spytkirtel (16, 17). Hvis amyloid aflejringer ikke påvises ved ovenstående, og mistanken om AL amyloidose er høj, skal der biopteres fra det involverede organ. Typebestemmelse af det påviste amyloid er obligatorisk, idet kun AL amyloidose er tilgængelig for systemisk antineoplastisk behandling. Dog skal typebestemmelse ikke forsinke behandlingen ved akut behov for at bremse organpåvirkningen. Immunhistokemisk typebestemmelse er en mindre sikker metode ved AL amyloidose (18). Bedre specificitet opnås ved at anvende massespektrometri baseret proteomanalyse og/eller immunelektronmikroskopi (19, 20, 21).

3.2.2.3. Udredning af klonal plasmacelledyskrasi

Den klonale plasmacelledyskrasi udredes efter gældende retningslinjer for myelomatose (https://myeloma.hematology.dk/index.php/vejledninger-dmsg). Herved identificeres den amyloid-producerende plasmacelleklon og eventuel koeksisterende symptomatisk myelomatose afdækkes. Der bør undersøges for kromosomale ændringer i de klonale plasmaceller ved brug af FISH (Fluorescence In Situ Hybridization).

3.2.2.4. Prognosticering

Prognosen for overlevelse for patienter med AL amyloidose afhænger af mængden af klonale plasmaceller og graden af organinvolvering, særligt kardiel involvering. Primært anvendes den reviderede MAYO stadieinddeling fra 2012 med brug af dFLC (differencen mellem den involverede (iFLC) og den ikke-

involverede lette kæde (uFLC)) samt de kardiale markører NT-proBNP og Troponin T (Tabel 2) (22). Det ældre MAYO stadium 2004 med en senere europæiske modifikation kan anvendes til at identificere de patienter med kardiel amyloidose, der har en særlig dårlig prognose (Tabel 3) (23). For patienter med renal involvering kan risikoen for progression til dialyse-krævende sygdom vurderes ved brug af den estimerede glomerulære filtrationsrate (eGFR) og graden af proteinuri (Tabel 4) (24).
Specifikke kromosomale ændringer, der er påvist at have betydning for patienternes forløb er translokation t(11;14) og muligvis gevinst af kromosom 1q (gain 1q). Cirka 50-60 % af patienterne med AL amyloidose har t(11;14), og denne kromosomale ændring er associeret med en nedsat følsomhed for behandlinger med bortezomib og med immunmodulerende stoffer (IMiDs) (25, 26). Derimod er der ved t(11;14) påvist en øget følsomhed for behandlinger med melphalan (26, 27). Mere end 20 % af patienterne med AL amyloidose har gain 1q, og disse patienter er rapporteret at have nedsat følsomhed for lav-dosis melphalan (28), hvilket dog ikke kunne genfindes i en opgørelse af patienter behandlet med højdosis-melphalan med autolog stamcellestøtte (ASCT)(27).

Tabel 2. Prognostisk stadieinddeling ved AL amyloidose (revideret MAYO stadium 2012).

Risikofaktorer	▪ dFLC ≥ 180 mg/L ▪ Troponin T ≥ 25 ng/L (eller Troponin I ≥ 71 ng/L)* ▪ NT-proBNP ≥ 1800 ng/L (≥ 210 pmol/L)**		
Antal risikofaktorer	**Stadium**	**Median overlevelse (måneder)**	**5-års overlevelse**
0	I	94,1	59 %
1	II	40,3	42 %
2	III	14,0	20 %
3	IV	5,8	14 %

*Troponin I værdierne er ekstrapoleret fra Troponin T på baggrund af normalværdierne. **NT-proBNP enhederne er konverteret sv.t. 300 ng/L = 35 pmol/L.

Tabel 3. Kardiel stadieinddeling (europæisk modificeret MAYO stadium 2004).

Risikofaktorer	▪ Troponin T ≥ 35 ng/L (eller Troponin I ≥ 100 ng/L) ▪ NT-proBNP ≥ 332 ng/L (≥ 39 pmol/L)*	
Antal risikofaktorer	**Stadium**	**3-års overlevelse**
0	I	100 %
1	II	52 %
2 + NT-proBNP < 8500 ng/L**	IIIa	55 %
2 + NT-proBNP ≥ 8500 ng/L**	IIIb	¨19 %

*NT-proBNP enhederne er konverteret sv.t. 300 ng/L = 35 pmol/L. **8500 ng/L = 992 pmol/L.

Tabel 4. Risiko for dialyse ved renal involvering af AL amyloidose.

Risikofaktorer	▪ eGFR < 50 mL/min per 1,73 m^2 ▪ Proteinuri > 5 g/døgn	
Antal risikofaktorer	**Stadium**	**3-års risiko for dialyse**
0	I	0 - 4 %
1	II	7 - 30 %
2	III	60 - 85 %

3.2.2.5. Lokaliseret AL amyloidose

Ved lokaliseret AL amyloidose er produktionen af lette kæder og aflejringen af amyloid anatomisk lokalt begrænset. Derfor vil undersøgelser ikke påvise et amyloid-relateret sygdomsbillede eller en systemisk klonal plasmacelledyskrasi, hvilket afspejler sig i en knoglemarv uden klonale plasmaceller, ingen M-komponent i blod eller urin ved immunfiksation, og normal kappa/lambda-ratio i plasma. Lokaliseret AL amyloidose manifesterer sig typisk i urothelialt væv, kutant, i luftvejene (oropharynx, larynx, tracheobronchialt), i lungerne (nodulær lokalisation), oculært/conjunctivalt, eller gastrointestinalt. Behandlingen er symptomatisk og omfatter lokal resektion samt i sjældne tilfælde radioterapi. Lokaliseret AL amyloidose progredierer aldrig til systemisk sygdom, men lokalt recidiv er almindeligt. Patienter med lokaliseret AL amyloidose har samme forventede overlevelse som baggrundsbefolkningen (29, 30).

Bemærkninger og overvejelser

AL amyloidose indgår i pensum for speciallægeuddannelsen for intern medicin hæmatologi. Der afholdes en separat undervisningslektion ved det obligatoriske kursus om plasmacellesygdomme. Der er i undervisningen overvejende fokus på screening og diagnose, således at patienter med AL amyloidose kan diagnosticeres så tidligt som muligt i deres forløb.

3.3. Behandling af AL amyloidose

6. **Behandlingen skal foregå på en specialiseret centerafdeling (D)**

7. **De fleste patienter bør behandles med Cyclophosphamid-Bortezomib-Dexamethason (CyBorD) i første linje (D)**

8. **Patienter, der ikke opnår hurtigt og tilstrækkeligt respons på CyBorD, bør tilbydes en anden behandlingsmodalitet, der for selekterede patienter bør være behandling med højdosis melphalan med autolog stamcellestøtte (D)**

9. **Understøttende behandling kan bedre symptomer fra organpåvirkningen (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger en relevant RKKP retningslinje for AL amyloidose fra 2021 (godkendt 2022), rekommandationer fra EMN fra 2018,(10) og nyligt publicerede guidelines fra ISA (30, 31). Derudover foreligger der flere systematiske reviews fra de senere år, og blandt disse er der rekommandationer for behandling af AL amyloidose udarbejdet af store amyloidose centre i såvel Nordamerika som Europa (32, 33). Behandling af AL amyloidose er typisk baseret på prospektive fase 2 studier, retrospektive kohorte opgørelser, eller samlinger af cases. Der er kun publiceret enkelte randomiserede fase 3 studier, men med internationalt samarbejde og introduktion af nye stoffer med potentiel effekt på AL amyloidose forventes flere fase 3 studier fremadrettet.

