

## University of Groningen

### De behandeling van AL-amyloïdose in Nederland anno 2013:

Minnema, Monique C.; Hazenberg, Bouke; Croockewit, Alexandra J.; Zweegman, Sonja; Kersten, Marie-Jose; Sonneveld, Pieter; Von dem Borne, Peter A.; Bos, Gerard; de Waal, Esther; Vellenga, Edo

*Published in:*  
 Nederlands Tijdschrift voor Hematologie

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2013

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Minnema, M. C., Hazenberg, B., Croockewit, A. J., Zweegman, S., Kersten, M.-J., Sonneveld, P., Von dem Borne, P. A., Bos, G., de Waal, E., Vellenga, E., & Lokhorst, H. M. (2013). De behandeling van AL-amyloïdose in Nederland anno 2013: Adviezen van de HOVON-werkgroep Multipel Myeloom. *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie*, 10(5), 165-179.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

# De behandeling van AL-amyloïdose in Nederland anno 2013

Adviezen van de HOVON-werkgroep Multipel Myeloom

The treatment of AL amyloidosis in the Netherlands in 2013

M.C. Minnema, B.P.C. Hazenberg, A. Croockewit, S. Zweegman, M.J. Kersten, P. Sonneveld, P.A. von dem Borne, G. Bos, E. van de Waal, E. Vellenga en H.M. Lokhorst

## Samenvatting

AL-amyloïdose is de enige vorm van amyloïdose die wordt veroorzaakt door een plasmacelkloon in het beenmerg van vaak kleine omvang. Door de productie van een aberrante monoklonale vrije lichte keten en binding aan onder andere serum amyloïd P ontstaan amyloïdeposities in diverse organen en daardoor orgaanfunctie. De mate van betrokkenheid van het hart is de belangrijkste prognostische parameter. De behandeling bij systemische AL-amyloïdose is gebaseerd op behandelingen zoals toegepast bij het multipel myeloom, maar kent meer complicaties door de verminderde orgaanfunctie en matige conditie van de patiënten. Het doel van behandeling is het bereiken van een complete hema-

tologische respons. Orgaanresponsen kunnen later optreden. De basis van behandeling is melfalan; hoog gedoseerd en gevolgd door autologe stamceltransplantatie bij jongere en fitte patiënten en lager gedoseerd en gecombineerd met dexamethason bij oudere en minder fitte patiënten. Van de nieuwere middelen lijkt met name de behandeling met de proteasoomremmer bortezomib uitvoerbaar met goede werkzaamheid. Om vermeende superioriteit van proteasoomremmers aan te tonen zijn verschillende gerandomiseerde fase III-studies gestart, waaronder de HOVON 104-studie. Behandeling van patiënten in studieverband wordt sterk aangeraden.

(*Ned Tijdschr Hematol 2013;10:165-79*)

## Summary

AL amyloidosis is the only form of amyloidosis caused by a small plasma cell clone in the bone marrow. The produced aberrant free light chain forms, together with serum amyloid P, deposits in several organs leading to organ dysfunction. Involvement of the heart is the most important prognostic

factor. Treatment of systemic AL amyloidosis is based on treatments as used in multiple myeloma, however is much more complicated due to organ dysfunction and worse clinical condition of the

**Auteurs:** mw. dr. M.C. Minnema, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, dhr. dr. B.P.C. Hazenberg, reumatoloog, afdeling Reumatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), mw. dr. A. Croockewit, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMC St Radboud, mw. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, mw. dr. M.J. Kersten, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, dhr. prof. dr. P. Sonneveld, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC, dhr. dr. P.A. von dem Borne, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, dhr. dr. G. Bos, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, mw. drs. E. van de Waal, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMCG, dhr. prof. dr. E. Vellenga, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMCG, dhr. prof. dr. H.M. Lokhorst, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMC Utrecht. Correspondentie graag richten aan mw. dr. M.C. Minnema, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, B02.224, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, tel.: 088 755 72 30, e-mailadres: m.c.minnema@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de HOVON 104-studie wordt financieel ondersteund door Janssen-Cilag.

**Trefwoorden:** AL-amyloïdose, behandeling, prognose, stadiëring

**Key words:** AL amyloidosis, prognosis, staging, treatment

patients. Aim of treatment is to achieve a complete haematological response. Organ responses can occur later on. High dose melphalan followed by stem cell transplantation is given to younger and fit patients. Older patients are treated with oral melphalan and dexamethasone. Bortezomib also

seems to be well tolerated by patients and has good clinical efficacy. Several randomised phase III studies, such as the HOVON 104, have started to investigate superiority of treatment with proteasome inhibitors. Treatment of patients in clinical studies is highly recommended.

### Inleiding

AL-amyloïdose is de vorm van amyloïdose waarbij de amyloïdneerslagen ontstaan door productie van abnormale vrije lichte immunoglobulineketens door een klonale plasmacel of andere B-celkloon. Deze vrije lichte ketens ondergaan conformatieveranderingen vanuit een oligomere tussenfase en slaan extracellulair neer samen met glycosaminoglycanen en serum amyloid P-component (SAP) in typische fibrillaire amyloïdaggregaten.<sup>1</sup> Amyloïdfibrillen binden de kleurstof congorood waarmee amyloïdneerslag kan worden aangetoond in een biopt. Alleen wanneer het amyloïd zelf, of de pre-fibrillaire oligomeren, leiden tot orgaanfunctiestoornissen kan worden gesproken over de ziekte AL-amyloïdose. Behalve AL-amyloïdose zijn er nog 27 andere vormen van amyloïdose bekend waarvan de meeste erfelijk bepaald zijn.<sup>2,3</sup> AL-amyloïdose bestaat als lokale vorm en als systemische vorm. In Nederland is, net als in andere westerse landen, het subtype AL de meest voorkomende vorm van amyloïdose: ongeveer 80% van de gediagnosticeerde amyloïdosepatiënten valt binnen deze categorie.<sup>4</sup> De incidentie wordt geschat op 8,9 per miljoen persoonjaren; dat betekent dat er in Nederland 160 nieuwe patiënten per jaar zijn. De kennis over amyloïdose is snel groeiend en voor meerdere vormen zijn er behandelingsmogelijkheden aanwezig of worden deze binnenkort verwacht. De behandeling kan zich richten op reductie van het precursoreiwit, voornamelijk toegepast bij AL-amyloïdose, of op het tegengaan van de vorming van amyloïdfibrillen (tafamidis; Vyndaqel<sup>®</sup>) alleen bij erfelijke transthyretin-amyloïdose (ATTR) en op het stimuleren van de reabsorptie van amyloïdneerslagen.<sup>5</sup> In dit artikel bespreken we de behandelingsmogelijkheden voor AL-amyloïdose.

### Diagnose

Voor de diagnostiek van AL-amyloïdose is een aparte richtlijn in bewerking die samen met de Nederlandse Vereniging voor Pathologie zal worden opgesteld.

Daarom wordt de diagnostiek hier alleen kort beschreven en in het bijzonder dat deel dat de internist kan doen om de diagnostiek te optimaliseren. De diagnose begint altijd met een hoge klinische verdenking van een arts die gericht een weefselbiopt aanvraagt of zelf verricht, en daarbij specifiek om kleuringen voor amyloïd vraagt. De meest voorkomende klinische presentaties bij diagnose zijn nefrotisch syndroom met of zonder nierfunctiestoornis, hartfalen, neuropathie en hepatomegalie (zie *Tabel 1*). Moeheid en gewichtsverlies zijn zeer frequent aanwezig en bij de meeste patiënten zijn 2 of meer organen aangedaan.