Patientværdier og – præferencer

I samtalen med patienten skal det sikres, at såvel fordele som ulemper ved de enkelte regimer er blevet fremlagt. Patientens individuelle behandlingsplan lægges under hensyntagen til patientens præferencer og værdier, hvilket er særlig vigtigt for de behandlinger, der har et lavt evidens-niveau eller en høj risiko for toksicitet og behandlingsrelateret mortalitet, f.eks. højdosis melphalan med autolog stamcellestøtte (HDM/ASCT).

Rationale

Behandling skal påbegyndes, så snart diagnosen AL amyloidose med påvirkning af et eller flere vitale organsystemer er tilstrækkelig sikret, det vil sige at behandlingen ikke skal forsinkes af typebestemmelse af amyloid ved akut behov for at bremse organpåvirkningen. Patientens individuelle behandlingsplan ved såvel diagnose som ved relaps eller refraktær sygdom skal udarbejdes af en specialiseret centerafdeling. Behandlingen skal planlægges ud fra en risikovurdering, der bl.a. inddrager sværhedsgraden af organpåvirkningen, plasmacelleklonens karakteristika, og eventuelle komorbiditeter, således at patienten tilbydes den hurtigst mulige og mest effektive behandling, de kan tolerere. Behandlingsplanen skal løbende justeres, og justeringerne afhænger i særlig grad af respons, toksicitet, og mulig forbedring i organfunktionerne. Behandlingen består dels af antiklonal behandling og dels af understøttende behandling. Den antiklonale behandlingen sigter mod den klonale plasmacellepopulation i knoglemarven med henblik på at opnå bedst mulig reduktion af det amyloid-dannende klonale protein. Overordnet anvendes de samme stoffer som ved myelomatose, men oftest i reduceret dosis for at tage højde for den øgede følsomhed af de klonale plasmaceller og den større skrøbelighed af patientens organfunktioner. Den understøttende behandling sigter mod at kompensere for organpåvirkningen, indtil et muligt organrespons indtræffer.

3.3.3.1. **Antiklonal behandling i første linje for patienter, der er kandidater til HDM/ASCT.**

Initelt skal alle patienter vurderes med henblik på at identificere patienter, der er egnet til behandling med HDM/ASCT (cirka 20 % af patienterne) (10, 31, 32). Selektionskriterierne for HDM/ASCT har til formål at reducere den behandlingsrelaterede mortalitet (TRM). Selektionskriterierne fra ISA er anført i Tabel 5 (31) . Kriterierne anvendes kombineret med den vanlige vurdering af egnethed og komorbiditeter forud for HDM/ASCT (https://www.hematology.dk/index.php/vejledninger/knoglemarvstransplantation).

Tabel 5. Selektionskriterier for behandling med højdosis melphalan med autolog stamcellestøtte (HDM/ASCT).

Selektionskriterier	
	• Biologisk alder ≤ 70 år • Performance status ≤ 2 • NYHA-klasse ≤ II • Systolisk blodtryk ≥ 90 mmHg* • Troponin T < 60 ng/L (Troponin I < 100 ng/L) • NT-proBNP < 5000 ng/L (= 580 pmol/L) ** • Bilirubin < 34 µmol/L

*Forsigtighed ved systolisk blodtryk < 100 mmHg, ** NT-proBNP enhederne er konverteret sv.t. 300 ng/L = 35 pmol/L.

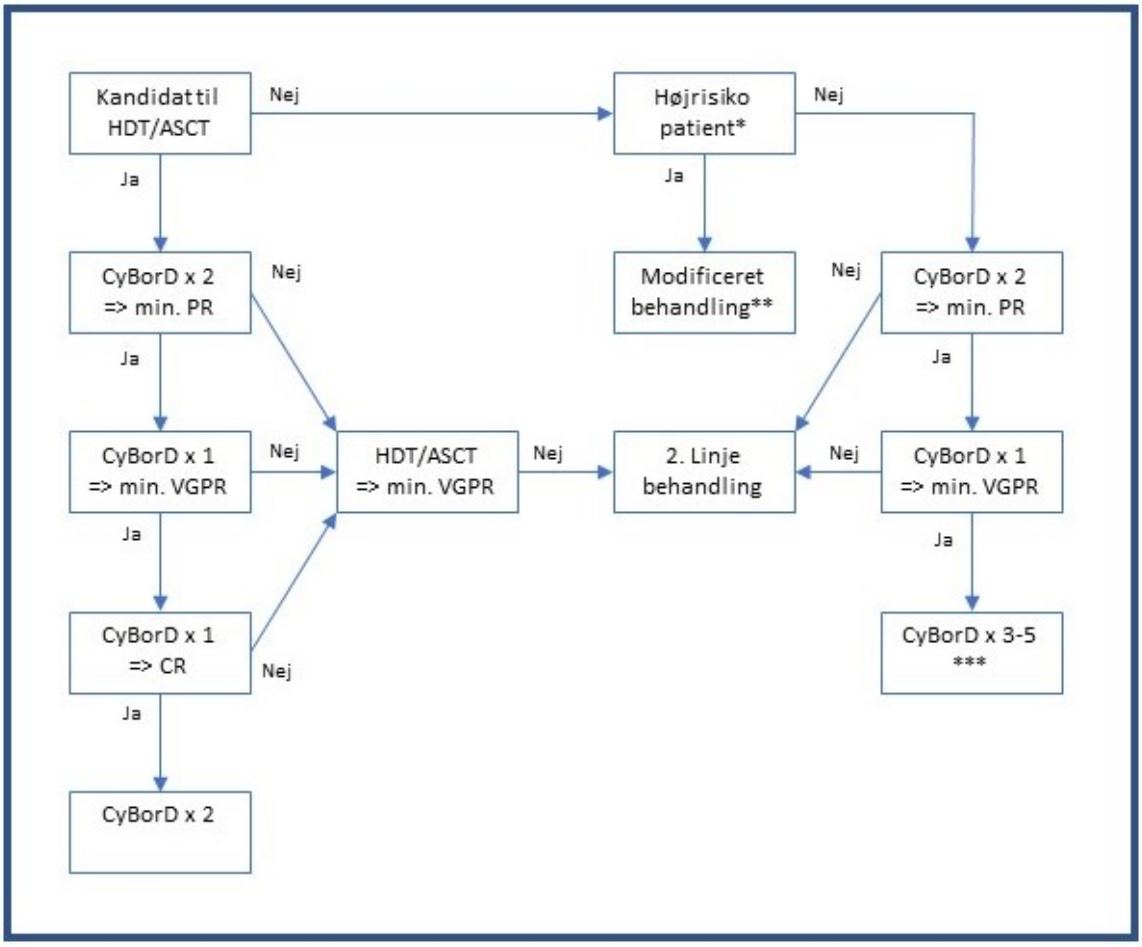
For udvalgte patienter er HDM/ASCT en god behandling med mulighed for høje respons-rater, langvarig progressionsfri overlevelse (PFS), og langvarig overlevelse (OS). Der er dog ingen randomiserede studier der