Amyloïd is in een normale HE-kleuring meestal niet zichtbaar. Bij gerichte vraagstelling zal de patholoog een congoroodkleuring verrichten, waarbij het amyloïd vervolgens in gepolariseerd licht dubbelbreking van rood naar groen vertoont. Desondanks is het interpreteren van een congoroodkleuring soms lastig en vereist dit ervaring en een goede microscoop met een krachtige lichtbron. Andere mogelijkheden om de amyloïdfibrillen zichtbaar te maken zijn elektronenmicroscopie en fluorescentiemicroscopie, alleen geschikt op vers of ingevroren weefsel.<sup>8</sup> Er is een breed panel van antilichamen beschikbaar om het amyloïd verder te typeren.<sup>6</sup> Indien de diagnose of verdere subtypering van de amyloïdose niet duidelijk is, wordt bij voorkeur ondersteuning gezocht bij een referentiecentrum, zoals het UMCG in Nederland. In enkele referentiecentra voor amyloïdose in het buitenland zijn zeer goede diagnostische resultaten gehaald met behulp van massaspectrometrie en hiervoor kan weefsel worden opgestuurd naar het 'Amyloidosis Research and Treatment Center', Universiteit van Pavia in Italië en het Mayo ziekenhuis in de Verenigde Staten.<sup>7,8</sup>

Bij AL-amyloïdose is het vinden van een verhoogde vrije lichte keten in het bloed (het precursoreiwit van het AL-amyloïd) met een gestoorde vrijelichteketenratio een belangrijke stap in de diagnostiek. Bij het verrichten van beenmergonderzoek moet ook

**Tabel 1.** Criteria voor vaststellen van orgaanbetrokkenheid.<sup>17</sup>

Orgaan	Meting
Nier	24-uurs (niet-Bence Jones) urine-eiwit >0,5 g/dag
Hart	echo: gemiddelde linkerventrikelwanddikte >12 mm, geen andere oorzaak (gemiddelde van septum en achterwand) of NT-pro-BNP >332 ng/l (let op: NT-pro-BNP verhoogd bij nierinsufficiëntie)
Lever	totale leverlengte >15 cm zonder aanwezigheid van hartfalen (normaal 6-12 cm) of alkalisch fosfatase >1,5 keer ULN
Zenuwstelsel	perifeer: symmetrische sensorimotore neuropathie van vooral de onderste extremiteiten autonoom: maagontledigingsstoornis, pseudo-obstructie, blaasontledigingsstoornis, alle niet gerelateerd aan orgaaninfiltratie
Maag-darmen	direct PA-bewijs door middel van biopsie met klachten vasculaire amyloïdneerslagen zijn <b>geen</b> bewijs van betrokkenheid van de darm
Long	direct biopsiebewijs met klachten interstitieel beeld op beeldvormend onderzoek
Weke delen	macroglossie claudicatie (arteria temporalis) huidafwijkingen (purpura) myopathie, infiltratie spierweefsel in biopt lymfadenopathie carpaletunnelsyndroom skeletspierweefsel pseudohypertrofie

een beenmergbiopsie worden gedaan, omdat op het biopsie een congrootkleuring kan worden verricht. Amyloïd wordt bij meer dan 60% van de patiënten in het beenmerg gevonden, met name in de bloedvaten en stroma, waarbij de interstitiële stromale aankleuring zeer suggestief is voor AL-amyloïdose.<sup>9</sup> Daarnaast dient in het beenmerg een klonale plasmaceldyscrasie te worden opgespoord, die ten grondslag ligt aan de lichtketenproductie. Deze kloon is vaak klein; het mediane percentage plasmacellen bedraagt slechts 7%, maar is dus wel ziekte veroorzakend.<sup>10</sup>

Bij oudere patiënten waar de frequentie van een per definitie asymptomatische 'monoclonal gammopathy of undetermined significance' (MGUS) al bijna 6% is, moet men echter voorzichtig zijn om zonder typering van het amyloïd de diagnose 'AL-amyloïdose' te stellen.<sup>11-13</sup> In 2 series bij patiënten met klinisch een hoge verdenking op AL-amyloïdose en een monoclonale plasmaceldyscrasie werd, ondanks een negatieve familieanamnese, bij 2-6% van de patiënten bij

genetische screening een genetische oorzaak van de amyloïdose aangetoond.<sup>12,13</sup> Cardiale ouderdoms-amyloïdose (wildtype ATTR), maar ook de erfelijke vorm kunnen zich op latere leeftijd manifesteren met hartfalen. Chemotherapie is bij alle niet-AL-typen zinloos en daarnaast gevaarlijk. Oplettendheid is daarom geboden bij het stellen van de diagnose 'AL-amyloïdose' als er sprake is van een geïsoleerde cardiomyopathie of (autonome of perifere) neuropathie, of een combinatie van beide. Dat geldt ook bij geïsoleerde nefropathie, aangezien dit ook bij AA-amyloïdose en enkele andere typen (fibrinogeen, lysozyme, apo-AI, apo-AII en Lect2) kan optreden.

Indien AL-amyloïdose is aangetoond in het weefselbiopsie en het beenmergonderzoek een plasmacelkloon aantoonde, is een systemische vorm van AL-amyloïdose waarschijnlijk. De criteria wanneer men van systemische AL-amyloïdose kan spreken of wanneer nog aanvullend onderzoek nodig is staan vermeld in *Tabel 2*, pagina 168. Het stellen van de diagnose 'systemische AL-amyloïdose' vormt in het algemeen

**Tabel 2.** Criteria voor systemische (AL-)amyloïdose.

Voor de diagnose systemische amyloïdose moet aan minimaal 1 van de onderstaande punten a, b of c worden voldaan

- a. Betrokkenheid van een orgaan/lokalisatie direct bewijzend voor een systemische vorm van amyloïdose, zoals subcutaan abdominaal vet, nieren, lever, zenuwen of milt.
- b. Vaak voorkomende organen betrokken bij systemische amyloïdose en PA-bewijs van die organen: beenmerg, hart of darmen en typische klinische presentatie van ander orgaansysteem.
- c. Minimaal 2 plaatsen in lichaam met PA bewezen amyloïdose nodig bij aangetoond amyloïd in: ooglid, cornea, gewrichten, schildklier, bijschildklier, hypofyse, huid, aorta, long, pleura, trachea, bronchiën, larynx, farynx, ureter, blaas, urethra, pancreas, prostaat en hersenen.

ook meteen een behandelindicatie.

Bij twijfel over de uitgebreidheid van de ziekte kan in het UMCG met behulp van <sup>123</sup>I-SAP-scintigrafie de exacte lokalisatie van de amyloïdfibrillen worden aangetoond. Hiervoor wordt uit een gezonde donor SAP geïsoleerd, radioactief gelabeld en toegediend aan de patiënt, waarbij het amyloïd het gelabelde SAP zal opnemen. Dit is uiteraard een zeer handig hulpmiddel en kan bij twijfel over de uitgebreidheid van de ziekte worden ingezet. Door de beperkte beschikbaarheid van SAP-scintigrafie, niet alleen in Nederland, maar ook in andere landen inclusief de Verenigde Staten, is SAP-scintigrafie nooit standaard ingevoerd en blijkt de begeleiding van de patiënten ook zonder deze scan goed te kunnen worden uitgevoerd.

## Prognose

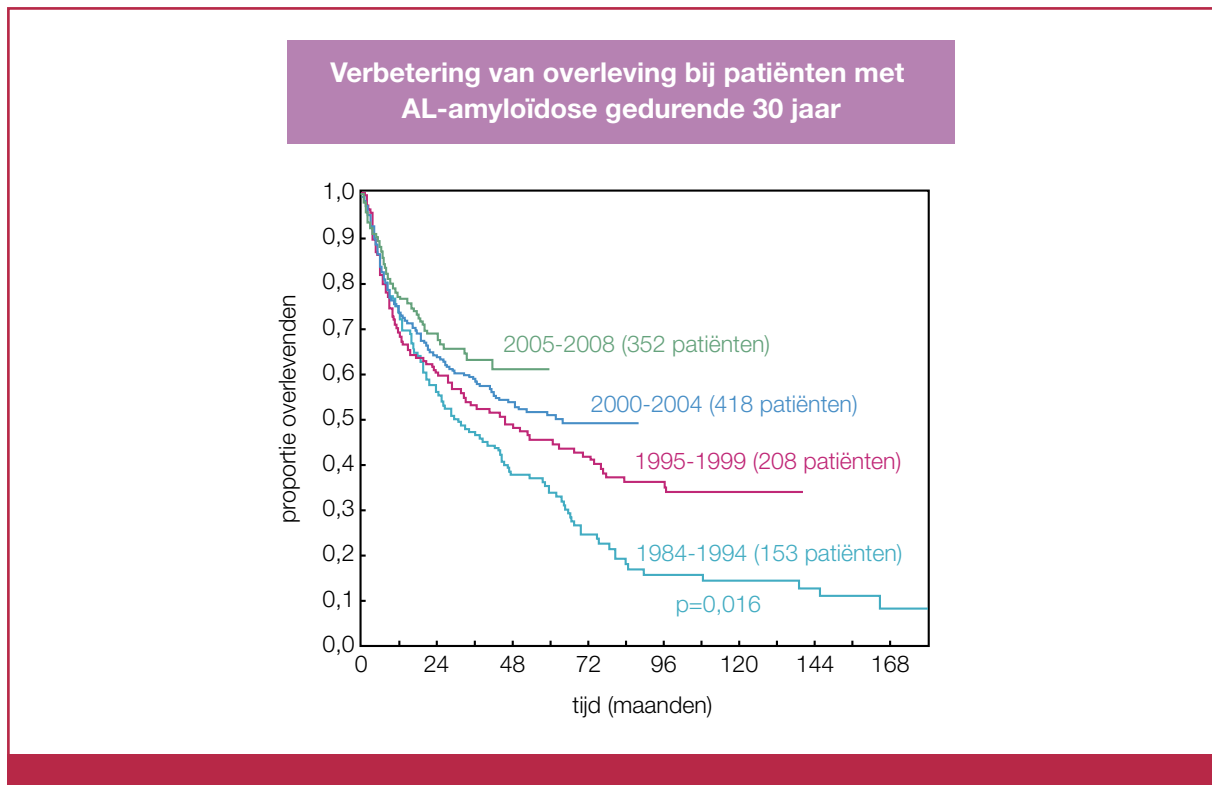
In 2004 is een cardiaal AL-amyloïdosisstageringssysteem ontwikkeld op basis van retrograde gegevens uit de Mayo ziekenhuizen, die gevalideerd is in andere studies.<sup>14,15</sup> Met behulp van de serumwaarden van

de cardiale enzymen NT-pro-BNP en troponine-T of troponine-I kunnen 3 risicogroepen worden gedefinieerd met een verschillende overleving (zie Tabel 3). Deze classificatie geeft voor cardiaal stadium III een mediane overleving van bijna 4 maanden en bij stadium I een mediane overleving van ruim 2 jaar. Het advies is om elke patiënt bij diagnose volgens dit systeem te classificeren.

Uit prospectieve cohortstudies, zoals de 'Alchemy study' in London, en ook uit analyses van het 'Pavia Amyloid Research and Treatment Center' blijkt dat de overleving van AL-amyloïdosispatiënten steeds beter wordt. De mortaliteit blijft echter met name de eerste 6 maanden hoog (30%; zie Figuur 1). Dit betreft vooral de patiënten die te laat worden gediagnosticeerd en ernstige cardiale betrokkenheid hebben. Met nadruk moet echter worden vermeld dat vele patiënten uit de groep met prognostisch de slechtste overleving, namelijk cardiaal stadium III, individueel een goede overleving kunnen hebben. De groep patiënten met zeer vroege sterfte is vooral te onderscheiden op klinische gronden zoals een klinisch

**Tabel 3.** Prognose op basis van cardiale stagering.

Stadium	NT-pro-BNP (ng/l)	Troponine-T of (microgr/l)	Troponine-I (microgr/l)	Mediane overleving (bij troponine-T of troponine-I) (maanden)
I	<332	<0,035	<0,1	26,4 / 27,2
II	<i>niet passend bij stadium I of III</i>			10,5 / 11,1
III	≥332	≥0,035	≥0,1	3,5 / 4,1



**Figuur 1.** Overleving van 1.131 patiënten van het 'Pavia Amyloid Research and Treatment Center'.<sup>56</sup>

manifest hartfalen, maar kan nog niet met cardiale biomarkers worden geïdentificeerd. Bij deze patiënten zal het starten van chemotherapie niet meer helpen en mogelijk het overlijden zelfs bespoedigen. Blijvende alertheid op de ziekte waardoor deze tijdig wordt ontdekt is op dit moment het enige dat hieraan kan worden gedaan.

### Behandeling van lokale AL-amyloïdose

Lokale AL-amyloïdose komt meestal voor in ooglid, larynx, tractus digestivus, tractus urogenitalis of in de vorm van cutane en pulmonale noduli (zie Tabel 2). Bij lokale AL-amyloïdose is de herkomst waarschijnlijk een in het orgaan zelf ontstane lymfoplasmacytoïde of plasmacelkloon die alleen lokaal amyloïd afzet en lokaal blijft. Deze ziekte heeft een goede prognose met uitsluitend lokale therapie bestaande uit chirurgische excisie of, in geval van lokalisatie in de larynx, lasertherapie. Controle door een hematoloog na behandeling van lokale AL-amyloïdose is niet nodig. Door gebruik van de vrijlichteketest en multiparameterflowcytometrie (MFC) van beenmergcellen komt het incidenteel voor dat bij patiënten met een typische lokalisatie voor lokale AL-amyloïdose, zoals de

stembanden zonder andere orgaanbetrokkenheid, er toch ook een plasmacelkloon in het beenmerg wordt gevonden. Deze patiënten dienen ook door de hematoloog te worden vervolgd op mogelijke progressie naar andere organen en op progressie van de plasmacelkloon door het meten van de vrije lichte ketens. Indien de andere organen niet zijn aangedaan is een afwachtend beleid gerechtvaardigd. Indien er progressie is van de beenmergkloon, maar vooral indien meerdere organen door amyloïd aangetast raken, moet alsnog met chemotherapie worden gestart. Dit treedt echter zeer zelden op.

### Behandeling van systemische AL-amyloïdose

*Principes van behandeling: stadiëring*

Omdat patiënten met AL-amyloïdose door hun verschillende orgaanbetrokkenheid sterk van elkaar verschillen, zijn ook de bijwerkingen en uitkomsten van behandelingen in fase II-studies zeer verschillend en is het vergelijken van resultaten niet goed mogelijk.<sup>16</sup> Belangrijk is om grootte en functie van alle mogelijke betrokken orgaansystemen voor start van therapie vast te leggen en om deze tijdens en na therapie zo

**Tabel 4.** Minimaal vereist onderzoek bij (verdenking op) systemische AL-amyloïdose.

Plasmaceldyscrasie	beenmergaspiraats en -biopsie M-proteïne elektroferese en immuunfixatie vrije lichtketentest met ratio
Overig bloedonderzoek	creatinine, bilirubine, alkalinefosfatase, ASAT/SGOT, ALAT/SGPT, albumine, troponine-T of troponine-I, NT-pro-BNP of BNP, totaaleiwit, urinezuur, $\beta$ 2-microglobuline, aPTT, PT, TT, factor X
24-uurs-urineonderzoek	totaaleiwit, M-proteïne elektroferese en immuunfixatie
Hart	ECG, echo cor, eventueel 24-uurs Holter
Beeldvorming	skeletstatus ter uitsluiting van lytische laesies, echo lever voor bepalen levergrootte, X-thorax

goed mogelijk te vervolgen. De 7 meest frequent betrokken orgaan-systemen zijn hart, nier, lever, zenuwstelsel, long, maag-darmstelsel en 'weke delen' zoals tong, huid, lymfeklieren en pezen (zie *Tabel 1*, pagina 167). Na het vaststellen van systemische AL-amyloïdose dient aanvullend onderzoek te bestaan uit beenmerg- en bloedonderzoek, 24-uursurine, cardiaal onderzoek en beeldvorming (zie *Tabel 4*). Het wordt aangeraden de cardioloog als medebehandelaar te betrekken en zo nodig ook een nefroloog, MDL-arts en/of neuroloog.