understøtter dette. Tværtimod foreligger der et lille randomiseret fase 3 multicenter studie fra 2007, der konkluderer at HDM/ASCT ikke er bedre end melphalan plus dexamethason (34). Imidlertid nåede mange patienter i transplantationsarmen aldrig til behandlingen, og relativt mange patienter døde inden for de første 100 dage, hvilket resulterede i en uacceptabel høj TRM på 24 % (34). Nyere kohorte opgørelser fra større transplantationscentre viser en TRM < 5 % (35, 36, 37), hvilket indikerer at selektionen af patienter i det randomiserede studie var uhensigtsmæssig. I en stor nordamerikansk opgørelse var TRM lavest i centre med minimum 4 årlige behandlinger med HDM/ASCT(35). I de største serier af patienter behandlet med HDM/ASCT (med eller uden induktionsbehandling) opnår 79 - 95 % af patienterne et hæmatologisk respons og 40 - 52 % af patienterne opnår et komplet hæmatologisk respons (CR) (36, 37, 38). Opgørelserne viser endvidere, at et godt respons prædikterer længere PFS og OS (36, 37, 38). Nyere opgørelser af patienter behandlet med HDM/ASCT efter årtusindskiftet viser en median OS på 60 – 137 måneder og en 5-års overlevelse på 61 – 90 % (35, 36, 37). Patienterne bør konditioneres med melphalan 200 mg/m2 (fraset patienter med eGFR < 30 mL/min), idet en retrospektiv opgørelse har vist, at en reduceret dosis prædikterer en dårligere OS uafhængigt af faktorer som dårlig performance, multiorgan-involvering, og MAYO stadium (39).

Induktionsbehandling før HDM/ASCT sikrer muligheden for hurtig påbegyndelse af behandling og er undersøgt med positive resultater i flere studier. I en større retrospektiv opgørelse sås bedre hæmatologiske respons-rater efter HDM/ASCT for patienter, der havde mere end 10 % klonale plasmaceller i knoglemarven og modtog induktionsbehandling, men ingen induktionsbehandling var en uafhængig risikofaktor for kortere OS uanset andelen af klonale plasmaceller i knoglemarven(40). Lignende resultater er fundet i en mindre retrospektiv opgørelse fra et andet center (41). Der foreligger et enkelt lille, single-center, randomiseret fase 3 studie, der sammenligner et bortezomib-baseret induktionsregime forud for HDM/ASCT med HDM/ASCT alene (42). Respons-raterne 12 måneder efter behandlingen var til fordel for induktionsbehandling med hæmatologisk respons hos 86 % vs. 54 % af patienterne og hæmatologisk CR hos 68 % vs. 36 % af patienterne (42). Median follow-up var 28 måneder med 2-års PFS på hhv. 81 % og 51 % samt 2-års OS på hhv. 95 % og 69 % (42). Et andet prospektivt studie har undersøgt en sekventiel tilgang til HDM/ASCT afhængigt af effekten af induktionsbehandlingen (43). Patienter egnet til HDM/ASCT påbegyndte induktionsbehandling med cyclophosphamid, bortezomib, og dexamethason (CyBorD) og ved minimum hæmatologisk PR efter 2 serier CyBorD eller minimum hæmatologisk CR alternativt hæmatologisk PR/VGPR med organrespons efter 4-6 serier CyBorD blev patienterne alene behandlet med 6 serier CyBorD.(43) Patienter, der ikke opnåede et tilstrækkeligt respons, skiftede til HDM/ASCT under forudsætning af, at de fortsat opfyldte selektionskriterierne og ikke afslog behandlingen (43). Med denne sekventielle tilgang opnåede patienterne en 5-års OS på 86 % for patienter der fik HDM/ASCT, 84 % for patienter der alene blev behandlet med CyBorD, og 51 % for patienter med et utilstrækkeligt respons, der ikke skiftede til HDM/ASCT(43).

I dansk praksis anvendes oftest induktionsbehandling med CyBorD og en sekventiel tilgang. Dosering af CyBorD fremgår af Bilag 3. Behandlingsalgoritmen er illustreret i Figur 2. Patienter, der ikke opnår minimum hæmatologisk PR efter 2 serier CyBorD og minimum hæmatologisk VGPR efter 3 serier CyBorD og hæmatologisk CR efter 4 serier CyBorD, bør tilbydes HDM/ASCT under forudsætning af at de fortsat opfylder selektionskriterierne. Patienter, der ikke opnår minimum hæmatologisk VGPR med organrespons efter

HDM/ASCT bør tilbydes en anden behandlingsmodalitet. Patienter, der opnår hæmatologisk CR under behandling med CyBorD alene bør tilbydes i alt minimum 6 serier.



Figur 2. Algoritme for behandling i første linje. *Højrisiko patient med PS 4, NYHA klasse III-IV, eller Kardielt stadium IIIb. **Modificeret behandling med gradvis introduktion og eventuelt dosis-reduktion af den antiklonale behandling. ***Minimum 2 serier efter at bedste hæmatologiske respons er nået.

3.3.3.2. **Antiklonal behandling i første linje for patienter, der ikke er kandidater til HDM/ASCT.**
CyBorD medfører ofte et hurtigt og varigt respons ved AL amyloidose uanset om patienterne er egnet til HDM/ASCT eller ej (44). I en større europæisk, retrospektiv opgørelse af patienter med AL amyloidose behandlet med CyBorD i første linje opnåede 60 % af patienterne et hæmatologisk respons, og 23 % af patienterne opnåede hæmatologisk CR (23). Behandlingen blev vurderet veltolereret, og 5-års OS var 55 % (23). Lignende resultater blev fundet i en stor prospektiv opgørelse fra UK, hvor 65 % af patienterne opnåede et hæmatologisk respons og 25 % af patienterne opnåede hæmatologisk CR (45). I dette studie var median OS 72 måneder og 7-års OS var 55 %.[45] Der er ingen studier, der adresserer det optimale antal serier af CyBorD. Der er foreløbigt kun publiceret ét større randomiseret fase 3 studie af antiklonal behandling til patienter med nyligt diagnosticeret AL amyloidose (ANDROMEDA studiet). I studiet blev patienter randomiseret til enten at modtage 6 serier CyBorD eller 6 serier daratumumab-CyBorD (Dara-CyBorD) efterfulgt af 18 serier daratumumab vedligeholdelse (46). Patienter behandlet med Dara-CyBorD havde et

bedre og hurtigere hæmatologisk respons end patienter behandlet med CyBorD alene med minimum VGPR hos 78 % vs. 49 %; CR hos 53 % vs. 18 % og tid til CR 60 dage vs. 85 dage (46). Ligeledes havde en større andel af patienterne behandlet med Dara-CyBorD et kardialt og/eller renalt organrespons efter 6 måneder sammenlignet med patienterne behandlet med CyBorD alene (46). I subgruppen af patienter med et respons var andelen med t(11;14) signifikant større blandt patienter behandlet med Daratumumab (55 % vs. 13 %) (46). Median follow-up er foreløbigt kun 11,4 måneder, men PFS er signifikant bedre med en hazard ratio på 0,58, mens der endnu ikke er observeret en forskel på OS (46). Dara-CyBorD er EMA godkendt til behandling af AL amyloidose, men Medicinrådet har ikke godkendt behandlingen i DK særligt på baggrund af usikkerheden på OS kombineret med merudgiften ved behandlingen.

Initelt skal alle patienter vurderes med henblik på at identificere patienter, der har en særlig høj risiko for komplikationer (cirka 20 % af alle patienter)(10, 32, 33). Følgende parametre kan anvendes: (1) PS 4, (2) NYHA klasse III-IV, eller (3) kardielt stadie IIIb (33). For disse patienter bør overvejes gradvis introduktion og eventuel dosis-reduktion af den antineoplastiske behandling. Derudover bør ved svær neuropati overvejes en anden behandlingsmodalitet end bortezomib.