*Principes van respons: hematologische en orgaanrespons*

#### Hematologische respons

De hematologische respons wordt vastgesteld door het meten van de hoeveelheid vrije lichte keten in het serum en het verrichten van beenmergonderzoek. De plasmacelkloon produceert meestal een vrije lichte keten, bij 65% van de patiënten betreft dit een vrije lambda en bij 60% van de patiënten is tevens sprake van productie van een intact monokonaal immuunglobuline. Chemotherapie richt zich op onderdrukking van de plasmacelkloon en niet op de amyloïdneerslagen zelf. Chemotherapie zal de

**Tabel 5.** Hematologische responscriteria.

Complete respons	serum en urine negatief voor M-proteïne met immuunfixatie <i>en</i> normale FLC-ratio en normale absolute waarde van betrokken vrije lichte keten (laatste alleen bij patiënten met een goede nierfunctie; GFR $\geq$ 60 ml/min) <i>en</i> beenmerg <5% plasmacellen (aspiraats of biopsie, hoeft geen klonaliteitstest)
'Very good partial response'	dFLC <40 mg/l (verschil tussen betrokken en niet-betrokken FLC)
Partiële respons	indien serum M-proteïne >5 g/l, een $\geq$ 50% reductie <i>en</i> indien urine M-proteïne >100 mg/dag, een $\geq$ 50% reductie <i>en</i> indien betrokken FLC >50 mg/l, een $\geq$ 50% dFLC-reductie
Stabiele ziekte	geen complete respons, geen partiële respons, geen progressie
Progressie	<i>van complete respons</i> : opnieuw originele M-proteïne aantoonbaar <i>of</i> toename betrokken FLC (moet minimaal verdubbelen) <i>vanaf start therapie, partiële respons of stabiele ziekte</i> : $\geq$ 50% toename in M-proteïne tot >5 g/l, <i>en/of</i> $\geq$ 50% toename in urine M-proteïne tot >200 mg/dag <i>en/of</i> stijging betrokken FLC tot $\geq$ 50% en minimaal >50 mg/l

FLC='free light chain', GFR=glomerulusfiltratiesnelheid.

**Tabel 6.** Orgaanrespons en progressiecriteria.

Orgaan	Respons
Nier	≥50% afname van 24-uurs-urine-eiwit (alleen indien voor start >0,5 g/dag) zonder ≥25% toename van baseline serumcreatinine of 25% afname van creatinineklaring
Hart	daling gemiddelde linkerventrikelwanddikte ≥2 mm vergeleken met baseline en/of ≥20% verbetering in ejectiefractie en/of verbetering in ten minste 2 NYHA-klassen zonder toename in gebruik van diuretica en zonder toename in wanddikte en/of vermindering van NT-pro-BNP ≥30% en >300 ng/l vanaf startwaarde indien >650 ng/l; alleen toepasbaar in de afwezigheid van stijging creatinine ≥25% en 25% daling in creatinineklaring
Lever	≥50% afname van alkalisch fosfatase (indien verhoogd voor start therapie)
Orgaan	Progressie
Nier	≥50% toename (minimaal 1 g/dag) van urine-eiwit boven de laagste waarde en/of ≥25% toename van serumcreatinine of 25% afname in creatinineklaring van laagste waarde
Hart	toename gemiddelde linkerventrikelwanddikte ≥2 mm vergeleken met laagste waarde en/of ≥20% afname van ejectiefractie en/of toename van NT-pro-BNP van ≥30% en >300 ng/l vanaf laagste waarde; alleen toepasbaar in de afwezigheid van stijging creatinine ≥25% en 25% daling in creatinineklaring
Lever	≥50% toename van alkalisch fosfatase boven de laagste waarde

orgaanfunctie dus niet meteen doen verbeteren; door toxiciteit van de behandeling kan de orgaanfunctie zelfs tijdelijk verslechteren, wat zolang er wel een aantoonbare hematologische respons is moet worden geïnterpreteerd als een bijwerking van de behandeling. Zo nodig dienen chemotherapie en ondersteunende therapie te worden aangepast.

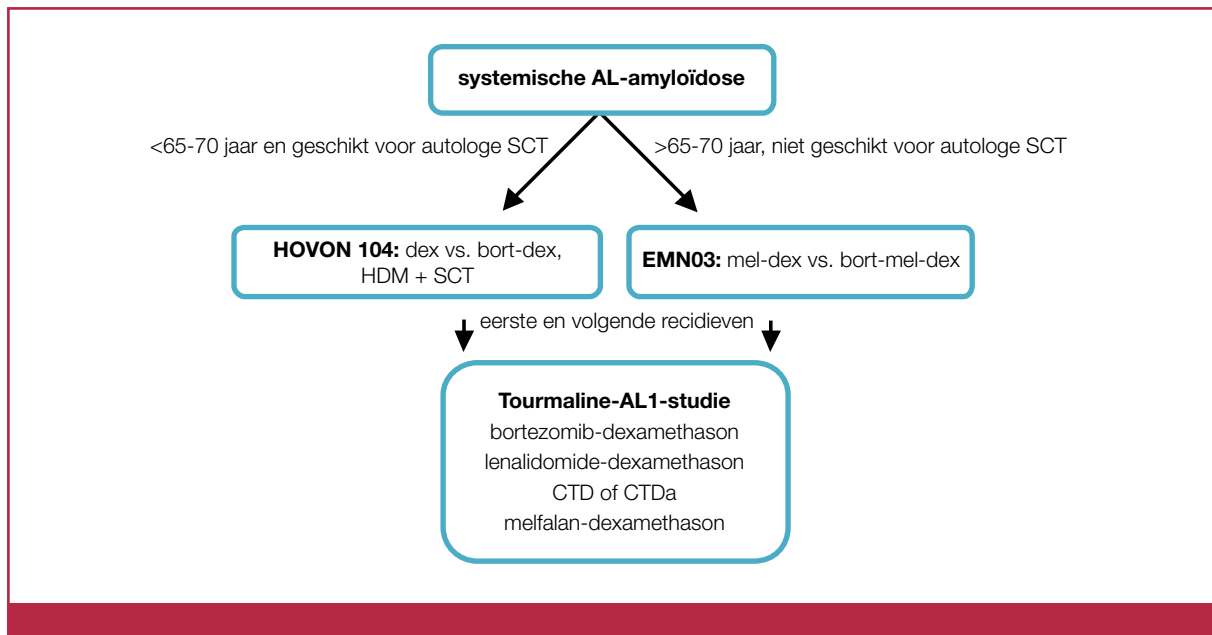
Een complete hematologische respons (CHR) is gedefinieerd als het normaliseren van de 'free light chain' (FLC)-ratio, de afwezigheid van bence-jones-eiwit in de 24-uursurine en minder dan 5% plasmacellen in het beenmerg (zie Tabel 5).<sup>17,18</sup> Verschillende studies hebben aangetoond dat het optreden van een CHR een sterke voorspeller is van overleving. Deze relatie is veel duidelijker dan bij het multipel myeloom (MM) en geldt voor zowel eerste- als tweedelijnsbehandelingen.<sup>19,20</sup> Gezien de diversiteit in klinische presentatie en weinig frequente en trage orgaanrespons die slechts voor 3 organen is gedefinieerd, worden daarom in veel studies alleen hematologische res-

ponsen en bijbehorende progressievrije overleving ('progression free survival'; PFS) en overleving ('overall survival'; OS) gemeld en niet de orgaanresponsen. Het streven is om minimaal een partiële hematologische respons (PR) te bereiken, maar bij voorkeur een CHR, omdat dit is geassocieerd met een betere prognose. Indien een patiënt na 3-4 kuren met chemotherapie geen PR heeft bereikt, moet daarom een andere therapielijn worden overwogen. Indien een dergelijke patiënt geschikt is voor een autologe stamceltransplantatie kan men er ook voor kiezen deze behandeling zo snel mogelijk uit te voeren.<sup>21</sup>

Orgaanrespons

Een orgaanrespons omvat de verbetering in functie of grootte van de aangedane organen en is alleen gedefinieerd voor de nieren, het hart en de lever (zie Tabel 6). Orgaanrespons kan worden verwacht bij patiënten met een hematologische respons en treedt op bij ongeveer 30% van de aangedane nieren, bij





**Figuur 2.** Algoritme voor behandeling. SCT=stamceltransplantatie, HDM=hoge dosis melfalan, CTD=cyclofosfamide/thalidomide/dexamethason.