I dansk praksis anvendes oftest første linje behandling med CyBorD og en sekventiel tilgang. Dosering af CyBorD fremgår af Bilag 3. Behandlingsalgoritmen er illustreret i Figur 2. Patienter, der ikke opnår minimum hæmatologisk PR efter 2 serier CyBorD og minimum hæmatologisk VGPR efter 3 serier CyBorD, bør tilbydes en anden behandlingsmodalitet. Patienter med et tilstrækkeligt respons tilbydes minimum 6 serier. Behandlingsmålet er hæmatologisk CR eller som minimum hæmatologisk VGPR med organrespons. For meget skrøbelige patienter, der opnår hæmatologisk CR efter 1-2 serier CyBorD, kan overvejes kun at give yderligere 2 serier CyBorD.

3.3.3.3. **Antiklonal behandling ved relaps eller refraktær sygdom.**
Behandlingsvalget er baseret på effekt og bivirkninger til tidligere behandlinger. Ved forudgående langvarig remission kan den tidligere behandling genanvendes, men ved refraktær sygdom eller hurtigt relaps bør skiftes til en anden behandlingsmodalitet. Patienter, der tidligere ikke var egnet til HDM/ASCT, kan have opnået organrespons efter den tidligere behandling og ved relaps opfylde selektionskriterierne for HDM/ASCT. Som tidligere anført anvendes ofte de samme stoffer som ved myelomatose, men oftest i reduceret dosis og hyppighed for at tage højde for den øgede følsomhed af de klonale plasmaceller og den større skrøbelighed af patientens organfunktioner. Af samme årsager skal udvises forsigtighed ved anvendelse af kombinationsbehandlinger, omend kombinationsbehandlinger også ved AL amyloidose er vist at fremme både responsdybde og responsvarighed.

Proteasom-inhibitorerne (PI) omfatter ud over bortezomib, ixazomib og carfilzomib. Et lille fase 1 / 2 studie af peroral ixazomib 4 mg ugentligt til patienter med relaps eller refraktær AL amyloidose har vist hæmatologisk respons hos 52 % af patienterne og organrespons hos 56 % af patienterne(47). 70 % af patienterne var tidligere behandlet med et bortezomib-holdigt regime, og deres responsrater var lavere end patienter, der var PI-naive (47). Median follow-up var 16,9 måneder og 1-års PFS 60 % samt 1-års OS 85 % (47). Lignende resultater er vist i et randomiseret fase 3 studie af ixazomib-dexamethason (serier á 28 dage; ixazomib 4 mg dag 1+8+15, dexamethason 20 mg dag 1+8+15+22 med behandling til progression eller intolerabel toksicitet)

over for valgfri behandling til patienter med relaps eller refraktær AL amyloidose, hvoraf 53-54 % tidligere var behandlet med en PI (TOURMALINE-AL1 studiet) (48). Hverken andelen med hæmatologisk respons (53 % vs. 51 %) eller hæmatologisk CR (26 % vs. 18 %) var signifikant forskellig for de to grupper, men median PFS var længere for patienter behandlet med ixazomib (11,2 måneder vs. 7,4 måneder), mens data for OS endnu ikke var modne (48). Hyppigheden af bivirkninger med neuropati var lav, hvilket gør ixazomib anvendelig til patienter med svær neuropati, hvor bortezomib ikke kan anvendes. En retrospektiv opgørelse har vist at Ixazomib også tolereres i kombination med lenalidomid (serier á 28 dage; ixazomib 4 mg dag 1+8+15, lenalidomide 15 mg dag 1-21, og dexamethason 40 mg dag 1+8+15+22) resulterende i hæmatologisk respons hos 64,0 %, hæmatologisk CR hos 25,6 % samt median PFS 17,0 måneder og median OS 29,1 måneder (49). Alle inkluderede patienter havde tidligere fået behandling med Bortezomib (49). Data for brug af carfilzomib til patienter med relaps/refraktær AL amyloidose er meget begrænsede, men der foreligger enkelte meget små studier af carfilzomib alene og i kombination med thalidomid (50, 51). For nuværende bør carfilzomib ikke anvendes rutinemæssigt pga. den potentielle kardielle og renale toksicitet.

De monoklonale antistoffer omfatter daratumumab, isatuximab og elotuzumab. Daratumumab anvendes i samme dosering, som ved myelomatose. Der foreligger flere retrospektive opgørelser af patienter med relaps eller refraktær AL amyloidose, hvor der er påvist gode responsrater ved behandling med daratumumab. Resultaterne er genfundet i to prospektive fase 2 studier. I det største multicenter studie blev givet 6 serier daratumumab (52). Median tid til respons var 1 uge, og 55 % af patienterne opnåede hæmatologisk respons, der overvejende var VGPR (40 %), mens 8 % opnåede hæmatologisk CR (52). Median follow-up var 26 måneder med 2-års PFS 74 % og 2-års OS 51 % (52). I det andet prospektive fase 2 studie fik patienterne op til 24 måneders behandling med daratumumab(53). Her var median tid til respons 4 uger, og median tid til bedste respons var 3 måneder (53). 90 % af patienterne opnåede et hæmatologisk respons, mens 41 % af patienterne opnåede hæmatologisk CR (53). Median PFS var 28 måneder (53). Isatuximab og elotuzumab er rapporteret anvendt ved relaps og refraktær AL amyloidose, men har foreløbigt ikke en plads i behandlingen.

De immunmodulerende stoffer (IMiDs) omfatter thalidomid, lenalidomid, og pomalidomid. De generelle udfordringer ved anvendelse af IMiDs til behandling af AL amyloidose er dels dårlig tolerance for standard dosering og dels påvirkning af proBNP-værdierne og dermed evalueringen af kardielt organrespons. Enkelte fase 2 studier beskriver effekt af thalidomid, men på bekostning af høj toksicitet (54), hvorfor thalidomid generelt ikke anbefales til behandling af AL amyloidose. Også lenalidomid bør anvendes med forsigtighed, især ved kardiel involvering. Doseringen er maksimalt 15 mg per dag i vanligt 21/28 dages skema(55, 56). I tre fase 2 studier af lenalidomid i kombination med dexamethason til behandling af patienter med relaps eller refraktær AL amyloidose blev påvist varierende resultater med hæmatologisk respons hos 38-67 % og hæmatologisk CR hos 29 % (55, 56, 57). Der er endnu ikke rapporteret sikre overlevelsesdata fra de prospektive studier. Lenalidomid er også undersøgt i forskellige kombinationsbehandlinger med bl.a. cyclophosphamid, melphalan, eller ixazomib. Kombinationen med melphalan medførte betydende toksicitet og kan ikke anbefales (58, 59, 60). Kombinationen med ixazomib var mere tolerable med resultater som ovenfor anført (49). Pomalidomid kan modsat de øvrige IMiDs gives i fuld dosering til patienter med AL amyloidose (61, 62). Der foreligger enkelte mindre prospektive fase 2 studier. Her findes også varierende hæmatologisk respons hos 48-68 % af patienterne og hæmatologisk CR hos kun 3-4 % af patienterne (61, 62, 63). Median PFS var 14-18 måneder og median OS var 26-28 måneder (61, 62, 63).