20% indien het hart is betrokken en bij 60% in het geval van leverbetrokkenheid.<sup>22,23</sup> De oorzaak van de verbeterende orgaanfunctie is waarschijnlijk initieel door het elimineren van de toxische vrije lichte keten die directe schade geeft, en in een latere fase ook door vermindering van de amyloïdneerslagen, waarbij macrofagen mogelijk een rol spelen.<sup>5</sup> Van alle aangedane organen is vooral een cardiale respons belangrijk voor overleving. De cardiale respons kan worden gemeten met behulp van een transthoracale echo, maar zeer recentelijk ook met de serumtesten NT-pro-BNP en troponine. Deze testen maken een cardiale respons sneller zichtbaar dan met echo. Alleen gemeten met deze testen, dus zonder echo-evaluatie erbij, is een cardiale respons zichtbaar bij bijna 40% van de patiënten.<sup>24</sup> Omdat de NT-pro-BNP-serumwaarde afhankelijk is van de nierfunctie, is deze voor de interpretatie van de test belangrijk.<sup>25</sup> Tijdens therapie met vooral immuunmodulatoire middelen (IMID's), zoals lenalidomide en pomalidomide, kunnen de cardiale enzymen initieel paradoxaal stijgen. Het mechanisme van deze paradoxale stijging is niet bekend. Indien dit niet met (progressie van) hartfalen gepaard gaat en er tegelijkertijd een daling wordt gezien van de vrije lichte ketens kan de therapie veilig worden gecontinueerd.<sup>26</sup> Cardiale betrokkenheid in een latere fase van de ziekte kan ook op MRI typische beelden geven. MRI lijkt echter geen voordeel te

hebben ten opzichte van echo en wordt niet gebruikt in de officiële definities voor orgaanbetrokkenheid.<sup>27</sup>

### Eerstelijnsbehandeling

Melfalan-therapie is nog steeds de basis van de behandeling van AL-amyloïdose. Meerdere multicentrumstudies hebben de effectiviteit en veiligheid van melfalan - in combinatie met steroïden - aangetoond.<sup>2</sup> Met de komst van vele nieuwe effectieve middelen voor de behandeling van MM is er toenemende behoefte ontstaan aan fase III-studies voor AL-amyloïdose die de effectiviteit, veiligheid en betere overleving van nieuwe therapieschema's kunnen aantonen.

### Jongere en fitte patiënt, geschikt voor stamceltransplantatie

In Nederland is eerder de fase II HOVON 41-studie verricht die de effectiviteit en overleving van VAD (vincristine, doxorubicine en dexamethason) inductiechemotherapie gevolg door hoge dosis melfalan (HDM) en autologe stamceltransplantatie (SCT) onderzocht bij 69 patiënten, jong en fit genoeg voor SCT, en met een linkerventrieklejectiefraction van  $\geq 45\%$ .<sup>28</sup> De meest frequent betrokken organen waren de nieren (84%) en het hart (46%). Een groot deel van de patiënten (78%) bleek de VAD-chemotherapie te kunnen afronden, echter 12 patiënten (18%) zijn overleden voor de SCT kon worden uitgevoerd ten

gevolge van de behandeling (6 patiënten) of ten gevolge van progressie (6 patiënten). Behandeling met HDM gevolgd door autologe SCT kon worden uitgevoerd bij 67% van de patiënten met een mortaliteit van 4%. De vijfjaarsoverleving van de totale groep was 53% en voor de groep met alleen SCT 71%. De hematologische en orgaanresponsen zijn onvoldoende onderzocht om uitspraken over te kunnen doen. Vergelijkbare studies met inductietherapie gevolgd door autologe SCT tonen een hematologische respons bij 83% en CHR bij 57% van de patiënten.<sup>29</sup> Ook andere studies laten vergelijkbare uitkomsten zien met goede hematologische remissies (40-50% CHR), weinig recidieven en goede langetermijnoverleving van gemiddeld 60-80% na 3 jaar.<sup>30-32</sup> De enige fase III-studie die heeft onderzocht of HDM (140-200 mg/m<sup>2</sup> op dag 1) met SCT, zonder inductietherapie vooraf, beter is dan meerdere cycli met oraal melfalan in combinatie met dexamethason kon geen voordeel aantonen voor de groep met HDM en autologe SCT in zowel hematologische respons als overleving.<sup>33</sup> In deze studie onderging 26% van de patiënten van de SCT-groep echter uiteindelijk geen SCT en was de mortaliteit van de patiënten in de SCT-groep zeer hoog (24%). Er is veel kritiek gekomen op deze studie, omdat bijvoorbeeld patiënten werden geïncludeerd met een 'New York Heart Association' (NYHA) graad III en IV die normaal gesproken niet in aanmerking komen voor autologe SCT. Daarnaast werd de studie uitgevoerd in veel verschillende centra die weinig ervaring hadden met SCT bij amyloïdosepatiënten.

De werkgroep adviseert daarom HDM (totaal 200 mg/m<sup>2</sup> in 2 dagen) met autologe SCT, na inductie-(chemo)therapie, nog steeds als eerste keuze voor deze groep patiënten. Belangrijke parameters om te beoordelen of iemand fit genoeg is voor HDM met autologe SCT zijn: WHO PS 0 tot 2, NYHA-klasse I tot II, ejectionfractie  $\geq 45\%$  en afwezigheid van (orthostatische) hypotensie met systolische bloeddruk  $< 90$  mmHg.<sup>32</sup> Er is geen betrouwbare afkapwaarde van het NT-pro-BNP bekend die mede kan bepalen of iemand HDM met autologe SCT kan ondergaan. Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (klaring  $< 40$  ml/min) wordt de conditionering met melfalan verminderd tot 100 mg/m<sup>2</sup> op dag 1.

In HOVON-verband is een belangrijke nieuwe fase III-studie opgezet, de HOVON 104-studie (zie verder), waarbij voor de jonge en fitte patiënten de stan-

daardbehandeling HDM met autologe SCT is en er randomisatie plaatsvindt voor de daaraan voorafgaande inductiechemotherapie.

### Advies

Bij patiënten jonger dan 70 jaar die fit genoeg zijn voor intensieve therapie wordt geadviseerd om HDM met autologe SCT uit te voeren na inductietherapie. Bij voorkeur worden deze patiënten behandeld in de HOVON 104-studie. Buiten studieverband wordt geadviseerd om de standaardarm van de HOVON 104-studie toe te passen.

### Oudere en minder fitte patiënten, niet geschikt voor stamceltransplantatie

Het eerste therapieschema voor AL-amyloïdosepatiënten dat een overlevingsvoordeel aantoonde was melfalan gecombineerd met prednison.<sup>34,35</sup> De hematologische responskans was echter laag en werd ook pas laat bereikt, mediaan na 7 maanden. Het vervangen van prednison door dexamethason geeft een hematologische respons bij 67% van de patiënten en een mediane overleving van bijna 5 jaar.<sup>33,36</sup> In een studie met minder fitte patiënten, waarbij 60% van de patiënten NYHA-klasse III had en die werden behandeld met intraveneus melfalan en dexamethason, bleek de mediane OS echter slechts 18 maanden.<sup>37</sup> De sterfte trad vooral op in de eerste 3 maanden door cardiale oorzaken; patiënten die een CHR bereikten na 3 kuren hadden een goede overleving. Voor deze voornamelijk cardiaal slechte groep blijven de behandelingsmogelijkheden dus beperkt, met een hoog risico op vroege mortaliteit.

Thalidomide is vooral bij patiënten met recidief AL-amyloïdose gebruikt.<sup>38-41</sup> Eén studie beschrijft de resultaten van thalidomide als eerstelijnsbehandeling, in combinatie met dexamethason en cyclofosfamide, met goede resultaten: 50-70% hematologische respons met een gerapporteerde overleving van mediaan 41 maanden. De gebruikte dosering thalidomide was 100-200 mg per dag. Bijwerkingen bestonden vooral uit polyneuropathie, hartfalen en slaperigheid, en bij 25% van de patiënten waren er symptomatische bradycardiën. Het 'National Amyloidosis Center'

Therapieschema's				
Middel	Dosering	Route	Schema	Cyclus
melfalan dexamethason	0,22 mg/kg of 10 mg/m <sup>2</sup> 20-40 mg	p.o. p.o. p.o.	dag 1-4 dag 1-4 dag 1-4	28 dagen 9-12 cycli
dexamethason	40 mg	p.o.	dag 1-4, 9-12, 17-21	28 dagen 3-6 cycli
melfalan	100 mg/m <sup>2</sup> indien GFR <40 ml/min	i.v. i.v.	dag 1, 2 dag 1	conditionering voor autologe SCT
cyclofosfamide thalidomide dexamethason	500 mg 100 mg 40 mg	p.o. p.o. p.o.	dag 1, 8, 15 continu dag 1-4, 9-12	21 dagen tot stabiele ziekte
cyclofosfamide-a* thalidomide-a* dexamethason-a*	500 mg 50-100 mg 20 mg	p.o. p.o. p.o.	dag 1, 8, 15 continu dag 1-4, 15-18	28 dagen tot stabiele ziekte
lenalidomide dexamethason	15 mg 10-20 mg	p.o. p.o.	dag 1-21 dag 1-4, 15-18	28 dagen 12 cycli of tot progressie
bortezomib ± dexamethason	1,3 mg/m <sup>2</sup> 10-20 mg	s.c. (of i.v.) p.o.	dag 1, 4, 8, 11 dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	21 dagen 8 cycli
bortezomib ± dexamethason	1,6 mg/m <sup>2</sup> 10-20 mg	s.c. (of i.v.) p.o.	dag 1, 8, 15, 22 dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	35 dagen 8 cycli
cyclofosfamide bortezomib dexamethason	300-350 mg/m <sup>2</sup> 1,0 mg/m <sup>2</sup> 20 mg	p.o. s.c. (of i.v.) p.o.	dag 1, 8, 15 dag 1, 4, 8, 11 dag 1, 4, 8, 11	21 dagen 6-8 cycli

\* a= 'attenuated'.

(NAC) uit Londen stelt dat thalidomide goed toepasbaar is indien het wordt gebruikt in de lagere dosering van 100 mg per dag. Voor oudere patiënten of patiënten met NYHA-klasse >II en/of hartfalen kan een schema met nog lagere doseringen van 50 mg worden voorgeschreven. De combinatie met cyclofosfamide en dexamethason (CTD) is behalve effectief ook stamcelsparend; dit in tegenstelling tot de combinatie melfalan-dexamethason.<sup>2</sup> Of CTD een effectievere therapie is dan melfalan in combinatie met dexamethason is vanwege het ontbreken van gerandomiseerde studies niet bekend. Gezien de toxiciteit van thalidomide is het advies om dit middel niet in eerste lijn voor te schrijven.

Over lenalidomide in combinatie met dexamethason zijn 2 publicaties verschenen met voornamelijk patiënten met recidief ziekte (zie verder bij tweedelijns-

behandeling), maar meer recente fase II-studies hebben de activiteit onderzocht van tripelcombinaties van lenalidomide-dexamethason met respectievelijk melfalan of cyclofosfamide bij de-novo-patiënten.<sup>42-46</sup> Gemelde hematologische responspercentages waren 55-75%, mediaan konden 7 cycli worden gegeven. De gerapporteerde tweejaarsoverleving is tussen 30-55% voor PFS en 40-80% voor OS. De tripelcombinaties kennen over het algemeen meer toxiciteit in deze fragiele patiëntengroep en worden daarom niet in eerste lijn geadviseerd totdat fase III-studies een voordeel laten zien.

Er zijn geen prospectieve studies gepubliceerd met bortezomib als eerstelijns therapie. Voor patiënten die niet in aanmerking komen voor deelname aan de HOVON 104-studie is een Europese studie (EMN-03) gestart die in Nederland is geopend in het Erasmus

MC. De studie 'A randomized open-label multicenter phase III trial of Melphalan and Dexamethasone (MDex) versus Bortezomib, Melphalan and Dexamethasone (BMDex) for untreated patients with systemic light-chain (AL) amyloidosis' onderzoekt de toevoeging van bortezomib aan melfalan-dexamethason in de eerstelijnsbehandeling.

Voor jonge patiënten, niet fit genoeg voor autologe SCT bij diagnose, die echter mogelijk in de toekomst wel in aanmerking zouden kunnen komen voor HDM en autologe SCT in geval van orgaanrespons en/of verbetering in WHO- of NYHA-gradering, is het belangrijk om stamceltoxische therapie in de eerste lijn te vermijden of eventueel eerder een stamcelafereze te doen indien deze wel mogelijk wordt geacht.<sup>2</sup>

#### Advies

Voor patiënten die niet fit genoeg zijn voor HDM met autologe SCT is het advies om patiënten te includeren in de EMN-03-studie. Indien dit niet mogelijk is, is het advies om te behandelen volgens de standaardgroep van deze studie: melfalan-dexamethason.

#### Tweedelijnsbehandeling en verder

Bij AL-amyloïdose wordt tweedelijns therapie gestart na onvoldoende hematologische respons op eerstelijns therapie (minder dan PR na 4 kuren), maar meestal bij hematologische progressie na een initieel goede respons, al dan niet gecombineerd met toename van de orgaanfunctie. Er zijn geen gerandomiseerde fase III-studies die aantonen welke therapie het meest effectief is als tweede lijn. Patiënten met een recidief AL-amyloïdose reageren over het algemeen goed op therapie en hebben minder hoge kans op therapiegerelateerde sterfte dan bij diagnose. In het tweede kwartaal van 2013 zal een aantal Nederlandse ziekenhuizen de fase III Tourmaline-AL1-studie openen waar patiënten randomiseren voor behandeling met de orale proteasoomremmer MLN 9708 (ixazomib) met dexamethason versus 'investigators choice'. Deze internationale studie is de eerste fase III-studie bij recidief AL-amyloïdosepatiënten. Buiten studieverband kan herhalen van een eerder effectieve eerstelijns therapie zoals melfalan worden uitgevoerd. Bij een klein aantal prospectieve studies is aangetoond dat

zowel bortezomib (monotherapie of in combinatie met dexamethason) als lenalidomide (in combinatie met dexamethason) effectieve middelen zijn. Proteasoomremmers lijken zeer effectieve middelen voor de behandeling van AL-amyloïdose. Deze middelen remmen het 26S-proteasoom, hetgeen niet alleen resulteert in vermindering van NFκB-activiteit, maar ook leidt tot vermindering van de afbraak van wijd verspreid voorkomende eiwitten in de cel. Plasmacellen hebben een groot Golgi-apparaat dat verantwoordelijk is voor de synthese en secretie van duizenden immuunglobulinen per seconde. Bij een ophoping van 'verkeerde' eiwitten, zoals de vrije lichte ketens bij AL-amyloïdose, wordt eerst de 'unfolded protein response' (UPR) geactiveerd om de schade via verschillende mechanismen te herstellen. Indien het UPR wordt overvraagd zal het echter apoptose induceren. Proteasoomremming geeft door vermindering van de afbraak van deze toxische vrije lichte ketens sneller een UPR, die leidt tot apoptose van de tumorcellen.<sup>47</sup> De eerste 2 retrospectieve studies met bortezomib die later werden uitgebreid met een ander retrospectief cohort zijn samengevat in een publicatie in 2010, waarbij een hematologische respons (PR of beter) werd gezien bij 71% van de patiënten.<sup>48-50</sup> Mediaan konden 4 cycli worden gegeven en de bijwerkingen bestonden voornamelijk uit polyneuropathie, orthostatische hypotensie, oedemen en gastro-intestinale klachten. In een prospectieve fase I/II-studie met monotherapie bortezomib bij 70 recidiefpatiënten bleken zowel de één- als tweemaal wekelijkse doseringen van bortezomib mogelijk te zijn.<sup>51</sup> De hematologische respons was 68% in groepen met hogere dosis en de tijd tot eerste respons in het tweemaal-per-weekschema mediaan 3 weken. Wel waren frequent dosisreducties nodig en het mediane aantal cycli dat werd gegeven was 8. De meest frequent voorkomende bijwerkingen waren, behalve de al eerder genoemde klachten, ook anemie en trombocytopenie, hoesten, duizeligheid en huidafwijkingen. De eenmaal-per-weekdoserings van 1,6 mg/m<sup>2</sup> op dag 1, 8, 15 en 22 in een 35-daags schema is even effectief als het tweemaal-per-weekschema en gaf minder bijwerkingen. Subcutane toediening geeft bij patiënten met MM minder bijwerkingen en kan ook bij amyloïdosepatiënten worden gegeven.<sup>52</sup> In 2 kleinere retrospectieve series bij respectievelijk 17 en 43 patiënten werd bortezomib gecombineerd met cyclofosfamide en dexamethason bij zowel eer-