De alkylerende behandlinger omfatter ud over cyclophosphamid og højdosis melphalan også lavdosis peroral melphalan og bendamustin. Peroral melphalan kombineret med højdosis dexamethason er primært undersøgt i første linje til patienter, der ikke er kandidater til HDM/ASCT, og kan være en mulighed for patienter med svær neuropati, hvor der ikke planlægges perifer stamcellehøst på et senere tidspunkt (64). Derudover er peroral melphalan undersøgt i forskellige kombinationsbehandlinger, der ofte medfører betydelig toksicitet. Bendamustin i kombination med dexamethason er vist at være en mulighed for patienter, der har begrænsede behandlingstilbud. Der foreligger et enkelt prospektivt fase 2 studie med fund af en hæmatologisk responsrate på 57 % og hæmatologisk CR på 11 % (65). Patienterne havde en median PFS på 11 måneder og median OS på 18 måneder (65). Hverken peroral melphalan eller bendamustin anvendes rutinemæssigt.

Bcl-2-hæmmeren venetoclax er særligt interessant for den relativt store andel af patienterne med t(11;14), idet de klonale plasmaceller med t(11;14) opregulerer ekspressionen af det anti-apoptotiske protein Bcl-2 (B-cell lymphoma-2). Der foreligger enkelte cases og retrospektive opgørelser med en lovende effekt af venetoclax hos denne undergruppe af patienter med relaps eller refraktær AL amyloidose (66, 67). For patienter henholdsvis med og uden t(11;14) sås hæmatologisk respons hos 81 % vs. 40 % og hæmatologisk CR hos 41 % vs. 20 % (66). Aktuelt er venetoclax ikke en del af standard-behandlingen i DK, men hvis effekten kan genfindes i prospektive studier, må det forventes at få en plads i den fremtidige behandling.

Behandlinger rettet mod B-celle modnings antigen (BCMA) inkluderer belantamab mafodotin, bispecifikke antistoffer (teclistamab; elranantamab), og CAR-T celle behandling (cilta-cel; ide-cel). BCMA udtrykkes i særlig grad på klonale plasmaceller. Data på anti-BCMA behandling ved AL amyloidose er endnu sparsomme, og behandlingerne anbefales foreløbigt ikke anvendt uden for kliniske protokoller.

I dansk praksis anvendes oftest et daratumumab-holdigt og/eller et lenalidomid-holdigt regime til patienter med relaps eller refraktær sygdom, hvor første linje behandling ikke kan genanvendes.

3.3.3.4. **Antiklonal behandling ved AL amyloidose af IgM-type.**
En særlig undergruppe er AL amyloidose af IgM-type, der udgør cirka 5 % af tilfældene og er forårsaget af en underliggende lymfoproliferativ sygdom som f.eks. Morbus Waldenstrøm, CLL, eller et andet non-Hodgkin lymfom (68). Her skal den antiklonale behandling tilrettes efter den underliggende maligne klon (http://www.lymphoma.dk/retningslinjer/) (30).

3.3.3.5. **Antifibril behandling ved AL amyloidose.**
Behandling, der er målrettet nedbrydning af amyloid-aflejringerne, har været undersøgt i forskellige kliniske studier, men er ikke tilgængeligt uden for protokol. Doxycyclin er et antibiotikum af tetracyclin-gruppen, der i pre-kliniske studier er vist at reducere de lette kæders fibril-dannelse i en AL amyloidose musemodel (69), og tetracyclin er vist at nedsætte de lette kæders kardiotoksicitet *in vitro (70)*. I overensstemmelse med disse fund har retrospektive kliniske opgørelser rapporteret en overlevelses-gevinst for patienter med AL amyloidose med kardiel involvering behandlet med doxycyclin (71). Et randomiseret fase 3 studie med CyBorD +/- doxycyclin i første linje til patienter med AL amyloidose med kardiel involvering kunne imidlertid ikke genfinde en effekt på hverken PFS, OS, eller organrespons (72). Doxycyclin har foreløbigt ikke en plads i behandlingen.

Det monoklonale antistof CAEL-101 rettet mod amyloid-aflejringer har vist lovende resultater i et fase 1a/b studie, hvor særligt patienter med kardiel involvering opnåede en bedring af organfunktionen (73). CAEL-101 undersøges nu i randomiserede studier. Et andet monoklonalt antistof birtamimab, der er rettet mod både letkæde aggregater i plasma samt amyloid-aflejring i organerne, er undersøgt i et større randomiseret og placebo-kontrolleret fase 3 studie af patienter med nyligt diagnosticeret AL amyloidose, der samtidig modtog en bortezomib-holdig antiklonal behandling (VITAL studiet). Studiet blev afbrudt før tid pga. fravær af effekt på OS (74). Efterfølgende analyser har imidlertid vist, at patienter med MAYO stadium IV, dvs. patienter med betydelig kardiel involvering og høj risiko for tidlig død, efter 9 måneders behandling opnåede en OS på 74% ved behandling med Birtamimab versus 49% ved behandling med placebo (74). Dette undersøges nu videre i denne gruppe af patienter.

3.3.3.6. **Responsevaluering og progression/relaps.**

Effekten af behandlingen vurderes primært som hæmatologisk respons og sekundært som organrespons. Hæmatologisk respons beskriver reduktionen af den amyloid-producerende plasmacelleklon i knoglemarven og er baseret på de klonale markører i perifert blod og/eller urin, hvor dFLC har en større prædiktiv værdi for patienternes prognose end M-komponenten (45, 75, 76). Knoglemarvsundersøgelse indgår aktuelt ikke i responsevalueringen, men kan i fremtiden få betydning ved undersøgelse af minimal restsygdom (MRD) (77). Et hurtigt og et godt hæmatologisk respons har betydning for prognosen for såvel overlevelse som bedring af organfunktionerne på sigt (45, 57, 78). Organrespons beskriver bedring i organfunktionerne og forudsætter typisk et godt hæmatologisk respons (minimum VGPR) (14, 24, 75). Organrespons indtræder typisk 6-9 måneder efter påbegyndelse af den antiklonale behandling, og det kan tage år inden maksimalt organrespons er opnået (79). Kriterierne for hæmatologisk respons og organrespons i overensstemmelse med guidelines fra ISA er beskrevet i Tabel 6 (30). Progression og/eller relaps er ligeledes defineret ved hæmatologiske progression og/eller organprogression (14, 24, 75). Kriterierne for progression i overensstemmelse med guidelines fra ISA fremgår af Tabel 7 (30).

Tabel 6. Responsevaluering.

Hæmatologisk respons		
	Komplet respons (CR)*	• Normal kappa/lambda-ratio eller uFLC > iFLC • Negativ immunfiksation for M-komponent i blod og urin
	Vældig godt partiel respons (VGPR)	• dFLC < 40 mg/L
	Partielt respons (PR)	• dFLC reduceret > 50 %
	Intet respons (NR)	• Alle andre
Organrespons		
	Kardielt respons	• NT-proBNP reduceret med ≥ 30 % og ≥ 300 ng/L,** hvis baseline NT-proBNP ≥ 650 ng/L*** • NYHA reduceret med ≥ 2 klasser, hvis baseline NYHA III eller IV
	Renalt respons	• Proteinuri reduceret med ≥ 30 %, uden samtidig ≥ 25 % fald i eGFR • Proteinuri < 0,5 g/døgn, uden samtidig ≥ 25 % fald i eGFR
	Hepatisk respons	• Basisk fosfatase reduceret med ≥ 50 % • Leverstørrelse er billeddiagnostisk aftaget med ≥ 2 cm
	Neurologisk respons	• Forbedring af nerveledningshastighed (sjældent)

*Der stiles mod iFLC < 20 mg/L eller dFLC < 10 mg/L. ** 300 ng/L = 35,5 pmol/L. ***650 ng/L = 76,9 pmol/L).