stelijns- als recidiefbehandeling. Er werden zeer goede hematologische responsen tot 80-90% gemeld en 41% CHR.<sup>53,54</sup> De studies hebben echter een korte follow-up, zijn retrospectief en de gemelde tweejaars-PFS is slechts rond 50%. In een andere kleine pilotstudie met 10 patiënten werd onderzocht of de toevoeging van bortezomib in 4 giften rondom de direct uitgevoerde autologe SCT mogelijk was; hiermee werd bij 80% van de patiënten een hematologische respons gemeld die bij 6 van de 8 patiënten compleet was.<sup>55</sup> Een duidelijk voordeel van bortezomib is dat dit ook aan patiënten met nierfunctiestoornissen kan worden gegeven. Bij leverenzymstoornissen dient de startdosering te worden aangepast volgens de recente productinformatie. Bij polyneuropathieklachten wordt geadviseerd bortezomib eenmaal per week te doseren en geen bortezomib te starten bij CTC-AE graad 3 sensorische neuropathie of vanaf graad 2 met pijn.

Twee prospectieve fase II-studies met lenalidomide laten zien dat de combinatie met dexamethason effectief is met hematologische responskansen variërend tussen 45-65%.<sup>42,46</sup> De studies geven geen PFS- of OS-gegevens. Monotherapie lenalidomide is onvoldoende werkzaam. De startdosering van lenalidomide is 15 mg (en niet 25 mg) in verband met de bijwerkingen. De toxiciteit is vergelijkbaar met het beeld dat wordt gezien bij MM-patiënten: beenmergremming, moeheid, veneuze trombo-embolie, huiduitslag en oedeem. Pomalidomide met dexamethason is ook effectief bij recidief AL-amyloïdose met 48% hematologische responsen, een tijd tot respons van bijna 2 maanden en mediane OS en PFS van respectievelijk 28 en 14 maanden.<sup>56</sup>

### Advies

Voor refractaire en recidiefpatiënten met AL-amyloïdose wordt inclusie in de fase III Tourmaline-ALL-studie geadviseerd. Buiten studieverband kunnen patiënten met zowel bortezomib-dexamethason als met lenalidomide-dexamethason worden behandeld. Er zijn tot op heden geen vergelijkende studies uitgevoerd en de werkgroep meent op basis van de beschikbare fase II-gegevens dat er een voorkeur is voor bortezomib. Ook kan melfalan-dexamethason in de tweede lijn worden herhaald indien dit eerder effectief was.

### Allogene stamceltransplantatie

Er zijn zeer weinig gegevens over allogene stamceltransplantatie bij deze patiëntengroep. Net als bij MM zijn de myeloablatieve schema's niet geschikt in verband met de hoge transplantatiegerelateerde mortaliteit. Over non-myeloablatieve schema's zijn alleen case reports gepubliceerd. Het advies is om zeer terughoudend te zijn.

### Ondersteunende behandelingen

Kenmerkend voor AL-amyloïdose is de verminderde werking van een of meerdere organen zoals de nieren, het hart, het perifere en autonome zenuwstelsel en/of de darmen, waardoor naast chemotherapie goede ondersteunende therapie zeer belangrijk is.

Het nefrotisch syndroom wordt standaard behandeld met lisdiuretica, kortwerkende ACE-remmers en met statines indien hypercholesterolemie is vastgesteld. Antistolling wordt niet geadviseerd gezien het bloedingrisico en omdat niervenetrombose in de praktijk zelden wordt gezien. Dialyse is zeker mogelijk bij eindstadium nierfalen. In Nederland komen patiënten incidenteel in aanmerking voor niertransplantatie, in het bijzonder die patiënten met mono-orgaanfalen en een langdurige CHR na therapie.<sup>57</sup>

Ook bij klinisch hartfalen zijn lisdiuretica, al dan niet aangevuld met spironolacton, vaak nodig en effectief.<sup>58</sup> ACE-remmers kunnen hypotensie geven en Ca-antagonisten, digitalis en bètablokkers worden afgeraden vanwege het slecht voorspelbare effect op geleiding, prikkelbaarheid en contractiekracht. De meest voorkomende ritmestoornissen zijn atriumfibrilleren en atriumflutter, maar ook ventriculaire ritmestoornissen komen voor. Amiodarone lijkt redelijk te worden getolereerd bij patiënten met ritmestoornissen. In individuele gevallen kan een pacemaker of een ICD worden overwogen.<sup>59</sup> Bij persistent atriefibrilleren is er een indicatie voor antistolling. Orthostatische hypotensie komt veelvuldig voor door autonome neuropathie en kan worden verergerd door de behandeling van hartfalen en het nefrotisch syndroom met diuretica en ACE-remming. Symptomen kunnen worden bestreden met drukkousen, fludrocortison of midodrine. Behandeling met midodrine lijkt het meest effectief. De startdosering is 2,5 mg 3 keer per dag, op te hogen tot maximaal 10 mg 3 keer per dag.

Bloedingen komen frequent voor, voornamelijk door vasculopathie door gegeneraliseerde amyloïdafzetting

### Aanwijzingen voor de praktijk

1. Tijdige diagnose van AL-amyloïdose is zeer belangrijk om effectieve behandeling mogelijk te maken en daarmee de prognose van patiënten te verbeteren.
2. Behandeling met hoge dosis melfalan gevolgd door autologe stamceltransplantatie, na inductie-therapie, is voor fitte patiënten de standaardbehandeling en kan langdurige remissies induceren.
3. Op dit moment worden de effectiviteit en veiligheid van de proteasoomremmers bortezomib en MLN9708 in 3 verschillende fase III-studies in Nederland onderzocht en het wordt sterk aangeraden zowel nieuwe als recidiefpatiënten hiervoor te verwijzen.

in de bloedvaten. Ook kunnen er stollingsstoornissen optreden waarvan factor X-deficiëntie de meest voorkomende is. Hiervoor is geen effectieve therapie bekend.

Darmklachten zijn vaak moeilijk te behandelen en kunnen optreden bij autonome neuropathie en bij amyloïdafzetting in de darmwand zelf. De klachten zijn meestal diarree, bloedingen, malabsorptie en motiliteitsstoornissen met pseudo-obstructieklachten. Ernstige diarree kan worden behandeld met imodium en octreotide. Ook kan bacteriële overgroei de oorzaak van de diarree zijn waarvoor een behandeling met antibiotica kan worden geprobeerd. Incidenteel is parenterale voeding nodig.

Bij chemotherapie met hoge dosis corticosteroiden wordt geadviseerd om antibioticaprofylaxe te geven. In de HOVON 104-studie is gekozen voor ciproxin tweemaal daags 500 mg in verband met mogelijke nefrotoxiciteit van co-trimoxazol, maar als er geen nierfunctiestoornis is, kan dit buiten studieverband wel worden gegeven. Bij hoge dosis corticosteroiden wordt ook fluconazol-profylaxe en pantoprazol geadviseerd. Herpeszosterprofylaxe met valaciclovir is tot en met 3 weken na het staken van bortezomib geadviseerd. Tromboseprofylaxe bij thalidomide of lenalidomide moet zeker worden overwogen, echter daarbij het bloedingsrisico van de individuele patiënt meewegend.