Tabel 7. Progression.

Hæmatologisk progression		
	Klonal progression (PD)	• iFLC stiger ≥ 50% til > 100 mg/L • M-komponent i blod stiger ≥ 50 % til > 5 g/L • M-komponent i urin stiger ≥ 50 % til > 0,2 g/døgn • Målbar M-komponent eller abnorm kappa/lambda-ratio, hvis tidligere CR
Organ progression		
	Kardiel progression	• NT-proBNP stiger > 30 % og > 300 ng/L* • TNT stiger ≥ 33% • LVEF reduceres ≥ 10 %
	Renal progression	• eGFR reduktion ≥ 25 %
	Hepatisk progression	• Basisk fosfatase stiger ≥ 50 % fra laveste niveau
	Neurologisk progression	• Forværring af nerveledningshastighed

*300 ng/L = 35,5 pmol/L.

3.3.3.7. **Understøttende behandling.**

Koordination af den antiklonale behandling og den understøttende behandling er essentiel for at opnå den bedst mulige effekt under hensyntagen til patientens livskvalitet. Involvering og samarbejde med andre specialister som f.eks. kardiologer, nefrologer, neurologer og gastroenterologer er nødvendigt for et optimalt forløb. Rekommandationer for understøttende behandling fremgår af Tabel 8 (10, 32, 33, 80, 81, 82).

Tabel 8. Understøttende behandling.

Organinvolvering	Understøttende behandling
Hjerte	• Diuretika (loop-diuretika; spironolacton) • Amiodarone ved arytmi • CAVE betablokkere, calciumantagonister, og digoxin • AK-behandling ved AFLI/AFLA • Pleuracentese ved pleuraeffusioner • Pacemaker ved gentagne synkoper udløst af arytmi • Evt. ICD-enhed ved livstruende arytmier
Nyrer	• Væske- og saltrestriktion (maksimalt 1500 mL væske/døgn; maksimalt 1,2-2,0 g protein/døgn) • Støttestrømper • Diuretika (loop-diuretika) • Albumin intravenøst ved svær hypoalbuminæmi hos overhydrerede, hospitaliserede patienter • ACE-hæmmer, dog forsigtighed ved ortostatisk hypotension • AK-behandling ved svær hypoalbuminæmi (p-albumin < 20 g/L) • Nyretransplantation kan overvejes for udvalgte dialysepatienter med hæmatologisk CR
Perifert nervesystem	• Gabapentin eller pregabalin ved neuropatiske smerter • CAVE tricykliske antidepressiva pga. potential forværring af autonom neuropati
Autonomt nervesystem	• Lange støttestrømper ved ortostatisk hypotension • Midodrin (Startdosis 2,5 mg x 3 dagligt) ved symptom-givende ortostatisk hypotension • Forsigtighed med diuretika, ACE-hæmmer, og væskerestriktion ved ortostatisk hypotension • Metoclopramid og laksantia (osmotiske afføringsmidler) ved obstipation
Mavetarmkanal	• Metoclopramid eller ondansetron ved kvalme • Loperamid, kodein mikstur, eller ”røde dråber” (morfin dråber) ved diare • Ernæringsvejledning ved diætist inklusiv evt. parenteral ernæringsterapi
Lever	• Væske- og saltrestriktion • Diuretika (spironolacton) • Ascites-drænage • CAVE transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt ved diastolisk hjertesvigt
Koagulation	• Tranexamsyre og frisk frosset plasma (FFP) ved blødning eller operative indgreb

Bemærkninger og overvejelser

Iht. Sundhedsstyrelsens specialeplan er vurdering og behandling af AL amyloidose en højt specialiseret funktion og skal ske efter aftale med Klinik for Blodsygdomme på Rigshospitalet eller en anden hæmatologisk afdeling, der har et formaliseret samarbejde (https://www.sst.dk/da/viden/specialeplanlaegning). Dele af behandlingen, fraset højdosis kemoterapi med autolog stamcellestøtte, kan eventuelt efter aftale foregå på regionalt niveau.

3.4. Rehabilitering ved AL amyloidose

10. Patienterne henvises til kommunal genoptræning iht. gældende retningslinjer, da der ikke findes en specifik rehabiliteringsplan for patienter med AL amyloidose. Der kan via de relevante specialer suppleres med specialiseret genoptræning afhængigt af organinvolvering, f. eks. ved hjerteinsufficiens eller neuropati (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Der eksisterer praktisk taget ikke litteratur, der beskriver rehabilitering specifikt for patienter med AL amyloidose. Et enkelt studie har beskrevet livskvalitet over tid for patienter med AL amyloidose i behandling og har påvist en sammenhæng mellem særligt fysisk velbefindende og overlevelse (83). Samtidigt bemærkes det, at der endnu ikke er udviklet et spørgeskema for livskvalitet, der specifikt er målrettet patienter med AL amyloidose (84).

4. Referencer

1. 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.
2. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. Lancet. 2016;387(10038):2641-54.
3. Sabinot A, Ghetti G, Pradelli L, Bellucci S, Lausi A, Palladini G. State-of-the-art review on AL amyloidosis in Western Countries: Epidemiology, health economics, risk assessment and therapeutic management of a rare disease. Blood Rev. 2023;59:101040.
4. 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 Clin Proc. 2019;94(3):465-71.
5. Vaxman I, Gertz M. When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. Acta Haematol. 2020;143(4):304-11.
6. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. JAMA. 2020;324(1):79-89.
7. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G, Lavatelli F, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. Clin Chem. 2009;55(3):499-504.
8. Milani P, Valentini V, Ferraro G, Basset M, Russo F, Foli A, et al. A patient with AL amyloidosis with negative free light chain results. Clin Chem Lab Med. 2016;54(6):1035-7.
9. Zach D, Ablasser K, Kolesnik E, Hoeller V, Fruhwald F, Pruller F, et al. Advanced isolated light chain amyloid cardiomyopathy with negative immunofixation and normal free light chain ratio. ESC Heart Fail. 2021;8(4):3397-402.
10. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, Merlini G, Kastritis E, van de Donk N, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. Leukemia. 2018;32(9):1883-98.
11. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-48.
12. Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vadacca G, Perfetti V, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. Circulation. 2003;107(19):2440-5.
13. Aljama MA, Sidiqi MH, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, et al. Comparison of different techniques to identify cardiac involvement in immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. Blood Adv. 2019;3(8):1226-9.
14. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, 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(4):319-28.
15. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am J Hematol. 2018;93(9):1169-80.
16. Wisniowski B, Wechalekar A. Confirming the Diagnosis of Amyloidosis. Acta Haematol. 2020;143(4):312-21.
17. Hachulla E, Janin A, Flipo RM, Saile R, Facon T, Bataille D, et al. Labial salivary gland biopsy is a reliable test for the diagnosis of primary and secondary amyloidosis. A prospective clinical and immunohistologic study in 59 patients. Arthritis Rheum. 1993;36(5):691-7.

18. Schönland 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.
19. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR, 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. Blood. 2009;114(24):4957-9.
20. Fernandez de Larrea C, Verga L, Morbini P, Klersy C, Lavatelli F, Foli A, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. Blood. 2015;125(14):2239-44.
21. 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. 2020;27(1):59-66.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, Granzow M, Benner A, Seckinger A, et al. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. J Clin Oncol. 2015;33(12):1371-8.
26. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, Ketterling RP, Dingli D, Lacy MQ, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. Leukemia. 2017;31(7):1562-9.
27. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, Benner A, Kimmich C, Seckinger A, et al. Prognostic impact of cytogenetic aberrations in AL amyloidosis patients after high-dose melphalan: a long-term follow-up study. Blood. 2016;128(4):594-602.
28. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, Benner A, Seckinger A, Dietrich S, et al. Gain of chromosome 1q21 is an independent adverse prognostic factor in light chain amyloidosis patients treated with melphalan/dexamethasone. Amyloid. 2014;21(1):9-17.
29. 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.
30. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, Jaccard A, Kumar S, Merlini G, et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. Amyloid. 2023;30(1):3-17.
31. Sanchorawala V, Boccadoro M, Gertz M, Hegenbart U, Kastritis E, Landau H, et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. Amyloid. 2022;29(1):1-7.
32. Muchtar E, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar SK, Buadi FK, Leung N, et al. Treatment of AL Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement 2020 Update. Mayo Clin Proc. 2021;96(6):1546-77.
33. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. Blood. 2020;136(23):2620-7.
34. 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.
35. 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.

36. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK, Warsame RM, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Decreased Early Mortality Over Time. J Clin Oncol. 2018;36(13):1323-9.
37. Sharpley FA, Petrie A, Mahmood S, Sachchithanantham S, Lachmann HJ, Gillmore JD, et al. A 24-year experience of autologous stem cell transplantation for light chain amyloidosis patients in the United Kingdom. Br J Haematol. 2019;187(5):642-52.
38. Cibeira MT, Sanchorawala V, Seldin DC, Quillen K, Berk JL, Dember LM, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. Blood. 2011;118(16):4346-52.
39. 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.
40. Hwa YL, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Kourelis TV, et al. Induction therapy pre-autologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective evaluation. Am J Hematol. 2016;91(10):984-8.
41. Afrough A, Saliba RM, Hamdi A, Honhar M, Varma A, Cornelison AM, et al. Impact of Induction Therapy on the Outcome of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(11):2197-203.
42. 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.
43. Basset M, Milani P, Nuvolone M, Benigna F, Rodigari L, Foli A, et al. Sequential response-driven bortezomib-based therapy followed by autologous stem cell transplant in AL amyloidosis. Blood Adv. 2020;4(17):4175-9.
44. 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.
45. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, Mahmood S, Sachchithanantham S, Foard D, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. Blood. 2019;134(25):2271-80.
46. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. N Engl J Med. 2021;385(1):46-58.
47. 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.
48. Dispenzieri A, Kastritis E, Wechalekar AD, Schonland SO, Kim K, Sanchorawala V, et al. A randomized phase 3 study of ixazomib-dexamethasone versus physician's choice in relapsed or refractory AL amyloidosis. Leukemia. 2022;36(1):225-35.
49. Cohen OC, Sharpley F, Gillmore JD, Lachmann HJ, Sachchithanantham S, Mahmood S, et al. Use of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed amyloid light-chain amyloidosis. Br J Haematol. 2020;189(4):643-9.
50. Cohen AD, Scott EC, Liedtke M, Kaufman JL, Landau H, Vesole DH, et al. A Phase I Dose-Escalation Study of Carfilzomib in Patients with Previously-Treated Systemic Light-Chain (AL) Amyloidosis. Blood. 2014;124(21):4741.
51. Ravichandran S, Hall A, Jenner M, Garg M, Kishore B, Lachmann H, et al. A phase 1b dose-escalation study of carfilzomib in combination with thalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. Amyloid. 2023;30(3):290-6.

52. Roussel M, Merlini G, Chevret S, Arnulf B, Stoppa AM, Perrot A, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. Blood. 2020;135(18):1531-40.
53. Sanchorawala V, Sarosiek S, Schulman A, Mistark M, Migre ME, Cruz R, et al. Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study. Blood. 2020;135(18):1541-7.
54. Palladini G, Perfetti V, Perlini S, Obici L, Lavatelli F, Caccialanza R, et al. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). Blood. 2005;105(7):2949-51.
55. 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.
56. Sanchorawala V, Wright DG, Rosenzweig M, Finn KT, Fennessey S, Zeldis JB, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. Blood. 2007;109(2):492-6.
57. 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.
58. Sanchorawala V, Patel JM, Sloan JM, Shelton AC, Zeldis JB, Seldin DC. Melphalan, lenalidomide and dexamethasone for the treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: results of a phase II trial. Haematologica. 2013;98(5):789-92.
59. 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.
60. Hegenbart U, Bochtler T, Benner A, Becker N, Kimmich C, Kristen AV, et al. Lenalidomide/melphalan/dexamethasone in newly diagnosed patients with immunoglobulin light chain amyloidosis: results of a prospective phase 2 study with long-term follow up. Haematologica. 2017;102(8):1424-31.
61. 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.
62. Palladini G, Milani P, Foli A, Basset M, Russo F, Perlini S, et al. A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis. Blood. 2017;129(15):2120-3.
63. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, LaPlant B, Hayman SR, Kumar SK, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. Blood. 2012;119(23):5397-404.
64. Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. Blood. 2004;103(8):2936-8.
65. Lentzsch S, Lagos GG, Comenzo RL, Zonder JA, Osman K, Pan S, et al. Bendamustine With Dexamethasone in Relapsed/Refractory Systemic Light-Chain Amyloidosis: Results of a Phase II Study. J Clin Oncol. 2020;38(13):1455-62.
66. Premkumar VJ, Lentzsch S, Pan S, Bhutani D, Richter J, Jagannath S, et al. Venetoclax induces deep hematologic remissions in t(11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis. Blood Cancer J. 2021;11(1):10.
67. Lebel E, Kastritis E, Palladini G, Milani P, Theodorakakou F, Aumann S, et al. Venetoclax in Relapse/Refractory AL Amyloidosis-A Multicenter International Retrospective Real-World Study. Cancers (Basel). 2023;15(6).
68. Sidana S, Larson DP, Greipp PT, He R, McPhail ED, Dispenzieri A, et al. IgM AL amyloidosis: delineating disease biology and outcomes with clinical, genomic and bone marrow morphological features. Leukemia. 2020;34(5):1373-82.

69. 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.
70. Diomede 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.
71. Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. Blood Cancer J. 2017;7(3):e546.
72. Shen KN, Fu WJ, Wu Y, Dong YJ, Huang ZX, Wei YQ, et al. Doxycycline Combined With Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone Chemotherapy for Newly Diagnosed Cardiac Light-Chain Amyloidosis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Circulation. 2022;145(1):8-17.
73. Edwards CV, Rao N, Bhutani D, Mapara M, Radhakrishnan J, Shames S, et al. Phase 1a/b study of monoclonal antibody CAEL-101 (11-1F4) in patients with AL amyloidosis. Blood. 2021;138(25):2632-41.
74. Gertz MA, Cohen AD, Comenzo RL, Kastritis E, Landau HJ, Libby EN, et al. Birtamimab plus standard of care in light-chain amyloidosis: the phase 3 randomized placebo-controlled VITAL trial. Blood. 2023;142(14):1208-18.
75. Palladini G, Russo P, Foli A, Milani P, Lavatelli F, Obici L, et al. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. Ann Hematol. 2012;91(1):89-92.
76. Muchtar E, Gertz MA, Lacy MQ, Leung N, Buadi FK, Dingli D, et al. Refining amyloid complete hematological response: Quantitative serum free light chains superior to ratio. Am J Hematol. 2020;95(11):1280-7.
77. Staron A, Burks EJ, Lee JC, Sarosiek S, Sloan JM, Sanchorawala V. Assessment of minimal residual disease using multiparametric flow cytometry in patients with AL amyloidosis. Blood Adv. 2020;4(5):880-4.
78. 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.
79. 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.
80. Cibeira MT, Ortiz-Perez JT, Quintana LF, Fernadez de Larrea C, Tovar N, Blade J. Supportive Care in AL Amyloidosis. Acta Haematol. 2020;143(4):335-42.
81. Jensen CE, Byku M, Hladik GA, Jain K, Traub RE, Tuchman SA. Supportive Care and Symptom Management for Patients With Immunoglobulin Light Chain (AL) Amyloidosis. Front Oncol. 2022;12:907584.
82. Maroun BZ, Allam S, Chaulagain CP. Multidisciplinary supportive care in systemic light chain amyloidosis. Blood Res. 2022;57(2):106-16.
83. Sanchorawala 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.
84. Bristogiannis S, Khwaja J, Lwin Y, Wechelaker A, Wisniowski B, Mahmood AS, et al. Is there a representative quality-of-life questionnaire for patients with AL amyloidosis?-systematic literature review. Br J Haematol. 2023;202(2):289-93.