#### HOVON 104-studie

Van alle nieuwe geneesmiddelen die er zijn voor de behandeling van AL-amyloïdose lijkt bortezomib effectief genoeg om verder te onderzoeken in een fase III-studie. In HOVON-verband is daarom in samenwerking met het Duitse Amyloïdose Centrum in

Heidelberg een fase III-studie opgezet waarbij wordt onderzocht of bortezomib met dexamethason als inductietherapie voorafgaand aan HDM en autologe SCT een verbetering geeft in het hematologische responspercentage van 50% naar 80% na autologe SCT, ten opzichte van inductietherapie met hoge dosis dexamethason en HDM en autologe SCT.<sup>60</sup> Een prospectieve fase III-studie is de enige manier om een vermeend voordeel daadwerkelijk aan te tonen bij deze patiëntengroep. De HOVON 104-studie randomiseert 1:2 ten gunste van bortezomib, dat in de studie subcutaan wordt toegediend. De studie is in maart 2012 gestart voor een periode van 4 jaar. Het is een internationale studie met deelnemende centra in Nederland, België en Duitsland. Het protocol is via de HOVON-website in te zien.

#### Conclusie

Bij de behandeling van AL-amyloïdose is sprake van maatwerk, omdat de presentatie van de patiënten zeer divers kan zijn en de patiëntengroep meer en soms ook andere toxiciteit ervaart dan MM-patiënten bij gebruik van dezelfde middelen. Bij de meeste gepubliceerde studies gaat het om fase II- of retrospectieve gegevens, waardoor zelfs de meer ervaren artsen in vertwijfeling kunnen zijn over het beste beleid.<sup>16</sup> Het is daarom belangrijk patiënten zo veel mogelijk in studieverband te behandelen.

#### Referenties

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583-96.
2. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011;29:1924-33.

3. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2012;19:167-70.
4. Schonland SO, Hegenbart U, Bochtler T, et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood* 2012;119:488-93.
5. Bodin K, Ellmerich S, Kahan MC, et al. Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. *Nature* 2010;468:93-7.
6. Linke RP. On typing amyloidosis using immunohistochemistry. Detailed illustrations, review and a note on mass spectrometry. *Prog Histochem Cytochem* 2012;47:61-132.
7. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009;114:4957-9.
8. Leung N, Nasr SH, Sethi S. How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. *Blood* 2012;120:3206-13.
9. Deshmukh M, Elderfield K, Rahemtulla A, et al. Immunophenotype of neoplastic plasma cells in AL amyloidosis. *J Clin Pathol* 2009;62:724-30.
10. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006;108:2520-30.
11. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;354:1362-9.
12. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002;346:1786-91.
13. Comenzo RL, Zhou P, Fleisher M, et al. Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL (Ig light-chain) amyloidosis: patients can have both monoclonal gammopathies and hereditary amyloid proteins. *Blood* 2006;107:3489-91.
14. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22:3751-7.
15. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, 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;30:4541-9.
16. Gertz MA. I don't know how to treat amyloidosis. *Blood* 2010;116:507-8.
17. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005;79:319-28.
18. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, 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;30:4541-9.
19. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 2003;122:78-84.
20. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Effect of hematologic response on outcome of patients undergoing transplantation for primary amyloidosis: importance of achieving a complete response. *Haematologica* 2007;92:1415-8.
21. Wechalekar AD, Hawkins PN, Gillmore JD. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2008;140:365-77.
22. Pinney JH, Lachmann HJ, Bansil L, et al. Outcome in renal AL amyloidosis after chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29:674-81.
23. Girnius S, Seldin DC, Skinner M, et al. Hepatic response after high-dose melphalan and stem cell transplantation in patients with AL amyloidosis associated liver disease. *Haematologica* 2009;94:1029-32.
24. Palladini G, Barassi A, Klersy C, 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;116:3426-30.
25. Palladini G, Foil A, Milani P, et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol* 2012;87:465-71.
26. Dispenzieri A, Dingli D, Kumar SK, 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;85:757-9.
27. Kapoor P, Thenappan T, Singh E, et al. Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management. *Am J Med* 2011;124:1006-15.
28. Lokhorst HM, Hazenberg BP, Croockewit A. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2008;358:92-93.
29. Schonland S, Bochtler T, Perz JB, et al. Results of two consecutive phase II trials of patients with systemic AL amyloidosis treated with high-dose melphalan after induction and mobilisation chemotherapy [abstract]. *Amyloid* 2010;17:80-1.
30. Cibeira MT, Sanchorawala V, Seldin DC, 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;118:4346-52.
31. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004;103:3960-3.
32. Schonland SO, Dreger P, De Witte T, Hegenbart U. Current status of hematopoietic cell transplantation in the treatment of systemic amyloid light-chain amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:895-905.
33. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;357:1083-93.
34. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997;336:1202-7.
35. Skinner M, Anderson J, Simms R, et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only. *Am J Med* 1996;100:290-8.
36. Palladini G, Perfetti V, Obici L, 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;103:2936-8.
37. Dietrich S, Schonland SO, Benner A, et al. Treatment with intravenous melphalan and dexamethasone is not able to overcome the poor prognosis of patients with newly diagnosed systemic light chain amyloidosis and severe cardiac involvement. *Blood* 2010;116:522-8.

38. Dispenzieri A, Lacy MQ, Rajkumar SV, et al. Poor tolerance to high doses of thalidomide in patients with primary systemic amyloidosis. *Amyloid* 2003;10:257-61.
39. Seldin DC, Choufani EB, Dember LM, et al. Tolerability and efficacy of thalidomide for the treatment of patients with light chain-associated (AL) amyloidosis. *Clin Lymphoma* 2003;3:241-6.
40. Palladini G, Perfetti V, Perlini S, et al. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood* 2005;105:2949-51.
41. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007;109:457-64.
42. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007;109:465-70.
43. Moreau P, Jaccard A, Benboubker L, et al. Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase 1/2 dose-escalation study. *Blood* 2010; 116:4777-82.
44. Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. *Blood* 2012;119:4860-7.
45. Kastritis E, Terpos E, Roussou M, et al. A phase 1/2 study of lenalidomide with low-dose oral cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (RdC) in AL amyloidosis. *Blood* 2012;119:5384-90.
46. Santhorawala V, Wright DG, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* 2007;109:492-6.
47. Sitia R, Palladini G, Merlini G. Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis: targeted therapy? *Haematologica* 2007;92:1302-7.
48. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2007;92:1351-8.
49. Wechalekar AD, Lachmann HJ, Offer M, et al. Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. *Haematologica* 2008;93:295-8.
50. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol* 2010;28:1031-7.
51. Reece DE, Hegenbart U, Santhorawala V, et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. *Blood* 2011;118:865-73.
52. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12:431-40.
53. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012;119:4391-4.
54. Verner CP, Lane T, Foard D, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 2012;119:4387-90.
55. Santhorawala V, Quillen K, Sloan JM, et al. Bortezomib and high-dose melphalan conditioning for stem cell transplantation for AL amyloidosis: a pilot study. *Haematologica* 2011;96:1890-2.
56. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood* 2012;119:5397-5404.
57. Herrmann SM, Gertz MA, Stegall MD, et al. Long-term outcomes of patients with light chain amyloidosis (AL) after renal transplantation with or without stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2032-6.
58. Meier-Ewert HK, Santhorawala V, Berk JL, et al. Cardiac amyloidosis: evolving approach to diagnosis and management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2011;13:528-42.
59. Van Galen KP, Van Dijk J, Regelink JC, et al. Implantable defibrillators in cardiac amyloidosis. *Int J Cardiol* 2013;165:371-3.
60. Minnema MC, Hazenberg BP. HOVON 104: een multicentrum, gerandomiseerde fase III-studie met bortezomib en dexamethason vergeleken met dexamethason alleen als inductietherapie gevolgd door hoge dosis melphalan en autologe stamceltransplantatie bij patiënten met de novo lichte keten amyloidose. *Ned Tijdschr Hematol* 2011;8:355-9.

*Ontvangen 14 februari 2013, geaccepteerd 23 april 2013.*