5. Metode

Retningslinjen er udarbejdet på baggrund af den kliniske retningslinje "AL Amyloidose. Version 1.0" fra Dansk Myelomatose Studiegruppe (DMSG). Den er suppleret med en litteratursøgning efter søgestrategien beskrevet nedenfor.

Litteratursøgning

Primært er søgt efter eksisterende retningslinjer fra 2015 og frem efter hos

- Guidelines International Network (GIN)
- European Myeloma Network (EMN)
- International Myeloma Working Group (IMWG)
- International Society of Amyloidosis (ISA)

Sekundært er søgt efter systematiske reviews og primær litteratur i PubMed med anvendelse af følgende søgestrenge

- "AL amyloidosis" AND "Incidence"
- "AL amyloidosis" AND "Screening"
- "AL amyloidosis" AND "Diagnosis"
- "AL amyloidosis" AND "Prognosis"
- "AL amyloidosis" AND "Localized"
- "AL amyloidosis" AND "Treatment"
- "AL amyloidosis" AND "Respons"
- "AL amyloidosis" AND "Progression"
- "AL amyloidosis" AND "Supportive care"
- "AL amyloidosis" AND "Rehabilitation"

Litteraturgennemgang

Den fremsøgte litteratur er gennemgået på "titel niveau". Relevante retningslinjer, systematiske reviews, og primær litteratur på dette niveau er efterfølgende gennemgået på "abstract niveau". Ved usikkerhed om relevans er litteraturen vurderet på "fuld tekst niveau". Evidensniveauer og styrkegraderinger af anbefalingerne er baseret på Retningslinjesekretariatets oversættelse og fortolkning af "The Oxford 2009 Levels of Evidence".

Formulering af anbefalinger

Retningslinjens primære forfatter Anne Kærsgaard Mylin har med udgangspunkt i den kliniske retningslinje "AL Amyloidose Version 2.0" fra DMSG og på baggrund af den fremsøgte litteratur formuleret et udkast til anbefalingerne, som er gennemgået og diskuteret i ekspertgruppen for AL amyloidose ved DMSG's retningslinje møde. Anbefalinger, hvor evidensniveauet er meget lavt eller ikke eksisterende, er formuleret på baggrund af klinisk erfaring og konsensus i ekspertgruppen.

Interessentinvolvering

Retningslinjen er udarbejdet af ekspertgruppen for AL amyloidose under DMSG. Afsnit 3.2.2.2. om påvisning og typebestemmelse af amyloid er drøftet med Hanne Møller, Overlæge, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital, og Lisbeth Lund Jensen, Læge, Afdeling for Patologi, Aarhus Universitetshospital.

Høring

Retningslinjen er fremsendt til og kommenteret af forfattergruppen.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen er godkendt af forfattergruppen den 23. november 2023 og af DMSG's bestyrelse den 1. december 2023.

Administrativ godkendelse:
Administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 21. december 2023.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne i retningslinjen udløser ikke en betydelig merudgift.

Forfattere og habilitet

- Anne Kærsgaard Mylin; Intern medicin, Hæmatologi; Overlæge, Ph.d.; Afdeling for Blodsygdomme, Rigshospitalet.
- Niels Abildgaard; Intern medicin, Hæmatologi; Overlæge, Professor, Dr. Med.; Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.
- Trine Silkjær; Intern medicin, Hæmatologi; Overlæge, Ph.d.; Afdeling for Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital.
- Henrik Gregersen; Intern medicin, Hæmatologi; Overlæge, Ph.d.; Afdeling for Blodsygdomme, Aalborg Universitetshospital.
- Charlotte Toftmann Hansen; Intern medicin, Hæmatologi; Overlæge, Ph.d.; Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Jana Dravecká; Intern medicin, Hæmatologi; Afdelingslæge; Afdeling for Blodsygdomme, Rigshospitalet.

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Flere af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2022. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. En enkelt forfatter er tilknyttet

Advisory Boards for forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens opfattelse og vurdering, at disse samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Plan for opdatering

Retningslinjen skal opdateres i regi af DMSG om 3 år.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

En kvalitetsdatabase under RKKP "Dansk AL Amyloidose Register" er under opbygning som en del af "Dansk Myelomatose Database".

7. Bilag

Bilag 1 – WHO Performance Status (PS).

PS	Definition
0	Fuldt aktiv, som før man blev syg.
1	Kan ikke udføre tungt fysisk arbejde, men alt andet.
2	Oppegående >50 % af dagen og selvhjulpen, men ude af stand til at udføre fysisk arbejde.
3	I seng eller siddende i stol >50 % af dagen og har brug for hjælp til at klare sig selv.
4	Bundet til seng eller stol og har brug for hjælp til alt.

Bilag 2 - NYHA klassifikation.

NYHA klasse	Definition
I	Ingen fysisk begrænsning. Almindelig fysisk aktivitet medfører ingen dyspnø, træthed eller palpitationer
II	Let begrænsning i fysisk aktivitet. Ingen gener i hvile, men almindelig fysisk aktivitet (trappegang til 2. sal, græsplæneklipning, støvsugning, bære tungere indkøb) medfører nogen dyspnø, træthed og/eller palpitationer
III	Udtalt begrænsning af fysisk aktivitet. Ingen gener i hvile, men lettere fysisk aktivitet (gang på flad vej, af- og påklædning, trappegang til 1. sal) medfører mere udtalte symptomer
IV	Symptomer kan være til stede i hvile og optræder ved enhver form for fysisk aktivitet

Bilag 3 - Dosering af Cyclophosphamid-Bortezomib-Dexamethason (CyBorD)

Serier á 28 dage				
Behandlingsdag i serie	1	8	15	22
Cyclophosphamid 300 mg/m^2 p.o. (maksimalt 500 mg/uge)	X	X	X	X
Bortezomib 1,3 mg/m^2 s.c.*	X	X	X	X
Dexamethason 20-40 mg p.o.**	X	X	X	X

*Plus aciclovir/valaciclovir profylakse til 3 måneder efter afsluttet behandling. **Overvej dosis 20 mg ved Alder >70 år; BMI <18,5; Diabetes; Hypervolæmi; eller tidligere uacceptable bivirkninger ved behandling med glukokortikoider.

8. 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

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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

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/

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